

## USO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER – REVISÃO DA LITERATURA



<https://doi.org/10.56238/arev6n4-304>

Data de submissão: 18/11/2024

Data de publicação: 18/12/2024

**Jaqueline Cervantes Sanches**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [jaqueline.ssanches1@gmail.com](mailto:jaqueline.ssanches1@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4008-5360>

**Rafaella Bergamo Vitoreli**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [rafa.vitoreli@gmail.com](mailto:rafa.vitoreli@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1180-9310>

**Israel Abraão Nascimento**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [docbirth@gmail.com](mailto:docbirth@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2709-6009>

**Eduarda Boni Marques**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [eduardaamarquess@gmail.com](mailto:eduardaamarquess@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6852-7451>

**Eduarda Rossi Lopes**

Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: [dudarossilopes@gmail.com](mailto:dudarossilopes@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6723-3809>

**Pedro Henrique Lima Domingues**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [pedrin\\_lima@hotmail.com](mailto:pedrin_lima@hotmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8269-6684>

**José Antonio Pizzolato Neto**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [netopizzolato@gmail.com](mailto:netopizzolato@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-4160>

**Mariana Cupaiol Martins**

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [marianacupaiolmart@gmail.com](mailto:marianacupaiolmart@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0686-8476>

**Paulo Cezar Novais**

Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação, Universidade de Marília, Brasil

paulocezarnovais@yahoo.com.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8372-6293>

**Isabela Bazzo da Costa**

Programa de Mestrado Profissional em Saúde, Produção e Ambiente Animal, Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [isabelabazzo@unimar.br](mailto:isabelabazzo@unimar.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4791-0517>

---

## RESUMO

As doenças neurodegenerativas são a causa mais comum de demência, afetando cerca de 55 milhões de idosos em todo o mundo, a Doença de Alzheimer (DA) corresponde a 60% de todos os casos. Esses idosos revelam perda de memória, comprometimento da linguagem e da formulação do pensamento. A DA não tem cura, apenas seus sintomas são tratados, o que não impede que a doença progrida. Além disso, ao longo do progresso da degeneração cerebral, as drogas não mostram mais efeitos significativos. Por esse motivo, o conjunto de alterações no DNA de indivíduos que sofrem com a doença pode fornecer um importante biomarcador que tem sido alvo de estudos envolvendo terapia gênica. Essa técnica ocorre por meio da correção de genes modificados ou modificações site-specific, que podem ser por meio de DNA ou RNA, com o objetivo de tratar ou prevenir doenças e utiliza um vetor viral ou não viral que ajuda a entregar material genético à célula. A seguir, buscamos estudos clínicos que retratassem alguns avanços no tratamento da DA usando técnicas de terapia gênica. Devido à capacidade de alterar e induzir a expressão de proteínas específicas, a terapia gênica apresenta um futuro promissor na restauração e correção do mecanismo patogênico.

**Palavras-chave:** Alzheimer. Correção de genes. Terapia Gênica.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas afetam cerca de 55 milhões de pessoas em todo o mundo (ADI, 2020). Dentre elas, a doença de Alzheimer (DA) é responsável por 60% de todos os casos, sendo a forma mais comum de demência entre os idosos e é definida como uma degeneração cerebral progressiva que reduz a capacidade mental devido à morte de neurônios corticais (GAUTHIER et al., 2021).

A patogênese desta doença envolve o acúmulo de placas de proteína  $\beta$ -amilóide entre os neurônios, o que impede a transmissão neuronal. O excesso desse peptídeo é sugerido por um polimorfismo no gene apoE, que, no cérebro, é responsável por regular a agregação e a depuração do  $\beta$ -amilóide. Outro biomarcador importante é a proteína TAU hiperfosforilada que afeta as funções biológicas e morfológicas dos neurônios (ROBINSON et al., 2018).

O início da DA ocorre no hipocampo e progride para outras áreas do cérebro. Portanto, os pacientes que sofrem dessa doença apresentam perda crônica e progressiva de memória, comprometimento da linguagem, desorientação, comprometimento da função visuoespacial e comportamento agressivo nos estágios mais avançados da doença, o que também causa sofrimento à família e amigos.

A DA não tem cura e os tratamentos atualmente disponíveis apenas aliviam os sintomas, mas não impedem a progressão da doença. À medida que a degeneração cerebral progride, as drogas não mostram mais efeitos significativos (SUDHAKAR; RICHARDSON, 2019).

Assim, a terapia gênica tem sido objeto de estudos para o tratamento da doença de Alzheimer há alguns anos. Essa técnica ocorre por meio da correção de genes mutados ou modificações específicas do local, que podem ser por meio de DNA ou RNA e usando um vetor viral ou não viral que ajuda a entregar o material genético corrigido à célula.

O presente estudo trata de uma revisão de literatura sobre algumas publicações localizadas em periódicos. Os dados coletados foram feitos com possíveis conclusões de diversos autores com o objetivo de auxiliar no estudo das alterações gênicas por meio da terapia gênica para o futuro tratamento da Doença de Alzheimer.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

As doenças neurodegenerativas são a causa mais comum de demência, sendo a doença de Alzheimer (DA) a mais prevalente. Cerca de 50 milhões de pessoas vivem com DA e esse número pode ultrapassar 70 milhões até 2030 (ADI, 2020).

A DA pode ser dividida em DA de início precoce (FAD- Doença de Alzheimer Familiar) e DA de início tardio (LOAD- Doença de Alzheimer de Início Tardio). O FAD tem herança autossômica dominante e ocorre antes dos 60 anos de idade. Essa forma é menos comum, representando 1% a 6% dos casos. A LOAD é a forma mais comum de doença de Alzheimer e tem início tardio, acima dos 60 anos. A causa da LOAD ainda não está bem definida, mas pode estar relacionada a componentes genéticos, como o gene da Apolipoproteína E (APOE), e componentes ambientais, como o envelhecimento. Tanto o FAD quanto o LOAD têm a mesma patologia que constitui um acúmulo de proteínas disfuncionais no cérebro. A clínica também é a mesma, onde os pacientes lidam com a perda de memória e função cognitiva (BEKRIS et al., 2010).

A fisiopatologia da DA é caracterizada pela formação de placas de proteína beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares de proteína TAU hiperfosforilada. Esse acúmulo leva à morte neuronal e à perda da conexão sináptica entre os neurônios, que ocorre inicialmente no hipocampo e depois se espalha para outras regiões do cérebro. Por esse motivo, os pacientes com DA apresentam perda de memória, linguagem e formulação de pensamento prejudicadas (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

A neuroinflamação que essas proteínas causam contribui para a degradação dos neurônios no núcleo basal de Meynert, local onde os neurônios que usam a acetilcolina como neurotransmissor se projetam por todo o córtex. Portanto, o déficit de acetilcolina prejudica a cognição. Também altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica, causando transporte errôneo de metabólitos e dificultando a remoção da placa amilóide, agravando o quadro da doença (HAMPEL et al., 2018).

## 2.2 PLACAS BETA-AMILÓIDES

A dificuldade na conexão sináptica é explicada pelo acúmulo de placas de proteína beta-amilóide ( $A\beta$ ) entre os neurônios. Essas placas são reconhecidas como material estranho pelo cérebro, gerando uma resposta inflamatória e imunológica que leva à morte dos neurônios (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

A inflamação aguda tem um papel protetor na defesa contra lesões cerebrais, como a presença de placa  $A\beta$ . No entanto, a ativação contínua da microglia impossibilita a remoção dessa placa, diminuindo a capacidade de liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que resulta em um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias. Os depósitos de beta-amilóide ativam vários receptores do tipo Toll, como TLR2, TLR4 e TLR6, bem como seus co-receptores, incluindo CD36, CD14 e CD47 expressos pela microglia. Após a detecção de microrganismos, citocinas pró-inflamatórias são produzidas pelo sistema imunológico, incluindo as citocinas IL-1 $\beta$  e IL-18. Essas citocinas pró-inflamatórias podem prejudicar as espinhas dendríticas e interromper a depuração microglial do  $A\beta$ .

Ao encontrar citocinas pró-inflamatórias, neurônios e células gliais expressam isoformas induzíveis de NO sintase, o que aumenta a síntese de óxido nítrico (NO). Isso aumenta a capacidade do peptídeo de agregar e o torna mais potente na supressão de sinapses (HENEKA; GOLENBOCK; LATZ, 2015).

O peptídeo beta-amilóide se origina da proteína precursora amilóide (APP), que é uma glicoproteína transmembrana. A função do A $\beta$  não é conhecida ao certo, no entanto, acredita-se que contribua para a formação de sinapses e crescimento dendrítico e axonal. A APP sofre processamento proteolítico através da ação de proteases alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). Assim, são formados vários peptídeos que exibem diferentes potenciais de agregação e diferentes níveis de toxicidade. Existem várias formas de A $\beta$ , que podem ser A $\beta$  34, A $\beta$  40, A $\beta$  42. Embora o A $\beta$  40 seja a forma fisiológica mais abundante, o A $\beta$  42 é o mais importante para o acúmulo de beta-amilóide no cérebro (HARDY; SELKOE, 2002).

### 2.3 PROTEÍNA TAU

As proteínas Tau são proteínas neuronais microtubulares. Eles têm um domínio de ligação aos microtúbulos que atua para estabilizar a montagem dos microtúbulos, mantendo a integridade do citoesqueleto. Essa ligação é regulada por uma variedade de quinases, como a quinase-5 dependente de ciclina (CDK5). O CDK5 contribui para a formação de emaranhados neurofibrilares. A beta-amilóide ativa a calpaína e desregula a p35, que é um ativador da CDK5. Devido à sobrecarga de cálcio no citosol, o p35 se divide em p25, que hiperativa o CDK5 e leva à hiperfosforilação da tau (CREWS; ROCKENSTEIN; MASLIAH, 2009).

A hiperfosforilação resulta na diminuição da afinidade das proteínas tau pelos microtúbulos. Isso pode ocorrer devido a uma mutação nos genes tau ou à desregulação das quinases e fosfatases que catalisam a fosforilação. A tau hiperfosforilada é depositada no citosol e perde sua função de manter a estrutura celular. Essa deposição prejudica a transmissão sináptica, o transporte axonal e a transdução de sinal, fazendo com que a célula degenera gradualmente (HUANG et al., 2019).

### 2.4 APOLIPOPROTEÍNA E

O excesso de beta-amilóide é sugerido por um polimorfismo no gene APOE, que, no cérebro, é responsável por regular a agregação e a depuração da beta-amilóide. Além disso, esse gene leva à presença de emaranhados neurofibrilares da proteína TAU hiperfosforilada (ROBINSON et al., 2018).

O gene APOE codifica a glicoproteína presente no cérebro, fígado, monócitos e macrófagos. Está envolvido no crescimento neuronal, regeneração nervosa e resposta de reparo à lesão tecidual. Além disso, participa do transporte do colesterol, da imunorregulação e da ativação de enzimas

lipolíticas. Ele contém três variantes alélicas principais em um único locus gênico, ou seja,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ , que codifica diferentes isoformas ApoE2, ApoE3 e ApoE4. A APOE4 aumenta o risco de FAD e LOAD, mas não é suficiente para causar DA. O risco de desenvolver a doença aumenta três vezes para heterozigotos e 15 vezes para homozigotos. Cerca de 20-25% da população em geral carrega um ou mais alelos  $\epsilon 4$ , onde 40-65% dos pacientes com DA são portadores de  $\epsilon 4$ . O alelo APOE  $\epsilon 2$  pode ter um efeito protetor e retardar a idade de início (VAN CAUWENBERGHE; VAN BROECKHOVEN; SLEEGERS, 2016).

O APOE se liga ao peptídeo amilóide e afeta a depuração das agregações A $\beta$  e A $\beta$  solúveis. O alelo APOE4 tem sido associado ao aumento da carga amilóide vascular e do parênquima cerebral, pois é menos eficiente na mediação da depuração de A $\beta$ . Além disso, o APOE4 mostrou um efeito disruptivo maior do que o APOE3 e o APOE2 ao interromper a depuração do beta-amilóide através do BBB em camundongos. No entanto, ainda não está claro como as isoformas de APOE influenciam esse acúmulo de A $\beta$  no cérebro (DEANE et al., 2008).

## 2.5 TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica surge como uma alternativa para o tratamento de doenças que ainda não têm cura e para as quais os tratamentos farmacológicos não têm mais efeito. Esta terapia consiste em um conjunto de técnicas que usam DNA ou RNA para corrigir uma doença. Esses ácidos nucleicos são introduzidos nas células-alvo para modular proteínas não funcionais. Existem diferentes estratégias que podem ser utilizadas, tais como: introdução de uma cópia funcional de um gene defeituoso, silenciamento de um alelo mutante, introdução de um gene modificador da doença ou utilização de métodos de edição gênica (SARAIVA; NOBRE; PEREIRA, 2016).

No caso da doença de Alzheimer, o acúmulo progressivo de proteínas disfuncionais, como a beta-amilóide, leva à morte celular. Não existem medicamentos existentes que corrijam esse processo, apenas alívio sintomático, o que não impede a progressão da doença. À medida que a doença progride, a eficácia dos tratamentos farmacológicos também é reduzida, aumentando os efeitos colaterais. Além disso, devido à barreira hematoencefálica (BHE), quantidades significativas dessas drogas administradas sistematicamente não podem atingir o parênquima cerebral e atingir níveis terapêuticos sem produzir toxicidade. Portanto, à medida que a dosagem do medicamento aumenta, os efeitos colaterais também aumentam (RICHARDSON et al., 2009).

Como resultado, a terapia gênica surge como uma alternativa promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA. Por ser administrada de forma neurocirúrgica intracerebral direta, essa técnica contorna a BHE, atingindo o processo da doença com especificidade funcional-

anatômica, evitando a exposição a outras áreas cerebrais nas quais a expressão do transgene não é necessária ou indesejada. Algumas moléculas terapêuticas podem ser administradas diretamente no parênquima cerebral ou os genes que codificam esses tipos de moléculas podem ser administrados. Quando as moléculas são usadas, a infusão crônica do agente terapêutico é necessária, enquanto uma única infusão de terapia gênica pode durar uma década ou mais (RICHARDSON et al., 2009).

O tratamento com terapia gênica depende da patogênese da doença e da evolução temporal do fenótipo patológico. Além disso, a especificidade temporal e espacial da expressão gênica deve ser considerada. A especificidade temporal na terapia gênica se deve à expressão gênica constitutiva (genes expressos em todos os tipos de células) ou regulada (genes específicos para um tipo de célula), enquanto a especificidade espacial se deve à forma como a expressão gênica está confinada a uma região específica do cérebro ou tipo de célula (RICHARDSON et al., 2009).

A abordagem da terapia gênica do SNC depende em grande parte do sistema de entrega selecionado. Vetores não virais como lipossomas, exossomos, nanopartículas poliméricas são uma opção, pois são simples e econômicos de produzir. No entanto, eles têm baixa eficiência e requerem administrações repetidas, levando ao risco de desencadear uma resposta imunológica. Portanto, os vetores virais recombinantes constituem o sistema mais eficiente para alcançar a expressão gênica estável e de longo prazo no SNC. Os vetores de escolha para transferência gênica para o SNC são os vírus adeno-associados (AAV) e os lentivírus (SARAIVA; NOBRE; PEREIRA, 2016).

A terapia gênica pode ser dividida em dois tipos: terapia *in vivo* e *ex vivo*. Na abordagem *in vivo*, o gene de interesse (transgene) é introduzido diretamente na região alvo usando vetores virais. É considerado mais eficiente e menos dispendioso. No entanto, a terapia *in vivo* pode ter algumas complicações, como respostas imunes direcionadas a vetores, baixo grau de especificidade e controle da transferência gênica e mutagênese insercional (MINGOZZI; ALTO, 2011).

Os vetores AAV são preferidos para terapia gênica *in vivo*. Esses vírus têm imunogenicidade relativamente baixa, capacidade de transduzir células em divisão e quiescentes, eficiência de transdução *in vivo*, expressão transgênica de longo prazo em células quiescentes, tropismo por tecidos e tipos de células específicos, como tecido neuronal, não patogenicidade e histórico de segurança clínica (LI et al., 2023).

Na terapia gênica *ex vivo*, as células são modificadas para produzir fatores terapêuticos antes de serem transplantadas para o paciente. Esse transplante pode ser feito de forma autóloga e os principais vetores utilizados são os lentivírus (LI et al., 2023).

Para patologias do SNC, um vetor LV é usado para modificação genética *in vitro* de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) isoladas para modificação genética. Essas células são posteriormente

transplantadas e passam a fazer parte das células-tronco da medula óssea. Desta forma, algumas dessas células podem migrar para o SNC e atravessar a BHE e podem se diferenciar em microglia, astrócitos ou oligodendrócitos com o objetivo de restaurar as funções normais dos neurônios. No entanto, esse método é altamente complexo e demorado, possui baixa taxa de sobrevivência das células transplantadas e possibilidade de gerar imunossupressão (PIGUET; ALVES; CARTIER, 2017).

O problema da terapia gênica baseada em vetores LV é a geração de vírus competentes para replicação, pois os vetores LV normalmente se inserem no DNA do hospedeiro, mutagênese insercional que pode levar ao câncer, mobilização do vetor por retrovírus endógenos nos genomas dos pacientes, alteração da linha germinativa resultando em efeitos transgeracionais e disseminação de novos vírus de pacientes submetidos à terapia gênica (CONNOLLY, 2002).

## 2.6 VÍRUS ADENO-ASSOCIADOS

Os vírus adeno-associados (AAVs) são os vetores de entrega de genes mais importantes e seguros no campo da terapia gênica. Eles pertencem à família Parvoviridae, composta pelos menores vírus de ácido desoxirribonucléico (DNA) (ssDNA) de fita simples. Eles têm um capsídeo icosaédrico não envelopado, tamanho pequeno (18 a 26 nm) e um repertório genético limitado onde seu genoma é composto por três genes de replicação (Rep), genes estruturais do capsídeo (Cap ou VP1, -2 e -3) e genes associados à montagem (AAP) (GRIEGER; SAMULSKI, 2012).

Esses vírus podem ser subdivididos em sorotipos com base em seus perfis de capsídeo. As partículas do vetor viral são transportadas dentro do cérebro de uma região para outra, seja anterógrada (transdução de células em uma região do cérebro que recebe projeções do local da infusão), retrógrada (transdução de células em uma região do cérebro que envia projeções para o local da injeção) ou ambas (SALEGIO et al., 2012).

Além disso, os AAVs dependem de um vírus auxiliar, geralmente um adenovírus, para se replicar e, portanto, fazem parte do gênero Dependovirus. Devido a isso, isso os torna mais dependentes de uma célula hospedeira do que qualquer outro vírus de DNA e, portanto, não são patogênicos. Devido a essas características, bem como seu forte tropismo neuronal, expressão gênica de longo prazo, baixa capacidade de integrar genomas ao cromossomo hospedeiro, transdução de células em divisão e não em divisão, os vírus dependentes geneticamente modificados são excelentes candidatos para uso em terapia. gene (GRIEGER; SAMULSKI, 2012).

## 2.7 LENTIVÍRUS

Os lentivírus (LV) pertencem ao gênero retrovírus. São partículas de formato esférico com um diâmetro de aproximadamente 100 nm e contêm um genoma diplóide com duas moléculas de RNA de fita simples de sentido positivo. Esses vírus apresentam expressão estável do transgene por longos períodos e infectam células integrando o genoma à célula-alvo (CAVALIERI; BAIAMONTE; LOIACONO, 2018).

Por esse motivo, apesar de serem usados na terapia gênica para distúrbios do SNC, os LV não são os mais recomendados, pois apresentam risco de mutagênese insercional que pode levar ao câncer. Além disso, outras preocupações associadas a esse vetor incluem a possível geração de lentivírus competentes para replicação durante a produção do vetor, mobilização do vetor por retrovírus endógenos no genoma dos pacientes, alteração da linha germinativa resultando em efeitos transgeracionais e disseminação de novos vírus de pacientes em terapia gênica (CONNOLLY, 2002).

## 2.8 AUTOFAGIA

Recentemente, a autofagia tem sido implicada na neurodegeneração. No entanto, não se sabe ao certo se é prejudicial ou protetor. A autofagia é a principal via celular para a degradação de proteínas e organelas de vida longa e regula o destino celular em resposta ao estresse. Um estudo de 2008 mostrou que a proteína beclina 1, presente no processo de autofagia, estava diminuída nas regiões cerebrais afetadas de pacientes com DA no início do processo da doença. Além disso, a deleção heterozigótica de beclin 1 em camundongos transgênicos que expressam a proteína precursora de amilóide humana (APP) diminuiu a autofagia neuronal, resultando em aumento da deposição extracelular e intraneuronal de A $\beta$ , causando neurodegeneração, ruptura do lisossomo, alterações microgliais e profundas anormalidades estruturais dos neurônios. (PICKFORD et al., 2008).

Após a administração de um vetor lentiviral que expressa beclin 1, houve uma diminuição na patologia amilóide intracelular e extracelular em camundongos transgênicos. Assim, concluiu-se que níveis aumentados de beclina 1 podem ter potencial terapêutico na DA, pois a deficiência dessa proteína interrompe a autofagia neuronal e modifica o metabolismo da APP resultando em neurodegeneração em camundongos (PICKFORD et al., 2008).

## 2.9 PEPTÍDEO AMILÓIDE

Um estudo de 2018 mostrou resultados promissores para a DA em estágio inicial. Visando agregados de peptídeos amilóides, ele gera um anticorpo monoclonal humano, o Aducanumab. No estudo PRIME envolvendo pacientes com DA, o aducanumabe demonstrou penetrar no cérebro, ligar-

se ao parênquima A $\beta$  e reduzir os níveis de A $\beta$  solúvel e insolúvel e diminuir os níveis de TAU cerebral de maneira dependente do tempo e da dose, conferindo benefício clínico. Em pacientes com DA prodrômica ou leve, um ano de infusões intravenosas mensais de aducanumabe reduziu a A $\beta$  cerebral de maneira dependente da dose e do tempo, acompanhada por uma desaceleração do declínio clínico, conforme medido pelos escores da Escala de Avaliação Clínica. Demência (CDR- Clinical Dementia Rating) e Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (SEVIGNY et al., 2018).

Em 2021, a Food and Drug Administration (FDA), agência responsável pela regulamentação de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, aprovou o Aducanumabe da empresa farmacêutica Biogen. No entanto, há controvérsia em relação ao uso do aducanumabe, pois não foi aprovado por unanimidade pelo FDA. O comitê formado por pesquisadores, médicos e bioestatísticos não considerou que os testes fossem eficazes no tratamento da doença. Apesar disso, o Aducanumabe mostrou-se o medicamento mais promissor para a DA na última década (TEIXEIRA et al., 2023).

Em 2020, um estudo mostrou que altos níveis de CD33, um receptor transmembrana de ligação ao ácido siálico na superfície das células microgliais, inibem a captação e a depuração do beta-amilóide. O CD33 está presente em células microgliais de cérebros de pacientes com DA post-mortem, e altos níveis de CD33 inibem a captação e depuração de beta-amilóide (A $\beta$ ) em culturas de células microgliais (GRICIUC et al., 2020).

Este estudo usou uma injeção intracerebroventricular de um sistema baseado em vetor de vírus adeno-associado (AAV) que codifica um microRNA artificial direcionado a CD33 (CD33miR) em camundongos transgênicos com DA (APP/PS1). O nocaute de CD33 reduziu os níveis de mRNA de CD33 e A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42 solúveis em extratos cerebrais. O tratamento de camundongos APP/PS1 com o vetor CD33 miR aos 2 meses de idade mostrou-se mais eficaz na redução da carga da placa A $\beta$  do que em momentos posteriores (8 meses). Além disso, essa intervenção precoce diminuiu os genes de ativação pró-inflamatórios (por exemplo, Tlr4 e Il1b) e reduziu a citocina pró-inflamatória TNF-alfa. Assim, o CD33 é um alvo viável para futuras terapias baseadas em AAV para reduzir a patologia da DA (GRICIUC et al., 2020).

### 3 CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, o maior alvo dos testes de terapia gênica para o tratamento da DA são os agregados de peptídeos beta-amilóides. Isso ocorre porque o acúmulo de A $\beta$  entre os neurônios impede a formação de sinapses e gera uma resposta inflamatória que degenera as células neuronais. Assim, os avanços no conhecimento da fisiopatologia da DA possibilitaram a identificação de novos alvos terapêuticos. Considerando os artigos revisados, a terapia gênica tem enorme potencial para

prevenir a progressão ou mesmo curar a doença de Alzheimer. No entanto, apesar dos ensaios clínicos bem-sucedidos que mostraram uma redução no mecanismo patogênico da DA, as técnicas de terapia gênica para o tratamento da DA ainda enfrentam desafios que exigem mais melhorias e investimentos destinados a consolidá-las como um tratamento viável no futuro.

## REFERÊNCIAS

ADI; Alzheimer's Disease International. About Alzheimer and Dementia. 2020.

BEKRIS, L. M.; YU, C. E.; BIRD, T. D.; TSUANG, D. W. Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 23, n. 4, p. 213–227, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>

CAVALIERI, V.; BAIAMONTE, E.; LO IACONO, M. Non-Primate Lentiviral Vectors and Their Applications in Gene Therapy for Ocular Disorders. *Viruses*, v. 10, n. 6, p. 316, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10060316>

CONNOLLY, J. B. Lentiviruses in gene therapy clinical research. *Gene Therapy*, v. 9, n. 24, p. 1730–1734, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301893>

CREWS, L.; ROCKENSTEIN, E.; MASLIAH, E. APP transgenic modeling of Alzheimer's disease: Mechanisms of neurodegeneration and aberrant neurogenesis. *Brain Structure and Function*, v. 214, n. 2–3, p. 111–126, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0232-6>

DEANE, R. et al. ApoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *Journal of Clinical Investigation*, v. 118, n. 12, p. 4002–4013, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI36663>

GAUTHIER, S.; ROSA-NETO, P.; MORAIS, J. A.; WEBSTER, C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. *Alzheimer's Disease International (UK)*, 2021.

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, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa179>

GRIEGER, J. C.; SAMULSKI, R. J. Adeno-associated virus vectorology, manufacturing, and clinical applications. *Methods in Enzymology*, v. 507, p. 229–254, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386509-0.00012-0>

HAMPEL, H. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, v. 141, n. 7, p. 1917–1933, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, v. 297, n. 5580, p. 353–356, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1072994>

HENEKA, M. T.; GOLENBOCK, D. T.; LATZ, E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*, v. 16, n. 3, p. 229–236, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3102>

HUANG, F. et al. CDT2-controlled cell cycle reentry regulates the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 15, n. 2, p. 217–231, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.08.013>

- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics, and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- PICKFORD, F. et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *Journal of Clinical Investigation*, v. 118, n. 6, p. 2190–2199, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI33585>
- RICHARDSON, R. M. et al. Aplicações futuras: terapia genética. *Neurosurgical Clinics of North America*, v. 20, p. 205–210, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.04.004>
- ROBINSON, J. L. et al. As proteinopatias concomitantes com doenças neurodegenerativas são prevalentes, relacionadas à idade e associadas ao APOE4. *Brain Journal of Neurology*, v. 141, p. 2181–2193, 2018.
- SALEGIO, E. A. et al. Axonal transport of adeno-associated viral vectors is serotype-dependent. *Gene Therapy*, v. 20, n. 3, p. 348–352, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/gt.2012.27>
- SARAIVA, J.; NOBRE, R. J.; PEREIRA DE ALMEIDA, L. Gene therapy for the CNS using AAVs: The impact of systemic delivery by AAV9. *Journal of Controlled Release*, v. 241, p. 94–109, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.011>
- SEVIGNY, J. et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, v. 537, n. 7618, p. 50–56, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- SUDHAKAR, V.; RICHARDSON, R. M. Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*, v. 16, n. 1, p. 166–175, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00694-0>
- TEIXEIRA DO AMARAL, A. et al. Aducanumab no Tratamento da Doença de Alzheimer. RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar, v. 4, n. 9, e494023, 2023. DOI: <https://doi.org/10.47820/recima21.v4i9.4023>
- LI, X. et al. Viral Vector-Based Gene Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 9, p. 7736, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097736>
- MINGOZZI, F.; HIGH, K. A. Therapeutic in vivo gene transfer for genetic disease using AAV: Progress and challenges. *Nature Reviews Genetics*, v. 12, n. 5, p. 341–355, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2988>
- PIGUET, F.; ALVES, S.; CARTIER, N. Clinical gene therapy for neurodegenerative diseases: Past, present, and future. *Human Gene Therapy*, v. 28, n. 11, p. 988–1003, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.160>
- VAN CAUWENBERGHE, C.; VAN BROECKHOVEN, C.; SLEEGERS, K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, v. 18, n. 5, p. 421–430, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>