

# Avaliação da indução tumoral causada pela injeção hidrodinâmica neonatal de vetores nanotecnológicos lipídicos do sistema CRISPR/Cas9 em camundongos

Ana Beatriz TITTONI da Silveira, Guilherme BALDO.

Departamento de Fisiologia -UFRGS, Faculdade de Farmácia -UFRGS, Hospital de Clínicas de Porto Alegre- HCPA.

## Introdução

A mucopolissacaridose I (MPS I) é uma doença causada por mutações no gene da alfa-L-iduronidase (IDUA) que causa acúmulo intracelular de dermatan e heparan sulfato, tendo consequências multissistêmicas e morte dos pacientes no início da vida. O sistema CRISPR/Cas9 se apresenta como possível tratamento para MPS I, pois permite a correção de mutações ao clivar o DNA um ponto específico do genoma. Esse sistema já foi usado pelo nosso grupo em camundongos MPS I e restabeleceu a expressão de IDUA de forma estável por 6 meses. Todavia, aspectos de segurança a longo prazo deste tratamento são incertos, podendo causar eventos de mutagênese insercional

## Objetivos

Este trabalho objetiva avaliar se a injeção do sistema CRISPR/Cas9 complexados em formulações nanotecnológicas aumenta a frequência de tumores em camundongos.

## Materiais e Métodos

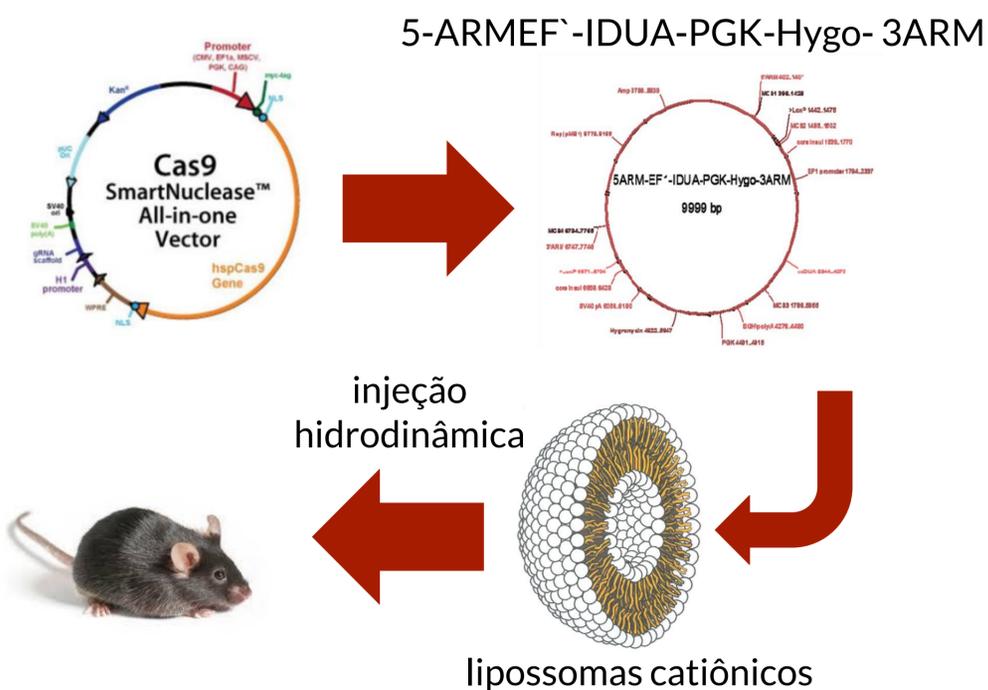


Figura 1: Vetores. Os vetores plasmidiais mostrados acima foram complexados num lipossoma para injeção em animais neonatos

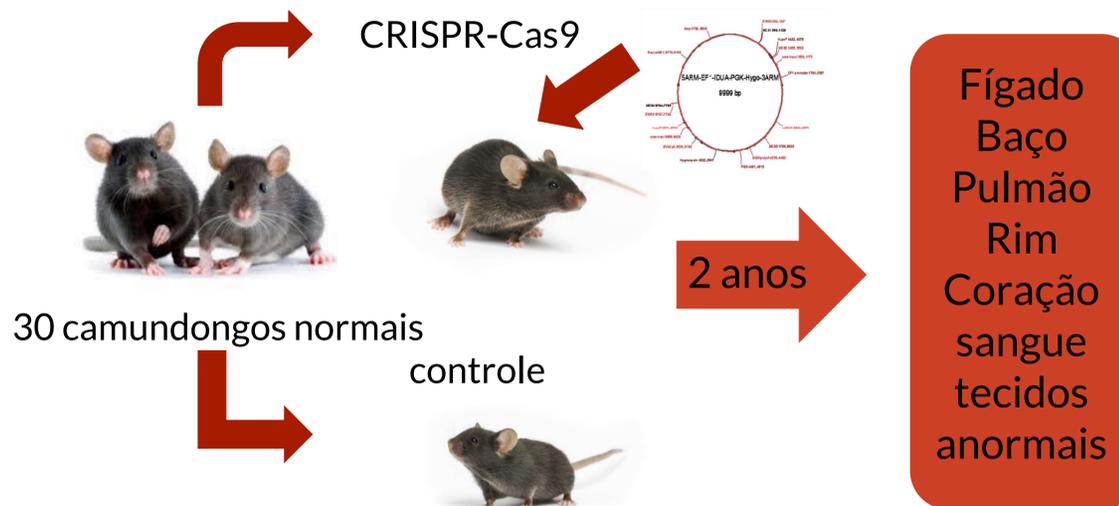


Figura 2: Desenho experimental. Os vetores plasmidiais mostrados na figura 1 foram injetados em camundongos neonatos normais (com vetores). Os animais foram acompanhados até 2 anos de vida e comparados a animais não-tratados (controle), quando órgãos foram retirados.

## Resultados e Discussão

- Não houve diferença na sobrevivência e peso dos animais tratados comparados aos animais não-tratados.

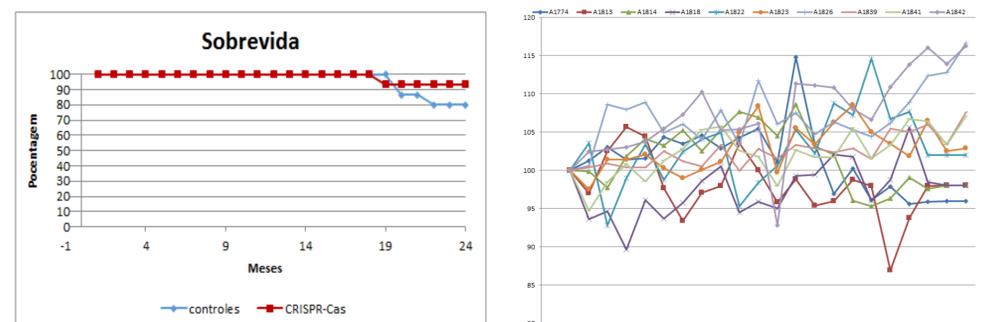


Figura 3: Esquerda: Curva de sobrevivência. Direita: variação no peso de cada animal tratado.

- A presença de tumores em fígado, baço, pulmão, rim e coração foi muito rara e não foi diferente entre os 2 grupos ( $p > 0,05$ ).

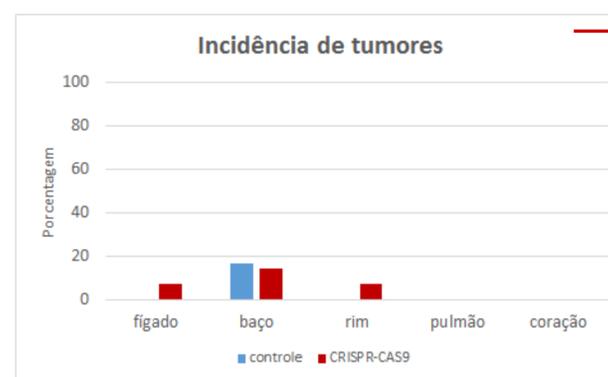


Figura 4: Frequência de tumores sólidos nos animais ao final dos 2 anos.

Além destes, no grupo controle, foi encontrado um Angiossarcoma com possível metástase na pata em um dos animais e um Tumor epitelial.

## Conclusão

Não foi observado um aumento na frequência de tumores em animais tratados com o sistema CRISPR-Cas9, o que evidencia um baixo potencial de mutagênese insercional do sistema, sugerindo segurança do mesmo.