



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



RNA DE INTERFERÊNCIA COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Fernando Malachias de Andrade Bergamo¹, Gustavo Bueno Kincheski², Rafael Shinji Akiyama Kitamura, Débora Marioto



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p5-18>

Artigo recebido em 2 de Janeiro e publicado em 2 de Fevereiro de 2026

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

Introdução: A descoberta da RNAi revelou um mecanismo natural de silenciamento gênico onde moléculas de RNA degradam o RNA mensageiro alvo. Isso quebrou o dogma do RNA como mero intermediário e abriu uma nova fronteira terapêutica. **Objetivos:** Analisar os mecanismos moleculares da RNAi, a evolução das tecnologias de entrega e o atual estágio de suas aplicações clínicas. **Metodologia:** Revisão narrativa focada na via canônica (Dicer/RISC), na comparação entre vetores virais e não virais (LNPs e GalNAc) e no histórico de aprovações regulatórias. **Conclusão:** A tecnologia é um sucesso clínico validado por fármacos como o Patisiran, permitindo tratar doenças antes incuráveis. O desafio atual é expandir a entrega para além do fígado e integrar a técnica a novas ferramentas como o CRISPR.

Palavras-chave: RNA interferente; Silenciamento gênico; Nanopartículas lipídicas; Biofarmacologia translocacional.

RNA INTERFERENCE AS A THERAPEUTIC STRATEGY

ABSTRACT

Introduction: The discovery of RNAi revealed a natural gene-silencing mechanism where RNA molecules degrade target messenger RNA. This shattered the dogma of RNA as a mere intermediary and opened a new therapeutic frontier. **Objectives:** To analyze the molecular mechanisms of RNAi, the evolution of delivery technologies, and the current stage of its clinical applications. **Methodology:** A narrative review focusing on the canonical pathway (Dicer/RISC), the comparison between viral and non-viral vectors (LNPs and GalNAc), and the history of regulatory approvals. **Conclusion:** The technology is a validated clinical success, evidenced by drugs such as Patisiran, enabling the treatment of previously incurable diseases. The current challenge lies in expanding delivery beyond the liver and integrating the technique with new tools such as CRISPR.

Keywords: RNA interference; Gene silencing; Lipid nanoparticles; Translational biopharmacology.

Instituição afiliada – Faculdade de Pinhais

Autor correspondente: *Fernando Malachias de Andrade Bergamo* djfernandobergamo@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O dogma central da biologia molecular tradicionalmente posicionou o ácido ribonucleico (RNA) como um intermediário transitório, cuja função primária seria decodificar a informação genética contida no DNA e transportá-la ao aparato traducional para a síntese de proteínas. Este paradigma foi, contudo, fundamentalmente expandido na década de 1980 com a descoberta de que moléculas de RNA poderiam exibir atividade catalítica intrínseca. Estas moléculas, denominadas ribozimas, não apenas desafiaram a noção de que apenas proteínas poderiam funcionar como enzimas biológicas, mas também forneceram um suporte empírico robusto para a hipótese do "mundo de RNA", que postula a centralidade do RNA nos processos bioquímicos primordiais da vida. A constatação de que o RNA possuía um repertório funcional tão vasto abriu caminho para a exploração de suas propriedades regulatórias e, conseqüentemente, seu imenso potencial terapêutico.^{15,17,18,36}

Dentre os diversos mecanismos de regulação gênica mediados por RNA, a interferência por RNA (RNAi) emergiu como um processo biologicamente conservado e de notável potência. Este mecanismo endógeno de silenciamento gênico pós-transcricional foi descrito em um trabalho seminal com o nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Os autores demonstraram que a introdução de RNA de fita dupla (dsRNA) exógeno resultava na degradação específica e eficiente do RNA mensageiro (RNAm) homólogo, culminando no silenciamento do gene-alvo. A potência deste efeito era tal que poucas moléculas de dsRNA por célula eram suficientes para catalisar a supressão da expressão gênica, sugerindo um mecanismo amplificador e enzimático, posteriormente elucidado.^{12, 13, 37, 38}

A ubiquidade e a importância biológica da RNAi foram subsequentemente confirmadas pela sua identificação em um amplo espectro de organismos eucarióticos, incluindo plantas como *Arabidopsis thaliana*, fungos como *Neurospora crassa* e insetos como *Drosophila melanogaster*. A elucidação dos mediadores moleculares deste processo em mamíferos revelou que pequenos RNAs interferentes (siRNAs), com aproximadamente 21 a 23 nucleotídeos, eram os efetores que guiavam o complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) ao seu alvo. Esta descoberta, juntamente com a

identificação dos microRNAs (miRNAs) como reguladores endógenos que operam por uma via análoga, solidificou a RNAi como um pilar da biologia celular e uma ferramenta promissora para a terapêutica.^{8, 9, 11, 19, 26, 27, 28}

A translação da tecnologia de RNAi para a clínica, no entanto, enfrenta desafios farmacocinéticos e farmacodinâmicos significativos. Moléculas de RNA são caracterizadas por elevado peso molecular, carga aniônica e alta susceptibilidade à degradação por nucleases plasmáticas e celulares, o que dificulta sua entrega sistêmica e captação celular. Contudo, a sua principal vantagem reside na especificidade quase absoluta, ditada pela complementaridade de sequência de bases com o RNAm-alvo. Avanços notáveis na química de nucleotídeos e, sobretudo, no desenvolvimento de sistemas de veiculação, como as nanopartículas lipídicas (LNPs), têm permitido superar essas barreiras. Tais inovações foram cruciais para o sucesso clínico e a aprovação de fármacos baseados em siRNA, como o Patisiran e o Givosiran, que validaram a plataforma para o tratamento de doenças genéticas e metabólicas.^{24, 25, 30}

Diante do exposto, esta revisão narrativa tem como objetivo oferecer uma análise crítica e atualizada do campo da interferência por RNA. Serão abordados desde os fundamentos moleculares e a descoberta histórica do fenômeno até os avanços recentes em química e sistemas de entrega, culminando na análise de aplicações clínicas bem-sucedidas, desafios remanescentes e as perspectivas futuras para este dinâmico campo da terapêutica baseada em RNA.

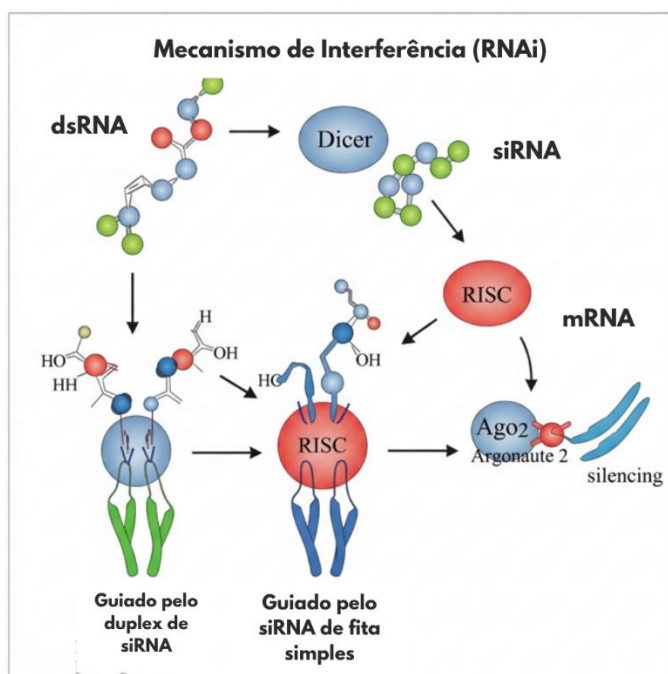
METODOLOGIA

O estudo do silenciamento gênico mediado por RNA de interferência (RNAi) desdobra-se em múltiplas facetas, cuja análise pode ser estruturada sob perspectivas temática e cronológica para uma compreensão aprofundada.

Do ponto de vista dos mecanismos moleculares, a via canônica da RNAi em mamíferos está extensamente elucidada. O processo é iniciado pelo reconhecimento e clivagem de RNA de fita dupla (dsRNA) longo ou de precursores em forquilha (shRNA) pela endonuclease de tipo III, a Dicer. Isso gera pequenos RNAs interferentes (siRNAs) de aproximadamente 21-23 pares de bases, que são subsequentemente incorporados ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC). Uma vez no RISC, a fita guia do

siRNA direciona o complexo para o RNA mensageiro (RNAm) alvo através de complementaridade de sequência, culminando na clivagem endonucleolítica do RNAm pela proteína Argonata-2 (Ago2), o coração catalítico do RISC (Figura 1). Contudo, observam-se divergências mecânicas notáveis entre diferentes reinos. Em plantas, nemátodos e fungos, por exemplo, a presença de uma RNA polimerase dependente de RNA (RdRP) permite a amplificação do sinal de silenciamento através da síntese de siRNAs secundários, um mecanismo potente que não foi identificado em mamíferos.^{2, 3, 5, 6, 33, 34}

Figura 1. O mecanismo Molecular da Interferência por RNA (RNAi) em Células de Mamíferos. A via canônica da RNAi é iniciada pela clivagem de um dsRNA pela enzima Dicer, gerando siRNAs. O siRNA é incorporado ao complexo RISC, que, guiado pela fita de RNA, localiza e cliva o mRNA-alvo através da atividade da proteína Ago2, resultando no silenciamento gênico.

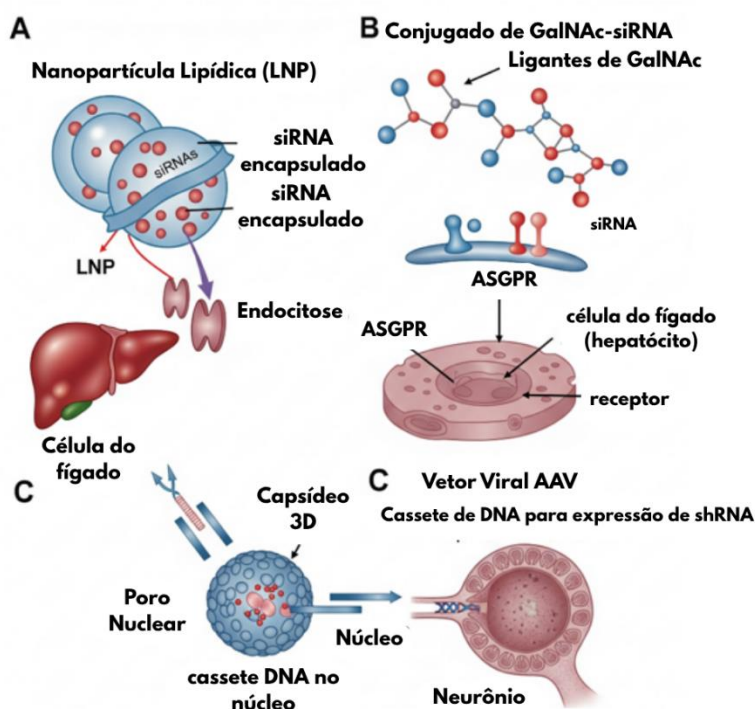


Fonte: o autor (2025).

Paralelamente, as estratégias de entrega (delivery) das moléculas de RNAi constituem um eixo de pesquisa translacional fundamental. As abordagens podem ser categorizadas em sistemas virais e não virais, cada qual com um perfil distinto de vantagens e limitações. Os vetores não virais, notadamente as nanopartículas lipídicas (LNPs), poliméricas e os conjugados de RNA com ligantes como N-acetilgalactosamina (GalNAc)

para direcionamento hepático, destacam-se pelo perfil de imunogenicidade mais favorável e pela relativa simplicidade de produção. Em contrapartida, os vetores virais, especialmente os derivados de vírus adeno-associados (AAV) e lentivírus, permitem a expressão estável e prolongada de shRNAs a partir de um transgene integrado ou episomal, mas suscitam questões de segurança intrínsecas, como o risco de mutagenicidade insercional e a indução de respostas imunes. A seleção da plataforma de entrega é, portanto, dependente do contexto, ponderando a cronicidade da doença, o tecido-alvo e o perfil de segurança requerido (Figura 2).^{14, 16, 21, 22}

Figura 2. Principais Plataformas para Entrega de Terapias de RNAi. Representação esquemática comparativa das três principais plataformas de entrega utilizadas na terapêutica com RNAi. **(A)** Nanopartículas Lipídicas (LNPs) encapsulam o siRNA para protegê-lo na circulação e mediar a entrega em massa, principalmente para hepatócitos. **(B)** Conjugados siRNA-GalNAc utilizam o ligante N-acetilgalactosamina (GalNAc) para se ligar especificamente ao receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) na superfície dos hepatócitos, induzindo a internalização de forma altamente direcionada. **(C)** Vetores Virais, como o Vírus Adeno-Associado (AAV), entregam um cassete de DNA ao núcleo da célula-alvo, o que permite a expressão contínua e de longa duração de *short hairpin RNAs* (shRNAs), que são subsequentemente processados pela maquinaria celular.



Fonte: o autor (2025).

Sob uma ótica cronológica, a trajetória do conhecimento em RNAi é delineada por marcos científicos transformadores. Após as observações pioneiras de co-supressão em plantas e o silenciamento gênico em *C. elegans* na década de 1990, o início do século XXI foi marcado pela elucidação dos componentes moleculares chave (Dicer, RISC, Ago2) e pela demonstração de que siRNAs sintéticos poderiam induzir silenciamento em células de mamíferos. Esta era de otimismo inicial, contudo, também revelou obstáculos significativos. Um dos principais foi a toxicidade associada à superexpressão de shRNAs, que pode levar à saturação da maquinaria endógena de processamento de microRNAs (miRNAs) e à subsequente desregulação da expressão gênica global, com consequências fenotípicas graves.^{10, 11, 16}

Os últimos quinze anos foram, em grande parte, dedicados a superar esses desafios. Investimentos maciços em química de oligonucleotídeos e nanotecnologia resultaram em moléculas de siRNA quimicamente modificadas com maior estabilidade e menor imunogenicidade, além de sistemas de entrega, como as já citadas LNPs e conjugados GalNAc, capazes de direcionar a terapêutica a tecidos específicos, principalmente o fígado. No entanto, lacunas de conhecimento significativas persistem. A previsão e mitigação de efeitos *off-target*, decorrentes da hibridização imperfeita do siRNA com RNAm não-alvo, continuam a ser um desafio. Além disso, a entrega eficiente para tecidos extra-hepáticos e a travessia de barreiras biológicas complexas, como a barreira hematoencefálica, permanecem como fronteiras a serem vencidas. A tradução clínica, embora exitosa para um número seleto de doenças, reflete essas dificuldades, com uma alta taxa de atrito entre os estágios pré-clínico e clínico.^{29, 31, 32}

A análise comparativa da literatura revela tanto um consenso robusto quanto áreas de intensa investigação. A arquitetura central da via de RNAi é universalmente aceita, mas o papel de vias não-canônicas, a regulação da atividade do RISC e a magnitude real dos efeitos *off-target* in vivo ainda são objeto de debate. Embora os benefícios terapêuticos da tecnologia sejam inquestionáveis, sua implementação segura e eficaz em larga escala continua a ser um desafio que demanda inovação contínua. O futuro do campo aponta para uma integração sinérgica entre a tecnologia de RNAi e outras modalidades de engenharia genética, como o sistema CRISPR-Cas. Estratégias combinatórias que

utilizam, por exemplo, o silenciamento transitório de um gene via RNAi antes de uma edição permanente com CRISPR, ou a combinação de ambas as terapias para modular redes gênicas complexas, representam uma fronteira promissora para superar as limitações individuais de cada tecnologia.^{7, 20, 35}

DISCUSSÃO

A transição da RNAi de uma descoberta fundamental em biologia celular para uma modalidade terapêutica clinicamente validada representa um dos maiores sucessos da biotecnologia moderna.⁷

O potencial terapêutico da RNAi reside em sua capacidade de silenciar, com altíssima especificidade, a expressão de virtualmente qualquer gene associado a uma patologia. Esta versatilidade tem sido explorada em doenças genéticas, infecciosas e oncológicas. As duas principais estratégias de desenvolvimento translacional consolidaram-se em torno da administração de oligonucleotídeos sintéticos (siRNAs) para efeitos transitórios e do uso de vetores de terapia gênica que expressam *short hairpin RNAs* (shRNAs) para um silenciamento duradouro.^{1, 3, 4, 23, 24}

A estratégia baseada em siRNAs sintéticos alcançou sucesso clínico inequívoco, culminando na aprovação de múltiplos fármacos. O Patisiran (Onpattro®), para a polineuropatia amiloidótica familiar, foi um marco, validando as nanopartículas lipídicas (LNPs) como um sistema de entrega eficaz para o fígado. Subsequentemente, fármacos como Givosiran (Givlaari®), Lumasiran (Oxlumo®) e Inclisiran (Leqvio®), que utilizam conjugados de N-acetilgalactosamina (GalNAc) para um direcionamento hepático ainda mais específico e simplificado, consolidaram a RNAi como uma plataforma robusta para doenças metabólicas e genéticas de origem hepática.²¹

Apesar dos sucessos notáveis, a eficácia terapêutica da RNAi permanece, em grande parte, restrita ao fígado. A barreira mais significativa para a ampla aplicação clínica da RNAi é a entrega (*delivery*) segura e eficiente dos oligonucleotídeos a tecidos extra-hepáticos. As propriedades físico-químicas intrínsecas do RNA — elevado peso molecular, carga polianiônica e instabilidade frente a nucleases — impedem sua difusão passiva através das membranas celulares e levam à sua rápida depuração da circulação. Embora avanços em LNP e conjugados tenham sido transformadores, a entrega para

órgãos como o cérebro, coração, músculos e tumores sólidos continua a ser um desafio formidável.^{12, 24, 37}

Adicionalmente, a introdução de RNA exógeno no organismo pode desencadear respostas imunes inatas. siRNAs podem ser reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores do tipo Toll (TLR3, TLR7, TLR8) e RIG-I, resultando na produção de citocinas inflamatórias e interferons. Um exemplo clínico notável deste efeito adverso ocorreu em ensaios para degeneração macular úmida, onde a ativação imune por um siRNA levou a efeitos colaterais que comprometeram seu desenvolvimento. A saturação da maquinaria endógena de RNA, particularmente a competição com microRNAs (miRNAs) pela incorporação no complexo RISC, representa outro risco de toxicidade, especialmente com altas doses ou com vetores de shRNA de alta expressão, podendo levar a uma citotoxicidade letal.^{16, 20}

A superação dos desafios atuais definirá a próxima geração de terapias de RNAi. A pesquisa se concentra intensamente em: desenvolvimento de novas classes de LNPs conjugados a anticorpos, modificações químicas, sistema de expressão regulável e ensaios clínicos para alvos extra-hepáticos. Em síntese, a RNAi já se estabeleceu como uma das mais importantes revoluções na medicina molecular da última década. Sua jornada de um mecanismo biológico fundamental a uma classe de fármacos aprovados é um testemunho do poder da inovação em biologia e nanotecnologia farmacêutica. A plena realização de seu potencial terapêutico dependerá da capacidade da comunidade científica em projetar soluções criativas para a barreira da entrega e garantir um perfil de segurança impecável. A integração multidisciplinar continuará a ser o motor que impulsionará a RNAi para se tornar uma opção terapêutica central para um número crescente de doenças humanas.²⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A emergência da interferência por RNA (RNAi) representou um evento transformador na biologia molecular, desvendando uma camada de regulação gênica endógena cuja complexidade e elegância continuam a ser exploradas. Ao fornecer um meio para silenciar genes de forma programável e específica, a RNAi não apenas se tornou uma ferramenta indispensável para a pesquisa biomédica, elucidando a função



gênica em saúde e doença, mas também lançou as bases para uma classe terapêutica inteiramente nova.

O potencial translacional da RNAi deixou o campo da especulação e se tornou uma realidade clínica robusta. A transição da prova de conceito para fármacos aprovados que hoje tratam doenças genéticas, metabólicas e raras valida inequivocamente a RNAi como uma plataforma terapêutica de sucesso. A aprovação de medicamentos como Patisiran, Givosiran, Lumasiran e Inclisiran consolidou um novo paradigma no desenvolvimento de fármacos, demonstrando ser possível modular alvos terapêuticos previamente considerados "não-drogáveis" com precisão e eficácia sem precedentes, especialmente no fígado.

Apesar deste sucesso monumental, a jornada da RNAi está longe de terminar. Os desafios que antes pareciam teóricos agora definem as fronteiras da inovação: a entrega eficiente e segura para tecidos extra-hepáticos; a mitigação completa de efeitos *off-target*; a garantia de um perfil de segurança impecável em tratamentos crônicos; e a modulação da resposta imune inata. Superar estas barreiras é o objetivo central que mobiliza o campo e que irá determinar a amplitude do impacto da RNAi na medicina. A vigilância contínua e os estudos de longo prazo com os fármacos já aprovados serão essenciais para informar e guiar o desenvolvimento seguro da próxima geração de terapias.

O futuro da terapêutica por RNAi será, muito provavelmente, sinérgico e personalizado. A convergência desta tecnologia com outras modalidades de ponta, notadamente a edição genômica via CRISPR-Cas, promete inaugurar uma era de intervenções combinatórias, onde o silenciamento gênico transitório poderá ser aliado à correção genética permanente. Esta integração tem o potencial de criar estratégias terapêuticas para doenças complexas com uma precisão antes inimaginável. A concretização desta visão dependerá de uma colaboração contínua e integrada entre a ciência básica, a engenharia de biomateriais, a farmacologia clínica e as agências reguladoras.

REFERÊNCIAS

BAEK, D. *et al.* The impact of microRNAs on protein output. **Nature**, London, v. 455, p. 64–71,



2008.

BERNSTEIN, E. *et al.* Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. **Nature**, v. 409, n. 6818, p. 363-366, 18 jan. 2001. DOI: 10.1038/35053110. PMID: 11201747.

BRUMMELKAMP, T. R.; BERNARDS, R.; AGAMI, R. A System for Stable Expression of Short Interfering RNAs in Mammalian Cells. **Science Magazine**, New York, p. 550–553, 2002.

BRUMMELKAMP, T. R.; BERNARDS, R.; AGAMI, R. Stable Suppression of Tumorigenicity by Virus-mediated RNA Interference. **Cancer Cell**, Massachusetts, p. 243–247, 2002.

CASTANOTTO, D. *et al.* Combinatorial delivery of small interfering RNAs reduces RNAi efficacy by selective incorporation into RISC. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 35, p. 5154–5164, 2007.

CASTANOTTO, D.; ROSSI, J. J. The Promises and Pitfalls of RNA interference-based Therapeutics. **Nature**, London, v. 457, p. 426-433, 2009.

CLAYTON, J. RNA interference: the silent treatment. **Nature**, London, v. 431, p. 599–605, 2004.

COGONI, C.; MACINO, G. Post-transcriptional gene silencing across kingdoms. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 10, n. 6, p. 638-643, 2000.

DALMAY, T. *et al.* An RNA-dependent RNA polymerase gene in Arabidopsis is required for post-transcriptional gene silencing mediated by a transgene but not by a virus. **Cell Press**, Cambridge, v. 101, p. 543–553, 2000.

DORN, G. *et al.* siRNA relieves chronic neuropathic pain. **Nucleic Acids Research**, v. 32, n. 5, e49, 2004.

ELBASHIR, S. M.; LENDECKEL, W.; TUSCHL, T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. **Genes & Development**, New York, v. 15, p. 188-200, 2001.

FARAH, M. H. RNAi silencing in mouse models of neurodegenerative diseases. **Current Drug Delivery**, Illinois, v. 4, p. 161–167, 2007.

FIRE, A. *et al.* Potent and Specific Genetic Interference by Double-stranded RNA in *Caenorhabditis Elegans*. **Nature**, London, v. 391, p. 806–811, 1998.

GANJU, P.; HALL, J. Potential applications of siRNA for pain therapy. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 4, n. 4, p. 531-542, 2004.

GILBERT, W. The RNA world. **Nature**, London, v. 319, p. 618, 1986.

GRIMM, D. *et al.* Fatality in Mice Due to Oversaturation of Cellular MicroRNA/short hairpin RNA pathways. **Nature**, London, v. 441, p. 537–541, 2006.

GUO, S.; KEMPHUES, K. J. Par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. **Cell Press**, Cambridge, v. 81, p. 611–620, 1995.



- HOWARD, K. A. *et al.* RNA interference in vitro and in vivo using a novel chitosan/siRNA nanoparticle system. **Nature**, London, v. 14, p. 476–484, 2006.
- KENNERDELL, J. R.; CARTHEW, R. W. Use of dsRNA-mediated genetic interference to demonstrate that frizzled and frizzled 2 act in the wingless pathway. **Cell**, v. 95, n. 7, p. 1017-1026, 23 dez. 1998. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81725-0. PMID: 9875855.
- KLEINMAN, M. E. *et al.* Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. **Nature**, London, v. 452, p. 591–597, 2008.
- KULKARNI, J. A. *et al.* The current landscape of nucleic acid therapeutics. **Nature Nanotechnology**, v. 16, n. 6, p. 630-643, jun. 2021. DOI: 10.1038/s41565-021-00898-0. PMID: 34059811.
- KUMAR, P. *et al.* Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system. **Nature**, London, v. 448, p. 39–43, 2007.
- LI, B. J. *et al.* Using siRNA in prophylactic and therapeutic regimens against SARS coronavirus in Rhesus macaque. **Nature**, London, v. 11, p. 944–951, 2005.
- MATZKE, M. A.; BIRCHLER, J. A. RNAi-mediated pathways in the nucleus. **Nature**, London, v. 6, p. 24–35, 2005.
- MONIAN, P. *et al.* Endogenous ADAR-mediated RNA editing in non-human primates using stereopure chemically modified oligonucleotides. **Nature Biotechnology**, v. 40, n. 7, p. 1093-1102, jul. 2022. DOI: 10.1038/s41587-022-01225-1. PMID: 35256816.
- MOURRAIN, P. *et al.* Arabidopsis SGS2 and SGS3 genes are required for post-transcriptional gene silencing and natural virus resistance. **Cell Press**, Cambridge, v. 101, p. 533–542, 2000.
- NAPOLI, C.; LEMIEUX, C.; JORGENSEN, R. Introduction of a chimeric chalcone synthase gene into *Petunia* results in reversible cosuppression of homologous genes in trans. **The Plant Cell**, v. 2, p. 279-289, 1990.
- NYKANEN, A.; HALEY, B.; ZAMORE, P. D. ATP requirements and small interfering RNA structure in the RNA interference pathway. **Cell Press**, Cambridge, v. 107, p. 309-321, 2001.
- PADDISON, P. J. *et al.* Short hairpin RNAs (shRNAs) induce sequence-specific silencing in mammalian cells. **Genes & Development**, New York, v. 16, p. 948–958, 2002.
- PEER, D. *et al.* Systemic leukocyte-directed siRNA delivery revealing cyclin D1 as an anti-inflammatory target. **Science Magazine**, New York, v. 319, p. 627–630, 2008.
- SATO, Y. *et al.* Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. **Nature**, London, v. 26, p. 431–442, 2008.
- SELBACH, M. *et al.* Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. **Nature**,



London, v. 455, p. 58–63, 2008.

SHEN, J. *et al.* Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. **Gene Therapy**, London, v. 13, p. 225–234, 2006.

SIJEN, T. *et al.* On the role of RNA amplification in dsRNA-triggered gene silencing. **Cell Press**, Cambridge, v. 107, p. 465–476, 2001.

SINGH, S. K.; GAUR, R. K. Progress towards therapeutic application of RNA interference for HIV infection. **BioDrugs**, v. 23, p. 269-276, 2009.

SMARDON, A. *et al.* EGO-1 is related to RNA-directed RNA polymerase and functions in germline development and RNA interference in *C. elegans*. **Current Biology**, Cambridge, v. 10, p. 169–178, 2000.

SONG, E. *et al.* Antibody mediated in vivo delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors. **Nature**, London, v. 23, p. 709–717, 2005.

ZAMORE, P. D. *et al.* RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. **Cell Press**, Cambridge, v. 101, p. 25–33, 2000.