

DOENÇAS PRIÔNICAS: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO INTERDISCIPLINAR

PRION DISEASES: PATHOPHYSIOLOGY AND INTERDISCIPLINARY TREATMENT

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 (PrP^C) em sua forma patológica (PrP^{Sc}), 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.

ABSTRACT: Prion diseases are rare, progressive, and invariably fatal neurodegenerative conditions classified into three main categories: sporadic, genetic, and acquired. This article presents a systematic literature review based on data obtained from renowned platforms such as PubMed, Nature, and Scielo. Using the established criteria, it was possible to conduct a comprehensive analysis discussing prion diseases from initial transmission to therapeutic perspectives and clinical outcomes. The pathophysiology involves the conversion of the normal cellular prion protein (PrP^{C}) into its pathological form (PrP^{Sc}), resulting in protein accumulation and neurotoxicity. Diagnosis is based on detailed clinical evaluation, complemented by tests such as electroencephalography and magnetic resonance imaging. Recent advances in potential therapies, such as the use of heterologous prion proteins and compounds like AP1, have shown promising results. Despite these advancements, it is imperative that translational studies continue to address existing gaps to develop effective therapies. Prion diseases remain a challenging field requiring substantial research investment to drive future scientific and clinical progress.

Keywords: Prion diseases. Pathophysiology. Diagnosis. Treatment. Review.

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).

4 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/tonitura, 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.

5 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 sobrevida de camundongos infectados (Skinner *et al.*, 2015). Os efeitos do anti-príon foram estudados por Díaz-Espinoza *et al.* (2017), foi relatado que o API1 pode prevenir completamente o aparecimento de

sintomas em animais infectados pela doença, reduzindo significativamente o acúmulo de PrP^{Sc} nos cérebros desses animais.

6 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.

7 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. Príons 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 mince 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 (Minneap 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 Misdiagnoses 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.