

## TERAPIA GÊNICA NA DOENÇA DO ALZHEIMER: AVANÇOS E DESAFIOS

Vivian dos Santos Rodrigues<sup>1</sup>, Alysson Ribeiro Teixeira<sup>1</sup>, Ana Flávia Costa Figueiredo<sup>1</sup>, Thayná Nicola Castro<sup>1</sup>, Fernanda Ribeiro Marins<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência entre os idosos, com 40 milhões de afetados em todo o mundo. Por não ter sido encontrado nenhum remédio capaz de reverter ou estagnar a doença, o Alzheimer representa um desafio em escala mundial para os sistemas de saúde e para a ciência.

O tratamento realizado atualmente é apenas paliativo. Tratam-se os sintomas, mas não impede a progressão da doença. Pesquisas são feitas incansavelmente na tentativa de encontrar alternativas de tratamento bem como buscando o entendimento da patologia.

A Terapia Gênica é uma técnica nova que busca intervenções na genética da patologia. Especificamente no tratamento do Alzheimer têm se mostrado muito eficiente em estudos experimentais realizados, com casos de sucesso na estagnação da doença e até mesmo a recuperação parcial da memória afetada. Apesar de estudos experimentais, bem como clínicos ainda serem necessários há uma grande esperança para este mal que assombra o mundo todo.

**PALAVRAS-CHAVE:** demência; terapia gênica, Alzheimer

\*<sup>1</sup>Aluno do Curso de Biomedicina da Faculdade de São Lourenço – UNISEP

<sup>2</sup>Fisioterapeuta, doutora em Fisiologia e Farmacologia, Professora da Faculdade de São Lourenço-UNISEP, Rua Madame Schimidt, 90 - Federal, São Lourenço/ MG  
marinsfr@gmail.com

## 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. Com o avanço da expectativa de vida mundial, observamos também um avanço no número de pessoas acometidas pela DA (Vanessa Monigueli *et al.*, 2015).

A terapia gênica utiliza de técnicas de DNA recombinante. Introduzindo no organismo doente, os genes de interesse para suprimir os genes problemáticos. Para a clivagem destes genes de interesse, são utilizados enzimas de restrição no DNA que contem o gene e também no DNA de um vetor escolhido de acordo com a técnica requerida, podendo ser um vírus ou um plasmídeo.

Este artigo tem como objetivo destacar os estudos recentes realizados em terapia gênica na doença do Alzheimer, com base nas descobertas recentes de uma das possíveis causas da neurodegeneração.

O texto foi desenvolvido conforme uma revisão narrativa. Os portais acessados para embasamento teórico foram: Scientific Electronic Library (SciELO) e PubMed. Consultamos também os sites da Alzheimer's Association (EUA), Alzheimer's Disease International (Reino Unido) e Organização Mundial de Saúde (WHO).

## 2. HISTÓRIA DO ALZHEIMER

Em 1907, Alois Alzheimer escreveu um artigo relatando sobre uma doença com as mesmas características clínicas, da doença conhecida hoje como Alzheimer, que leva esse nome em homenagem ao primeiro pesquisador (Sereniki e Vital, 2008).

Passados cinco anos, os casos de demência que acometiam pessoas com menos de 65 anos foram chamados de Alzheimer, tendo sintomas como perda de memória, perda da habilidade de cuidar de si próprio e perda da linguagem.

Somente em 1984 o diagnóstico da doença foi proposto, assim os estudos relativos à doença começaram a ser desenvolvidos. Atualmente, estudos demonstram que o gene APP produz um excesso de proteína, chamada de beta-amiloide, tem causado a formação de uma placa. Como mecanismo secundário, gera a produção de radicais livres, inflamação e ativação das células da glia. Resultando em morte celular dos neurônios (Sereniki e Vital, 2008).

Porém isso ainda não decifra totalmente a perda neuronal nos pacientes acometidos pela doença, necessitando então de mais estudos. Graças à terapia gênica, as esperanças de cura estão sendo renovadas, pois o êxito nas pesquisas vem sendo cada vez maior.

### 3. TERAPIA GÊNICA

Hoje em dia temos conhecimento de toda a cadeia de DNA, fazendo com que saibamos quais genes nos ofertam características normais e quais nos trazem doenças. Até mesmo quais deixam o organismo mais susceptível a agentes patológicos. Permitindo assim o desenvolvimento da medicina genômica, modificando o diagnóstico de doenças bem como seu tratamento.

Essa nova técnica beneficia os pacientes com doenças genéticas assim como introduzem genes capazes de sintetizar proteínas que auxiliam o organismo doente. No caso de alterações genéticas, pode-se introduzir um gene saudável nesse portador, revertendo assim o quadro sintomático. Já em vários outros tipos de patologia, podemos introduzir genes que irão ativar o sistema imune do paciente, trazendo uma melhora significativa. Além de podermos produzir genes terapêuticos como é o caso da produção de insulina (Demeterco e Levine, 2001).

A terapia gênica tem evoluído muito nos últimos anos, trazendo esperanças de cura em diversas doenças que até então o tratamento era apenas paliativo. Não se tinha cura, nem estagnava o progresso da doença. O mecanismo da terapia é alterar o gene doente por um gene saudável, porém a retirada desse gene é algo muito difícil de ser feito e em muitas vezes totalmente desnecessário (Linden, 2010).

A terapia gênica utiliza de técnicas de DNA recombinante. Para a clivagem destes genes de interesse, são utilizados enzimas de restrição no DNA que contem o gene e utilizamos a mesma enzima de restrição no DNA de um vetor escolhido de acordo com a técnica requerida, podendo ser um vírus ou um plasmídeo (Nardi *et al.*, 2002).

Após a escolha do gene e do vetor, é importante que se escolha se a técnica vai ser *in vivo* (gene introduzido diretamente no organismo) ou *ex vivo* (células retiradas do indivíduo, modificadas e depois introduzidas). Algumas técnicas utilizam os adenovírus, retrovírus e os vírus adeno-associados. Temos também outras técnicas que incluem a introdução direta do gene no organismo, assim como métodos que utilizam-se de princípios químicos (lipofecção) e físicos (biolística e eletroporação) (Nardi *et al.*, 2002).

## 4. VETORES PARA TERAPIA GÊNICA

O princípio da terapia Gênica se baseia na inserção de genes em células. Mas a entrada de DNA na célula através da membrana não ocorre naturalmente, o que é bom para a célula, pois mantém a sua originalidade gênica. Assim tornou-se necessário utilizar um carreador para promover a inserção do DNA em uma célula. Esse veículo foi chamado de vetor. Existem em uso atualmente três tipos de vetores: plasmídeos, vetores virais e vetores nanoestruturados (Linden, 2010).

### 4.1 Plasmídeos

São sequências simples de DNA, mas eficazes, para a expressão de genes em que é possível inserir um gene terapêutico por meio de técnicas de DNA recombinante. Mas, vencer a resistência da membrana celular, para inserir o plasmídeo é necessário fragilizá-la com choques elétricos, substâncias químicas ou injetar uma solução contendo plasmídeos no interior da célula (Nardi *et al.*, 2002).

### 4.2 Vetores virais

Como solução ao problema para a resistência da membrana, os vírus começaram a ser utilizados. São micro-organismos especialistas em invadir e introduzir o seu material genético em células. Essa característica tem sido estudada e explorada por meio de tecnologias de DNA recombinante, tornando possível a inserção de genes terapêuticos de interesse nas células (Linden, 2010).

Alguns dos vírus utilizados nesses procedimentos são derivados do adenovírus, família que possui mais de 50 espécies diferentes que causam doenças como o HTLV e HIV (Nardi *et al.*, 2002).

Os vírus precisam ser purificados antes de serem usados para inserção de genes em células, isto é, consiste na remoção dos genes envolvidos nos processos patogênicos, multiplicação e de proliferação viral, mantendo apenas os genes responsáveis pela invasão celular sem multiplicação, a partir disso, o próximo passo é a inserção do gene terapêutico no que sobrou do DNA viral. A retirada de genes patogênicos e da multiplicação permite que seja utilizado um vírus do HIV para ser um vetor útil na terapia gênica sem apresentar risco algum (Linden, 2010).

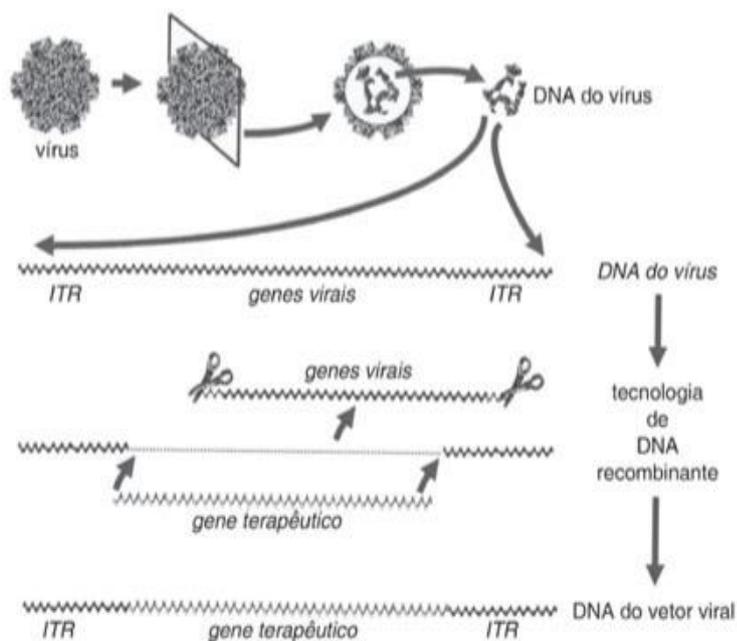


Imagem 1 – Vetores virais: purificação do vírus consiste em substituir os genes virais pelo terapêutico(Linden, 2010).

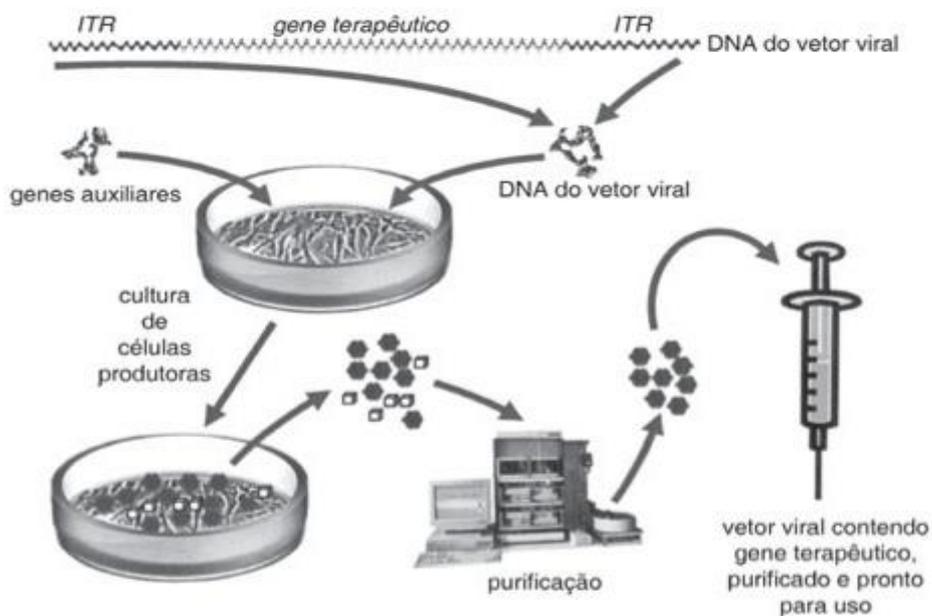


Imagem 2 -Produção de vetores virais. O DNA é introduzido por precipitação ou eletroporação em células produtoras, junto com o plasmídeo contendo genes auxiliares, os quais compactam o material genético do vetor dentro da estrutura do vírus (Linden, 2010).

### 4.3 Vetores nanoestruturados

Uma nova maneira de introduzir DNA dentro de células está sendo desenvolvido. Com o uso da nanotecnologia, usam-se polímeros que formam redes, que prendem um gene e sua carga, e os soltam dentro da célula quando as penetram.

Essa técnica é útil, pois é agregado com moléculas que ajudam a especificar em que tipos de células poderá penetrar, podendo ainda secretar moléculas terapêuticas enquanto ficam isoladas do sistema imune do paciente (Nardi *et al.*, 2002).

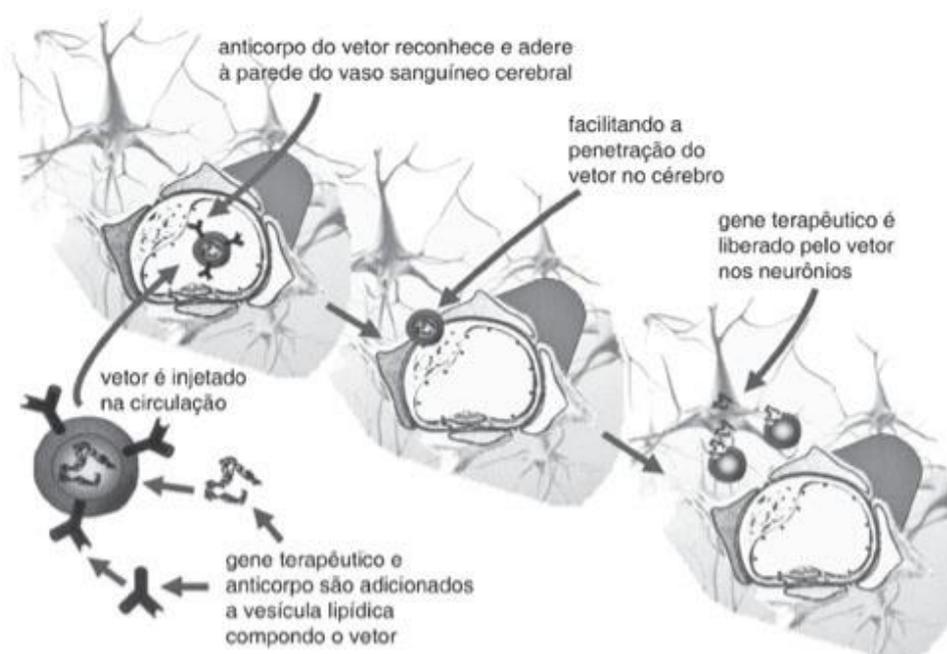


Figura 3 –Modelo de vetor não viral. Essa técnica é usada para endereçar vetores para o seu destino adequado, com base no anticorpo inserido na superfície do vetor (Linden, 2010).

## 5. CONCLUSÃO

Apesar dos avanços das pesquisas ainda há um longo caminho translacional da ciência básica a ciência aplica que precisa ser percorrido. Mas de fato a terapia gênica tem se mostrado uma técnica efetiva, porém com algumas limitações práticas que ainda precisam ser ajustados para que esta técnica possa beneficiar milhões de portadores da doença de Alzheimer.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DEMETERCO, C.; LEVINE, F. Terapia gênica para o diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 1, p. 96-107, 2001. ISSN 1677-9487.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010. ISSN 0103-4014

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. Á. D. Terapia gênica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 109-116, 2002. ISSN 1678-4561.

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, n. 1 suppl, 2008. ISSN 0101-8108.

VANESSA MONIGUELI, G. et al. QUANDO SE FALA EM DOENÇA DE ALZHEIMER: O PAPEL DO FAMILIAR CUIDADOR DE IDOSOS. **Revista Jovens Pesquisadores**, v. 5, n. 3, 2015. ISSN 2237-048X.