



Avanços na Terapia Gênica para Doenças Neurológicas: Promessas e Desafios

Rosiclerk Ottilo Cavassani Neto¹, Raissa Santos Resende², Deley Carneiro Pereira Souza³, Luéi Leandro Spahy⁴, Rodrigo Tavares Hernandez⁵, Yuri Luiz Ferreira⁶, Cleto Martins dos Santos Neto⁷, Gabriela Sodré de Souza⁸, Henrique Estevam Fernandes Amaral⁹, Lillian Samara dos Anjos Moura¹⁰, Isadora Sobral Cardoso Nogueira¹¹, Adrian de Oliveira Castro¹².

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Este artigo de revisão aborda os avanços recentes na terapia gênica para doenças neurológicas, destacando tanto as promessas quanto os desafios dessa abordagem inovadora. A introdução contextualiza a importância do tema, ressaltando o potencial transformador da terapia gênica para o tratamento de condições neurológicas graves e muitas vezes intratáveis, como as doenças neurodegenerativas, doenças raras e distúrbios psiquiátricos. A metodologia empregada incluiu uma busca abrangente nos principais bancos de dados científicos, utilizando termos específicos para identificar estudos relevantes que abordam diferentes aspectos da terapia gênica no contexto neurológico. Os resultados foram sintetizados em quatro tópicos principais: terapia gênica para doenças neurodegenerativas, para doenças neurológicas raras, para distúrbios psiquiátricos e outros distúrbios neurológicos, e os desafios e limitações dessa abordagem terapêutica. Cada tópico destacou as descobertas mais significativas e as estratégias mais promissoras, como o uso de vetores lentivirais e adenoassociados, bem como a aplicação de técnicas de edição gênica, como CRISPR/Cas9. Na discussão, foram exploradas as implicações dessas descobertas, com ênfase na necessidade de superar barreiras técnicas, como a entrega eficaz de genes ao sistema nervoso central, e nas considerações éticas e econômicas associadas à implementação clínica dessas terapias. A conclusão reforça o potencial da terapia gênica para revolucionar o tratamento de doenças neurológicas, ao mesmo tempo em que reconhece os desafios que ainda precisam ser superados. Este estudo contribui para o campo ao oferecer uma visão abrangente dos avanços e das limitações atuais, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas.

Palavras-chave: Terapia gênica; Doenças neurológicas; Doenças neurodegenerativas; Vetores virais; Edição gênica.

Advances in Gene Therapy for Neurological Diseases: Promises and Challenges

ABSTRACT

This review article discusses recent advances in gene therapy for neurological diseases, highlighting both the promises and challenges of this innovative approach. The introduction contextualizes the importance of the topic, emphasizing the transformative potential of gene therapy in treating severe and often intractable neurological conditions, such as neurodegenerative diseases, rare neurological disorders, and psychiatric disorders. The methodology involved a comprehensive search of major scientific databases, using specific terms to identify relevant studies that address various aspects of gene therapy in the neurological context. The results were synthesized into four main topics: gene therapy for neurodegenerative diseases, for rare neurological disorders, for psychiatric and other neurological disorders, and the challenges and limitations of this therapeutic approach. Each topic highlighted the most significant findings and the most promising strategies, such as the use of lentiviral and adeno-associated vectors, as well as the application of gene editing techniques like CRISPR/Cas9. The discussion explored the implications of these findings, with an emphasis on the need to overcome technical barriers, such as the effective delivery of genes to the central nervous system, and the ethical and economic considerations associated with the clinical implementation of these therapies. The conclusion reinforces the potential of gene therapy to revolutionize the treatment of neurological diseases, while also acknowledging the challenges that still need to be addressed. This study contributes to the field by providing a comprehensive overview of current advances and limitations, offering a solid foundation for future research.

Keywords: Gene therapy; Neurological diseases; Neurodegenerative diseases; Viral vectors; Gene editing.

Instituição afiliada – UFPel¹, Faculdade Atenas Sete Lagoas², UFPE³, UNINOVE - SBC⁴, Unifenas BH⁵, Unitepc⁶, UFDelta⁷, Humanitas⁸, Unifenas BH⁹, UNIFG¹⁰, Universidade Nove de Julho Campus Vergueiro¹¹, UFPR¹²

Dados da publicação: Artigo recebido em 11 de Julho e publicado em 01 de Setembro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p381-399>

Autor correspondente: Rosiclerk Ottilo Cavassani Neto - rcavassanineto@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a terapia gênica emergiu como uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento de uma série de doenças neurológicas, muitas das quais anteriormente consideradas incuráveis ou de difícil manejo. Essa modalidade terapêutica visa corrigir, substituir ou modificar genes defeituosos ou ausentes, oferecendo uma nova esperança para pacientes que sofrem de distúrbios neurodegenerativos, doenças genéticas raras e outras condições neurológicas debilitantes. Com o avanço das técnicas de engenharia genética e o desenvolvimento de vetores mais seguros e eficientes, a terapia gênica tem ganhado destaque na comunidade científica como uma das fronteiras mais excitantes da medicina moderna (Chen; Hu; Ju, 2020; Costantini et al., 2000).

A relevância da terapia gênica para o tratamento de doenças neurológicas se deve à complexidade do sistema nervoso central (SNC) e à natureza progressiva de muitas dessas doenças. Condições como a doença de Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e várias formas de ataxia, entre outras, apresentam desafios terapêuticos significativos devido à barreira hematoencefálica e à dificuldade de alcançar uma distribuição eficaz de agentes terapêuticos dentro do cérebro (Lewis, 1999). A terapia gênica, ao direcionar diretamente os mecanismos genéticos subjacentes a essas condições, oferece uma abordagem potencialmente curativa, ao invés de apenas paliativa, o que representa uma mudança de paradigma no tratamento dessas doenças (Piguet; Alves; Cartier, 2017).

Esta revisão tem como objetivo explorar os avanços recentes na terapia gênica para doenças neurológicas, destacando as principais descobertas científicas e clínicas que têm moldado este campo. Além disso, serão discutidos os desafios técnicos e éticos que ainda precisam ser superados para que essa abordagem terapêutica possa ser amplamente utilizada na prática clínica. A revisão abordará tanto os aspectos promissores quanto os obstáculos que permanecem, com ênfase nas estratégias mais recentes para superar essas barreiras, incluindo o desenvolvimento de novos vetores de

entrega e a melhoria da eficiência da transferência gênica (Joshi; Labhasetwar; Ghorpade, 2017; Rizvanov, 2023).

O escopo desta revisão é abrangente, cobrindo uma variedade de doenças neurológicas para as quais a terapia gênica tem sido aplicada ou está em desenvolvimento. Serão examinados estudos pré-clínicos e clínicos, bem como as perspectivas futuras da terapia gênica no tratamento de doenças neurodegenerativas e outras condições neurológicas. Referências a trabalhos fundamentais e recentes no campo serão utilizadas para fornecer um panorama completo das realizações e dos desafios atuais (Choong; Baba; Mochizuki, 2016; Esposito et al., 2016). A intenção é fornecer aos leitores uma visão detalhada do estado atual da terapia gênica para doenças neurológicas, bem como das promessas e das limitações que este campo enfrenta em sua evolução contínua.

METODOLOGIA

A presente revisão foi conduzida com o objetivo de reunir e sintetizar estudos relevantes sobre os avanços na terapia gênica para doenças neurológicas. Para garantir uma abordagem abrangente e baseada em evidências, uma estratégia de busca rigorosa foi adotada, abrangendo múltiplos bancos de dados científicos reconhecidos.

Bancos de Dados Utilizados

A pesquisa foi realizada nos principais bancos de dados de literatura científica, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, e Embase. Esses bancos de dados foram escolhidos por sua vasta cobertura de artigos nas áreas de biomedicina e ciências da vida, garantindo assim a inclusão de uma ampla gama de estudos relevantes.

Termos de Busca

Os termos de busca foram cuidadosamente selecionados para capturar estudos pertinentes ao tema da terapia gênica em doenças neurológicas. Termos principais incluíram "gene therapy," "neurological disorders," "neurodegenerative diseases," "central nervous system," "genetic delivery systems," "vector development," e "clinical trials." Esses termos foram combinados com operadores booleanos como AND, OR, e

NOT para refinar os resultados e garantir a obtenção de artigos especificamente focados no tema de interesse. Foram também utilizadas variantes de termos e sinônimos para assegurar a inclusão de todos os estudos relevantes.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram estabelecidos para selecionar estudos que fornecessem informações detalhadas e atualizadas sobre o desenvolvimento, aplicação e desafios da terapia gênica em doenças neurológicas. Estudos foram incluídos se: (1) publicados em inglês ou português, (2) fossem artigos originais, revisões sistemáticas, ou meta-análises, (3) abordassem a aplicação de terapia gênica em condições neurológicas específicas, e (4) estivessem disponíveis em texto completo.

Foram excluídos artigos que: (1) não estavam relacionados ao tema principal da revisão, (2) eram apenas resumos ou apresentações de conferências, (3) não forneciam dados ou análises substanciais, e (4) se concentravam em terapias genéticas para doenças não-neurológicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Terapia Gênica para Doenças Neurodegenerativas

A terapia gênica tem se mostrado uma abordagem promissora para diversas doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Esses distúrbios são caracterizados pela degeneração progressiva de neurônios, resultando em déficits funcionais graves e, eventualmente, morte. Diferentes estratégias têm sido exploradas para interromper ou reverter esses processos degenerativos, com foco em corrigir ou substituir genes defeituosos e em modular vias neuroprotetoras.

Estudos focados na doença de Alzheimer têm explorado a entrega de genes que codificam proteínas neuroprotetoras, como o fator de crescimento nervoso (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esses fatores desempenham papéis

cruciais na sobrevivência neuronal e na plasticidade sináptica. Em modelos pré-clínicos e em ensaios clínicos iniciais, a administração de vetores virais contendo genes de NGF e BDNF demonstrou eficácia em retardar a progressão da doença, preservando a função cognitiva e reduzindo a perda neuronal (Tuszynski, 2002; Costantini et al., 2000). Embora os resultados sejam encorajadores, desafios relacionados à entrega específica e à regulação da expressão gênica ainda precisam ser superados.

Para a doença de Parkinson, a terapia gênica tem se concentrado na modificação de vias metabólicas e na reposição de dopamina. Um dos enfoques principais é a entrega do gene que codifica a enzima tirosina hidroxilase (TH), essencial para a síntese de dopamina. Ensaios clínicos utilizando vetores adenovirais e adenoassociados para a entrega do gene TH mostraram melhora significativa nos sintomas motores de pacientes com Parkinson avançado (Piguet; Alves; Cartier, 2017; Choong; Baba; Mochizuki, 2016). Além disso, a entrega de genes que modulam o ciclo de descarboxilação de L-DOPA também tem sido explorada, com o objetivo de reduzir as flutuações motoras associadas ao tratamento convencional com L-DOPA.

No contexto da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), a terapia gênica tem focado em duas abordagens principais: a inibição da expressão de genes mutantes causadores da doença e a promoção de mecanismos de proteção neuronal. A mutação no gene SOD1 é uma das causas mais comuns de ELA familiar, e estratégias para suprimir a expressão do gene SOD1 mutante utilizando RNA de interferência (RNAi) têm mostrado resultados promissores em modelos animais (Pena et al., 2020; Rizvanov, 2023). Além disso, a entrega de genes que codificam proteínas antiapoptóticas, como a Bcl-2, tem sido investigada como uma forma de proteger os motoneurônios da degeneração.

Os resultados obtidos até agora demonstram que a terapia gênica tem potencial para modificar o curso das doenças neurodegenerativas, oferecendo esperança de tratamentos mais eficazes e menos invasivos. No entanto, a eficácia dessas abordagens depende de fatores como a escolha do vetor, a especificidade da entrega, e a durabilidade da expressão gênica. A otimização dessas variáveis é essencial para que a

terapia gênica se torne uma realidade clínica viável e amplamente aplicada.

3.2 Terapia Gênica para Doenças Neurológicas Raras

As doenças neurológicas raras, muitas das quais são de origem genética, têm se beneficiado significativamente dos avanços em terapia gênica. Essas condições, que muitas vezes não têm tratamentos eficazes disponíveis, incluem distúrbios como a adrenoleucodistrofia (ALD), a síndrome de Rett e a leucodistrofia metacromática (MLD). A terapia gênica oferece a possibilidade de corrigir as mutações genéticas subjacentes, proporcionando uma abordagem direcionada para tratar essas doenças devastadoras.

Na adrenoleucodistrofia, uma doença ligada ao cromossomo X que afeta a bainha de mielina dos neurônios, a terapia gênica tem se concentrado na correção do gene ABCD1, responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia muito longa para os peroxissomos. A utilização de vetores lentivirais para entregar uma cópia funcional do gene ABCD1 diretamente às células-tronco hematopoiéticas demonstrou ser uma estratégia promissora, especialmente em crianças nos estágios iniciais da doença. Estudos clínicos iniciais mostraram que essa abordagem pode estabilizar a progressão da doença, prevenindo a deterioração neurológica grave (Piguet et al., 2020; Simonato et al., 2015).

Outro exemplo é a síndrome de Rett, uma desordem do neurodesenvolvimento causada por mutações no gene MECP2. A terapia gênica para essa síndrome tem explorado tanto a substituição do gene defeituoso quanto a reativação do gene MECP2 silenciado no cromossomo X inativo. Modelos pré-clínicos em camundongos mostraram que a reativação do MECP2 ou a entrega de uma cópia funcional pode melhorar significativamente os sintomas neurológicos e aumentar a sobrevivência (Lowenstein; Castro, 2004). No entanto, a dosagem precisa é crítica, uma vez que a superexpressão de MECP2 pode levar a efeitos tóxicos, destacando a necessidade de controle rigoroso da expressão gênica em abordagens terapêuticas.

A leucodistrofia metacromática (MLD) é outra doença rara para a qual a terapia gênica tem mostrado grande potencial. Essa condição é causada por mutações no gene ARSA, que codifica a enzima arilsulfatase A. A falta dessa enzima leva ao acúmulo de sulfatídeos no sistema nervoso, causando desmielinização e degeneração neurológica progressiva. A terapia gênica com vetores lentivirais foi desenvolvida para entregar uma cópia funcional do gene ARSA às células-tronco hematopoiéticas do paciente. Ensaios clínicos em crianças com MLD mostraram que essa abordagem pode restaurar os níveis de ARSA e prevenir a progressão da doença, oferecendo uma nova esperança para os pacientes (Simonato et al., 2013; Esposito et al., 2016).

Além desses exemplos, outras doenças raras, como a ataxia de Friedreich e a doença de Batten, também têm sido alvo de estudos de terapia gênica, com abordagens que visam corrigir as mutações genéticas ou compensar as vias metabólicas afetadas. A eficácia dessas estratégias depende da capacidade de alcançar uma expressão gênica suficiente e duradoura no sistema nervoso central, bem como da entrega segura e eficaz do material genético. Embora os desafios técnicos sejam significativos, os resultados preliminares são encorajadores e sugerem que a terapia gênica pode se tornar uma opção de tratamento viável para muitas dessas doenças raras (Tuszynski, 2003; Lundstrom, 2007).

Finalmente, a tradução desses avanços pré-clínicos para a prática clínica envolve a superação de barreiras regulatórias e éticas, especialmente no contexto de doenças raras, onde os ensaios clínicos são frequentemente limitados em tamanho e complexidade. No entanto, o progresso contínuo em vetores de entrega e a melhor compreensão da biologia dessas doenças estão impulsionando o campo em direção à implementação clínica bem-sucedida (Pena et al., 2020).

3.3 Terapia Gênica para Doenças Psiquiátricas e Outros Distúrbios Neurológicos

A terapia gênica também tem sido explorada como uma abordagem inovadora para o tratamento de doenças psiquiátricas e outros distúrbios neurológicos, como

epilepsia e dor neuropática crônica. Embora o uso de terapia gênica em doenças psiquiátricas ainda esteja em estágios iniciais, o potencial para modificar a expressão gênica em circuitos neurais específicos oferece novas possibilidades para tratar condições como depressão, esquizofrenia e transtornos de ansiedade, que são notoriamente difíceis de manejar com tratamentos convencionais.

Um dos principais alvos da terapia gênica em doenças psiquiátricas tem sido o circuito mesolímbico, que está fortemente implicado na regulação do humor e na motivação. A modulação da expressão de genes relacionados aos receptores de dopamina, como o DRD2, tem sido investigada como uma estratégia para corrigir desequilíbrios dopaminérgicos associados a distúrbios como a esquizofrenia. Ensaios pré-clínicos em modelos animais demonstraram que a modificação da expressão de DRD2 pode influenciar significativamente o comportamento, reduzindo sintomas semelhantes aos da esquizofrenia (Simonato et al., 2015; Chen; Hu; Ju, 2020). No entanto, a tradução desses achados para a clínica humana exige cautela, dada a complexidade e a variabilidade da neurobiologia das doenças psiquiátricas.

Além das doenças psiquiátricas, a terapia gênica tem mostrado potencial no tratamento da epilepsia refratária, uma condição caracterizada por crises epiléticas que não respondem aos tratamentos convencionais. Abordagens terapêuticas envolvendo a entrega de genes que aumentam a inibição neuronal ou que modulam canais iônicos específicos têm sido exploradas para reduzir a excitabilidade neuronal patológica. Por exemplo, a introdução do gene que codifica o neuropeptídeo Y (NPY), um modulador endógeno da atividade neuronal, em áreas específicas do cérebro, como o hipocampo, mostrou-se eficaz na redução da frequência e gravidade das crises em modelos animais de epilepsia (Tuszynski, 2003; Simonato et al., 2013).

A dor neuropática crônica, uma condição debilitante frequentemente resistente a terapias farmacológicas, também tem sido alvo de intervenções de terapia gênica. A modificação da expressão de genes envolvidos na sinalização da dor, como aqueles que codificam os receptores de canais de sódio ou os receptores de vaniloide (TRPV1), tem

sido investigada como uma forma de reduzir a sensibilização neuronal e aliviar a dor crônica. Ensaios pré-clínicos e clínicos iniciais sugerem que a terapia gênica pode proporcionar alívio significativo da dor, com menor risco de efeitos colaterais sistêmicos em comparação com os analgésicos tradicionais (Lowenstein; Castro, 2004; Choong; Baba; Mochizuki, 2016).

No entanto, apesar dos avanços promissores, o uso de terapia gênica para distúrbios psiquiátricos e outras condições neurológicas não degenerativas enfrenta desafios substanciais. A entrega direcionada e específica de genes aos circuitos neurais apropriados, a regulação precisa da expressão gênica e a compreensão dos efeitos de longo prazo são áreas que requerem mais investigação. A natureza multifatorial das doenças psiquiátricas, em particular, exige abordagens que considerem a complexidade das interações genéticas e ambientais, o que pode limitar a eficácia de intervenções baseadas em um único gene (Rizvanov, 2023; Simonato et al., 2015).

Finalmente, a aceitação clínica e a viabilidade ética da terapia gênica em doenças psiquiátricas dependem de uma melhor compreensão das consequências de modificar a expressão gênica em sistemas neurais complexos. As preocupações com a segurança, o impacto a longo prazo e a possibilidade de efeitos não intencionais são aspectos que ainda precisam ser abordados antes que essas terapias possam ser amplamente adotadas na prática clínica (Joshi; Labhasetwar; Ghorpade, 2017).

3.4 Desafios e Limitações na Implementação da Terapia Gênica para Doenças Neurológicas

Apesar dos avanços notáveis na pesquisa e desenvolvimento da terapia gênica para doenças neurológicas, diversos desafios e limitações ainda precisam ser superados para que essa abordagem terapêutica se torne uma prática clínica estabelecida. Esses desafios envolvem desde questões técnicas, como a entrega eficiente e segura de genes ao sistema nervoso central (SNC), até considerações éticas e regulatórias, que influenciam diretamente a implementação clínica dessas terapias.

Um dos principais desafios técnicos na terapia gênica para o SNC é a barreira hematoencefálica (BHE). Esta barreira natural protege o cérebro contra substâncias potencialmente nocivas, mas também dificulta a entrega de vetores virais e outros agentes terapêuticos ao tecido cerebral. Abordagens recentes têm explorado a modificação de vetores virais para melhorar sua capacidade de atravessar a BHE ou, alternativamente, a utilização de métodos de administração intratecal ou intracerebral para contornar essa barreira. Embora essas estratégias tenham mostrado promessas em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais, a segurança e a eficácia a longo prazo dessas abordagens ainda são áreas de intensa pesquisa (Lewis, 1999; Piguet et al., 2017).

Além da entrega ao SNC, outro desafio significativo é a especificidade da expressão gênica. A ativação ou inibição não específica de genes pode resultar em efeitos off-target, levando a complicações inesperadas ou efeitos adversos. Para mitigar esse risco, novas tecnologias, como os sistemas de edição gênica baseados em CRISPR/Cas9, estão sendo desenvolvidas para permitir uma modificação genética mais precisa e controlada. No entanto, essas tecnologias ainda estão em estágio inicial de desenvolvimento para uso em humanos, e sua aplicabilidade em larga escala requer mais investigação (Lowenstein; Castro, 2004; Tuszynski, 2003).

A resposta imunológica aos vetores virais utilizados na terapia gênica também representa um desafio significativo. O sistema imunológico do paciente pode reconhecer os vetores virais como corpos estranhos, desencadeando uma resposta inflamatória que pode limitar a eficácia da terapia ou causar danos ao tecido neural. Estratégias para evitar ou minimizar essa resposta incluem o uso de vetores virais menos imunogênicos, a administração de imunossuppressores concomitantes, ou a modificação dos vetores para escapar do reconhecimento imunológico. Ensaios clínicos continuam a avaliar a segurança dessas abordagens, buscando um equilíbrio entre eficácia terapêutica e risco imunológico (Chen; Hu; Ju, 2020; Simonato et al., 2013).

Do ponto de vista ético e regulatório, a terapia gênica para doenças neurológicas

levanta questões complexas. A modificação genética de células humanas, especialmente no contexto do SNC, envolve considerações éticas sobre a manipulação da identidade e da personalidade dos pacientes. Além disso, as implicações de longo prazo dessas intervenções ainda não são completamente compreendidas, o que levanta preocupações sobre a segurança e a responsabilidade. As agências reguladoras, como a FDA e a EMA, têm estabelecido diretrizes rigorosas para a aprovação de terapias gênicas, exigindo evidências robustas de segurança e eficácia antes de autorizar o uso clínico. Isso, por sua vez, impõe desafios adicionais para os pesquisadores e desenvolvedores, que precisam equilibrar a inovação científica com as exigências regulatórias (Esposito et al., 2016; Rizvanov, 2023).

Finalmente, o custo e a acessibilidade das terapias gênicas representam um obstáculo significativo para sua adoção generalizada. Desenvolver e produzir terapias gênicas é um processo extremamente caro, o que se reflete no custo final do tratamento. Isso levanta preocupações sobre a equidade no acesso a esses tratamentos, especialmente em sistemas de saúde pública. Modelos de financiamento inovadores, como parcerias público-privadas e programas de pagamento baseado em valor, estão sendo explorados para viabilizar o acesso a essas terapias, mas a implementação prática desses modelos ainda enfrenta desafios (Pena et al., 2020).

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão destacam os avanços significativos e as promessas da terapia gênica para o tratamento de doenças neurológicas, ao mesmo tempo em que revelam os desafios técnicos e éticos que ainda precisam ser abordados para que essas terapias se tornem uma realidade clínica. A inovação contínua em vetores de entrega e em técnicas de modificação genética trouxe novas perspectivas para o tratamento de condições neurológicas devastadoras, como as doenças neurodegenerativas, doenças neurológicas raras e distúrbios psiquiátricos. No entanto, a complexidade do sistema nervoso central e a natureza multifacetada dessas doenças apresentam barreiras consideráveis que exigem soluções integradas e multidisciplinares.



Um dos aspectos mais inovadores desta revisão é a ênfase na modulação específica de circuitos neurais através da terapia gênica. A capacidade de direcionar genes específicos a regiões cerebrais precisas oferece uma abordagem terapêutica que vai além do tratamento sintomático, potencialmente corrigindo a raiz genética das doenças. Estudos recentes demonstraram que a entrega de genes neuroprotetores e a modificação de vias metabólicas específicas podem retardar a progressão de doenças como o Alzheimer e o Parkinson, e até mesmo proporcionar melhorias funcionais em condições como a ELA (Piguet; Alves; Cartier, 2017; Choong; Baba; Mochizuki, 2016). Esses resultados sugerem que, com o desenvolvimento contínuo, a terapia gênica pode se tornar uma ferramenta poderosa para modificar o curso natural de doenças neurológicas.

Entretanto, as limitações técnicas, como a entrega eficiente de genes ao sistema nervoso central, permanecem um obstáculo significativo. A barreira hematoencefálica, em particular, continua a ser um dos maiores desafios na aplicação clínica dessas terapias. Embora novas abordagens estejam sendo desenvolvidas para contornar ou atravessar essa barreira, a segurança e a eficácia a longo prazo dessas estratégias ainda precisam ser plenamente validadas em estudos clínicos. Além disso, a especificidade da expressão gênica e o risco de efeitos off-target são preocupações que não podem ser subestimadas, especialmente quando se trata de tratar tecidos tão sensíveis quanto o cérebro (Lewis, 1999; Tuszynski, 2003).

Outra consideração importante discutida nesta revisão é a resposta imunológica aos vetores virais, que pode comprometer a eficácia da terapia e levar a complicações graves. A necessidade de desenvolver vetores que sejam tanto eficientes quanto seguros destaca a complexidade de equilibrar inovação com segurança em um campo tão delicado quanto a terapia gênica para doenças neurológicas. As estratégias para mitigar as respostas imunológicas, incluindo o desenvolvimento de vetores menos imunogênicos e o uso de imunossuppressores, são promissoras, mas requerem uma avaliação cuidadosa de seus efeitos a longo prazo para garantir que os benefícios superem os riscos (Simonato et al., 2015; Chen; Hu; Ju, 2020).

Finalmente, as implicações éticas e econômicas da terapia gênica não podem ser ignoradas. A modificação genética de células humanas, especialmente no contexto de doenças neurológicas, levanta questões profundas sobre a manipulação da identidade e da personalidade dos indivíduos. Além disso, o alto custo associado ao desenvolvimento e à implementação dessas terapias representa um desafio significativo para sua adoção em larga escala, particularmente em sistemas de saúde pública. A necessidade de modelos de financiamento sustentável e equitativo, que garantam o acesso a essas terapias para todas as populações, é uma questão urgente que deve ser abordada à medida que o campo avança (Esposito et al., 2016; Pena et al., 2020).

Em conclusão, esta revisão evidencia que, embora a terapia gênica para doenças neurológicas esteja progredindo rapidamente e tenha o potencial de transformar o tratamento dessas condições, vários desafios críticos precisam ser superados. O sucesso futuro dessa abordagem dependerá não apenas de inovações técnicas, mas também de uma consideração cuidadosa dos aspectos éticos, regulatórios e econômicos que envolvem a implementação clínica de terapias gênicas. As descobertas apresentadas aqui fornecem uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimento neste campo promissor.

CONCLUSÃO

A terapia gênica emergiu como uma das abordagens mais promissoras para o tratamento de uma ampla gama de doenças neurológicas, oferecendo novas esperanças para condições que, até recentemente, eram consideradas intratáveis. Através da revisão dos avanços mais recentes, identificamos que as estratégias baseadas na modificação direta de genes específicos, a entrega de genes neuroprotetores, e a utilização de vetores virais mais seguros representam as práticas mais promissoras no campo. Esses métodos têm demonstrado potencial não apenas para retardar a progressão de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, mas também para melhorar significativamente os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes (Piguet; Alves; Cartier, 2017; Simonato et al., 2015).

Os resultados analisados também destacam a eficácia da terapia gênica em doenças neurológicas raras, como a adrenoleucodistrofia e a síndrome de Rett, onde a correção de mutações genéticas específicas tem mostrado resultados encorajadores em ensaios clínicos iniciais. Essas descobertas sublinham a importância de abordagens personalizadas, onde a terapia gênica é adaptada às necessidades genéticas individuais dos pacientes, proporcionando tratamentos mais direcionados e potencialmente curativos (Pena et al., 2020; Simonato et al., 2013). No entanto, a transição dessas terapias para a prática clínica exige superação de barreiras significativas, especialmente no que diz respeito à entrega eficiente dos genes ao sistema nervoso central e à minimização de respostas imunológicas adversas.

Entre as abordagens mais promissoras identificadas, destaca-se a utilização de vetores lentivirais e adenoassociados, que têm se mostrado eficazes na entrega de genes ao sistema nervoso central com relativa segurança. Além disso, o desenvolvimento de tecnologias de edição gênica, como o CRISPR/Cas9, abre novas possibilidades para a modificação precisa e durável de genes, o que pode aumentar ainda mais a eficácia das terapias gênicas no futuro (Tuszynski, 2003; Lewis, 1999). Apesar das promessas, é essencial que essas tecnologias sejam continuamente avaliadas em termos de segurança e eficácia, especialmente em ensaios clínicos rigorosamente controlados, para garantir que os benefícios superem os riscos envolvidos.

Em última análise, a implementação bem-sucedida da terapia gênica para doenças neurológicas dependerá de um equilíbrio cuidadoso entre inovação científica e responsabilidade ética. À medida que a pesquisa avança, é crucial que as questões éticas e econômicas associadas à modificação genética de seres humanos sejam cuidadosamente consideradas, garantindo que essas terapias estejam disponíveis de forma equitativa e segura para todos os pacientes que possam se beneficiar delas. A terapia gênica, com todas as suas promessas e desafios, representa uma fronteira emocionante na medicina neurológica, e as práticas e abordagens destacadas nesta revisão fornecem uma base sólida para o progresso futuro (Esposito et al., 2016;



Rizvanov, 2023).

REFERÊNCIAS

ANDREU, A.; MILLER, A. D. The Potential for Gene Therapy of Neurodegenerative Disorders. In: A. Andreu; A. D. Miller (Eds.). *Neurological Gene Therapy*. Nova Iorque: Kluwer Academic, 2004. p. 259-267. DOI: 10.1007/1-4020-2898-9_29.

CHEN, Wei; HU, Yang; JU, D. Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, v. 10, p. 1347-1359, 2020. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.01.015.

CHOONG, C.; BABA, K.; MOCHIZUKI, H. Gene therapy for neurological disorders. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 16, p. 143-159, 2016. DOI: 10.1517/14712598.2016.1114096.

COSTANTINI, L. et al. Gene therapy in the CNS. *Gene Therapy*, v. 7, p. 93-109, 2000. DOI: 10.1038/sj.gt.3301119.

ESPOSITO, G. et al. Gene-Tailored Treatments for Brain Disorders: Challenges and Opportunities. *Public Health Genomics*, v. 19, p. 170-177, 2016. DOI: 10.1159/000446535.

JOSHI, C.; LABHASETWAR, V.; GHORPADE, A. Destination Brain: the Past, Present, and Future of Therapeutic Gene Delivery. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 12, p. 51-83, 2017. DOI: 10.1007/s11481-016-9724-3.

LEWIS, M. Crossing the blood-brain barrier to central nervous system gene therapy. *Clinical Genetics*, v. 56, p. 10-13, 1999.

LUNDSTROM, K. Prospects of treating neurological diseases by gene therapy. *Current Opinion in Investigational Drugs*, v. 8, p. 34-40, 2007.

PENA, Stefanie et al. Gene therapy for neurological disorders: challenges and recent



advancements. *Journal of Drug Targeting*, v. 28, p. 111-128, 2020. DOI: 10.1080/1061186X.2019.1630415.

PIGUET, F.; ALVES, S.; CARTIER, N. Clinical Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future. *Human Gene Therapy*, v. 28, p. 988-1003, 2017. DOI: 10.1089/hum.2017.160.

PIGUET, F. et al. The challenge of gene therapy for neurological diseases: strategies and tools to achieve efficient delivery to the central nervous system. *Human Gene Therapy*, 2020. DOI: 10.1089/hum.2020.105.

RIZVANOVA, A. A. New Hope: Using Gene Therapy to Treat Rare Neurological Diseases. *Personalized Psychiatry and Neurology*, v. 3, p. 3-6, 2023. DOI: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-3-6.

SIMONATO, M. et al. Gene Therapy for Neurological Diseases. In: Bennett, J. et al. (Eds.). *Gene Therapy for Neurological Diseases*. Nova Iorque: Elsevier, 2015. p. 129-146. DOI: 10.1016/B978-0-12-800563-7.00009-9.

SIMONATO, M. et al. Progress in gene therapy for neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, v. 9, p. 277-291, 2013. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.56.

SUDHAKAR, V.; RICHARDSON, R. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*, v. 16, p. 166-175, 2018. DOI: 10.1007/s13311-018-00694-0.

TUSZYNSKI, M. Gene therapy for neurological disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 3, p. 815-828, 2003. DOI: 10.1517/14712598.3.5.815.

TUSZYNSKI, M. Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*, v. 1, p. 51-57, 2002. DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00006-6.

WANG, Z. The gene therapy of central nervous system disorders. *Basic Medical Sciences and Clinics*, 2002.



LOWENSTEIN, P.; CASTRO, M. Recent advances in the pharmacology of neurological gene therapy. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 4, p. 91-97, 2004. DOI: 10.1016/J.COPH.2003.10.005.

CHOONG, C.; BABA, K.; MOCHIZUKI, H. Gene therapy for neurological disorders. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 16, p. 143-159, 2016. DOI: 10.1517/14712598.2016.1114096.