



# A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Tadeu Wasick Neto<sup>1</sup>, Gabriel Pedro Ambrosio<sup>2</sup>, Hilka Pelizza Vier Machado<sup>3</sup>, Mirian Ueda Yamaguchi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina, UNICESUMAR, Campus Maringá-PR. Bolsista PIBIC/ICETI -UniCesumar. tadeuwneto@gmail.com

<sup>2</sup>Acadêmico do Curso de Medicina, UNICESUMAR, Campus Maringá-PR. Bolsista PIBIC/ICETI -UniCesumar. ambrosioobmep@gmail.com

<sup>3</sup>Orientadora, Docente do Mestrado em Gestão do Conhecimento, UNICESUMAR. hilka.machado@unicesumar.edu.br

<sup>4</sup>Coorientadora, Docente do Mestrado em Promoção da Saúde, UNICESUMAR. mirian.yamaguchi@unicesumar.edu.br

## RESUMO

O presente trabalho pretende realizar uma revisão sistemática abordando o uso das terapias gênicas no tratamento da Doença de Alzheimer, sendo o tratamento atual a redução dos sintomas através de medicamentos. Portanto o objetivo desta pesquisa é realizar uma revisão de literatura sistemática afim de compilar os avanços dos últimos anos do tratamento da doença utilizando a gene terapia. Para tal, será utilizado o método Systematic Search Flow, no qual, após definir os mecanismos de pesquisa, serão coletados trabalhos da PubMed e Science of Web, sendo organizados pelo software gerenciador Mendeley. Resultando em 82 artigos após as filtragens, demonstrando o progresso das pesquisas e os novos empecilhos, além de atestar que as terapias genicas, podem ser um tratamento com melhor eficácia para tratar a Doença de Alzheimer.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neurologia; Patologia Neurodegenerativa; Revisão sistemática; Terapêutica.

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019) a Doença de Alzheimer (DA) é a manifestação mais comum de demência, correspondendo a 60-70% dos casos, há atualmente 55 milhões de pessoas com demência no mundo, surgindo quase 10 milhões de novos casos anualmente. É uma das condições que mais gera incapacidade e dependência, gerando grande impacto social e econômico.

Há dois achados fisiopatológicos muito importantes em pacientes com DA, que são as placas senis de beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares de proteína Tau induzindo a perda de neurônios responsáveis pela memória, aprendizado, raciocínio e linguagem, ocasionando em déficits (SERRANO-POZO; GROWDON, 2019). Desta forma, pesquisas que investiguem mais sobre a etiologia e fisiopatogenia da DA são de suma importância, visto que são necessárias novas ferramentas, que possibilitem um diagnóstico mais precoce e novas terapias (LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019).

Nesse contexto há a terapia gênica, que consiste na aplicação de informação codificante em um vetor e posterior incubação em um hospedeiro, que irá sintetizar o peptídeo correspondente, produzindo uma ação terapêutica (EL-BATTARI et al., 2021). A terapia gênica torna-se promissora, visto que cada vez mais demonstra potencial terapêutico, especialmente para doenças com base genética importante (GRICIUC et al., 2020).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho refere-se a uma revisão de literatura, na qual o processo de coleta de dados será de forma sistemática com base no método elaborado por Ferenhof e Fernandes (2016) denominado de Systematic Search Flow (SSF). O SSF possui 4 fases e 8 atividades, com o objetivo de impedir o viés do pesquisador e assegurar a repetibilidade (FERENHOF;



FERNANDES, 2016). Foram empregadas as palavras-chave “Alzheimer”, “terapia gênica” e “tratamento”, como filtros, nas fontes Web of Science (WOS) e Pubmed. Como resultado, obteve-se um total de 208 e 358 artigos, respectivamente nas plataformas. Após seguir as fases e atividades da metodologia proposta resultou num total de 82 artigos selecionados.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A terapia gênica direcionada é uma metodologia em análises e estudos na neurocirurgia e para uma variedade de distúrbios neurológicos, incluindo tumores cerebrais até para pacientes com DA (FISH et al., 2019). Uma quantidade considerável de pesquisas pré-clínicas mostra que o NGF estimula a função colinérgica, previne a degeneração dos neurônios colinérgicos e melhora a memória. A terapia gênica já é utilizada para tratamentos de doenças tais como: Distrofia Muscular de Duchenne e Amaurose congênita de Leber (MENDELL et al., 2020). DA, ao contrário das doenças citadas, é uma doença de progressão lenta, com pelo menos 2 décadas sendo assintomática, após os quais danos significativos já ocorreram (STOILJKOVIC; HORVATH; MIHÁLY HAJÓS, 2021).

Tuszynski e; Blesh (2004) realizaram o primeiro ensaio de terapia gênica NGF direcionada em pacientes com DA. Eles empregaram uma técnica ex-vivo em que foram implantados fibroblastos secretores de NGF geneticamente modificados em seu pro-encéfalo basal. Como resultado na Avaliação da Doença de Alzheimer na Escala cognitiva (ADAS-Cog) mostrou uma taxa de declínio melhorada.

O tratamento da terapia gênica de forma geral envolve a introdução do gene que expressa enzima terapêutica ou fator de crescimento, seu principal objetivo é alcançar a expressão a longo prazo dos genes desejados com níveis suficientes para propostas terapêuticas (ANGUELA; HIGH, 2019). Geralmente, existem dois tipos de vetores usados, vetores virais de RNA ou DNA. Os vetores virais baseados em RNA são geralmente derivados de retrovírus. Para vetores de DNA são usados os de adenovírus e vírus adenoassociados (AAV) (LAXTON; STONE; LOZANO, 2014).

Cada vetor tem suas próprias limitações e seus usos são dependentes da natureza do estudo e da célula-alvo. A terapia gênica acontece in vivo, sendo introduzido o gene geneticamente modificado através de um vetor no sistema do hospedeiro. Isso geralmente levará à integração do sistema e dependendo da natureza da doença podem causar consequências ideais ou indesejadas (OWENS et al., 2021). Nas doenças neurodegenerativas especificamente, alteração ou indução de proteínas específicas envolvidas em sua via patológica induzem neuro-proteção, neuro-restauração e pode essencialmente corrigir o mecanismo patogênico subjacente (SUZUKI, IWATA, IWATSUBO, 2017).

As terapias gênicas baseadas em vetores virais de DNA e RNA vem sendo bem sucedidas ao serem empregadas em mamíferos, usando vetores de lentivírus, resultando na modificação estável das células em divisão via integração de ácido nucleico estranho no genoma das células alvo, podendo levar a uma cura permanente para a DA (ARORA et al., 2021). Porém, na maioria dos ensaios clínicos ao introduzir diretamente as partículas de vírus no parênquima cerebral via infusão neurocirúrgica ocorreram sérias desvantagens, como restrições espaciais e efeitos colaterais relacionados à cirurgia (CASTLE et al., 2020).

Ao ser adotado vias menos invasivas, como como injeções intracerebroventriculares (ICV) ou intratecais (IT) também foram explorados para genes baseados em vetores virais, esses métodos ainda resultaram em altos efeitos fora do alvo devido à biodistribuição periférica, perda significativa de partículas virais, juntamente com significativa preocupações com imunogenicidade e toxicidade, provocando forte resposta imune com altos níveis de citocinas (GINN et al., 2018). Além disso, modificação do genoma nas células germinativas e ativação ou potencial para combinar com vírus endógenos



resultando em um novo agente viral são algumas preocupações adicionais associadas com vírus-vetores (FOLDVARI et al., 2016).

No entanto, a terapia gênica é um processo complicado que envolve fatores variáveis, como a especificidade temporal, a especificidade espacial, e, principalmente, a regulação gênica que é o problema mais comum enfrentado na correção de doenças neurodegenerativas e mecanismo de entrega de gene (EL-BATTARI et al., 2021).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As técnicas de terapia gênica ainda são um futuro tratamento promissor para a DA, bem como para várias outras doenças que, como a DA, não têm cura ou eficácia de tratamento, ao ser avaliado a eficácia, benefícios e os riscos deste tipo de terapia para humanos, ela pode se tornar o principal modo de tratamento para outras doenças. Os usos desta terapia em alguns ensaios clínicos mostram resultados promissores e que corroboram para aplicação da terapia gênica, em larga escala, apesar de proeminentes, através do estudo de literatura realizado, observa-se a necessidade de incorporação de legislações para regulamentar o uso da terapia gênica nas mais diversas doenças. Apesar do desenvolvimento biotecnológico na área, ainda necessita de vários avanços e estudos complementares com a finalidade de contornar problemas encontrados ou mesmo a otimização das abordagens terapêuticas. A terapia gênica pode ser um marco na medicina atual, diminuindo o índice de mortalidade causada por disfunções genéticas, essa modalidade terapêutica pode influenciar a atividade neuronal dentro dos circuitos patológicos associados à DA melhorando clinicamente a função cognitiva.

#### REFERÊNCIAS

ANGUELA, X. M.; HIGH, K. A. Entering the Modern Era of Gene Therapy. **Annual Reviews of Medicine**, v.70, n.1, p. 273-288, jan. 2019.

ARORA, S. et al. A Review of Brain-Targeted Nonviral Gene-Based Therapies for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Molecular Pharmaceutics**, v. 18, n. 1, p. 4237-4255, oct. 2021.

CASTLE, M. J. et al. Postmortem analysis in a clinical trial of AAV2-NGF gene therapy for alzheimer's disease identifies a need for improved vector delivery. **Human Genetics Therapy**, v. 31, p. 415-422, 2020.

EL-BATTARI, A. et al. Gene Therapy Strategy for Alzheimer's and Parkinson's Diseases Aimed at Preventing the Formation of Neurotoxic Oligomers in SH-SY5Y Cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11550, 26 out. 2021.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando A Revisão De Literatura Como Base Para Redação Científica: Método Ssf. **Revista Acb: Biblioteconomia em Santa Catarina**, Florianópolis, v. 21, n. 3, p. 550-563, ago. 2016.

FISH, P. V. et al. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 2, p. 125-133, jan. 2019.

FOLDVARI, M. et al. Non-viral gene therapy: Gains and challenges of non-invasive administration methods. **Journal of Controlled Release**, v. 240, p. 165-190, oct. 2016.



GINN, S. L. et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. **The Journal of Gene Medicine**, v. 20, n. 5, p. 15-31, jan. 2018.

GRICIUC, A. et al. Gene therapy for Alzheimer's disease targeting CD33 reduces amyloid beta accumulation and neuroinflammation. **Human Molecular Genetics**, v. 29, n. 17, p. 2920-2935, 17 ago. 2020.

LAXTON, A. W.; STONE, S. S. D.; LOZANO, A. M. The Neurosurgical Treatment of Alzheimer's Disease: A Review. **Stereotatic and Functional Neurosurgery**, v. 92, n. 5, p. 269–281, jan. 2014.

LOPEZ, J. A. S.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. **Handbook Of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231-255, 2019.

MENDELL, J. R et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.microdystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy. v. 77, n. 9, p. 1122–1122, set. 2020.

OWENS, L. V.; et al. Gene therapy-mediated enhancement of protective protein expression for the treatment of Alzheimer's disease. **Brain Research**, v. 1753, p. 147-264, fev. 2021.

SERRANO-POZO, A.; GROWDON, J. H. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 3, p. 795-819, fev. 2019.

STOILJKOVIC, M.; HORVATH, T. L.; MIHÁLY HAJÓS. Therapy for Alzheimer's disease: Missing targets and functional markers? **Ageing Research Reviews**, v. 68, p. 101318–101318, 9 mar. 2021.

SUZUKI, K.; IWATA, A.; IWATSUBO, T. The past, present, and future of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. **Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences**, v. 93, n. 10, p.757–771, dec. 2017.

TUSZYNSKI, M. H.; BLESCH, A. Nerve growth factor: from animal models of cholinergic neuronal degeneration to gene therapy in Alzheimer's disease. **Progress in Brain Research**, p. 439–449, 1 jan. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ISupport for dementia: training and support manual for carers of people with dementia. 2019.