


DOENÇAS PRIÔNICAS: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO INTERDISCIPLINAR

 <https://doi.org/10.56238/arev7n3-052>

Data de submissão: 07/02/2025

Data de publicação: 07/03/2025

Marco Orsini

Pós Doutor

Universidade do Rio de Janeiro - Universidade Iguazu.

Davi Marinho Guglielmi Montano

Ensino médio completo

Universidade Iguazu (UNIG)

Sofia Vieira Neves

Superior Incompleto

Universidade do Rio de Janeiro - Universidade Iguazu.

Fabiano Júlio Silva

Mestre

Universidade Iguazu (UNIG)

Mylena Pires dos Santos

Ensino Médio Completo

Universidade Iguazu (UNIG).

Luciana Armada

Doutorado em fisiopatologia pela UERJ.

Docente universidade Iguazu/rj

Thiago de Mello Tavares

Mestrando em Saúde Pública.

Universidad del Atlantico/ Espanha.

RESUMO

As doenças priônicas são condições neurodegenerativas raras, progressivas e invariavelmente fatais, classificadas em três categorias principais: esporádicas, genéticas e adquiridas. Este artigo apresenta uma revisão sistemática da literatura, com base em dados obtidos de plataformas renomadas como PubMed, Nature e Scielo. A partir dos critérios estabelecidos, foi possível elaborar uma análise abrangente que discute as doenças priônicas desde a transmissão inicial até as perspectivas terapêuticas e os desfechos clínicos. A fisiopatologia envolve a conversão da proteína príon celular normal (PrPC) em sua forma patológica (PrPSc), resultando em acúmulo proteico e neurotoxicidade. O diagnóstico é fundamentado na avaliação clínica detalhada, complementada por exames como eletroencefalograma e ressonância magnética. Avanços recentes em terapias potenciais, como o uso de proteínas príon heterólogas e compostos como o AP1, têm mostrado resultados promissores. Apesar desses progressos, é imperativo que estudos translacionais continuem a explorar as lacunas existentes para desenvolver terapias eficazes. As doenças priônicas permanecem um campo desafiador que exige investigação em pesquisa para avanços científicos e clínicos futuros.

Palavras-chave: Doenças Priônicas. Fisiopatologia. Diagnóstico. Tratamento. Revisão.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Pineheiro *et al.* (2024), as doenças neurodegenerativas são condições caracterizadas pela perda gradual de neurônios no sistema nervoso central, o que gera sintomas demenciais, cognitivos e somáticos. Uma doença neurodegenerativa, de etiologia desconhecida, foi descrita em 1920 pelos neurologistas Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Maria Jakob, mas apenas em 1982, quando Stanley B. Prusiner identificou uma proteína no cérebro de hamster infectados com scrapie, sendo essa resistente à proteases e ao calor, que foi conseguido avaliar um avanço significativo na compreensão das doenças priônicas (Mark e Reid, 2015).

As doenças priônicas são patologias neurodegenerativas raras, progressivas e fatais, definidas pela transformação anormal da proteína príon celular, podendo ser classificadas em esporádica, genética e adquirida (Baiardi *et al.*, 2023; Sigurdson, Bartz, Glatzel, 2019).

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, que é adequado para buscar consenso sobre as doenças priônicas. A pesquisa se utilizou dos bancos de dados eletrônicos como PubMed, Nature, Scielo, revistas universitárias, jornais nacionais e internacionais, sendo utilizado os critérios de conteúdo atualizado ou que se provem com conteúdo atual, excluindo conteúdos que fugissem dessas delimitações. A partir desse processo, o projeto permite aprofundar o conhecimento sobre a temática investigada e apontar lacunas que precisam ser preenchidas. Os artigos foram pré-selecionados com base em sua relevância, atualidade e acréscimo sobre o assunto.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O acometimento dessa doença ocorre por uma mutação na proteína príon celular PrP^C em PrP^{Sc}, seja por sua conversão espontânea ou por uma mutação em seu único gene codificador PRNP, localizado no cromossomo 20 (Berti, 2020; Sigurdson, Bartz, Glatzel, 2022; Hirsch, Martin-Lannerée, Mouillet-Richard, 2017). PrP^C é mais abundantemente encontrada no cérebro, entre suas funções é notório sua proteção contra concentrações tóxicas de íons metálicos, sugeridos por suas ligações com íons de cobre, zinco e manganês, vale ressaltar uma possível manutenção do estado de oxidação-redução da célula (Hirsch, Martin-Lannerée, Mouillet-Richard, 2017; Stoner *et al.*, 2023).

Um estudo feito com camundongos os privou de proteína PrP^C, os camundongos apresentaram deficiência de aprendizado e memória, além disso foi notório uma perda da ligação sináptica nesses animais (Stoner *et al.*, 2023). Como mencionado, o PrP^C aparenta possuir um importante desempenho neurológico, auxiliando na formação sináptica, neuroproteção, adesão celular, regulação do ciclo

circadiano e regulação iônica (Sigurdson, Bartz, Glatzel, 2019). O PrP^C, forma fisiológica da proteína príon, é constituído por glicosilfosfatidilinositol e, em sua forma madura, por 210 aminoácidos, dispostos em um domínio N-terminal e outro C-terminal globular composto por três α -hélices e uma pequena folha β , sua alteração para a forma patológica está associada a uma resistência à digestão de proteases e insolubilidade em detergentes (Baiardi *et al.*, 2023; Sigurdson, Bartz, Glatzel, 2019).

O PrP^{Sc} é predominante formado por folhas β , com isso ele se desprende da membrana celular e é absorvido pelas vesículas, acumulando-se nos lisossomos, conseqüentemente ocorre o rompimento delas, liberando enzimas proteolíticas prejudiciais e PrP^{Sc} para dentro da célula, o próprio PrP^{Sc} aparenta causar neurotoxicidade através do seu acúmulo, levando à apoptose (Araújo, 2013). Há uma compreensão preliminar de alguns fatores que podem levar à conformação patológica da proteína príon, dentre eles é notório mencionar mutações do gene PRNP e estresse oxidativo e as chamadas formas esporádicas (Baiardi *et al.*, 2023; Geschwind, 2015).

Normalmente a infecção por príon não provoca uma resposta imune adaptativa, no entanto, ocorre uma ativação e proliferação da micróglia desenfreadas em cérebros infectados, assim como os astrócitos, como a micróglia não é suficiente para fagocitar o PrP^{Sc}, pode ocorrer uma mudança para um fenótipo pró-inflamatório, provocando um efeito prejudicial para o sistema nervoso, o mesmo pode-se dizer sobre os astrócitos (Li, Chen, Zhu, 2021).

3.1 DIAGNÓSTICO

Deve-se avaliar clinicamente fatores como uma demência rapidamente progressivo, sendo sintomas cognitivos os primeiros mais comuns, assim como sintomas cerebelares e anormalidades comportamentais, ataxia de marcha, características extrapiramidais, mioclonia, astenia/fadiga, cefaleia, vertigem/tontura, mudança no padrão do sono e cefaleia (Geschwind, 2015). De acordo com Herman e Zerr (2025), o diagnóstico pode ser apoiado por eletroencefalograma, porém os complexos periódicos clássicos de ondas agudas e lentas são uma característica tardia da doença, ao contrário da ressonância magnética, que pode detectar hiperintensidade de sinal precocemente na doença. Chitavas *et al.* (2011) revelou a necessidade de se descartar diagnósticos diferenciais como doença de Alzheimer e demência vascular, após a avaliação de 233 diagnósticos errôneos de doença de Creutzfeldt-Jakob, forma esporádica da doença de príon.

4 TRATAMENTO

A abrangência de estudos possibilita a discussão sobre as melhores opções de tratamento para as doenças priônicas, dentre eles é notório associar o uso de proteínas PrP heterólogas com uma

redução do agravamento da doença, como um retardo da perda da função motora e do início dos sintomas e aumento da sobrevivência de camundongos infectados (Skinner *et al.*, 2015). Os efeitos do anti-príon foram estudados por Díaz-Espinoza *et al.* (2017), foi relatado que o AP1 pode prevenir completamente o aparecimento de sintomas em animais infectados pela doença, reduzindo significativamente o acúmulo de PrP^{Sc} nos cérebros desses animais.

5 RESULTADOS

Diante dos critérios estabelecidos, foi possível construir uma análise com dados atualizados quanto à fisiopatologia, diagnóstico e possíveis tratamentos para as doenças priônicas, há uma quantidade significativa de estudos disponíveis sobre as limitações da doença. O presente artigo explora as doenças priônicas desde o momento em que o paciente contrai, buscando respostas para possíveis terapias e desfechos.

6 CONCLUSÃO

As doenças priônicas representam um desafio significativo para a medicina moderna. Este estudo reforça a importância do aprofundamento no entendimento da fisiopatologia da proteína príon, destacando os mecanismos de conversão de PrP^C em PrP^{Sc} e suas consequências neurodegenerativas, como a ativação microglial desregulada e a neurotoxicidade associada.

Do ponto de vista diagnóstico, avanços como o uso de ressonância magnética para detecção precoce e o desenvolvimento de biomarcadores específicos têm mostrado promessas para uma identificação mais precisa e precoce das doenças priônicas, contribuindo para um melhor manejo clínico. Entretanto, a complexidade dos diagnósticos diferenciais, como doenças neurodegenerativas comuns, reforça a necessidade de mais estudos comparativos.

Quanto ao tratamento, embora intervenções com proteínas heterólogas e compostos anti-príon tenham demonstrado resultados promissores em modelos animais, ainda não há uma terapia definitiva para aplicação em humanos. A continuação de estudos translacionais é essencial para identificar abordagens terapêuticas que possam retardar ou até reverter os efeitos dessas patologias. É necessário o conhecimento sobre as lacunas existentes, como os fatores desencadeadores das formas esporádicas e os mecanismos de resistência ao PrP^{Sc}, para possibilitar o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes no futuro.

REFERÊNCIAS

- PINHEIRO, J. N. *et al.* Imunoterapia no tratamento das doenças neurodegenerativas. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 7, n. 3, p. 01-23, may/jun., 2024. Disponível em: Imunoterapia no tratamento das doenças neurodegenerativas. Acesso em: 6 jan. 2025.
- ZABEL, M. D.; REID, C. A brief history of prions. **FEMS Pathogens and Disease**, v. 73, n. 9, p. 01-08, 2015. Disponível em: A brief history of prions - PubMed. Acesso em: 6 jan. 2025.
- SIGURDSON, C. J.; BARTZ, J. C.; GLATZEL, M. Cellular and Molecular Mechanisms of Prion Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 14, 2019. Disponível em: Cellular and Molecular Mechanisms of Prion Disease - PubMed. Acesso em: 6 jan. 2025.
- BERTI, V. Prions e Doenças Priônicas: Uma Revisão. **Colloquium Vitae**, v. 12, n. 2, p. 47-58, 2020. Disponível em: PRÍONS E DOENÇAS PRIÔNICAS: UMA REVISÃO – DOAJ. Acesso em: 6 jan. 2025.
- HIRSCH, T.; MARTIN-LANNERÉE, S.; MOUILLET-RICHARD, S. Functions of the Prion Protein. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 150, p. 01-34, 2017. Disponível em: Functions of the Prion Protein - ScienceDirect. Acesso em: 6 jan. 2025.
- STORNER, A. *et al.* Neuronal transcriptome, tau and synapse loss in Alzheimer's knock-in mice require prion protein. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, p. 01-25, 2023. Disponível em: Neuronal transcriptome, tau and synapse loss in Alzheimer's knock-in mice require prion protein - PMC. Acesso em: 6 jan. 2025.
- ARAÚJO, A. Prionic diseases. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 71, p. 731-737, sept., 2013. Disponível em: SciELO Brasil - Prionic diseases Prionic diseases. Acesso em: 6 jan. 2025.
- BAIARDI, S. *et al.* Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 27, p. 1271-1284, apr., 2023. Disponível em: Full article: Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies. Acesso em: 6 jan. 2025.
- LI, B.; CHEN, M.; ZHU, C. Neuroinflammation in Prion Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, feb., 2021. Disponível em: Neuroinflammation in Prion Disease - PMC. Acesso em: 6 jan. 2025.
- GESCHWIND, M. D. Prion Diseases. **Continuum (Minneapolis, Minn)**, v. 21, n. 6, p. 1612-1638, dec., 2015. Disponível em: Prion Diseases - PubMed. Acesso em: 6 jan. 2025
- HERMANN, P.; ZERR, I. Rapidly progressive dementias – aetiologies, diagnosis and management. *Nature reviews neurology*, v. 18, p. 363-376, may, 2022. Disponível em: Rapidly progressive dementias — aetiologies, diagnosis and management | Nature Reviews Neurology. Acesso em: 6 jan. 2025.
- CHITAVAS, N. *et al.* Treatable Neurological Disorders Misdiagnosed as Creutzfeldt – Jakob disease. **Annals of Neurology**, v. 70, p. 437, apr., 2011. Disponível em: Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease - Chitavas - 2011 - Annals of Neurology - Wiley Online

Library. Acesso em: 6 jan. 2025.

SKINNER, P. J. *et al.* Treatment of Prion Disease with Heterologous Prion Proteins. PLOS One, jul, 2015. Disponível em: Treatment of Prion Disease with Heterologous Prion Proteins | PLOS ONE. Acesso em: 6 jan. 2025.

DIAZ-ESPINOZA, R. *et al.* Treatment with a non-toxic, self-replicating anti-prion delays or prevents prion disease *in vivo*. **Molecular Psychiatry**, v. 23, p. 777-788, jun., 2018. Disponível em: Treatment with a non-toxic, self-replicating anti-prion delays or prevents prion disease in vivo | Molecular Psychiatry. Acesso em: 6 jan. 2025.