CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ITAJUBÁ – FEPI

Curso de Biomedicina

Jéssica Mayara Vieira dos Santos

AVANÇOS NA TERAPIA GÊNICA PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão de literatura

ITAJUBÁ

2025

Jéssica Mayara Vieira dos Santos

AVANÇOS NA TERAPIA GÊNICA PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Itajubá – FEPI como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador (a): Thaísla Andrielle da Silva

ITAJUBÁ

2025

SANTOS, Jéssica M. V.

Avanços na terapia gênica para Doença de Alzheimer. Jéssica Mayara Vieira dos Santos. Itajubá, 2025, p. 37.

Orientador (a): Thaísla Andrielle da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso. Biomedicina. Centro Universitário de Itajubá – FEPI.

1. Demência. 2. Neurodegenerativa 3.Expressão gênica.
I. SILVA, Thaísla Andrielle. II. FEPI – Centro Universitário de Itajubá. III. Avanços na terapia gênica para Doença de Alzheimer. Trabalho de Conclusão de Curso.

Em sessão às 14:30 horas do dia 18 do mês de novembro a aluna Jéssica Mayara Vieira dos Santos apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado Avanços na Terapia Gênica para doença de Alzheimer: uma revisão de literatura como requisito para conclusão do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Itajubá – FEPI perante a Banca Examinadora. Depois de todas as considerações feitas, o (a) candidato (a) foi considerado:

Aprovado (X)

Aprovado com Restrições ( )

Reprovado ( )

Jéssica Mayara Vieira dos Santos — Jessica M V Santos

Nome do acadêmico (a) — Assinatura

Thaísla Andrielle da Silva

Nome do Orientador — Assinatura

Valdomiro Vagner de Souza

Nome do Arguidor 1 — Assinatura

Renan Gomes Bastos

Nome do Arguidor 2 — Assinatura

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, que me ensinaram o valor do esforço e da fé; cuja força e ternura sustentaram cada passo desta jornada; que ergueram com as próprias mãos o alicerce dos meus sonhos; ao meu namorado, minha calmaria em meio ao caos; e à minha orientadora, que me inspirou a enxergar na genética a beleza de descobrir, e a todos que me ajudaram a trilhar este caminho

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é fruto de inúmeras pequenas reações: de esforços que se somaram, de renúncias que abriram caminho e de gestos silenciosos que, juntos, transformaram um sonho distante em uma conquista real.

Agradeço primeiramente, a Deus, pela força que me deu, pela paciência concedida e por me guiar por um caminho até então desconhecido.

Ao meu pai, Antônio Carlos dos Santos, que, sob muito sol e cansaço levantou não apenas paredes, mas também o alicerce para construção do meu futuro. Mostrou-me, com o próprio esforço, que tudo o que é sólido se sustenta na base do trabalho e da honestidade, e que nada se constrói sem base firme nem mesmo um futuro. Foi ele quem, mesmo cansado, me esperava todas as noites, após um longo dia de trabalho, apenas para me garantir um retorno seguro, me mostrando que o amor também se traduz em presença e sacrifício. Sua força discreta é o meu alicerce sobre a qual construí cada conquista.

À minha mãe, Elisabete Cristina V. P. Santos, meu porto seguro, que foi meu farol constante, que me deu forças quando as minhas já se esgotavam. Que me mostrou que a nobreza está em recomeçar todos os dias, com as mãos cansadas, mas o coração cheio de fé. Me ensinou que o brilho das coisas não vem da aparência, mas do carinho e da dedicação com que são feitas, e me ensinou que amor também é insistir no sonho do outro, e que ele é o combustível mais poderoso. Com ela aprendi que a paciência e o cuidado também fazem parte da ciência, porque compreender o outro é, antes de tudo, um ato de humanidade e que cuidar é um ato mais nobre que existe.

Ao meu namorado, Jadson Guilherme Domingues da Mata, que chegou nos capítulos finais dessa caminhada, mas se tornou parte essencial da história. Trouxe leveza e equilíbrio aos meus dias. Em meio às incertezas e ao cansaço do último ano, foi ele quem trouxe calma, leveza e paciência. Com serenidade, soube o momento de acelerar e o instante de apenas acompanhar o ritmo, lembrando-me de que nenhum caminho é vencido sozinho. Transformou os dias turbulentos em equilíbrio, como quem entende que, até nas reações mais complexas é a estabilidade que sustenta o resultado. Sua presença constante e seu apoio silencioso me ensinaram que o amor também é um jogo de confiança, em que o importante não é quem marca o gol, mas quem permanece do mesmo lado, acreditando até o fim.

Agradeço aos meus professores que fizeram parte da minha formação, do beabá ao código genético. Aos professores do fundamental, que despertaram em mim a curiosidade, o prazer de aprender e a coragem de questionar o mundo. Cada lição, cada palavra de incentivo e até mesmo cada correção contribuíram silenciosamente para que eu chegasse até aqui. Foram os primeiros a acender em mim a chama que, anos depois, se transformou em paixão pela ciência. A cada um que, com dedicação, paciência e amor pelo ensino, plantou em mim o desejo de aprender e seguir o caminho da ciência, minha eterna gratidão.

Aos professores do curso de Biomedicina, que, com sabedoria, paciência e verdadeira paixão pelo ensino, contribuíram para moldar não apenas o meu conhecimento, mas também a profissional e a pessoa que me torno. Cada aula ministrada, conselho oferecido e desafio proposto representou uma oportunidade de crescimento, despertando em mim o compromisso de honrar a ciência com ética, curiosidade e amor pelo que faço.

De modo especial, expresso minha profunda gratidão à minha orientadora, Thaísla Andrielle da Silva pela dedicação, orientação cuidadosa e incentivo constante durante todas as etapas deste trabalho. Sua paciência, comprometimento e generosidade intelectual foram fundamentais para o amadurecimento deste estudo e para o meu desenvolvimento acadêmico.

A banca avaliadora, por dedicar tempo e atenção à leitura deste trabalho, pelas contribuições e por compartilharem seu olhar crítico e construtivo, que certamente agregaram muito a esta pesquisa.

Como já dizia Bernard de Chartres: *“Se enxerguei mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”.* E foram exatamente esses gigantes, que me sustentaram até aqui, me ajudando a enxergar mais longe, a sonhar mais alto e a seguir em frente com o coração cheio de gratidão.

Hoje, ao virar mais uma página da minha história, percebo que cada etapa foi um aprendizado sobre amor, fé e persistência. E que, no fim, o verdadeiro sucesso está em não desistir, em continuar e em reconhecer que nada é mais valioso do que quem caminha conosco. Esta conquista não é apenas um ponto final, mas o começo de uma longa jornada de descobertas, movida pela curiosidade e pelo desejo de contribuir, ainda que um pouco, para o avanço da vida e do conhecimento.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA), descrita por Alois Alzheimer em 1907, é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada pelo declínio cognitivo e comportamental, decorrente da perda sináptica e morte neuronal em regiões como córtex cerebral e hipocampo, associadas ao acúmulo de placas β-amiloide e emaranhados de proteína tau. A doença representa a causa mais comum de demência, correspondendo a 60–70% dos casos, e afeta aproximadamente 1 em cada 10 pessoas acima de 65 anos, com projeções que indicam até 152 milhões de indivíduos acometidos em 2050, sobretudo em países em desenvolvimento, onde o diagnóstico precoce ainda é limitado. A DA pode ser subdividida em dois grupos: familiar, relacionada a fatores genéticos que afetam o metabolismo extracelular da proteína β-amiloide; e esporádica, associada à formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares. Apesar dos fortes investimentos, a terapêutica tradicional foca apenas na melhoria dos sintomas, sem modificar o curso da doença ou reverter suas sequelas. Dada essa estagnação, abordagens alternativas são necessárias. Nesse contexto, realizou-se uma revisão de literatura sobre as abordagens de terapia gênica para o tratamento da DA, avaliando vantagens e os principais desafios para a sua aplicação. A metodologia para este estudo consistiu na análise e síntese de informações de fontes secundárias, como artigos científicos e documentos de pesquisa já publicados. A coleta de dados foi realizada para identificar as diferentes técnicas de terapia gênica que estão sendo investigadas. A terapia gênica surge como uma alternativa promissora aos tratamentos atuais, que não conseguem impedir a progressão da doença. Entendida como a capacidade de correção de genes alterados, a terapia gênica oferece a possibilidade de substituir genes defeituosos por versões funcionais, corrigindo direta e permanentemente os defeitos genéticos e evitando tratamentos repetidos. A introdução do material genético é realizada por meio de vetores, utilizando estratégias *ex vivo*, células modificadas fora do corpo ou *in vivo*, vetores inseridos diretamente no organismo. Acredita-se que essa abordagem possa oferecer benefícios terapêuticos superiores e mais duradouros, agindo diretamente nos mecanismos genéticos responsáveis pela progressão da DA. Diante do cenário em que as terapias convencionais apenas aliviam os sintomas, e não revertem as sequelas deixadas pela doença, essa revisão de literatura se torna essencial. Acredita-se que essa abordagem possa oferecer efeitos mais específicos e duradouros, agindo diretamente nos mecanismos genéticos da doença.

Palavras-chave: demência; neurodegenerativa; expressão gênica, vetores.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD), described by Alois Alzheimer in 1907, is a progressive neurodegenerative disease characterized by cognitive and behavioral decline resulting from synaptic loss and neuronal death in regions such as the cerebral cortex and hippocampus, associated with the accumulation of beta-amyloid plaques and tau protein tangles. The disease represents the most common cause of dementia, accounting for 60–70% of cases, and affecting approximately 1 in 10 people over 65 years of age, with projections indicating up to 152 million affected individuals by 2050, especially in developing countries where early diagnosis is still limited. AD can be subdivided into two groups: familial, related to genetic factors affecting the extracellular metabolism of β-amyloid protein; and sporadic, associated with the formation of intracellular neurofibrillary tangles. Despite significant investments, traditional therapy focuses only on improving symptoms, without modifying the course of the disease or reversing its sequelae. Given this stagnation, alternative approaches are possible. In this context, a literature review was conducted on gene therapy approaches for the treatment of Alzheimer's disease (AD), evaluating the advantages and main challenges for its application. The methodology for this study consists of the analysis and synthesis of information from secondary sources, such as scientific articles and research documents already published. Data collection was carried out to identify the different gene therapy techniques that are being investigated. Gene therapy emerges as a promising alternative to current treatments, which do not prevent the progression of the disease. Understood as the ability to correct altered genes, gene therapy offers the possibility of replacing defective genes with functional versions, directly and permanently correcting genetic damage and avoiding repeated treatments. The introduction of genetic material is carried out through vectors, using *ex vivo* strategies (modified cells outside the body) or *in vivo* strategies (vectors inserted directly into the organism). It is believed that this approach may offer superior and more positive therapeutic benefits, operating directly on the genetic mechanisms responsible for the progression of AD. Given the scenario in which therapies merely alleviate symptoms, and do not reverse the sequelae left by the disease, this literature review becomes essential. It is believed that this approach may offer more specific and targeted effects, operating directly on the genetic mechanisms of the disease.

Keywords: dementia; neurodegenerative; gene expression; vectors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....08

2 REFERENCIAL TEÓRICO 10

2.1 Doença de Alzheimer 10

2.2 Alterações Neuropatológicas 10

2.3 Sintomas e Estágios da Doença de Alzheimer 11

2.4 Etiologia e Fatores de Risco 12

2.5 Diagnóstico da Doença de Alzheimer 13

2.6 Tratamentos Atuais e Terapias Inovadoras 14

2.7 Epidemiologia e Desafios e Saúde Pública 14

3 METODOLOGIA.....16

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES 17

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....29

6 REFERÊNCIAS.....30

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) tem progressão lenta e contínua, causando perda de memória e várias perdas cognitivas, levando a pessoa acometida pela doença a um quadro de demência (Rodrigues *et al.,* 2018). Popularmente conhecida como "a doença do esquecimento", a DA apresenta prevalência significativa entre idosos, correspondendo a 60% a 70% de todos os casos de demência, e constitui um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI (Levada *et al.,* 2024; Bruck *et al.,* 2022). Estima-se que aproximadamente 1 em cada 10 pessoas com mais de 65 anos apresenta algum grau de demência, e mais de um terço dos indivíduos acima de 85 anos podem apresentar sintomas avançados da doença (Qiu *et al.,* 2009).

O comprometimento progressivo causado pela DA resulta em dificuldades crescentes na execução de atividades básicas e complexas do dia a dia, além de alterações comportamentais e cognitivas significativas (Tiossi *et al.,* 2023; Kumar *et al.,* 2024). A doença pode ser classificada em formas familiar e esporádica, associadas a alterações genéticas que afetam o metabolismo da β-amilóide e à formação de emaranhados neurofibrilares, respectivamente, sendo neurônios, micróglia e astroglia elementos centrais na progressão insidiosa da patologia (Carmona; Silva; Cruz, 2021).

Atualmente, o tratamento da é essencialmente sintomático, focado na melhora temporária dos sintomas sem oferecer cura ou prevenção da progressão da doença (Breijyeh *et al.,* 2020; Graham; Bonito-Oliva, 2017). Diante da estagnação terapêutica, alternativas inovadoras tornam-se necessárias. Nesse contexto, a terapia gênica surge como uma estratégia promissora, permitindo a introdução de sequências de DNA ou RNA em células-alvo com o objetivo de modular a expressão de proteínas alteradas, corrigir genes defeituosos e potencialmente reverter processos patológicos (Nardi *et al.,* 2002; Gonçalves & Paiva, 2017).

As abordagens de terapia gênica podem ser realizadas por técnicas ex vivo, em que células do paciente são retiradas, modificadas geneticamente e reintroduzidas, ou *in vivo*, nas quais os vetores são aplicados diretamente no organismo (Ebrahimi *et al.,* 2024). Ensaios recentes demonstram que essas estratégias podem atuar de forma mais específica e duradoura do que os tratamentos

farmacológicos tradicionais, abrindo perspectivas para o retardamento da progressão da DA e, possivelmente, sua cura (Lennon *et al.,* 2021).

Diante do aumento projetado de casos de demência, estimado em 150 milhões até 2050, e da necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes, torna-se essencial revisar e analisar os avanços recentes da terapia gênica na DA, investigando sua confiabilidade, relevância e potencial impacto na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença de Alzheimer

A demência é o declínio das funções cognitivas que interfere, diretamente, nas atividades diárias. A DA é a forma mais comum de demência, correspondendo a dois terços dos casos em pessoas com 65 anos ou mais. Trata-se de uma condição neurodegenerativa de início insidioso, com comprometimento progressivo da memória, linguagem, atenção, raciocínio e julgamento. Embora não seja causa direta de morte, aumenta a vulnerabilidade a complicações que podem levar ao óbito (Kumar, 2024).

Descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer em 1906, ao examinar post-mortem o cérebro de Auguste Deter, que apresentava episódios de perda de memória e alterações de personalidade antes de falecer, ele identificou depósitos de proteínas amiloides e extensa degeneração neuronal, descrevendo essas alterações como uma doença grave do córtex cerebral (Twarowski; Hebert, 2023).

A DA é considerada pela Organização Mundial da Saúde uma prioridade de saúde pública. Apesar dos avanços na compreensão de sua patogênese desde a primeira descrição de Alois Alzheimer, ainda não há tratamentos capazes de modificar a doença (Lane *et al.,* 2017).

2.2 Alterações Neuropatológicas

A doença possui como característica a perda sináptica e morte neuronal, principalmente nas regiões responsáveis pelas funções cognitivas, como córtex cerebral e entorrinal, hipocampo e estriado ventral (Sereniki & Vital, 2008).

Nesse contexto, as placas senis são depósitos extracelulares de β-amilóide (Aβ), formadas a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas beta e gama-secretase. Esses depósitos podem apresentar-se em diferentes formas morfológicas, como neurítica, difusa ou de núcleo denso, e se localizam principalmente nos sítios sinápticos do hipocampo, córtex e amígdala. Tanto os

oligômeros solúveis quanto as fibrilas insolúveis exercem efeito neurotóxico, promovendo ativação glial, inflamação, danos a axônios e dendritos, perda sináptica e consequente redução da capacidade cognitiva (Peres Neto *et al.,* 2023).

Além disso, o peptídeo Aβ é produzido pela via amiloidogênica (β- e γ-secretase), sendo a forma Aβ1-42 a mais propensa à agregação, enquanto a via não amiloidogênica (α-secretase) impede sua formação. Segundo a hipótese da cascata amiloide, o acúmulo de Aβ leva à formação de placas, o que desencadeia inflamação, estresse oxidativo, disfunção sináptica e morte neuronal progressiva (Delanogarea *et al.,* 2018).

Em complemento, a proteína tau é uma MAP, proteína associada a microtúbulos, envolvida na estabilidade do citoesqueleto neuronal, por meio da ação de quinases. Codificada pelo gene MAPT, apresenta seis isoformas geradas por splicing alternativo, encontradas principalmente em neurônios e essenciais para funções como transporte axonal, polarização neural e sinalização sináptica (Sebastián-Serrano; De Diego-Gárcia; Díaz-Hernández¸ 2018).

As quinases CDK5, GSK3β e Fyn Kinase regulam a fosforilação da tau. A ativação da CDK5 via p25, induzida por Aβ, resulta em hiperfosforilação da tau, reduzindo sua afinidade pelos microtúbulos. Como resultado, a tau forma emaranhados neurofibrilares (NFTs), deposita-se no citoplasma e perde a capacidade de manter a estrutura celular, comprometendo transmissão sináptica, transporte axonal e sinalização neuronal, o que contribui para disfunção sináptica, demência e neurodegeneração (Khan; Barve; Kumar, 2020).

2.3 Sintomas e estágios da DA

Os sintomas da DA variam conforme o estágio, desde o pré-clínico, em que há evidências patológicas sem declínios cognitivos ou impacto na vida diária, até a demência grave, caracterizada por déficits cognitivos acentuados que comprometem significativamente as atividades cotidianas (Porsteisson *et al.,* 2021).

Desde a descoberta da DA, sabe-se que ela está associada ao desenvolvimento de lesões filamentosas intraneuronais e extracelulares no córtex

límbico e cerebral, incluindo falhas na memória recente, alterações comportamentais e de linguagem, além de atrofia cerebral e acúmulo anômalo de proteínas, identificadas post-mortem como placas senis e emaranhados neurofibrilares (De Falco *et al.,* 2016).

A progressão da DA envolve alterações estruturais específicas, ocorrendo de forma gradual e em padrões regionais distintos, sendo essencial para sua compreensão e diagnóstico da doença (Monfared *et al.,* 2022). Ela segue seis estágios neuropatológicos: nos estágios I e II, as alterações são leves e restritas à região transentorrinal e entorrinal, nos estágios III e IV, a patologia se estende para o giro fusiforme e áreas neocorticais adjacentes, tornando-se mais evidente. Já nos estágios V e VI, as lesões atingem amplamente o lobo occipital e as regiões estriadas do neocórtex, com presença de plexos profundos e aumento da complexidade das lesões neurofibrilares. Ao longo de toda a progressão, observa-se intensificação da degeneração neuronal e da formação de emaranhados (Braak *et al.,* 2006).

2.4 Etiologia e fatores de risco

O risco de demência e Alzheimer é influenciado por fatores ao longo da vida. Baixo nível educacional na infância diminui a reserva cognitiva, enquanto fatores cardiovasculares e metabólicos na meia-idade, como hipertensão, diabetes, obesidade e hipercolesterolemia, aumentam a vulnerabilidade. Hábitos nocivos, como tabagismo e consumo excessivo de álcool, contribuem para o risco, ao passo que dieta saudável e atividade física exercem efeito protetor. Na terceira idade, depressão, isolamento social e perda auditiva favorecem o declínio cognitivo. Traumatismos cranianos e o uso de medicamentos anticolinérgicos são fatores adicionais, e intervenções multidomínio combinando exercícios, dieta, estimulação cognitiva e controle de fatores de risco demonstram potencial preventivo (Litke *et al.,* 2021).

Além disso, fatores genéticos, como variantes em APP, PSEN1/2 e APOE, e exposições ambientais, disfunções imunológicas e metabólicas, influenciam o início e a progressão do Alzheimer. A idade avançada aumenta a prevalência e está associada a alterações neuropatológicas semelhantes ao envelhecimento normal. Genes específicos modulam o metabolismo do APP e a deposição de β-amilóide,

enquanto problemas vasculares e metabólicos contribuem para acúmulo de lesões e declínio cognitivo. Interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos determinam o risco e a patogênese da doença (Armstrong, 2019).

2.5 Diagnóstico da Doença de Alzheimer

O diagnóstico da DA é realizado principalmente por critérios clínicos preestabelecidos, associados à exclusão de outras possíveis causas de demência. Para isso, recomenda-se a avaliação clínica detalhada da história do paciente, incluindo doenças prévias, traumas, uso de medicamentos e exposição a substâncias tóxicas, além do exame físico, que busca identificar alterações neurológicas e condições associadas a diagnósticos diferenciais, como depressão, hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12. Também são aplicados testes de rastreio cognitivo, como o Miniexame do Estado Mental, o Teste do Desenho do Relógio e a Fluência Verbal, podendo ainda ser utilizados instrumentos mais abrangentes, como o CERAD e a *Mattis Dementia Rating Scale* (Aprahamian; Martinelli; Yassuda, 2009).

A detecção precoce é essencial, pois sinais iniciais de comprometimento cognitivo podem ser sutis. O acompanhamento inicial geralmente ocorre na atenção primária à saúde, onde o profissional realiza a avaliação clínica. Caso haja suspeita de DA, o paciente pode ser encaminhado a um especialista, que aplicará uma bateria mais abrangente de testes cognitivos, funcionais e comportamentais, como o MoCA, Mini-Cog, QDRS, A-IADL-Q ou FAST, visando identificar alterações nos domínios de memória, linguagem, funções executivas e atividades instrumentais da vida diária. Para confirmação, utilizam-se exames de neuroimagem como a ressonância magnética, utilizada para avaliar alterações estruturais, técnicas de PET e análise de biomarcadores no líquor, confirmam a presença da patologia característica da DA. A combinação desses métodos permite não apenas excluir outras causas de demência, mas também estabelecer com maior precisão o diagnóstico de Alzheimer em seus estágios iniciais, possibilitando o planejamento precoce do manejo clínico e intervenções adequadas (Porsteisson *et al.,* 2021).

2.6 Tratamentos atuais e terapias inovadoras

O tratamento da DA é direcionado tanto aos sintomas cognitivos quanto aos comportamentais, utilizando estratégias farmacológicas específicas. Para os sintomas cognitivos, os inibidores da acetilcolinesterase, como donepezil, rivastigmina e galantamina, são os medicamentos de escolha, atuando na manutenção da acetilcolina cerebral e promovendo melhora da memória e das funções executivas. Além disso, compostos como a huperzina A e antioxidantes lipofílicos têm sido avaliados por seu potencial neuroprotetor e efeito sobre a agregação de proteínas amiloides. Quanto aos sintomas comportamentais e afetivos, antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, e medicamentos antipsicóticos podem ser utilizados para reduzir agitação, depressão e alterações de humor, enquanto psicoestimulantes e dopaminérgicos são indicados para casos de apatia grave. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando eficácia, tolerabilidade e perfil de efeitos adversos de cada medicamento.(Sereniki; Vital 2008).

2.7 Epidemiologia e desafios em saúde pública

Em 2019, aproximadamente 51,6 milhões de pessoas no mundo apresentavam DA e outras demências, com prevalência de 682,5 por 100.000 habitantes, representando aumento de 5,7% desde 1990. A incidência varia regionalmente, sendo mais alta no Leste Asiático, Norte da África e Oriente Médio, e mais baixa no Sul da Ásia e África Subsaariana Ocidental, com maiores taxas nacionais na Turquia e Bahrain, e menores na Índia e Nigéria. A mortalidade foi de 1,6 milhão de óbitos, mais elevada no Pacífico Asiático de alta renda e na África Subsaariana Central, e os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) atingiram 25,3 milhões, aumentando com a idade, sem diferenças significativas entre homens e mulheres (Safiril *et al.,* 2024).

A epidemiologia da DA indica aumento da prevalência global, principalmente em países de baixa e média renda, devido ao envelhecimento populacional, maior expectativa de vida e fatores de risco modificáveis. A incidência é maior em mulheres, e a mortalidade crescente impacta pacientes, cuidadores e familiares, configurando desafio de saúde pública. A prevenção depende da identificação precoce de fatores de risco, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, obesidade, traumas

cranianos, déficits sensoriais e hábitos de vida pouco saudáveis. Estratégias incluem estimulação cognitiva, educação, atividades intelectuais, engajamento social, alimentação equilibrada, exercícios, sono adequado e redução da exposição a poluentes, com políticas públicas essenciais para reduzir a carga da doença, especialmente em indivíduos de alto risco ou pré-sintomáticos (Zhang *et al.,* 2021).

Mais de 25 milhões de pessoas no mundo sofrem de demência, principalmente DA que afeta pacientes, cuidadores e a sociedade. Além da idade avançada e predisposição genética, fatores vasculares como tabagismo, hipertensão, obesidade, diabetes e lesões cerebrovasculares contribuem para o desenvolvimento da doença. Fatores psicossociais, como escolaridade elevada, engajamento social, exercícios físicos e atividades cognitivamente estimulantes, têm efeito protetor, retardando sintomas e modulando a manifestação clínica. Intervenções de longo prazo voltadas ao controle desses fatores e à manutenção de estilos de vida ativos podem reduzir a incidência e a progressão da doença (Qiu; Kivipelto; Von Strauss, 2009).

3 METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura, com o objetivo de reunir, analisar e discutir informações científicas acerca da aplicação da terapia gênica no tratamento da DA. Buscou-se identificar os mecanismos moleculares envolvidos, os vetores utilizados, as estratégias empregadas e os resultados obtidos.

Foram incluídos artigos disponíveis nos idiomas português e inglês, consultados nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores “terapia gênica”, “DA”, “tratamento”, “neurodegeneração” e “edição genética”, combinados com os operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão contemplaram publicações com acesso gratuito ou parcial, relevantes para o tema, com metodologia clara e atual. Foram excluídos trabalhos que não abordavam o escopo proposto.

Os dados obtidos foram analisados de forma qualitativa e organizados segundo os seguintes eixos temáticos: definição e fisiopatologia da DA, etiologia, sintomas e evolução clínica, diagnóstico, tratamento, impacto e desafios sociais, bem como perspectivas futuras.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A genética evoluiu de maneira extraordinária, conquistando destaque entre as ciências, desde os estudos de Gregor Mendel, no século XIX, que descreveu o padrão de herança de ervilhas em unidades hoje denominadas genes, passando pelo modelo de DNA de dupla-hélice de James Watson e Francis Crick, até o sequenciamento do genoma humano, um feito grandioso que promoveu e acelerou o avanço da biologia e da medicina (Linden, 2010; Gonçalves e Paiva, 2017). O conhecimento dos genes responsáveis por características normais ou patológicas permite a plena aplicação dos princípios da medicina genômica, o que inclui a utilização de estratégias inovadoras, como a terapia gênica, no diagnóstico e tratamento de diversas doenças (Nardi *et al.,* 2002).

A terapia gênica consiste em técnicas que inserem genes terapêuticos em células-alvo com desordens genéticas, permitindo corrigir alterações gênicas responsáveis por proteínas defeituosas. Esse material pode restaurar a produção de proteínas funcionais ou regular a expressão de outros genes, ativando-os ou inativando-os (Artioli *et al.,* 2007). Essa abordagem consolidou-se como alternativa promissora, empregando diferentes técnicas, como *ex-vivo, in-vivo* e CRISPR-Cas9, para corrigir os genes danificados por meio da introdução de material genético utilizando vetores virais e não virais (Linden, 2010).

No que concerne às doenças do SNC, a terapêutica farmacológica disponível em contexto clínico não proporcionou um tratamento eficaz, em virtude do diagnóstico tardio, da complexidade do sistema nervoso e das barreiras físicas que comprometem a distribuição dos fármacos para o cérebro (Saraiva *et al.,* 2016).

Logo, a terapia gênica apresenta-se como uma estratégia inovadora, uma vez que introduz genes capazes de corrigir esses genes defeituosos de forma controlada, oferecendo possibilidades terapêuticas para doenças que, atualmente, são tratadas apenas com medicamentos tradicionais, os quais não revertem as sequelas associadas (Andrade *et al.,* 2025). De uma maneira geral, para se proceder à manipulação genética, várias estratégias poderão ser utilizadas, tais como introduzir uma cópia funcional de um gene defeituoso; silenciar um alelo mutante através de sistemas de interferência de RNA (iRNA); introduzir um gene modificador da doença; ou recorrer a métodos de edição genética (Carmona; Silva; Cruz, 2021).

A terapia gênica ainda é experimental, estudada em protocolos clínicos para diferentes doenças, e suas aplicações terapêuticas continuam em grande parte teóricas, apesar dos avanços na pesquisa e no aperfeiçoamento dos protocolos (Nardi *et al.,* 2002). Dentre as técnicas já citadas, a abordagem *ex-vivo* envolve a necessidade de as células serem modificadas geneticamente antes de serem introduzidas no paciente, a fim de poderem expressar o gene terapêutico (Choong *et al.,* 2016). Tanto linhagens celulares estabelecidas quanto células primárias podem ser utilizadas; contudo, as primeiras, apesar da facilidade de cultivo e manipulação *in vitro*, apresentam risco de formação tumoral, enquanto fibroblastos de pele e células-tronco ou progenitoras constituem as fontes preferenciais para a transferência gênica (Suhonen *et al.,* 2006).

A introdução dos genes é realizada por métodos que envolvem vetores virais e não-virais, sendo o material genético, muitas vezes, um gene na forma de cDNA, que codifica uma proteína funcional capaz de alterar processos celulares (Constanzi-Strauss; Strauss, 2015). Antes de serem introduzidos no paciente, os vírus vetores têm seus genes de virulência removidos ou inativados, e recebem o gene terapêutico. Ao ligar e invadir a célula-alvo, esses vetores transferem o material genético para o DNA do paciente, permitindo que a célula realize a transcrição e tradução, produzindo a proteína funcional correspondente (Artioli *et al.,* 2007).

Dessa forma, vetores podem ser compreendidos como sistemas de transporte responsáveis por conduzir o material genético até células-alvo. A escolha do vetor adequado depende de fatores como as propriedades da célula a ser modificada, a duração da expressão e o tamanho do material genético a ser incorporado, aspectos determinantes para a eficácia da terapia gênica (Ramamoorth; Narvekar, 2017). O vetor ideal deve apresentar baixa imunogenicidade e citotoxicidade, permitir expressão de forma estável e duradoura do transgene, direcionamento para tipos específicos de células ou tecidos, baixo custo, fácil manipulação. Embora este vetor ainda não exista, é possível selecionar o mais adequado conforme tecido-alvo, tipo de doença, duração do tratamento, aplicação e características do transgene (Côco *et al.,* 2009).

Entre as opções disponíveis, os vetores virais são os mais utilizados devido ao elevado grau de eficiência de transdução que proporcionam. Como estratégia para superar a barreira da membrana celular, os vírus passaram a ser empregados, pois

possuem habilidade especializada para invadir células e transferir seu material genético (Constantini *et al.,* 2000; Rodrigues *et al.,* 2018). O vetor ideal precisa ser capaz de transportar genes de determinados tamanhos, ser fácil de empacotar e produzir, ser deficiente em replicação e exibir boa eficiência de transdução. A terapia gênica viral emprega três classes principais de vetores virais, a saber, adenovírus (AD), vírus adeno-associado (AAV) e lentivírus (Foldvari *et al.,* 2026).

Os vetores AAV são vírus de DNA de fita simples, não envelopados e não patogênicos, amplamente utilizados em ensaios clínicos voltados ao sistema nervoso central. Apresentam tropismo dependente do sorotipo, capacidade eficiente de infectar neurônios *in vivo* e baixa toxicidade, embora possam desencadear alguma resposta imunológica (Carmona; Silva e Cruz *et al.,* 2021). A estrutura simples do AAV o torna um candidato adequado para o desenvolvimento de vetores de entrega gênica. Normalmente, os vetores permanecem nos tecidos-alvo como entidades episssomais, permitindo expressão gênica a longo prazo. Entretanto, como o genoma do AAV selvagem possui aproximadamente 4,7 kb, sua capacidade de carga genética é limitada. Genes de grande porte e outros elementos precisam ser truncados ou reduzidos para uma entrega eficiente, o que pode comprometer a atividade dos transgenes (Geng *et al.,* 2025).

Os adenovírus são vírus não envelopados, Icosaédricos, com genoma de DNA linear de fita dupla. Os adenovírus são divididos em sete espécies e os adenovírus humanos são classificados em mais de 100 subtipos (Watanabe *et al.,* 2021). São capazes de infectar células quiescentes e em divisão, com expressão alta, porém transitória. As gerações mais recentes permitem maior capacidade de carga, expressão estável e menor toxicidade, embora a produção seja mais complexa (Yanéz-Muñoz *et al.,* 2017). Em contrapartida, os vetores não virais, incluindo DNA nu, partículas ou compostos químicos, são administrados diretamente e apresentam menor patogenicidade, baixo custo de produção e facilidade de manuseio. Além disso, sua principal vantagem é a maior biossegurança, devido à reduzida imunotoxicidade em comparação com os vetores virais (Ramamoorth *et al.,* 2017).

As técnicas de edição genética evoluíram de métodos como a recombinação homóloga, que eram lentos e pouco eficazes em células humanas, para abordagens mais precisas e eficientes. Nesse contexto, ferramentas como ZFNs (Zinc Finger Nucleases) e TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) ampliaram as

possibilidades, embora apresentassem desafios relacionados à complexidade de design e potenciais efeitos fora do alvo. O marco mais significativo, entretanto, ocorreu com o advento do sistema CRISPR-Cas9, derivado da imunidade bacteriana adaptativa, que revolucionou o campo ao oferecer maior simplicidade, versatilidade e baixo custo. Com ele, tornou-se viável realizar modificações rápidas em praticamente qualquer região do genoma, incluindo a possibilidade de múltiplas alterações simultâneas, o que ampliou seu uso tanto em pesquisas básicas quanto em potenciais aplicações terapêuticas (Gupta; Musunuru, 2014).

O sistema CRISPR/Cas9 revolucionou a pesquisa biomédica, permitindo a triagem funcional de genes, a identificação de alvos terapêuticos e a detecção precoce de mutações associadas a doenças. Com bibliotecas de gRNA é possível avaliar genes essenciais, interações genéticas e funções de loci não codificantes, além de aplicar ferramentas derivadas, como variantes modificadas da Cas9, a exemplo da dCas9, para estudar alterações epigenéticas, abrindo caminho para terapias personalizadas (Li *et al.,* 2020).

A história do CRISPR-Cas9 começou com a identificação de sequências repetitivas em *Escherichia coli* em 1987, posteriormente associadas à imunidade bacteriana adaptativa. A descoberta dos genes Cas e dos espaçadores com DNA viral forneceu pistas sobre sua função, confirmadas em 2007. A partir de 2013, o CRISPR-Cas9 passou a ser usado como ferramenta de edição genômica, com a proteína Cas9 guiada por sgRNA, capaz de reconhecer sequências específicas e clivar o DNA com alta precisão, graças ao motivo PAM e à interdependência de seus domínios estruturais, consolidando-o como ferramenta versátil em biotecnologia, medicina e pesquisa básica (Park *et al.,* 2025).

A Cas9 induz quebras de fita dupla, reparadas por NHEJ (Non-Homologous End Joining) ou HDR (Homology-Directed Repair) permitindo interrupção de genes ou inserção de alterações desejadas. Versões modificadas funcionam como plataformas para regulação transcricional, remodelação epigenética e edição de bases, possibilitando correção de mutações e modulação de vias epigenéticas. Esses recursos oferecem grande potencial terapêutico, especialmente para doenças genéticas e câncer, consolidando o CRISPR-Cas9 como tecnologia central da engenharia genética (Zhou; Yao, 2023).

Variantes genéticas como APP, PSEN1, PSEN2 e APOE4 desempenham papéis cruciais na DA, influenciando a produção de β-amilóide, a homeostase neuronal e a suscetibilidade à degeneração cerebral. O gene APP codifica a proteína precursora do β-amilóide, que realiza funções essenciais no cérebro, incluindo sinalização intracelular, plasticidade sináptica e adesão celular. Mutações ou disfunções na APP podem levar à produção excessiva ou à agregação patológica de peptídeos β-amiloides, contribuindo para a formação de placas amiloides e afetando processos neurais como transporte axonal, funções lisossômicas e sinápticas. Estratégias terapêuticas atuais incluem reduzir a expressão de APP, modular sua clivagem por secretases e utilizar abordagens de terapia gênica para restaurar a homeostase neuronal e prevenir a neurodegeneração, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento da doença (Sirisi *et al.,* 2024).

Os genes PSEN1 e PSEN2 codificam as presenilinas, subunidades da γ-secretases, essenciais na geração de Aβ e na patogênese da DA. PSEN1 apresentou 323 variantes, das quais 42,72% foram classificadas como patogênicas e 46,44% provavelmente patogênicas, concentradas principalmente nos éxons 7, 5, 8, 6, 4, 11 e 12, com predominância de variantes missense (91,33%) e na região transmembrana, destacando sua importância funcional. Já PSEN2 apresentou 63 variantes, sendo 11,11% patogênicas e 9,52% provavelmente patogênicas, com alta proporção de VUS (73,02%) e distribuição menos concentrada, indicando que PSEN1 é o principal gene causador da doença, enquanto PSEN2 tem contribuição menor, embora relevante (Xiao *et al.,* 2021).

O alelo ε4 da apolipoproteína E (APOE) é um importante fator de risco para a DA de início tardio. Portadores do APOE ε4 apresentam maior comprometimento cognitivo, especialmente em funções executivas e memória, mesmo independentemente da carga de β-amilóide (Aβ). A interação entre APOE ε4 e Aβ intensifica déficits na cognição global e memória de reconhecimento verbal, indicando que a presença do alelo agrava significativamente o comprometimento cognitivo no estágio de comprometimento cognitivo leve (Seo *et al.,* 2016).

A β-amiloide (Aβ), derivada da clivagem da proteína precursora APP, desempenha papel central na fisiopatologia da DA ao se acumular formando placas extracelulares neurotóxicas. Estratégias de modulação da Aβ visam reduzir sua produção, promover sua depuração ou impedir sua agregação, prevenindo danos

sinápticos e declínio cognitivo. Evidências indicam que a redução precoce da carga de Aβ pode retardar a progressão da doença, reforçando seu papel como alvo terapêutico primário (Selkoe; Hardy, 2016)

A proteína tau, essencial para a estabilidade dos microtúbulos neuronais, torna-se hiperfosforilada na DA, formando emaranhados neurofibrilares que comprometem a função neuronal. Estratégias terapêuticas visam inibir a hiperfosforilação, interromper interações hidrofóbicas críticas e promover a dissociação de oligômeros e fibrilas. Compostos como azul de metileno, curcumina e galato de epigalocatequina atuam nos núcleos de agregação da tau, bloqueando a formação de zíperes estéricos e estabilizando conformações não-tóxicas. A modulação da tau, assim, reduz agregados patológicos e preserva a integridade neuronal, representando uma abordagem promissora para terapias contra a progressão da doença (Nam *et al.,* 2025).

A degradação direcionada de proteínas (TPD), tem emergido como uma alternativa promissora aos métodos clássicos de manipulação genética baseados em DNA ou RNA. Ao contrário de abordagens irreversíveis como CRISPR/Cas9 ou de técnicas que atuam de forma indireta na expressão gênica, a TPD possibilita o controle pós-traducional das proteínas de interesse, permitindo sua remoção seletiva de maneira rápida e potencialmente reversível. Essa estratégia amplia as ferramentas de estudo em biomedicina, oferecendo maior precisão na avaliação da função proteica e reduzindo limitações associadas a abordagens exclusivamente genéticas, como efeitos fora do alvo e alterações permanentes no genoma (Giandomenico; Schuman, 2023).

A PROTACs (Proteolysis Targeting Chimeras.) emergiu como um paradigma terapêutico inovador, utilizando moléculas heterobifuncionais para degradar proteínas-alvo por meio do sistema ubiquitina-proteassoma. PROTACs ligam-se simultaneamente à proteína de interesse e à ligase E3, formando um complexo ternário que leva à poliubiquitinação da proteína-alvo e sua degradação subsequente pelo proteassoma 26S. Essa abordagem permite degradar proteínas tradicionalmente não tratáveis por pequenas moléculas, incluindo fatores de transcrição, proteínas nucleares e scaffolds. Ensaios clínicos recentes com ARV-110 e ARV-471 mostraram eficácia em câncer de próstata e de mama, destacando o potencial terapêutico dos

PROTACs, embora desafios como otimização oral e seleção de alvos ideais ainda persistam (Liu *et al.,* 2023).

A autofagia é um processo celular conservado de degradação e reciclagem, essencial para a sobrevivência e homeostase. Nos mamíferos, existem três tipos principais: microautofagia, macroautofagia e CMA (Chaperone-Mediated Autophagy), que entregam material ao lisossomo para degradação. A macroautofagia, a mais estudada, remove organelas danificadas e proteínas em excesso, sendo intensificada sob estresse, como a privação de nutrientes. Disfunções na autofagia estão associadas a diversas doenças, incluindo neurodegenerativas, cardiovasculares e câncer, evidenciando seu potencial terapêutico quando modulada adequadamente (Parzych; Klionsky, 2014).

As *Conditional Degron Tags* (CDTs) são ferramentas avançadas que permitem degradar proteínas de interesse de forma rápida, reversível e controlada, combinando as vantagens de agentes farmacológicos e manipulações genéticas. Elas funcionam por meio da fusão das proteínas-alvo a tags específicas, como AID/AID 2, dTAG, IKZF3d, HaloTag e SMASh, que promovem degradação via recrutamento de ligases E3 ou mecanismos proteolíticos. A eficácia do sistema depende do tipo de CDT, do alvo e do design do construto, exigindo testes para identificar a combinação mais eficiente. Além de permitir a inativação temporária e quantificável de proteínas, as CDTs possibilitam estudos funcionais detalhados, avaliação de efeitos fenotípicos imediatos e validação de alvos terapêuticos, oferecendo grande potencial para o desenvolvimento de novas estratégias em biomedicina (Bondeson, 2022).

Estudos pré-clínicos em modelos animais de Alzheimer autossômica dominante têm demonstrado resultados promissores com terapias gênicas direcionadas ao gene PEN-1, cuja mutação está associada ao aumento da produção de peptídeo β-amilóide. Utilizando vetores AAV, foi possível suprimir seletivamente a expressão da variante mutada e introduzir cópias funcionais do gene, resultando em redução significativa de placas amiloides e melhora das funções cognitivas em camundongos transgênicos. A eficiência do AAV em promover expressão estável e segura nos neurônios reforça sua relevância como plataforma de entrega para futuras aplicações clínicas (Moore *et al.,* 2025).

Além disso, terapias gênicas voltadas para neurotrofinas, como o fator de crescimento nervoso (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF),

mostraram-se eficazes na restauração da função neuronal e melhora cognitiva. Em modelos de roedores e primatas, a administração de NGF via vetores virais favoreceu a sobrevivência e manutenção dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, aumentando o brotamento axonal e o desempenho em testes de memória espacial. De forma similar, a entrega de BDNF no hipocampo e córtex em modelos transgênicos de Alzheimer restaura a densidade sináptica, elevou a expressão de subunidades de receptores NMDA e proteínas sinápticas como PSD-95, melhorando aprendizagem e memória mesmo sem redução das placas de β-amiloide (Koya *et al.,* 2025).

Em conclusão, os estudos reforçam que a edição genética, incluindo abordagens como CRISPR/Cas9, possui potencial terapêutico significativo na DA. A manipulação de genes relacionados à produção de β-amilóide, à hiperfosforilação da proteína Tau e à função microglial demonstrou melhorar a plasticidade sináptica, aumentar fatores neurotróficos como BDNF, reduzir inflamação e promover avanços cognitivos em modelos murinos. Esses achados consolidam a CRISPR/Cas9 como uma ferramenta promissora para investigar mecanismos patológicos e desenvolver estratégias terapêuticas inovadoras, fornecendo uma base sólida para futuras aplicações clínicas na DA (Raffaele *et al.,* 2025).

Estudos experimentais mostram que a diminuição da deposição de placas amiloides exerce efeitos benéficos sobre a memória e a função sináptica. A diminuição da carga de Aβ preserva a densidade sináptica e melhora a comunicação entre neurônios em regiões como o hipocampo e o córtex pré-frontal, aumentando a expressão de proteínas sinápticas essenciais, como sinapsina e PSD-95, e aprimorando a plasticidade de longo prazo. Além disso, a redução das placas contribui para um ambiente cerebral menos propenso a estresse oxidativo e inflamação, favorecendo a sobrevivência neuronal e a manutenção das redes cognitivas. Esses achados reforçam o potencial terapêutico de estratégias voltadas à modulação da patologia amilóide na preservação da memória e da função sináptica (Zhong *et al.,* 2024).

Ensaios clínicos iniciais em humanos têm investigado terapias direcionadas à redução das placas amiloides na DA, com resultados variados. O estudo TRAILBLAZER-ALZ 2, em fase 3, avaliou o donanemabe, um anticorpo monoclonal, e demonstrou uma desaceleração de 35% na progressão cognitiva, medida pela *Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS), e 36% na *Clinical Dementia*

Rating-Sum of Boxes (CDR-SB). Além disso, observou-se melhora nas atividades diárias e redução do risco de progressão da doença (Khartabil; Awaness, 2025).

Por outro lado, o gantenerumabe, também em fase 3, não apresentou desaceleração significativa da progressão clínica, apesar de reduzir a carga de placas amiloides em 116 semanas. O lecanemab, aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2023, mostrou uma desaceleração de 27% na progressão cognitiva em 18 meses, mas está associado a efeitos adversos, como inflamação cerebral e hemorragias, com alguns casos fatais (Bateman *et al.,* 2023).

A segurança dos vetores virais, especialmente os AAV, é uma preocupação importante em terapias gênicas devido ao risco de efeitos adversos graves, como microangiopatias trombóticas, hemorragias e hepatotoxicidade, mesmo com imunossupressores. Esses efeitos têm sido observados principalmente em pacientes pediátricos, podendo causar danos renais e outros comprometimentos sistêmicos. Além disso, a imunogenicidade dos AAV pode limitar a eficácia e impedir novas doses do mesmo vetor. Estratégias para reduzir esses riscos incluem o uso de diferentes sorotipos, remoção de anticorpos por plasmaférese e inibição farmacológica das respostas imunes, permitindo tratamentos repetidos de forma mais segura (Khartabil; Awaness, 2025).

A estabilidade da expressão gênica é fundamental em terapias gênicas, especialmente ao utilizar vetores virais como o AAV, que têm demonstrado capacidade de manter expressão transgênica estável em diversos tecidos, com exemplos de expressão durando até cinco anos em terapias musculares, como para deficiência de α-1-antitripsina. Entretanto, essa estabilidade depende do tipo de vetor, da dose administrada e da resposta imunológica do paciente. A integração do vetor ao genoma pode prolongar a expressão, mas também apresenta riscos, como inserção em regiões sensíveis, potencialmente causando efeitos adversos (Muhuri *et al.,* 2022).

Os efeitos adversos em terapias gênicas, especialmente com vetores virais, incluem reações imunológicas, inflamação, toxicidade hepática e danos a órgãos, variando conforme vetor, dose e célula-alvo. A integração do transgene pode causar mutagênese insercional e risco de oncogênese, enquanto respostas imunes podem reduzir a eficácia e limitar doses futuras. Compreender esses riscos é crucial para

aplicar estratégias de mitigação, como imunossupressão, otimização de dose e seleção adequada do vetor, aumentando a segurança do tratamento (Mcnally, 2024).

A barreira hematoencefálica (BHE) representa um desafio crítico para a terapia gênica no sistema nervoso, pois protege o cérebro, mas limita a entrada de vetores terapêuticos. Vetores virais, como os AAV, conseguem atravessá-la parcialmente, mas sua eficácia depende do sorotipo, da dose e das condições do paciente. Estratégias alternativas, incluindo nanopartículas não virais, vetores modificados e abertura transitória da BHE, buscam melhorar a entrega cerebral, embora ainda apresentem riscos de toxicidade e inflamação. Superar a BHE é, portanto, essencial para viabilizar clinicamente a terapia gênica na DA (Saraiva *et al.,* 2016).

O estudo de Scheltens *et al.* (2021) destaca a complexidade em desenvolver novos tratamentos para a DA, uma vez que muitas terapias promissoras falharam em fases de testes clínicos, mesmo com os avanços no entendimento das características genéticas, fisiopatológicas e clínicas da doença. De forma similar, Igarashi (2023) ressalta que os desafios incluem a barreira hematoencefálica, que restringe o trânsito de moléculas de alto peso molecular e lipofílicas, além da limitada capacidade regenerativa do tecido nervoso. Nesse contexto, a terapia gênica surge como alternativa promissora, permitindo a introdução de transgenes que corrigem genes defeituosos de forma controlada, diferentemente dos tratamentos convencionais que visam apenas retardar a progressão da doença (Andrade *et al.,* 2025).

Diversos estudos demonstram o potencial da terapia gênica em melhorar a cognição e reduzir os marcadores patológicos da DA. Selles *et al.,* (2025) evidenciam que o uso de vetores virais, como AAV e lentivírus, permite a entrega eficiente de material genético aos neurônios, estimulando a sinaptogênese e reduzindo a produção de proteínas tóxicas, como o peptídeo β-amilóide. Entre os vetores estudados, destacam-se o NGF-AAV2, que restaura a capacidade cognitiva; o AAV8-IGF2, que diminui os níveis de Aβ e melhora a plasticidade sináptica; o AAV1-AKT, que regula a atividade do mTORC1 prevenindo neurodegeneração; e o AAV2/8-sTREM2, que promove a degradação de Aβ e melhora a função microglial. Além disso, Andrade *et al.,* (2025) ressaltam que a terapia gênica possibilita atuar em múltiplos alvos simultaneamente, incluindo fatores de crescimento como BDNF, IGF-1 e GDNF, ampliando o efeito neuroprotetor, enquanto Geng *et al.,* (2025) acrescentam que

vetores virais e não virais potencializam a eficácia da intervenção ao atingir múltiplos tipos celulares.

Contudo, existem limitações importantes, García-González *et al.,* (2024) aponta que, apesar dos resultados positivos em modelos animais, estudos clínicos muitas vezes não replicam esses efeitos, devido a fatores como o direcionamento inadequado dos vetores e a entrega inespecífica do material genético. Além disso, modelos animais frequentemente representam apenas formas raras da doença, como mutações em APP e PSEN1, limitando a extrapolação para a população humana. A avaliação funcional nesses modelos restringe-se principalmente à memória e aprendizado, enquanto outras dimensões cognitivas, comportamentais e funcionais permanecem pouco exploradas (Gowing *et al.,* 2017).

Em comparação com outras terapias, a terapia gênica apresenta vantagens significativas. Diferentemente de tratamentos farmacológicos convencionais, que apenas retardam a progressão, a terapia gênica atua diretamente sobre os mecanismos moleculares da doença, podendo reverter alterações neurodegenerativas, reduzir a deposição de Aβ e emaranhados neurofibrilares, e modular a resposta inflamatória da microglia (Nardi *et al.,* 2002). Além disso, ela permite a combinação de múltiplas estratégias terapêuticas, incluindo oligonucleotídeos antisense e fatores de crescimento, ampliando o espectro de ação (De Falco *et al.,* 2016; Gonçalves e Paiva, 2017; Artioli *et al.,* 2007).

As perspectivas futuras indicam avanços promissores. Liao *et al.,* (2024) destacam a aplicação de técnicas de edição genética, como CRISPR/Cas9, para correção precisa de mutações específicas. A terapia gênica preventiva, aplicada antes do surgimento de sintomas ou em fases iniciais da DA, também representa uma estratégia inovadora que pode alterar significativamente o curso da doença. Além disso, a personalização do tratamento, considerando variantes genéticas como ApoE, poderá aumentar a eficácia e reduzir riscos, consolidando a terapia gênica como uma abordagem central no manejo da DA (Sereniki e Vital, 2008; Brück *et al.,* 2022).

Em suma, a terapia gênica apresenta potencial elevado para melhoria cognitiva e redução da progressão da DA, com vantagens em relação às terapias tradicionais. Entretanto, barreiras técnicas, limitações de modelos experimentais e resultados clínicos ainda inconsistentes ressaltam a necessidade de novos estudos e aprimoramento das estratégias de entrega e segurança. A integração de abordagens

inovadoras, vetores específicos e terapias personalizadas configura um cenário promissor para o futuro do tratamento da DA.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu reunir e discutir os avanços da terapia gênica no tratamento da Doença de Alzheimer, destacando seus potenciais benefícios e os principais desafios para sua aplicação clínica. A revisão evidenciou que, ao contrário das abordagens tradicionais, que se limitam ao controle sintomático, a terapia gênica apresenta a possibilidade de atuar diretamente sobre os mecanismos moleculares da doença, oferecendo perspectivas de intervenções mais específicas e duradouras.

Foram identificadas diferentes estratégias terapêuticas em investigação, como o uso de vetores virais e não virais, a edição genética por meio de ferramentas como o CRISPR/Cas9 e a introdução de genes relacionados à modulação de fatores neurotróficos. Essas alternativas demonstraram potencial para reduzir a deposição de placas amiloides, minimizar a formação de emaranhados neurofibrilares, restaurar a função sináptica e melhorar o desempenho cognitivo em modelos experimentais.

Apesar dos avanços, a transposição dos resultados laboratoriais para a prática clínica ainda enfrenta limitações significativas, incluindo questões de segurança, eficácia, direcionamento específico e barreiras fisiológicas como a hematoencefálica. Tais fatores ressaltam a necessidade de novos estudos que aprimorem os métodos de entrega, reduzam riscos associados e ampliem a compreensão da resposta em longo prazo.

Conclui-se, portanto, que a terapia gênica constitui uma estratégia inovadora e promissora para o manejo da Doença de Alzheimer, com potencial de transformar o paradigma atual de tratamento. Embora os desafios técnicos e clínicos ainda sejam expressivos, a continuidade das pesquisas nesse campo tende a viabilizar, em médio e longo prazo, a consolidação de abordagens mais eficazes, capazes de oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, J. A. A. *et al.* Terapia gênica no tratamento da Doença de Alzheimer: avanços e perspectivas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences,** v. 7, n. 2, p. 2257-2268, 23 de fev. 2025.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 27-35, 2009.

ARMSTRONG, R. A. Risk factors for Alzheimer's disease. **Folia Neuropathologica**, v. 57, n. 2, p. 87-105, 2019.

ARTIOLI, G. G.; HIRATA, R. D. C.; LANCHA JÚNIOR, A. H. Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, out. 2007.

BATEMAN, R. J. *et al.* Dois ensaios clínicos de fase 3 com gantenerumabe na doença de Alzheimer em estágio inicial. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 20, p. 1862-1876, 15 nov. 2023.

BONDESON, D. P. *et al*. Systematic analysis of conditional degron technologies for target validation studies. **Nature Communications**, v. 13, p. 1-14, 20 set. 2022.

BRAAK, H. *et al.* Estadiamento da patologia neurofibrilar associada à doença de Alzheimer usando cortes de parafina e imunocitoquímica. **Acta Neuropathologica**, v. 112, n. 4, p. 389-404, ago. 2006.

BREIJYEH, Z., KARAMAN R*.* Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**. **Basel**, v. 25, n. 24, p. 5789, dez. 2020.

BRUCK, C. C. *et al*. Prevalência e incidência projetadas de demência, considerando tendências seculares e efeitos de coorte de nascimento: um estudo de microssimulação baseado na população. **European Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 8, p. 807–814, 22 jun. 2022.

CARMONA, S.; SILVA, S.; CRUZ, M. T. Terapia génica na Doença de Alzheimer: uma nova abordagem terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 10, n. 2, p. 64-105, 2021.

CHOONG, C. J.; BABA, K.; MOCHIZUKI, H. Gene therapy for neurological disorders. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 16, n. 2, p. 143-159, 2016.

CÔCO, M.; HAN, S. W.; SALLUM, J. M. F. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 4, p. 560-566, ago. 2009.

COSTANTINI, L.C. *et al*. Terapia gênica no SNC. **Gene Therapy**, v. 7, n. 2, p. 93-109, jan. 2000.

COSTANZI-STRAUSS, E.; STRAUSS, B. E. Perspectives of gene therapy**. Revista de Medicina,** São Paulo, v. 94, n. 4, p. 211–222, out.-dez. 2015.

DE FALCO A. *et al*. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova,** Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

DELANOGARE, E. *et al*. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. **Vittalle – Revista de Ciências da Saúde**, v. 31, n. 1, p. 84-106, 2019

EBRAHIMI, P. *et al.*Terapia gênica *in vivo* e *ex vivo* para doenças neurodegenerativas: uma promessa para a modificação da doença. ***Naunyn-Schmiedeberg 's Archives of Pharmacology***, v. 397, n. 10, out. 2024.

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, out. 2016.

GARCÍA-GONZÁLEZ, N. *et al*. Avanços e desafios na terapia gênica para doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, p. 12485, 2024.

GENG, G. *et al.* Viral and non-viral vectors in gene therapy: current status and clinical perspectives. **EBioMedicine**, v. 118, p. 105834, ago. 2025.

GIANDOMENICO, S. L.; SCHUMAN, E. M. Genetic manipulation and targeted protein degradation in mammalian systems: practical considerations, tips and tricks for discovery research. **FEBS Open Bio,** v. 13, n. 7, p. 1164–1176, 2023.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e

perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 3, p, 369-375, jul. 2017.

GOWING, G.; SVENDSEN, S.; SVENDSEN, C. N. *Ex vivo* gene therapy for the treatment of neurological disorders. **Progress in Brain Research**, v. 230, p. 99-132, 2017.

GRAHAM, W. V.; OLIVA, A. B.; SAKMAR, T. P**.** Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies**. Annual Review of Medicine**, v. 68, p. 413-430, 2017.

GUPTA, R. M.; MUSUNURU, K. Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9. **Journal of Clinical Investigation,** v. 124, n. 10, p. 4154–4161, out. 2014

IGARASHI, K. M. Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease**. Trends in Neurosciences**, v. 46, n. 2, p. 124-136, fev. 2023.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Avanços recentes na patogênese, diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106–1125, nov. 2020.

KHARTABIL, N.; AWANESS, A. Targeting amyloid pathology in early Alzheimer 's: the promise of donanemab-azbt**. Pharmacy**, v. 13, n. 1, p. 23, fev. 2025.

KOYA, P. C. *et al.* Potential of Nerve Growth Factor (NGF)- and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)-Targeted Gene Therapy for Alzheimer's Disease: a narrative review. **Cureus**, v. 17, n. 6, 11 jun. 2025.

KUMAR, A. *et al.* Doença de Alzheimer. Atualizado em 12 de fevereiro de 2024. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, jan. 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M**.** Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p. 59-70, jan. 2018.

LENNON M. J. *et al.* Terapias genéticas para a Doença de Alzheimer: uma revisão de escopo**. Journal of Alzheimer 's Disease,** v. 84, n. 2, p. 491-504, 2021.

LEVADA, L. P. *et al.* Perspectivas atuais sobre terapias para a Doença de Alzheimer: uma análise da literatura contemporânea. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 3, p. 312-322, 2024.

LI, X. *et al*. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. **Frontiers in Aging Neuroscience***,* v. 14, 2022.

LI, H. *et al.* Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, 2020.

LIAO, H. *et al.* CRISPR/Cas9-mediated homology-directed repair for precise gene editing**. Molecular Therapy – Nucleic Acids**, v. 35, p. 102344, 2024.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010.

LITKE, R*. et al.* Modifiable risk factors in Alzheimer disease and related dementias: a review. **Clinical Therapeutics,** v. 43, n. 6, p. 953-965, 2021.

LIU, Zi *et al*. Uma visão geral dos PROTACs: um paradigma promissor na descoberta de fármacos. **Molecular Biomedicine,** v. 3, n. 46, 2022.

MCNALLY, E. M. Improving the safety of systemic viral gene therapy. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 134, n. 1, e177078, 2024.

MONFARED, A. A. T. *et al.* Doença de Alzheimer: epidemiologia e progressão clínica. **Neurology and Therapy**, v. 11, n. 2, p. 553-569, 2022.

MOORE, B. *et al*. Development of a gene therapy for the treatment of autosomal dominant Alzheimer 's disease. **Human Gene Therapy**, v. 34, n. 19-20, p. 1049-1063, 16 out. 2023.

MUHURI, M. *et al*. Durability of transgene expression after rAAV gene therapy. **Molecular Therapy,** v. 30, n. 4, p. 1364-1380, 2022.

NAM, Y. *et al*. Modulação dupla da agregação e dissociação de β-amilóide e tau na doença de Alzheimer: uma revisão abrangente das características e estratégias terapêuticas**. Translational Neurodegeneration**, v. 14, n. 15, 2025.

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. A. Terapia gênica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 109-116, 2002.

PARK, S.-J. *et al*. Recent applications, future perspectives, and limitations of the CRISPR-Cas system**. Molecular Therapy – Nucleic Acids**, v. 36, n. 3, p. 102634, 9 set. 2025.

PARZYCH, K. R.; KLIONSKY, D. J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 20, n. 3, p. 460-473, 20 Jan. 2014.

PERES NETO, G. A. *et al.* Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer: uma revisão narrativa**. Brazilian Journal of Health Review***,* [S. l.], v. 6, n. 3, p. 9651–9659, 2023.

PORSTEINSSON, A. P*. et al.* Diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer: prática clínica em 2021**. Journal of Prevention of Alzheimer 's Disease***,* v. 8, n. 3, p. 371-386, 2021.

QIU, C., KIVIPELTO, M., STRAUSS, E. V. Epidemiologia da Doença de Alzheimer: ocorrência, determinantes e estratégias de intervenção**. Dialogues in Clinical Neuroscience,** v. 11, n. 2, p. 111-128, jun. 2009.

RAFFAELE, I. *et al.* Abordagens terapêuticas baseadas em CRISPR/Cas9 e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) na doença de Alzheimer. **Antioxidants (Basel),** v. 14, n. 7, p. 781, 2023.

RAMAMOORTH, M.; NARVEKAR, A. Vetores não virais em terapia genética – uma visão geral. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 31, 2017.

RODRIGUES, V. S. *et al.* Terapia gênica na Doença de Alzheimer: avanços e desafios. **Revista Saúde em Foco**, edição n. 10, 2018.

SAFIRI, S. *et al.* Doença de Alzheimer: uma revisão abrangente sobre epidemiologia, fatores de risco, sintomas, diagnóstico, manejo, cuidados, tratamentos avançados e desafios associados. **Frontiers in Medicine**, v. 11, 16 dez. 2024.

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.

SCHELTENS P. *et al.* Alzheimer's disease. **Lancet,** v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 24 abr. 2021.

SEBASTIÁN-SERRANO, Á.; DE DIEGO-GARCÍA, L.; DÍAZ-HERNÁNDEZ, M. O papel neurotóxico da proteína tau extracelular**. International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, 2018.

SELKOE, Dennis J.; HARDY, John. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, 2016.

SELLES, M. C. *et al*. AAV-mediated neuronal expression of an scFv antibody selective for Aβ oligomers protects synapses and rescues memory in Alzheimer models**. Molecular Therapy**, v. 31, n. 2, fev. 2023.

SEO, E. H. ***et al.*** Alzheimer 's Disease Neuroimaging Initiative. Independent and interactive influences of apolipoprotein E genotype and amyloid-β burden on cognitive function in mild cognitive impairment. **Journal of Korean Medical Science**, v. 31, n. 2, 13 jan. 2016.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, supl. 1, 2008.

SIRISI, S. *et al.* Dysregulation of amyloid precursor protein (APP) homeostasis in Alzheimer 's disease pathogenesis: implications for current therapeutic targets. **Alzheimer 's Research & Therapy**, v. 16, n. 144, 2024.

SUHONEN, J. *et al.* Gene therapy for neurological disorders. In: AUSUBEL, F. M. *et al.,* (ed**.). Current Protocols in Human Genetics**, v. 130, 2006.

TIOSSI, G. F. C. *et al.* Impactos da demência da Doença de Alzheimer na qualidade de vida do idoso: Uma revisão integrativa**. Revista Científica OMNIS Saúde**, 2024.

TWAROWSKI, B.; HERBET, M. Processos inflamatórios na Doença de Alzheimer — Patomecanismo, diagnóstico e tratamento: uma revisão**. International Journal of Molecular Sciences,** v. 24, n. 7, 2023.

WATANABE, M. *et al.* Biologia do adenovírus, adenovírus recombinante e uso do adenovírus na terapia gênica. **National Center for Biotechnology Information**, 2025.

XIAO, X. *et al.* Variantes de APP, PSEN1 e PSEN2 na doença de Alzheimer: reavaliação sistemática de acordo com as diretrizes da ACMG. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 2021.

YANÉZ-MUÑOZ, R. J.; ATHANASOPOULOS, T.; MUNYE, M. M. Gene não integrador**. Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 31, 2017.

ZHANG, X.-X. *et al.* The epidemiology of Alzheimer's disease: modifiable risk factors and prevention. **Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 3, n. 8, 2021

ZHONG, M. Z. *et al.* Atualizações sobre modelos de ratos para a doença de Alzheimer. **Molecular Neurodegeneration**, v. 19, n. 23, 2024.

ZHOU, L.; YAO, S. Recent advances in therapeutic genome editing using CRISPR-Cas9: mechanisms and applications. **Cell Regeneration**, v. 4, n. 10, 2023.