

## USO DE PARTÍCULAS SEMELHANTES A VÍRUS PARA A ENTREGA DE RNAs: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RAFAEL ANDRADE PIRES<sup>1</sup>; PEDRO LOPES REISSER<sup>2</sup>; GUSTAVO HENRIQUE CAMOZATTO<sup>3</sup>; VANESSA GALLI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – zeucleio@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – reisser.pedro@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – gustavocamozatto@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – vane.galli@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Diferentes tipos de materiais genéticos, como microRNAs (miRNAs), RNAs pequenos de interferência (siRNAs) e RNAs fita-dupla (dsRNAs) são capazes de desencadear o processo de RNA de interferência (RNAi) (WATSON; 2014). Esse processo tem a habilidade de regular a expressão gênica e pode ser aplicado em diversos campos de estudo, como por exemplo vacinologia, oncologia e combate de doenças (NOORAEI et al., 2021). Outra possível aplicação é o combate de patógenos, pragas e parasitas na área de produção vegetal.

Porém, esses materiais genéticos se degradam frente a uma variedade de condições adversas. Calor, raios UV, mudanças de pH e ação de nucleases provindas de microorganismos, chuva e irrigação são alguns exemplos de condições adversas (HOANG et al., 2022).

É necessária então a criação de métodos para a proteção desses materiais genéticos para sua aplicação em campo. Uma possibilidade é a encapsulação por partículas semelhantes a vírus (VLPs) – as quais se tratam de capsídeos virais sem sua carga genética, ou seja, não são virulentos ou infecciosos (WIJESUNDARA et al., 2022). VLPs são capazes de auto desmontagem e remontagem através da alteração de fatores como o pH, temperatura e concentrações de íons. Espera-se que a proteção dos materiais genéticos pelo uso de VLPs aumente a estabilidade e permanência dos mesmos quando aplicados em condições de campo (HOANG et al., 2022).

Neste trabalho, apresentamos uma revisão sistemática sobre o uso de VLPs para a encapsulação de dsRNA, siRNA e miRNA, e suas aplicações em diversos campos de estudos. Além disso, sugerimos quais VLPs são mais promissoras para a entrega de ácidos nucleicos para uso em futuros trabalhos, principalmente na área de combate a pestes na produção vegetal.

### 2. METODOLOGIA

Para descobrir quais VLPs são mais utilizadas para a entrega de siRNA, dsRNA e miRNA, foi feita uma revisão sistemática da literatura nos bancos de dados PubMed, Web of Science e Scopus. Para as buscas, palavras-chaves foram divididas em três categorias, e foram realizadas buscas com todas as permutações, cada uma incluindo uma palavra-chave da categoria 1, uma da categoria 2, e uma da categoria 3 (quadro 1). No total, foram 12 permutações. Todas as buscas foram realizadas somente em inglês, usando a palavra AND entre cada palavra-chave.

Quadro 1 – Palavras-chave Usadas Para as Buscas.

Bancos de dados	Categoria	Palavras-chave
NCBI (PubMed), Web of Science, Scopus	#1	“VLP”, “VNP”
	#2	“microRNA”, “siRNA”, dsRNA”
	#3	“Plant”, “Delivery”

Os critérios para a seleção de artigos foram: (1) uso de VLPs, (2) para encapsulamento de dsRNA, siRNA ou miRNA, e (3) artigo de pesquisa. Após todos os títulos e abstracts dos resultados foram lidos, aqueles os quais não se enquadraram no assunto da busca foram removidos. Duplicatas também foram removidas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados um total de 178 artigos nos três bancos de dados. Dentre estes, 159 não se enquadram nos critérios de busca, ou eram duplicatas. 18 artigos foram selecionados. Além disso, 3 artigos foram manualmente adicionados aos selecionados, pois se enquadraram nos critérios de seleção porém não apareceram como resultados nos bancos de dados – totalizando então, 21 artigos selecionados (tabela 1).

Tabela 1 – Resultados dos bancos de dados que se enquadram nos critérios de inclusão

Palavras-chave	NCBI(PubMed)	Web of Science	Scopus
VNP AND microRNA AND Plant	0	0	0
VNP AND microRNA AND Delivery	0	0	0
VNP AND siRNA AND Plant	0	0	0
VNP AND siRNA AND Delivery	0	0	0
VNP AND dsRNA AND Plant	0	0	0
VNP AND dsRNA AND Delivery	0	0	0
VLP AND microRNA AND Plant	1	0	0
VLP AND microRNA AND Delivery	3	2	0
VLP AND siRNA AND Plant	1	0	0
VLP AND siRNA AND Delivery	5	0	1
VLP AND dsRNA AND Plant	1	0	0
VLP AND dsRNA AND Delivery	1	4	0

Vimos que VLPs vem sendo usadas para a encapsulação e entrega de materiais genéticos desde o início da década de 2010, principalmente nas áreas de vacinologia, (ROLDÃO et al., 2010), oncologia (NOORAEI et al., 2021) e combate de doenças em aquicultura de camarões (RAMOS-CARREÑO et al., 2021; WUTHISATHID et al., 2021; JARIYAPONG et al., 2015; WEERACHATYANUKUL; CHOTWIWATTHANAKUN; JARIYAPONG, 2021; WORAWITTAYATADA et al., 2022). Porém, VLPs não vem sendo muito utilizadas na área de produção vegetal. Com sua capacidade de auto montar e desmontar e sua proteção oferecida ao

material genético que englobam, VLPs são aptas a serem usadas para a entrega de materiais genéticos em plantas.

De acordo com as buscas nos bancos de dados, diversos vírus de origem animal, vegetal e bacteriófagos são utilizados como VLPs. Entre eles, podemos citar o bacteriófago MS2 (*Emesvirus zinderi*) e o vírus de origem vegetal CCMV (*cowpea chlorotic mottle vírus*) como promissores para a entrega de ácidos nucleicos.

O MS2 possui capsídeo altamente estável e resistente, e já vem sendo usado desde meados de 2010, para vacinas e entrega de drogas (WIJESUNDARA et al., 2022). Nos capsídeos de MS2, também podem ser fusionados peptídeos em sua superfície, com o intuito de auxiliar no direcionamento a células específicas (ASHLEY et al., 2011).

O CCMV pode ser desmontado e remontado através da alteração do pH e das concentrações iônicas, e possui alto dinamismo em sua estrutura – o tornando viável para modificações estruturais pós-expressão (WIJESUNDARA et al., 2022).

#### 4. CONCLUSÕES

Podemos concluir que há diversos VLPs que podem ser utilizadas na área vegetal – entre elas, podemos especificar o bacteriófago MS2 e o vírus de origem vegetal CCMV, os quais possuem características ideais para o uso com VLPs. Também podemos notar que o uso de VLPs na área vegetal apresenta grande promessa, porém mais estudos sobre suas possíveis toxicidades, efeitos colaterais e efetividades devem ser realizados.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HOANG, B. T. L. et al. RNAi as a Foliar Spray: Efficiency and Challenges to Field Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, p. 6639, 14 jun. 2022.

JARIYAPONG, P. et al. Enhancement of shrimp immunity against white spot syndrome virus by *Macrobrachium rosenbergii* nodavirus-like particle encapsulated VP28 double-stranded RNA. **Aquaculture**, v. 446, p. 325–332, set. 2015.

NOORAEI, S. et al. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 59, 25 fev. 2021.

RAMOS-CARREÑO, S. et al. Antiviral therapy in shrimp through plant virus VLP containing VP28 dsRNA against WSSV. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 17, p. 1360–1373, 1 jun. 2021.

ROLDÃO, A. et al. Virus-like particles in vaccine development. **Expert Review of Vaccines**, v. 9, n. 10, p. 1149–1176, out. 2010.

WATSON, J. D. (ED.). **Molecular biology of the gene**. Seventh edition ed. Boston: Pearson, 2014.

WEERACHATYANUKUL, W.; CHOTWIWATTHANAKUN, C.; JARIYAPONG, P. Dual VP28 and VP37 dsRNA encapsulation in IHNV virus-like particles enhances

shrimp protection against white spot syndrome virus. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 113, p. 89–95, jun. 2021.

WIJESUNDARA, Y. H. et al. Rip it, stitch it, click it: A Chemist's guide to VLP manipulation. **Virology**, v. 577, p. 105–123, dez. 2022.

ASHLEY, C. E. et al. Cell-Specific Delivery of Diverse Cargos by Bacteriophage MS2 Virus-like Particles. **ACS Nano**, v. 5, n. 7, p. 5729–5745, 26 jul. 2011.

WORAWITTAYATADA, J. et al. Simultaneous Production of a Virus-Like Particle Linked to dsRNA to Enhance dsRNA Delivery for Yellow Head Virus Inhibition. **Viruses**, v. 14, n. 12, p. 2594, 22 nov. 2022.

WUTHISATHID, K. et al. Co-expression of double-stranded RNA and viral capsid protein in the novel engineered Escherichia coli DualX-B15(DE3) strain. **BMC Microbiology**, v. 21, n. 1, p. 88, dez. 2021.