PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**RNA DE INTERFERÊNCIA DIRECIONADO AO ANGIOTENSINOGÊNIO PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**THALLYS HENRIQUE MARQUES NOGUEIRA**

GOIÂNIA

2024

THALLYS HENRIQUE MARQUES NOGUEIRA

**RNA DE INTERFERÊNCIA DIRECIONADO AO ANGIOTENSINOGÊNIO PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Projeto de Artigo Científico apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso da Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador: Antônio da Silva Menezes Junior

GOIÂNIA

2024

THALLYS HENRIQUE MARQUES NOGUEIRA

**RNA DE INTERFERÊNCIA DIRECIONADO AO ANGIOTENSINOGÊNIO PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Data da defesa: 27 de maio de 2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Antônio da Silva Menezes Junior

Examinadoras convidadas: Profa. Ms Luciana da Ressurreição Santos e Profa. Dra Silvia Marçal Botelho

**SUMÁRIO**

1. **RESUMO..........................................................................................................5**
2. **ABSTRACT.......................................................................................................6**
3. **LISTA DE ABREVIAÇÕES...............................................................................7**
4. **INTRODUÇÃO..................................................................................................8**
5. **METODOLOGIA................................................................................................9**
6. **RESULTADOS.................................................................................................11**
   1. **O papel do angiotensinogênio em doenças cardiovasculares......................................................................................12**
   2. **Mecanismo de ação das terapias baseadas no RNA para o tratamento da hipertensão..........................................................................................14**
   3. **Estudos pré-clínicos de terapias baseadas em RNA para hipertensão ..............................................................................................................17**
   4. **Estudos em humanos de terapias baseadas em RNA para hipertensão ..............................................................................................................21**
7. **DISCUSSÃO...................................................................................................24**

**LIMITAÇÃO.....................................................................................................28**

1. **CONCLUSÃO..................................................................................................28**
2. **REFERÊNCIAS...............................................................................................29**

**RNA DE INTERFERÊNCIA DIRECIONADO AO ANGIOTENSIONOGÊNIO PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

THALLYS HENRIQUE MARQUES NOGUEIRA

**RESUMO**

**Introdução**: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) permanece sendo a principal causa de doenças cardiovasculares e morte prematura mundialmente. A taxa de controle da hipertensão é baixíssima, sendo 4 a cada 5 adultos vivendo com HÁ descontrolada. Sabendo do importante papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na fisiopatologia da HÁ e que os atuais medicamentos anti-hipertensivos não possuem tanta eficiência no tratamento, exige-se cada vez mais de pesquisas que forneça uma solução. Nesse sentido, as abordagens terapêuticas direcionadas ao silenciamento genético da produção de angiotensinogênio (AGT) tem atraído atenção, uma vez que promete uma administração a cada 3 ou 6 meses e sem eventos adversos significativos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de escopo que reuniu 16 artigos para avaliar as novas terapias baseadas em interferência de RNA, visando melhorar o tratamento da hipertensão. **Resultados:** Existem evidencias pré-clínicas e clínicas que a terapia de interferência de RNA (RNAi) promove a redução da pressão arterial (PA), consistindo em basicamente três abordagens capazes suprimir eficientemente a concentração plasmática de AGT e reduzir a PA: oligonucleotideo antisenso (ASO), com o modelo clínico IONIS-AGT-LRx, *small interfering* RNA (siRNA), com o zilebesiran, e adenoassociado vírus carregando *short hairpin* RNA (AAV-shRNA). A nível de resultados clínicos promissores, o ASO e o siRNA destacam-se. A conjugação à N-acetilgactosamina permite a entrega direcionada aos hepatócitos e, assim, o armazenamento endossômico, o vazamento lento e a reciclagem do siRNA resultam em knockdown de vários meses. Enquanto o zilebesiran fornece uma redução de 20 mmHg na PA sistólica e mantida por 6 meses após dose única e sem eventos adversos signicativos, o IONIS-AGT-LRX promoveu menor knockdown e efeitos menores na PA. **Conclusão:** Portanto, a terapia de interferência de RNA mostra evidências pré-clínicas e clínicas promissoras na redução da pressão arterial, destacando-se duas abordagens: os ASOs e os siRNA. A entrega direcionada aos hepatócitos com a conjugação N-acetilgalactosamina, permite knockdown duradoura e eficaz com os siRNA demonstrando resultados mais consistentes.

**Palavras-chave:** RNA interference; Hypertension; Angiotensinogen;

**ABSTRACT**

**RNA INTERFERENCE TARGETING ANGIOTENSINOGEN FOR TREATMENT OF HYPERTENSION: A SCOPING REVIEW**

THALLYS HENRIQUE MARQUES NOGUEIRA

**Introduction:** Systemic Arterial Hypertension (SAH) remains the leading cause of cardiovascular diseases and premature death worldwide. The control rate of hypertension is very low, with 4 out of 5 adults living with uncontrolled AH. Given the important role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathophysiology of AH and the current antihypertensive drugs' lack of efficiency, there is a growing demand for research to provide a solution. In this context, therapeutic approaches aimed at the genetic silencing of angiotensinogen (AGT) production have attracted attention, as they promise administration every 3 or 6 months without significant adverse events. **Methodology:** This is a scoping review that gathered 16 articles to evaluate new RNA interference-based therapies aiming to improve hypertension treatment. **Results:** There is preclinical and clinical evidence that RNA interference (RNAi) therapy promotes blood pressure (BP) reduction, consisting of three main approaches capable of efficiently suppressing plasma AGT concentration and reducing BP: antisense oligonucleotide (ASO) with the clinical model IONIS-AGT-LRx, small interfering RNA (siRNA) with zilebesiran, and adeno-associated virus carrying short hairpin RNA (AAV-shRNA). Among the promising clinical results, ASO and siRNA stand out. Conjugation to N-acetylgalactosamine allows targeted delivery to hepatocytes, and thus endosomal storage, slow leakage, and recycling of siRNA result in several months of knockdown. While zilebesiran provides a 20 mmHg reduction in systolic BP maintained for 6 months after a single dose without significant adverse events, IONIS-AGT-LRx promoted a smaller knockdown and less pronounced effects on BP. **Conclusion:** RNA interference therapy shows promising preclinical and clinical evidence in reducing blood pressure, with two approaches standing out: ASOs and siRNAs. Targeted delivery to hepatocytes with N-acetylgalactosamine conjugation allows for durable and effective knockdown, with siRNAs demonstrating more consistent results.

**Keywords:** RNA interference; Hypertension; Angiotensinogen

**LISTA DE ABREVIAÇÕES**

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

AGT - Angiotensinogênio

RNAi - RNA de Interferência

PA - Pressão Arterial

ASO - Oligonucleotídeo Antissenso

siRNA - RNA Interferente Pequeno

AAV-shRNA - Vírus Adenoassociado Carregando RNA Curto em Alça (Short Hairpin RNA)

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

GBD - Global Burden of Diseases

ECA - Enzima Conversora de Angiotensina

Ang II - Angiotensina II

RNAm - RNA Mensageiro

OSF - Open Science Framework

PCC - População, Conceito e Contexto

MeSH - Medical Subject Headings

PRISMA-ScR - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews

JBI - Joanna Briggs Institute

BNP - Peptídio Natriurético Tipo B

1. **INTRODUCÃO**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um desafio significativo para saúde pública global, constituindo-se um dos principais fatores de riscos para doenças cardiovasculares no mundo (1). Em 2019, a quantidade de hipertensos dobrou para 1,28 bilhão desde 1990 e, de acordo com estudos do *Global Burden of Diseases* (GBD), estimam 10,8 milhões de mortes anuais e 235 milhões de anos de vidas perdidos ajustados por incapacidade devido à HAS (2,3). Apesar das consequências, menos da metade da população hipertensa tratada globalmente apresenta a pressão arterial (PA) controlada, posto que somente 23% das mulheres e 18% dos homens alcançam a redução da PA para o intervalo ideal (4,5).

Uma das principais dificuldades no controle eficaz da HAS é a má adesão aos medicamentos influenciada pela quantidade de comprimidos exigidos diariamente e aos efeitos adversos ao longo da vida de uma condição assintomática (2,6,7). Alinhado a isso, as terapêuticas existentes para redução da PA podem perder a eficácia com o tempo devido ao fenômeno de escape do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que, por vias compensatórias, provocam o aumento da renina e a restauração da angiotensina II (Ang II) (6,8).

O SRAA desempenha papel fundamental na regulação da PA, sendo sua disfunção intimamente relacionada ao desenvolvimento e progressão da hipertensão. J O efetor primário do SRAA é a Ang II, clivada da angiotensina I (Ang I) pela enzima conversora de angiotensina (ECA), que por sua vez resulta da clivagem mediada pela renina do angiotensinogênio (AGT) produzido no fígado (2). Recentemente, evidências pré-clínicas e clínicas sugerem um grande potencial de medicamentos anti-hipertensivos baseados no silenciamento da produção de AGT hepático pela interferência de RNA mensageiro (RNAm) como a solução para melhorar a má adesão ao tratamento da hipertensão (8,9).

As abordagens terapêuticas utilizadas para silenciar o AGT hepático são entre outras: os oligonucleotídeos antissenso (ASOs), os RNAs de interferência de pequeno tamanho (siRNAs) e o vírus adenoassociado carregando *short hairpin* RNA (AAV-shRNA), sendo este último restrito aos experimentos em modelos animais (2, 10). A diferença das técnicas consiste que, enquanto o ASOs são moléculas de fita única (ss), os siRNAs são de fita dupla (ds) (11). O dsRNA foi evidenciado como mais específico e eficaz em relação ao ssRNA para esse silenciamento, além disso a entrega de siRNA em nanopartículas lipídicas demonstrou pela primeira vez a eficácia de RNAi em humanos (2,10,11).

Esta revisão tem como objetivo avaliar as novas abordagens terapêuticas da HAS que visam a interferência no RNAm do AGT hepático, destacando as lacunas de conhecimento existentes e identificando oportunidades para futuras pesquisas no campo da hipertensão e terapêuticas de silenciamento gênico emergentes.

1. **METODOLOGIA**
   1. **Tipo de estudo, protocolo e registro**

Trata-se de um estudo de *scoping review* que tem como principal objetivo avaliar as novas abordagens terapêuticas baseadas na interferência de RNA para hipertensão arterial a fim de documentar, reunir e sintetizar as informações que compreendem o silenciamento do angiotensinogênio hepático por RNAi para melhorar a eficácia do tratamento da HAS e reduzir a morbimortalidade. Além de encontrar lacunas existentes na produção científica do conhecimento, visa também servir como instrumento para auxiliar na decisão clínica.

Este tipo de estudo é um processo interativo e foram realizadas cinco etapas: (1) identificação da questão de pesquisa; (2) identificação dos estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) mapeamento dos dados; (5) agrupamento, análise e resumo dos dados (12).

Ademais, este estudo foi baseado nos estágios propostos pelos Itens de Relatório Preferenciais para Revisões de Escopo. O protocolo final foi registrado no Open Science Framework (OSF) em 19 de maio de 2024.

* 1. **Questão da revisão**

A questão da revisão foi formulada usando a estratégia População, Conceito e Contexto (PCC), sendo os indivíduos hipertensos compondo a população, as abordagens terapêuticas baseadas em interferência de RNA para o silenciamento do AGT hepático preenchendo o conceito e o controle eficaz da pressão arterial completando o contexto. Assim, a questão da revisão foi: As novas abordagens baseadas em interferência de RNA direcionadas ao AGT hepático serão capazes de controlar a pressão arterial eficientemente?

* 1. **Critérios de Elegibilidade**

Critérios de inclusão: esta revisão incluiu artigos que responderam à pergunta de pesquisa. A revisão abrangeu uma variedade de estudos publicados em qualquer idioma, incluindo revisões, estudos clínicos, estudos experimentais, ensaios controlados randomizados. Não houve data limite de publicação.

Critérios de exclusão: foram excluídos da revisão fontes secundárias como editoriais, livros, artigos de opinião de especialistas, teses, dissertações e abstracts.

* 1. **Fontes de informação e seleção de estudo**

Os estudos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED), Scopus e Cochrane. Após levantados os artigos conforme os critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram importados para o software Rayyan, sendo as duplicatas excluídas. A primeira verificação foi pelo título e, em alguns casos, pelo resumo e artigo completo. Os artigos selecionados foram lidos na integra e organizados, utilizando ferramenta de fichamento de artigos.

Por não apresentar implicações éticas ou morais e utilizar conteúdo disponível em bases de dados online, nos quais não constaram informações que possa identificar os participantes, não houve necessidade de encaminhamento ao Comitê de Ética.

* 1. **Estratégia de pesquisa**

Posteriormente foi criado uma estratégia de busca baseada no modelo PCC, em que foram escolhidos os termos MEsH controlados e os descritores não controlados e os cruzamentos por meio de booleanos: “arterial hypertension” AND “RNA” AND “angiotensinogen”. Além disso, foi utilizado o PRISMA-ScR, uma extensão do PRISMA criada como apoio na adesão de melhores práticas de projetos de escopo para publicação (12).

* 1. **Processo de coleta de dados**

Após a seleção dos estudos, foi realizado uma consulta nas referências dos artigos selecionados, a fim de ampliar a busca e verificar se algum estudo não havia sido incluído. Os dados extraídos foram rigorosamente analisados e coletados, preenchendo uma tabela de caracterização no Software Microsoft Word versão 365, que contém as características deste estudo: autor/ano do estudo; país onde o estudo foi realizado; título (identificação); tipo do estudo; objetivo do estudo; metodologia do estudo e principais achados.

* 1. Avaliação do risco de viés ou Avaliação de qualidade

Como esta revisão de escopo foi conduzida para identificar lacunas de conhecimento, não houve avaliação de risco de viés ou qualidade de acordo com o manual publicado pelo Instituto Joanna Briggs (JBI).

* 1. Síntese dos dados

Uma síntese qualitativa dos dados dos estudos selecionados é fornecida, descrevendo as promissoras abordagens terapêuticas de RNAi que silencia a produção de AGT hepático, reduzindo a pressão arterial eficientemente.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram encontrados 1519 artigos no total, destes 663 eram duplicados e 806 não estavam relacionados com as terapêuticas de interferência do RNA mensageiro (RNAm) do angiotensinogênio (AGT). Dos 41 artigos selecionados para leitura integral, 9 não abordavam a terapia de interferência no RNAm do AGT para tratamento de hipertensão arterial como foco da discussão, 12 não estavam com texto completo disponível e 3 eram editoriais. Portanto, 15 artigos foram selecionados para análise final, como mostra a **Figura 1**. Os principais dados de cada estudo estão descritos na **Tabela 1**.

As categorias de análise estabelecidas a partir da leitura integral e crítica de cada artigo foram: A) O papel do angiotensinogênio em doenças cardiovasculares; B) Mecanismo de ação das terapias baseadas no RNA para o tratamento da hipertensão; C) Estudos pré-clínicos de terapias baseadas em RNA para hipertensão; D) Estudos em humanos de terapias baseadas em RNA para hipertensão.

As categorias de análise foram estabelecidas após a leitura cuidadosa dos artigos, observando-se os principais tópicos de discussão. Portanto, foram levantadas 5 subdivisões que extraem os principais assuntos a serem discutidos sobre uma nova possibilidade terapêutica para hipertensão arterial sistêmica.

Studies included in review

(n = 15)

Reports of included studies

(n =15)

Records screened

(n =851)

Records excluded based on title/abstract

(n =807)

**Identification of studies via databases and registers**

**Screening**

Reports assessed for eligibility

(n =32)

Reports excluded:

Not a report in RNA therapeutics (n = 9)

Wrong population (n = 1)

No outcomes of interest (n = 4)

Others (overlapping population, editorial, letters): (n=3)

**Included**

**Identification**

Reports sought for retrieval

(n =44)

Reports not retrieved

(n = 12)

Records identified from:

PubMed (n = 303)

Embase (n = 697)

Scopus (n = 514)

Cochrane (n = 5)

Records removed *before screening*:

Duplicate records removed (n =668)

**Figura 1.** PRISMA flow Diagram for scoping review.

* 1. **O PAPEL DO ANGIOTENSINOGÊNIO EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Diagrama

Descrição gerada automaticamente**Figura 2.** O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), em que a proteína precursora, o angiotensinogênio, é produzida no fígado e clivada em angiotensina I (Ang I) pela renina, liberada pelas células justaglomerulares que revestem a arteríola aferente do rim. A Ang I, por sua vez, é clivada em angiotensina II (Ang II) pela enzima conversora de angiotensina (ACE), encontrada principalmente nos pulmões. A Ang II então promove a vasoconstrição arterial pela contração do musculo liso (1), estimula a liberação de aldosterona na zona glomerulosa da glândula adrenal (2), desencadeia maior reabsorção de sódio no túbulo proximal dos rins (3) e leva à vasoconstrição da arteríola eferente, o que gera hipertensão capilar glomerular (4).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um regulador chave da pressão arterial (PA), quando regulado positivamente aumenta a PA, alterando o tônus vascular, o volume sanguíneo, o equilíbrio hidroeletrolítico e a síntese de aldosterona, provocando remodelação tecidual e lesão de órgãos-alvo. (13) A proteína precursora do SRAA é o angiotensinogênio (AGT), produzido principalmente pelo fígado e, em menor proporção, pelos rins, coração, cérebro, tecido adiposo e vasos sanguíneos. (14) O AGT pode originar todos os produtos peptídicos da angiotensina através de clivagens sequenciais enzimáticas, culminando na formação da angiotensina II (Ang II) que atua aumentando a PA através de vários mecanismos, conforme mostra a **Figura 2**. (15)

Dessa forma, a regulação e funcionamento do SRAA local ou tecidual é importante na manutenção do desempenho cardíaco normal, porém pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (16,17). Portanto, o desenvolvimento de técnicas inovadoras baseada em RNA visando órgãos específicos pode fornecer novas possibilidade terapêuticas e ferramentas para melhorar a compreensão de doenças cardiovasculares (18).

Estudos com modelos animais relataram que ratos ou camundongos portadores do gene AGT humano ou de rato apresentaram fenótipos de hipertrofia cardíaca e aumento do peptídio natriurético tipo B (BNP) (19,20). Em contrapartida, os camundongos com deficiência de AGT global ou celular específico apresentaram a PA reduzida e, soma-se a isto, que o uso de terapias de RNA direcionadas aos hepatócitos para inibir AGT hepático em ratos e primatas não humanos demonstrou que o AGT extra-hepático é dependente da síntese de AGT no fígado (21, 22), o que corrobora os achados do presente estudo que avaliou a importância da criação de silenciar o AGT diretamente nos hepatócitos.

Além disso, os dados sobre a produção extra-hepática de AGT são por vezes conflitantes, posto que a depleção de AGT por adipócitos, por exemplo, ora reduz ora não afeta o AGT plasmático. (8) Chang *et al*. evidenciou que o AGT é altamente expresso no tecido adiposo perivascular, que circunda os vasos, e a depleção seletiva de AGT no tecido adiposo marrom pode diminuir a PA. Sendo assim, o direcionamento dessas novas terapias ao fígado possui respaldo da literatura atual (17).

Outro ponto a ser discutido é sobre a influência das interações ambiente-gene do AGT que vem demonstrando um papel importante na fisiopatologia de doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e hipertensão (18, 23)*.* realizou um estudo experimental em camundongos, em que notaram a existência de dois polimorfismos do gene AGT, o haplótipo I (hap-I) com a variante +1164A e o haplótipo II (hap-II) com a variante +1164G. Os animais com a cromatina transgênica contendo hap-I apresentou ligação mais forte aos fatores de transcrição de receptores glicocorticoide e fator nuclear de hepatócitos 3β do que os animais com hap-II e, por isso, tiveram uma concentração maior de AGT plasmático e desenvolveram hipertensão. (8, 18)

Nas últimas décadas, diante destes achados recentes a respeito do AGT, vem crescendo a quantidade de estudos para criação de terapias que o tenha como alvo, sendo abordagens para manipular a expressão de AGT em roedores, sendo capazes de suprimir eficientemente a concentração plasmática de AGT e reduzir a PA, como o ASO, o *small interfering* RNA (siRNA) e o AAV-shRNA. ou seja, desde modelos genéticos de camundongos específicos para células até terapêuticas baseadas em RNA visando órgão específico (10, 18, 24).

* 1. **MECANISMO DE AÇÃO DAS TERAPIAS BASEADAS EM RNA PARA TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO;**

Diagrama, Mapa

Descrição gerada automaticamente

**Figura 3.** A entrega de conjugado GaNAc-ASO aos hepatócitos onde o AGT é produzido. O direcionamento ao precursor único do SRAA reduz o AGT hepático. AGT= angiotensinogênio, ASGR= receptor de asiloglicoproteína, ASO= oligonucleotídeo antisense, GalNAc= N-acetilgalactosamina trientenária (41). Fonte: Morgan ES, Tami Y, Hu K, Michela Brambatti, Mullick AE, Geary RS, et al. Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-LRx. JACC Basic to translational science [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 May 22];6(6):485–96. ‌ doi: 10.1016/j.jacbts.2021.04.004.

Recentemente, foi descoberto a existência de RNAs não codificantes, chamados de RNA de interferência (RNAi), que regulam a expressão de proteínas e possuem alto potencial terapêutico. As terapias de RNAi podem ter três estratégias: ASO, siRNA e shRNA, sendo o último um precursor do siRNA, constituindo-se de dsRNA com um hairpin loop de um lado (6, 25)

Os ASOs e os siRNAs segue um mesmo princípio básico: ligam-se ao RNA alvo por meio do emparelhamento de base Watson-Crick, apesar de haver diferenças nos mecanismos de ação. Geralmente, a produção de proteínas inicia-se com a transcrição do gene em pré-RNA mensageiro (RNAm) no núcleo, onde sofre modificações de nucleotídeos para transformá-lo em RNAm maduro. Logo após, eles são transportados para o citoplasma, onde será traduzido por ribossomos. Por definição os ASOs são moléculas de ssRNA com 8 a 50 nucleotídeos projetadas com a orientação antisenso para o alvo de RNAm. O processo envolve a ligação do ASOs ao RNAm no citoplasma ou no núcleo assim que entram na célula via endocitose, como se pode ver na **Figura 3**. Em sequência, ocorre a clivagem enzimática pela RNAse H, o que destrói o RNAm alvo (2, 14,22).

De maneira análoga, o siRNA sintético, composto por dsRNA com 20 a 24 pares de bases, entram na célula via endocitose, porém ao escapar do endossomo, liga-se ao complexo silenciador induzido por RNA (RISC), contendo o núcleo funcional de nucleases. A cadeia antisenso então é reconhecida como cadeia guia, formando o RISC maduro e degradando a cadeia não-guia. Este complexo RISC então é acoplado ao RNAm alvo e silencia a expressão proteica (2, 26). Já os shRNA são pequenos RNAs, com cerca de 80 nucleotídeos, possui uma hibridização interna que cria uma estrutura de gancho curto. Eles são introduzidos por vetores bacterianos ou virais e convertidos em siRNA, seguindo assim o mesmo processo para degradação do RNAm alvo. Por conta desta capacidade de utilizar vetores virais para entrega, superam a dificuldade de transfectar certos tipos de células (14, 27, 28).

Comparativamente, os ASOs entram mais facilmente nas células, porém precisam ser administrados com mais frequência e sofrem maior tolerância farmacológica (2, 29, 30). Em contrapartida, os siRNAs são mais estáveis e necessitam de menor frequência de aplicação, uma vez que, depois de clivar o RNAm alvo, o complexo RISC é reciclado e reutiliza a mesma fita guia para múltiplas rodadas de clivagem do RNAm alvo. Além disso, estudos recentes vêm demonstrando que o siRNA pode ser armazenado em endossomas no fígado, criando um deposito (31, 32).

Para o silenciamento gênico *in vivo*, o principal desafio enfrentado pela indústria farmacêutica com os medicamentos baseados em RNAi é a entrega através da membrana, visto que que a bicamada lipídica é adaptada para se proteger de moléculas maiores, hidrofílicas e carregadas negativamente. Portanto, como os ASOs e siRNAs são macromoléculas, ocorrem a endocitose e ficam presos no endossoma (2,14). O desenvolvimento de nanopartículas lipídicas (LNPS) significou uma melhora significante da eficácia do RNAi em humanos, mas ainda havia uma toxicidade envolvendo a dose e a própria eficácia que continuava aquém do desejado (14,29). Olearczyk *et al.* (2013) mostrou pela primeira vez que siRNA encapsulados em LNP pode ser usada para modular a expressão de RNAm do AGT no fígado e seus níveis de proteínas plasmática, apontando para um silenciamento potente e específico de RNAm do AGT com redução máxima superior a 90% sem afetar a função hepática (14).

Apesar dos avanços, essas abordagens de ASO e siRNA direcionado ao AGT administrado por via subcutânea e de injeção intravenosa de LNP contendo siRNA necessitariam de doses semanais e possuiriam perfil de segurança aquém do esperado (33). Somado a isto, o direcionamento ao fígado justifica-se devido ao fato de que a produção sistêmica de AGT ser dependente do AGT hepático. Além disso o fígado possui capilares endoteliais fenestrados sendo mais receptivos a medicamentos entregues sistemicamente e os hepatócitos podem ser direcionados pela conjugação de drogas a base de RNA com N-acetilgalactosamina trivalente (GalNAc), cuja eficácia permite uma dose única sustentar efeitos por longo prazo (2, 30,34).

Explicando melhor essa entrega e captação: o ASGPR, receptor de asiloglicoproteína, conhecido também por receptor de Ashwell-Morell se expressa nos hepatócitos e facilita tanto a captação como a depuração de glicoproteínas circulantes com galactose terminal exposta e de GalNAc glicanos por via endocitose. Portanto, o projeto arquitetônico do ligante GalNAc anexado ao siRNA (GalNAc-siRNA) permite uma captação altamente eficiente nos hepatócitos pela interação com ASGR, seguida de internalização celular do receptor e do ligante com a carga siRNA (2,8).

Neste cenário, vários medicamentos baseados nessas terapêuticas estão emergindo do tratamento de doenças raras para o de condições comuns, como é o caso desses GalNAc-siRNA aprovadas pelo Food and Drugs Administration: Givosiran (para porfiria hepática aguda), lumasiran (para hiperoxalúria), inclisiran (para hipercolesterolemia) e vutrisiran (para polineuropatia de amiloidose hereditária mediada por trantiretina) (35).

Ocorreram ainda modificações químicas da primeira geração de conjugados GalNAc-siRNA, melhorando o silenciamento do RNAm do AGT hepático com doses mais baixas (8). Um relatório anterior enfatizou que essas modificações químicas dos siRNAs permitiu manter a estabilidade prolongada nos compartimentos intracelulares dos hepatócitos, gerando continuamente complexos funcionais de silenciadores induzidos por RNA e atividade contínua de RNAi por longo período (36). Além disso, outra modificação mais recente foi realizada que aumentou a segurança clínica dos conjugados GalNAc-siRNA, reduzindo o potencial de ligação com RNAm fora do alvo (2,8).

Embora a conjugação de GalNAc-ASO também melhore a entrega de medicamentos aos hepatócitos, eles possuem pior perfil de segurança e necessidade de dose subcutâneas semanais em comparação com os GalNAc-siRNA.

* 1. **ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS DE TERAPIAS BASEADAS EM RNA PARA HIPERTENSÃO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Modelos animais pré-clínicos | | | | |
| **CLASSE** | **DROGA** | **MODELO ANIMAL** | **RESULTADOS** | **REFERÊNCIA** |
| siRNA | GPE-AGT-shRNA | SHR (ratos hipertensos espontaneamente) | Redução de PA, diminuição da relação PVE/PC e Pcoração/PC | Yuan *et al* (2015) |
| ASO | r-AAV-AGT-ASO | Ratos | Redução da concentração plasmática de AGT, diminuição de AGT e diminuição da PA. | Tang *et al* (1999) |
| ASO | r-AAV-AGT-ASO | Ratos (injeção intracardíaca) | Redução da concentração de AGT no fígado e diminuição da PA | Kimura *et al* (2001) |
| siRNA | GalNAc-AGT-siRNA | Ratos (injeção subcutânea) | Redução da concentração plasmática de AGT, diminuição de PA e diminuição do Pcoração/PC | Uijl *et al* (2019); Haase *et al* (2020) |
| ASO | Gen-AGT-ASO | Camundongos (injeção intraperitoneal) | Redução da concentração plasmatica de AGT e diminuição da PA | Mullick *et al* (2017) |
| ASO | GalNAc-AGT-ASO | Camundongos (injeção subcutânea) | Redução da concentração plasmática e hepática de AGT, diminuição da PA | Mullick et al (2017) |

**Tabela 2.** Abreviações: AGT – angiotensinogênio, ASO – antisense oligonucleotideos, PA – pressão arterial, PC – peso corporal, Pcoração – peso do coração, PVE – peso do ventrículo esquerdo, siRNA – small interference RNA.

No decorrer das duas últimas décadas, metodologias de silenciamento genético têm sido utilizadas para genes do SRAA em modelos pré-clínicos de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), demonstrando que ASO direcionado aos genes dos receptores AT1, ao AGT, à enzima conversora de angiotensina e aos receptores beta-1-adrenérgicos reduzem efetivamente a PA. Na **Tabela 2**, está ilustrando os principais ensaios pré-clínicos. No entanto, o direcionamento ao AGT pareceu ser a melhor abordagem, posto que não teve sucesso com inibição convencional de moléculas pequenas (14, 28).

Inicialmente, estas terapias alcançaram redução máxima de 50% do AGT circulante e duração de efeito de 1 semana. Após a introdução das LNPs, a eficácia melhorou, porém a dosagem continuou semanalmente e houve necessidade de pré-tratamento com anti-inflamatorios para prevenir a toxicidade. Com o desenvolvimento da conjugação GalNAc-ASO a eficácia aumentou drasticamente, com o nível de AGT plasmático reduzido a 88% (2, 3).

Comprando-se ao ASO, o RNA de interferência (RNAi), siRNA e shRNA, tem alta eficiência, forte especificidade e duração mais longa, posto que, por exemplo, o siRNA é capaz de bloquear a expressão de RNAm de um gene específico, evitando a degradação inespecífica de genes (8, 14, 28).

Yuan *et al.* (2015) realizou um estudo para avaliar os efeitos do shRNA específico para AGT acoplado a moléculas de polímero catiônico polietilenoimina com biscarbamato e galactose-polietilenoglicol (GPE-AGT-shRNA) em SHR, no qual se obteve redução significativa da expressão hepática de RNAm de AGT e redução da pressão arterial sistólica, que foi de aproximadamente 30 mmHg e durou mais de 10 dias. Este resultado foi um grande avanço para o desenvolvimente de sistemas de entregas eficientes e seguro na terapia gênica (14, 28)

A técnica de siRNA quando comparada aos relatórios anteriores usando ASO ou shRNA demonstrou eficácia superior na redução da PA, aproximadamente de 50 mmHg, e na duração do efeito após dose única que foi superior a duas semanas (2, 14, 29, 30).

Uijl *et al.*(2019)*,* em um estudo pré-clínico pioneiro, comparou o tratamento com siRNA direcionado ao AGT no fígado com bloqueio SRAA único e duplo em SHR. Os resultados mostraram que o siRNA AGT possui eficácia semelhante na redução de PA quando comparado ao bloqueio de SRAA único, envolvendo captopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e valsartana, bloqueador de receptor de angiotensina (BRA). As reduções de PA foram: -23±2 mmHg para IECA, -14±2 mmHg para siRNA AGT, -10±2 mmHg e -68±4 mmHg para valsartana + siRNA AGT. Esse efeito sinérgico do siRNA AGT com o BRA deveu-se, em parte, à maior regulação da renina, resultando no desaparecimento virtual de AGT (30).

A supressão induzida pelo siRNA do RNAm do AGT hepático reduziu em 98% o AGT circulante, porém não reduziu significativamente os níveis renais ou plasmáticos de Ang II. Estudos pré-clínicos suportam que a Ang II plasmática e tecidual é derivada apenas do AGT hepático formação de angiotensina renal depende do AGT hepático em camundongos e a formação de Ang II nos tecidos é bastante sensível a diminuições na síntese hepática de AGT, o que colabora para explicar o motivo da PA reduzir mesmo sem a redução imediata de Ang II sérica. (8, 30, 37, 38).

A resistência ao SRAA, fenômeno de fuga da Ang II é devido ao aumento da renina após o tratamento, porém como o siRNA permite pouco AGT circulante é logo consumido pelo consumo exagerado da renina. Aliás, estudos anteriores em humanos demonstraram que a capacidade do corpo de regular a expressão da renina é quase ilimitada após altas doses de inibidores de renina. 11\* No entanto, em grau mais alto de bloqueio de SRAA pela combinação de siRNA AGT com valsartana, os altos níveis de renina esgotam o restante de AGT, reduzindo o Ang II e abaixando abruptamente PA. Não foi evidenciado disfunção renal no estudo de Uijl *et al.* (30).

A investigação de outras estratégias com GalNAc-siRNA foram experimentadas em vários modelos pré-clínicos de roedores hipertensos, incluindo o rato Sprague-Dawley (SD) 5/6 nefrectomizado, o rato SD tratado com sal de acetato desoxicorticosterona (DOCA) e o rato diabético TGR(Ren2m)27. No modelo DOCA-sal, nenhuma redução foi observada, posto que DOCA é um agonista do receptor mineralocorticóide. Este modelo foi útil para entender que a geração de angiotensina cerebral depende AGT hepático. Houve também redução da hipertrofia cardíaca, sugerindo que o siRNA seria capaz de bloquear a formação de Ang II em locais de tecido cardíaco (30, 39).

No modelo de rato SD 5/6 nefrectomizado, a PA aumenta lentamente e o GalNAc-siRNA AGT conseguiu somente impedir aumentos adicionais, o que reflete ser um modelo de baixa renina e que oferece uma renoproteção por envolver a supressão da Ang II renal. Já no modelo do rato diabético TGR(Ren2m)27, sugere que a PA aumentada é consequência da superexpressão de renina e não relacionada ao diabetes, além de oferecer um efeito renoprotetor também (30).

* 1. **ESTUDOS CLÍNICOS DE TERAPIAS BASEADAS EM RNA PARA HIPERTENSÃO**

São 2 as terapêuticas de RNA capazes de silenciar o AGT hepático que estão em fase clínica para o tratamento da hipertensão: IONIS-AGT-LRx e ALN-AGT. Os ensaios clínicos estão esquematizados na **Tabela 3,**

* + 1. **IONIS-AGT-LRx**

IONIS-AGT-LRX é um ASO direcionado ao RNAm do AGT hepático, conjugado ao GalNAc. Os dados preliminares dos estudos em humanos com este ASO mostraram resultados promissores na redução dos níveis de AGT e na segurança do tratamento. Em um estudo de fase 1 de 6 coortes de dose única ascendente (5, 10, 20, 40, 60 ou 80 mg; n=29) ou placebo (n=12) e 2 coortes de doses crescente múltipla (40 e 80 m; n=16) ou placebo (n=4) que foram administradas semanalmente por 6 semanas em indivíduos saudáveis. O resultado foi uma redução de AGT plasmático em 60% n grupo de 80 mg, retornando à linha basal na 10ª semana e, apesar disso, não houve efeito na PA ou na Ang II (2).

O estudo pioneiro dos ensaios de fase 2 foi randomizado IONIS-AGT-LRx (n=17) ou placebo (n=8) para 25 pacientes com HAS controlada por duas medicações anti-hipertensiva, sendo IECA ou BRA com betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio (BCC) ou diurético. Os pacientes que receberam somente uma dose de IONIS-AGT-LRx de 80mg seguida de injeções subcutâneas semanais de 80 mg por 6 semanas apresentaram uma redução de 53% do AGT no 43º dia. A partir do dia 8 foi significativa a redução do AGT que durou até o dia 78, sugerindo durabilidade apesar da aplicação semanal. O objetivo final não foi avaliar efeitos na PA, porém notou-se uma redução de 8 mmHg na PA sistólica, sem a diminuição de Ang II ou aumento de renina.

Um outro estudo de fase 2 obteve 26 participantes com hipertensão resistente ao tratamento medicamentoso com 2 a 3 anti-hipertensivos. O AGT foi reduzido significativamente em 67% no dia 57 para aqueles que tiveram aplicação do IONIS-AGT-LRx de 80mg seguidas de doses semanais de 80mg por 8 semanas. Por outro lado, não foi evidenciado redução significativa da PA.

Em estudos animais, não houve lesão renal aguda ou hipercalemia no silenciamento de AGT. Estudos maiores em doses que reduziram a PA seriam necessários para incluir o medicamento a base do ASO na prática clínica, avaliando assim a segurança e tolerabilidade em grupos mais representativos (idosos, doente renal crônico, pacientes com insuficiência cardíaca crônica e/ou com diabetes tipo 2). Atualmente, o ASTRAAS (NCT04714320), que é um ensaio clínico randomizado de fase 2 em até 150 pacientes com HAS, cujo desfecho primário é a mudança na PA automatizada do consultório, foi concluído em fevereiro de 2023, porém não houve ainda publicação de resultados.

* + 1. **ALN-AGT (ZILEBESIRAN)**Diagrama

       Descrição gerada automaticamente

**Figura 3.** Mecanismo de ação do zilebesiran. GalNAc: N-acetilgalactosamina; ASGPR: receptor de asiloglicoproteína; AGT: angiotensinogênio; siRNA: short interference RNA; RISC: complexo silenciador induzido por RNA; Ang I: angiotensina I; Ang II: angiotensina II; SBP: sistolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

O Zilebesiran é o nome designado para uma terapêutica experimental de GalNAc-siRNA, cujo objetivo é especificamente o silenciamento do RNAm do AGT hepático humano e eventualmente inibe a produção de proteína AGT, cujo mecanismo é ilustrado na **Figura 3.** Em um ensaio clínico de fase 1, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo buscou-se avaliar a farmocinética e farmodinâmica do Zilebesiran, além da segurança clínica e impacto na PA (8).

Os pacientes receberam doses subcutâneas ascendentes únicas de zilebesiran (10-800mg) ou placebo. Foi observado que o zilebesiran correlacionou-se às reduções de AGT sérico dependentes da dose. Além disso, doses únicas de zilebesiran (≥200mg) resultaram em reduções na pressão arterial sistólica (>10 mmHg) e diastólica (>5 mmHg) na 8ª semana após o tratamento, sendo essas reduções de PA consistentes durante todo ciclo diurno de 24 horas e sustentadas até 24 semanas. Pacientes que receberam 800mg de zilebesiran sob condições de dieta hipersódica tiveram as reduções de PA atenuadas, já pacientes em coadministração com irbesartana tiveram uma redução incremental de -6,3±3,1 para PAS e -3±1,9 para PAD seus efeitos aumentaram. Em suma, os resultados da fase 1 forneceram um forte suporte de que abordagens de RNAi direcionado ao AGT hepático pode ser uma estratégica eficaz para reduzir a pressão arterial em humanos. É valido ressaltar que doses únicas até 800 mg foram bem toleradas, sem observação de hipotensão, hipercalemia ou piora da função renal. O zilebesiran demonstrou perfil farmacodinâmico prolongado de redução do AGT sérico e redução sustentada da pressão arterial por até 24 semanas (8).

No estudo clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego, multicêntrico controlado por placebo e denominado de KARDIA-1 avaliou a eficácia e segurança do ALN-AGT01 em pacientes com hipertensão leve a moderada, concentrando-se nos efeitos do zilebesiran. Os resultaram apoiam o potencial para dosagem trimestral ou semestral de zilebesiran subcutâneo, alcançando um efeito farmacodinâmico consistente e redução eficaz de PA ao longe de 6 meses. As reduções de PA associadas a uma dose única da medicação persistiram até o 6º mês, particularmente com doses de 300 mg e 600 mg. Foi relatado eventos adversos leves a moderados, como reações no local da injeção e hipercalemia. Estes dados relativos à eficácia, segurança e efeitos farmacodinâmicos ampliam os achados do estudo de fase 1 do zilebesiran (40).

O estudo clínico de fase 2, estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo e multicêntrico denominado KARDIA-2 está em curso e busca avaliar a eficácia e segurança do zilebesiran usado como terapia complementar em pacientes com hipertensao não adequadamente controlada por medicamentos anti-hipertensivos padrão. Espera-se conclusão em 2025.

O Zilebesiran pode favorecer a melhor adesão ao tratamento em relação aos medicamentos anti-hipertensivos disponíveis atualmente por motivo de baixa frequência que precisa ser dosado. Além disso, favorece bloqueio do SRAA contínuo e durável, em contrapartida ao bloqueio de SRAA variável ao uso de drogas que são dosadas diariamente. Uma série de produtos clínicos aprovados e com um corpo substancial de trabalho de investigação pré-clínica, agora está bem estabelecido que os conjugados GalNAc-siRNA direcionados ao fígado tem perfis de segurança pré-clínica favoráveis a amplas janelas terapêuticas (8).

A depleção terapêutica do AGT pelo siRNA pode dificultar a ativação em casos que o SRAA se faz necessário para manter a PA e perfusão tecidual adequados, por exemplo durante choque e outras condições que causam hipotensão (40). Portanto, uma preocupação importante é quanto ao risco de hipotensão refratária, seja por efeito adverso direto do tratamento seja por ativação prejudicada do SRAA durante estresse hemodinâmico devido a depleção de volume imprevista, sangramentos, infecção ou problemas cardíacos. Nesse sentido, vem sendo considerados agentes de reversão direcionados à terapêutica de RNAi.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 3**. Ensaios Clínicos com RNAi para tratamento da hipertensão | | | | | |
| DROGA | IDENTIFICADOR DE ENSAIO CLÍNICO | OBJETIVO | STATUS DO ENSAIO CLÍNICO | FASE | DURAÇÃO |
| GalNAc-siRNA (ALN-AGT) | NCT04936035 (KARDIA-1) | Avaliar efeito na PAS e PAD e caracterizar os efeitos farmacodinâmicos. | Ativo e não recrutando | Fase 2 | Julho, 2021 até dezembro 2024 |
| GalNAc-siRNA (ALN-AGT) | NCT03934307 | Avaliar a segurança, tolerabilidade, efeitos farmacocinéticos (PK) e farmacodinâmicos | Concluído | Fase 1 | Abril 2022 ate janeiro 2023 |
| GalNAc-siRNA (ALN-AGT) | NCT05103332 (KARDIA-2) | Avaliar o efeito do zilebesiran na PAS e PAD como terapia complementar. | Ativo e não recrutando | Fase 2 | Novembro 2021 até dezembro 2025 |
| GalNAc-siRNA (ALN-AGT) | NCT06272487 (KARDIA-3) | Avaliar o efeito do zilebesiran como terapia complementar em pacientes com alto risco. | Recrutamento | Fase 2 | Fevereiro 2024 até dezembro 2025 |
| GalNAc-ASO (IONIS-AGT-LRx) | NCT04714320 (ASTRAAS) | Avaliar o efeito em comparação com o placebo na PAS PAD e no angiotensinogênio plasmático (AGT) | Concluído | Fase 2 | Março 2021 até setembro 2022 |
| GalNAc-ASO (IONIS-AGT-LRx) | NCT03714776 | estudo de Fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo do IONIS-AGT- LRx realizado em participantes hipertensos leves. | Concluído | Fase 2 | Janeiro 2019 ate novembro 2019 |
| GalNAc-ASO (IONIS-AGT-LRx) | NCT04083222 | Avaliar o efeito no AGT e na PAS em participantes hipertensos não controlados q | Concluído | Fase 2 | Novembro 2019 até julho 2020 |

1. **DISCUSSÃO**

Os problemas de saúde relacionados à HAS continuam a afetar milhões de pessoas, apesar de haver muitos medicamentos anti-hipertensivos. Atualmente somente 1 a cada 5 hipertensos alcança o controle ideal da pressão arterial, o que é reflexo da má adesão ao tratamento, da detecção incompleta e da ineficácia dos atuais medicamentos, que demandam uso repetido, doses múltiplas e muitas reações adversas. A PA é um fator de risco importante por ter impacto significativo na estrutura e função de órgãos como o coração, o cérebro e os rins, podendo levá-los à falência. A necessidade de um anti-hipertensivo que sinergize com os anti-hipertensivos tradicionais é evidente para colaborar com o tratamento de hipertensão refratária e redução da hipertrofia cardíaca (27).

O presente estudo fornece insights valiosos sobre o uso de terapias baseadas em RNA para o tratamento da HAS, destacando a importância do AGT na regulação da PA e discutem a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas visando o AGT hepático. O ASO IONIS-AGT-LRx reduziu a PA em menor grau comparado ao siRNA (zilebesiran), que mostrou uma redução significativa e sustentada na PA por até seis meses após uma dose. Ademais, o zilebesiran, quando conjugado com N-acetilgalactosamina (GalNAc), permite uma entrega direcionada e eficiente aos hepatócitos, resultando em um knockdown prolongado e eficaz do AGT. A segurança do siRNA em uma futura implementação terapêutica poderá ser respaldada na reversão de efeitos por vasopressores convencionais em casos de emergência médico, que o SRAA é imprescindível.

Comparando os resultados com outros achados na literatura, várias fontes confirmam a eficácia dos siRNAs em reduzir a PA. Um estudo por Uijl *et al.* (2019) e Yuan *et al* (2015) mostrou que o tratamento com siRNA direcionado ao AGT hepático resultou em uma redução sustentada da PA em ratos hipertensos espontaneamente. Esses resultados são consistentes com os achados de Morgan *et al.*indicando que o siRNA tem uma eficácia superior em comparação com os ASOs na redução da PA (10, 27,28, 41).

Outra revisão por Addison *et al.* (2023) também destaca que os siRNAs, devido à sua alta especificidade e durabilidade, oferecem uma vantagem significativa sobre outras terapias baseadas em RNA, como os ASOs, que requerem administração mais frequente e têm uma menor estabilidade. Isso reforça a ideia de que as terapias baseadas em siRNA podem representar uma solução mais eficaz para o tratamento da HAS, especialmente em pacientes com má adesão a tratamentos convencionais (2).

A estimativa é de que mais da metade dos pacientes hipertensos tornam-se parcial ou totalmente não-aderentes em um ano após o início do tratamento com os anti-hipertensivos disponíveis atualmente, sendo os efeitos adversos um fator essencial. Exige-se, portanto, solução para a má adesão em novos medicamentos que tenha menores efeitos adversos e maior eficiência (2, 13, 15).

Nesse sentido, a interferência de RNA (RNAi) representa uma abordagem promissora e inovadora para o tratamento da hipertensão. Destaca-se o IONIS-AGT-LRx e o zilebesiran como os avanços importantes focados na supressão do AGT, o precursor único do SRAA. O zilebesiran mostrou resultados que chamam atenção em ensaios clínicos iniciais. Dados da fase 1 indicam boa tolerância, além de redução de PA e do AGT plasmático significativa e sustentada. A necessidade de aplicação a cada 6 meses potencialmente pode melhorar a adesão ao tratamento. Por outro lado, o IONIS-AGT-LRx não demosntrou uma redução significativa da PA. Estudos adicionais de fase 2 são necessários para avaliar seu potencial (2, 15, 22).

Outra vantagem potencial dos medicamentos à base de RNAi é sua capacidade de manter a redução da PA por mais de 24 horas. Há estudos robustos que mostram associação entre padrões de PA noturna não dippers (0% a 10% de redução à noite) ou risers (≤0%) e maior risco cardiovascular. Com isso, medicamentos como ASOs ou siRNA direcionados ao AGT poderá auxiliar na regulação de padrão fisiológico de queda noturna da PA (46).

Serão necessários futuros ensaios para confirmar a eficácia e segurança dessas terapêuticas em populações com comorbidades associadas, como diabetes tipo 2, doença renal crônica e insuficiência cardíaca. Além disso, um desafio será a preparação para uma gestão de emergências médicas em pacientes sob terapia de siRNA AGT, em que só a retirada não será suficiente para reverter (42).

Em relação ao zilebesiran, três ensaios clínicos randomizados de fase 2 estão em andamento. KARDIA-1 (NCT04936035) é um estudo multicêntrico avaliando a eficácia e segurança de injeções subcutâneas mensais em pacientes com hipertensão leve a moderada. Os resultados iniciais indicam uma redução consistente da PA superior a 15 mmHg em comparação ao placebo. KARDIA-2 (NCT05103332) está investigando o zilebesiran como terapia adicional em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento. Os participantes recebem um agente anti-hipertensivo de base antes de serem randomizados para receber zilebesiran ou placebo. KARDIA-3 (NCT06272487) tem o objetivo de avaliar o efeito do zilebesiran como terapia complementar em pacientes com alto risco cardiovascular e hipertensão não controlada adequadamente por medicamentos anti-hipertensivos padrão (43,44,45).

**LIMITAÇÕES**

Estudos iniciais e ensaios clínicos têm mostrado que as terapias baseadas em RNAi podem desencadear respostas imunes. Por exemplo, o reconhecimento de RNAi pelo sistema imunológico pode levar à produção de citocinas inflamatórias, causando efeitos adversos (47). Além disso, a longa duração da ação de alguns medicamentos RNAi pode aumentar o risco de efeitos adversos a longo prazo, cuja extensão ainda não é completamente conhecida (48).

Outro ponto importante é a variabilidade genética entre indivíduos que pode influenciar a resposta às terapias baseadas em RNAi. Fatores como polimorfismos genéticos podem afetar a eficácia do silenciamento gênico, resultando em respostas terapêuticas variáveis (49). Além disso, comorbidades e o uso concomitante de outros medicamentos podem interferir na ação do RNAi, complicando ainda mais a previsão da resposta ao tratamento (50).

O fator socioeconômico também há de ser analisado. O desenvolvimento e a produção de terapias baseadas em RNAi são caros. Esses custos elevados podem limitar o acesso dos pacientes a essas terapias inovadoras. Além disso, o processo de regulamentação e aprovação é rigoroso, exigindo extensivos ensaios clínicos que aumentam ainda mais os custos e o tempo para que essas terapias cheguem ao mercado (51).

1. **CONCLUSÃO**

Embora as terapias baseadas em RNA de interferência, como Zilebesiran e IONIS-AGT-LRx, representem um avanço significativo na medicina de precisão, existem limitações que devem ser abordadas. A eficácia, entrega, segurança, variabilidade individual e custos são desafios que os cientistas e desenvolvedores de medicamentos precisam superar para garantir que essas terapias se tornem amplamente acessíveis e seguras para os pacientes. A contínua pesquisa e inovação são essenciais para transformar o potencial dessas terapias em benefícios clínicos reais.

1. **REFERÊNCIAS**
2. World Health Organization. Global NCD target: prevent heart attacks and strokes through drug therapy and counselling. Geneva (CH): WHO; 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312283>
3. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Novel Pharmacological Approaches in the Treatment of Hypertension: A Focus on RNA-Based Therapeutics. Hypertension. 2023; 80(11): 2243–54.
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. Journal of American College Cardiology. 2020;76(25):2982-3021.
5. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. The Lancet. 2021; 398(10304): 957-980.
6. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nature reviews Nephrology. 2020; 16(4):223–37.
7. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Emerging insights and future prospects for therapeutic application of siRNA targeting angiotensinogen in hypertension. Expert review of clinical pharmacology. 2023; 16(11):1025–33.
8. Burnier, M. Medication Adherence and Persistence as the Cornerstone of Effective Antihypertensive Therapy. American journal of hypertension. 2006; 19(11):1190–6.
9. Ye D, Cruz-López EO, Tu HC, Zlatev I, A.H. Jan Danser. Targeting Angiotensinogen With *N* -Acetylgalactosamine–Conjugated Small Interfering RNA to Reduce Blood Pressure. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2023; (12):2256–64.
10. Mullick AE, Yeh ST, Graham MJ, Engelhardt JA, Prakash TP, Crooke RM. Blood Pressure Lowering and Safety Improvements With Liver Angiotensinogen Inhibition in Models of Hypertension and Kidney Injury. Hypertension. 2017; 70(3):566–76.
11. Uijl, E, *et al.*. A. Efeito anti-hipertensivo forte e sustentado de pequenos RNA interferentes direcionados ao angiotensinogênio hepático. Hypertension. 2019; 73, 1249–1257.
12. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans.Nature. 1998; 391:806–811.
13. Lockwood C, Borgess K, Pap R. Practical Guidance for Knowledge Synthesis: Scoping Review Methods. Asian nursing research. 2019; 13(5):287–94.
14. Surma S, Oparil S. Zilebesiran — the first siRNA-based drug in hypertensiology: why is it needed, and will it change the treatment approach of hypertension? Arterial Hypertension. 2024.
15. Olearczyk J, Gao S, Eybye M, Satyasri Yendluri, Andrews L, Bartz S, et al. Targeting of hepatic angiotensinogen using chemically modified siRNAs results in significant and sustained blood pressure lowering in a rat model of hypertension. Hypertension research. 2013;37(5):405–12. ‌
16. Khan RS, Frishman WH. Zilebesiran: A Promising Antihypertensive Therapy Inhibiting Angiotensinogen Synthesis. Cardiology in review. 2024.
17. Takimoto-Ohnishi, E. e Murakami, K. Pesquisa do sistema renina-angiotensina: das moléculas ao corpo inteiro. O Jornal de Ciências Fisiológicas. 2019; 69, 581-587.
18. Wu, CH, Mohammadmoradi, S., Chen, JZ, Sawada, H, Daugherty, A, & Lu, HS. Sistema renina-angiotensina e funções cardiovasculares. Arteriosclerose, Trombose e Biologia Vascular. 2018; 38, 108–116.
19. Xu Y, Rong J, Zhang Z. The emerging role of angiotensinogen in cardiovascular diseases. Journal of cellular physiology. 2020; 236(1): 68–78.
20. Hara, T. *et al*..Desenvolvimento de um novo modelo de insuficiência cardíaca murina com superexpressão de renina e angiotensinogênio humano" . FEBS Open Bio. 2020; 10, 718-725.
21. Xu, P, Wang, Y., Sterner-Kock, A., Bader, M, Schultheiss, HP e Walther, T. Hipertensão excessiva e danos aos órgãos-alvo em uma linhagem de camundongos transgênicos portadores do gene do angiotensinogênio de rato. Jornal de Farmacologia Cardiovascular. 2009; 53, 38-43.
22. Ramkumar, N., Stuart, D., Calquin, M, Wang, S., Niimura, F., Matsusaka, T., & Kohan, DE. Possível papel do angiotensinogênio derivado do néfron na hipertensão dependente da angiotensina II. Relatórios Fisiológicos. 2016; 4.
23. Cruz-López EO, Ye D, Wu C, Lu HS, Estrellita Uijl, Mirabito KM, et al. Angiotensinogen Suppression: A New Tool to Treat Cardiovascular and Renal Disease. Hypertension. 2022;79(10):2115–26.
24. Mopidevi, B., Kaw, MK, Sivankutty, I., Jain, S., Perla, SK e Kumar, A. Um polimorfismo no íntron I do gene do angiotensinogênio humano (hAGT) afeta a ligação pela expressão de HNF3 e hAGT e aumenta a pressão arterial em camundongos. Jornal de Química Biológica. 2019; 294, 11829-11839.
25. Wu, C., Lu, H., Cassis, LA e Daugherty, A. Características moleculares e fisiopatológicas do angiotensinogênio: uma mini revisão. Jornal Norte-Americano de Ciências da Medicina. 2011; 4, 183-190.
26. KIM, Y.-K. RNA therapy: rich history, various applications and unlimited future prospects. Experimental & molecular medicine. 2022; 54( 4): 455–465.
27. Sheu-Gruttadauria J, MacRae IJ. Structural foundations of RNA silencing by argonaute.J Mol Biol. 2017; 429:2619–2639.
28. Yuan, LF, *et al*. Effect of angiotensinogen-targeted RNA interference in spontaneously hypertensive rats. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2021; 25 (35):5626.
29. Yuan, LF, *et al.* Nanoparticle-mediated RNA interference of angiotensinogen decreases blood pressure and improves myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats. Molecular Medicine Reports. 2015; 12(3): 4657–63.
30. Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. Nature Reviews Drugs Discovery. 2019; 18:421–446.
31. Uijl, E., *et al.* Strong and Sustained Antihypertensive Effect of Small Interfering RNA Targeting Liver Angiotensinogen. Hypertension. 2019;73(6): 1249–57.
32. ‌ Liang XH, Nichols JG, De Hoyos CL, Crooke ST. Some ASOs that bind in the coding region of mRNAs and induce RNase H1 cleavage can cause increases in the pre-mRNAs that may blunt total activity. Nucleic Acids Research. 2020; 48: 9840–9858.
33. Jinek M, Doudna JA. A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference. Nature. 2009; 457:405–412.
34. Crooke ST, Witztum JL, Bennett CF, Baker BF. Terapêutica direcionada a RNA.Cell Metab.2018; 27:714–739.
35. Prakash TP, Graham MJ, Yu J, Carty R, Low A, Chappell A, Schmidt K, Zhao C, Aghajan M, Murray HF, et al. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice. Nucleic Acids Research. 2014; 42:8796–8807.
36. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, *et al*.. Eficácia e segurança do vutrisiran para pacientes com amiloidose hereditária mediada por transtiretina com polineuropatia: um ensaio clínico randomizado. Amilóide. 2022; 30:18–26.
37. Brown CR, Gupta S, Qin J, Racie T, He G, Lentini S, Malone R, Yu M, Matsuda S, Shulga-Morskaya S, *et al..* Investigando a durabilidade farmacodinâmica dos conjugados GalNAc-siRNA. Ácidos Nucleicos Res. 2020; 48:11827–11844.
38. Matsusaka T, Niimura F, Shimizu A, Pastan I, Saito A, Kobori H, Nishiyama A, Ichikawa I. O angiotensino hepático é a principal fonte de angiotensina renal II. Journal of the American Society Nephrology. 2012; 23:1181–1189.
39. Ye F, Wang Y, Wu C, Howatt DA, Wu CH, Balakrishnan A, Mullick AE, Graham MJ, Danser AHJ, Wang J, Daugherty A, Lu HS. As interações do angiotensinógeno e da megalina contribuem para o breve relatório da aterosclerose. Arterioscler Thromb Vasc Biol.2019; 39:150–155.
40. Li W, Peng H, Mehaffey EP, Kimball CD, Grobe JL, van Gool JMG, Sullivan MN, Earley S, Danser AHJ, Ichihara A, *et al*.. O nocaute do receptor (pro)renina específico do neurônio impede o desenvolvimento de hipertensão sensível ao sal. Hipertensão. 2014; 63: 316–323.
41. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, Chalhoub F, Lee J, Stiglitz D, *et al.* RNA Interference with Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension. JAMA. 2024; 331(9):740–0.
42. ‌ Morgan ES, Tami Y, Hu K, Brambatti M, Mullick AE, Geary RS, *et al.* Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-LRx: Results of Phase 1 and Phase 2 Studies. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2021;6(6):485-96.
43. Uijl, E*, et al*. Conventional Vasopressor and Vasopressor‐Sparing Strategies to Counteract the Blood Pressure–Lowering Effect of Small Interfering RNA Targeting Angiotensinogen. Journal of the American Heart Association Cardiovascular and cerebrovascular disease. 2022; 11(15).
44. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of ALN-AGT01 in Patients With Mild To-Moderate Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2024. Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04936035?term=ALN-AGT&cond=Arterial+Hypertension&draw=2&rank=1
45. Zilebesiran as Add-on Therapy in Patients With Hypertension Not Adequately Controlled by a Standard of Care Antihypertensive Medication (KARDIA-2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2024. Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05103332?term=ALN-AGT&cond=Arterial+Hypertension&draw=2&rank=3
46. Zilebesiran as Add-on Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypertension Not Adequately Controlled by Standard of Care Antihypertensive Medications (KARDIA-3) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2024. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06272487?term=ALN-AGT&cond=Arterial+Hypertension&draw=2&rank=4>
47. Meryem Askın, Esra Meltem Koc, Kaan Sozmen, Muzaffer Onur Turan, Zeki Soypacacı, Saliha Aksun. Avaliação de Padrões Pressóricos Dipper e Não-Dipper e Qualidade de Vida entre Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2022; 116(2):295–302.
48. Robbins M, Judge A, Ambegia E, Choi C, Yaworski E, Palmer L, et al. Misinterpreting the therapeutic effects of small interfering RNA caused by immune stimulation. Hum Gene Ther. 2008;19(10):991-999.
49. Wittrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. Nat Rev Genet. 2015;16(9):543-552.
50. Geary RS, Norris D, Yu R, Bennett CF. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility of 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense oligonucleotides in the treatment of cancer and viral diseases. Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 2002;12(5):329-337.
51. Pecot CV, Calin GA, Coleman RL, Lopez-Berestein G, Sood AK. RNA interference in the clinic: challenges and future directions. Nat Rev Cancer. 2011;11(1):59-67.
52. Nguyen T, Menocal EM, Harborth J, Fruehauf JH. RNAi therapeutics: an update on delivery. Curr Opin Mol Ther. 2008;10(2):158-167.

**TABELA 1**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Author/ Year** | **Country** | **Title** | **Type of Study** | **Objectives** | **Methods** | **Main findings** |
| Ye *et al.*; 2023 | The Netherlands | Targeting Angiotensinogen With  N-Acetylgalactosamine – Conjugated Small Interfering RNA to Reduce Blood Pressure | Review article | To explore a novel treatment for hypertension by targeting the renin-angiotensin system (RAS). | Preclinical studies were conducted in various hypertensive rat models, and a phase 1 clinical trial was performed with hypertensive patients. | Zilebesiran effectively lowered blood pressure, reduced local tissue Ang II levels, and provided renal and cardiac protection. Zilebesiran achieved dose-dependent reductions in serum AGT and sustained blood pressure reductions for up to 24 weeks, with no significant adverse effects. |
| Desai *et al*.; 2023 | UK | Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension | Randomized Clinical Trial controlled double-blind study | To assess the safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of zilebesiran in patients with hypertensin. | Patients with hypertension were randomly assigned to receive either a single ascending subcoutaneous dose of zilebesiran or placebo and were followed for 2 weeks. | The study found that zilebesiran was well-tolerated, with only mild injection-site reactions reported. Patients who received zilebesiran experienced dose-dependent reductions in serum angiotensinogen levels and significant decreases in blood pressure. |
| Addison et al.; 2023 | UK | Emerging insights and future prospects for therapeutic application of siRNA targeting angiotensinogen in hypertension | Special report | Evaluate knowledge about new therapies for siRNA in the treatment of hypertension. | Review of scientific literature on the topic in question. | This article describes the molecular basis for durability over months and the 24-h tonic target inhibition observed after one administration. analysis of the published phase I trials using zilebesiran, a siRNA targeting hepatic angiotensinogen, which reduces blood pressure (BP) by up to 20 mmHg, lasting 24 weeks. |
| Khan et al.; 2024 | USA | A Promising Antihypertensive Therapy Inhibiting Angiotensinogen Synthesis | Review article | Evaluate knowledge about new therapies for siRNA in the treatment of hypertension. | Review of scientific literature on the topic in question. | Zilebesiran is a promising antihypertensive therapy targeting the synthesis of angiotensinogen via siRNA, effectively inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone sytem(RAAS). |
| Xu et al.; 2020 | China | The emerging role of angiotensinogen in cardiovascular diseases | Review article | To investigate the effects of targeting hepatic angiotensinogen (AGT) using N-acetylgalactosamine conjugated small interfering RNA on blood pressure regulation. | In preclinical studies, animal models were treated with GalNAc-siRNA targeting AGT to assess its effects on blood pressure.. In clinical sutdies, patients with hypertension received single ascending subcutaneous doses of zilebesiran or placebo. | The potential of targeting hepatic AGT with GalNAc-siRNA as a novel and effective therapeutic approach for managing hypertension, with the added benefit of potentially improving medication adherence due to less frequent dosing requirements |
| Bakris et al.; 2024 | UK | RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial | Randomized Clinical Trial controlled double-blind study | To evaluate antihypertensive efficacy and safety of different zilebesiran dosing regimens. | In KARDIA-1 phase 2 clinical trial, participants were randomly assigned to receive subcutaneous injections of zilebesiran (150 mg every 6 months, 300 mg every 6 months, 300 mg every 3 months, or 600 mg every 6 months) or placebo every 3 months for six months. | The study found that zilebesiran significantly reduced 24-hour mean ambulatory SBP at month 3 compared to placebo. The reductions were dose-dependent, with changes of -7.3 mm Hg for 150 mg every 6 months, -10.0 mm Hg for 300 mg every 3 or 6 months, and -8.9 mm Hg for 600 mg every 6 months, compared to an increase of 6.8 mm Hg in the placebo group. |
| Yuan *et al*.; 2015 | China | Nanoparticle-mediated RNA interference of angiotensinogen decreases blood pressure and improves myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats | Experimental study | The primary objective of the study on Zilebesiran was to assess its efficacy as an antihypertensive therapy by targeting the liver to inhibit the synthesis of angiotensinogen. | The methodology involved preclinical and clinical trials. In preclinical studies, lipid nanoparticle-encapsulated siRNA targeting the AGT gene was administered to spontaneously hypertensive rats (SHR) to observe the reduction in angiotensinogen mRNA and blood pressure. | In SHRs, a single injection of siRNA resulted in a sustained reduction of AGT mRNA and a significant decrease in systolic blood pressure. In clinical trials, participants receiving higher doses of Zilebesiran showed a substantial and sustained decrease in angiotensinogen levels, with corresponding reductions in blood pressure. |
| Olearczyk *et al*.; 2013 | USA | Targeting of hepatic angiotensinogen using chemically modified siRNAs results in significant and sustained blood pressure lowering in a rat model of hypertension | Experimental study | The primary objective of the Zilebesiran study was to evaluate the drug's potential as an antihypertensive therapy by inhibiting the liver production of angiotensinogen, a key component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). | The study employed both preclinical and clinical approaches. In preclinical studies, chemically modified siRNAs targeting the AGT gene were encapsulated in lipid nanoparticles and administered to spontaneously hypertensive rats (SHR) via intravenous injections. | The findings indicated that Zilebesiran significantly lowered blood pressure and reduced serum angiotensinogen levels in a dose-dependent manner. In SHRs, a single injection led to sustained reductions in AGT mRNA and systolic blood pressure. |
| Uijl *et al*.; 2022 | The Netherlands | Conventional Vasopressor and Vasopressor‐Sparing Strategies to Counteract the Blood Pressure–Lowering Effect of Small Interfering RNA Targeting Angiotensinogen | Experimental study | The study aimed to investigate if conventional vasopressors could counteract the blood pressure-lowering effect of small interfering RNA (siRNA) targeting liver angiotensinogen. | Spontaneously hypertensive rats on a low-salt diet were treated with siRNA and supplemented with fludrocortisone, midodrine, or a high-salt diet. | Results showed that siRNA significantly reduced plasma angiotensinogen and blood pressure, which could be rapidly reversed by angiotensin II or norepinephrine, and gradually by fludrocortisone or high salt intake. Midodrine had no effect. |
| Addison *et al*.; 2023 | UK | Novel Pharmacological Approaches in the Treatment of Hypertension: A Focus on RNA-Based Therapeutics | Review article | Evaluate knowledge about new therapies for siRNA in the treatment of hypertension. | Review of scientific literature on the topic in question. | zilebesiran reduced by up to 20 mm Hg and sustained for 6 months after a single administration, likely due to its very effective knockdown of angiotensinogen. IONIS-AGT-LRX caused less knockdown and marginal effects on BP. |
| Uijl *et al*.; 2019 | The Netherlands | Strong and Sustained Antihypertensive Effect of Small Interfering RNA Targeting Liver Angiotensinogen | Experimental study | To evaluate the long-lasting antihypertensive effects of a novel N-acetylgalactosamine (GalNAc)-conjugated small interfering RNA (siRNA) targeting hepatic angiotensinogen (Agt) in SHR. | Male SHRs were treated for 4 weeks with either vehicle, valsartan, captopril, captopril+valsartan, AGT siRNA, or valsartan+siRNA. - Blood pressure, heart rate, plasma and urinary AGT, and angiotensin levels were measured. | Valsartan+siRNA achieved the greatest reduction in mean arterial pressure (−68±4 mm Hg). siRNA reduced circulating AGT by 97.9%, and by 99.8% when combined with valsartan, significantly suppressing Ang II levels. The siRNA and captopril improved cardiac hypertrophy, with dual therapies being more effective. |
| Salvador *et al*; 2022 | USA | Novel antihypertensive agents for resistant hypertension: what does the future hold? | Review article | Evaluate knowledge about new therapies for siRNA in the treatment of hypertension. | Review of scientific literature on the topic in question. | Novel agents use antisense inhibition to block angiotensinogen development in the liver. These agents are discussed only for completeness, as they are still in Phase II trial development. |
| Yuan *et al.;* 2020 | China | Effect of angiotensinogen-targeted RNA interference in spontaneously hypertensive rats | Experimental study | To investigate the effects of angiotensinogen-targeted RNA interference on blood pressure and cardiac function in spontaneously hypertensive rats (SHR) to develop a novel antihypertensive strategy. | The methodology involved dividing SHR into four groups: a gene therapy group, a negative control group, a blank control group, and a normal blood pressure control group of Wistar Kyoto rats (WKY). | Results showed significant reductions in angiotensinogen mRNA, protein levels, and serum angiotensinogen and angiotensin II in the gene therapy group compared to controls. |
| Surma *et al*.; 2023 | EUA | Zilebesiran - the first siRNA based drug in hypertensiology: why is it needed, and will it change the treatment approach of hypertension? | Review article | To evaluate the efficacy and safety of zilebesiran, the first siRNA-based drug, in treating hypertension. | The methodology involved a randomized phase I clinical trial with 60 patients with mild to moderate hypertension, who were randomly assigned to receive a single dose of zilebesiran or a placebo. | The results indicated that doses of 100 mg and 200 mg of zilebesiran significantly reduced serum angiotensinogen levels by over 90% after 8 weeks, with an average reduction in systolic blood pressure of 10 mmHg. |
| Cruz-López *et al*.; 2022 | Netherlands | Angiotensinogen supression: a new tool to treat cardiovascular and renal disease | Review article | The objectives of this study were to investigate the efficacy and safety of angiotensinogen (AGT) suppression as a novel approach to treat cardiovascular and renal diseases, particularly hypertension and chronic kidney disease. | The methodology involved using antisense oligonucleotides (ASO) and small interfering RNA (siRNA) to suppress AGT expression in preclinical and clinical models. | The results demonstrated that AGT suppression can significantly reduce blood pressure and prevent the development of proteinuria and glomerulosclerosis in rat models, with renoprotective effects that are independent of blood pressure. These findings suggest that AGT suppression could be a promising tool to improve treatment adherence and overcome the renin-angiotensin system (RAS) escape phenomenon. |