



Terapia Gênica no Tratamento da Doença de Alzheimer: Avanços e Perspectivas

Janyara Anny Azevedo de Andrade ¹, Gabriel Abdon Batista Pinto Fernandes ², Julia Karla Nascimento Rocha ³, Gabriel Oliveira Miranda ⁴, Jordana Teixeira da Nobrega ⁵, Alice Madilza Palmeira Gomes de Araujo ⁶, Thiago Vinicius Santana Costa ⁷, Monyke Oliveira de Souza ⁸, Samantha Chaves Santos ⁹, Juliana D'Angelo Firmino ¹⁰, Tarcila Fontes Lucena ¹¹, Beatriz Beniz Alves Caldeira ¹²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p2257-2268>

Artigo publicado em 23 de Fevereiro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que representa a principal causa de demência no mundo. Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da DA, os tratamentos disponíveis ainda são limitados e majoritariamente paliativos. Diante desse cenário, a terapia gênica emerge como uma alternativa promissora, possibilitando a modulação de genes envolvidos na patogênese da doença. Este estudo realizou uma revisão narrativa da literatura para avaliar os avanços e perspectivas da terapia gênica no tratamento da DA. Foram analisados ensaios clínicos e estudos pré-clínicos que abordam o impacto da modulação genética no metabolismo da proteína beta-amiloide, na agregação da proteína tau e na neuroinflamação. Os resultados indicam que a terapia gênica pode contribuir para a melhora cognitiva e a neuroproteção, especialmente por meio do uso de vetores virais, como os vírus adeno-associados (AAV) e lentivirais, que permitem a entrega eficiente de material genético no sistema nervoso central. No entanto, desafios persistem, como a especificidade da terapia, a heterogeneidade da resposta dos pacientes e as limitações dos modelos experimentais. Conclui-se que, apesar das evidências promissoras, são necessários estudos mais robustos para garantir a viabilidade e segurança da aplicação clínica da terapia gênica na DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Terapia gênica; Beta-amiloide; Neuroinflamação; Vetores virais.

Gene Therapy in the Treatment of Alzheimer's Disease: Advances and Perspectives

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia worldwide. Despite advances in understanding AD pathophysiology, current treatments remain limited and largely palliative. In this context, gene therapy emerges as a promising alternative, enabling the modulation of genes involved in the disease's pathogenesis. This study conducted a narrative literature review to evaluate the advances and perspectives of gene therapy in AD treatment. Clinical and preclinical studies were analyzed, focusing on the impact of genetic modulation on beta-amyloid metabolism, tau protein aggregation, and neuroinflammation. The results indicate that gene therapy may contribute to cognitive improvement and neuroprotection, particularly through the use of viral vectors such as adeno-associated viruses (AAV) and lentiviruses, which efficiently deliver genetic material into the central nervous system. However, challenges remain, including therapy specificity, patient response heterogeneity, and experimental model limitations. In conclusion, although promising evidence exists, further robust studies are necessary to ensure the feasibility and safety of clinical gene therapy applications in AD.

Keywords: Alzheimer's disease; Gene therapy; Beta-amyloid; Neuroinflammation; Viral vectors.

Autor correspondente: Janyara Anny Azevedo de Andrade - janyara.anny@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência sob a ótica global, responsável por 60-80% dos casos do transtorno demencial, com incidência e prevalência aumentadas progressivamente conforme aumenta-se a expectativa de vida populacional, na contrapartida de que sua terapêutica ainda é limitada, apesar da contínua superação de devidas limitações do conhecimento disponível acerca da fisiopatologia da doença. Estima-se que 5,8 milhões de americanos vivam com DA em 2020, e prevê-se que esse número triplique até meados do século. Estima-se que o número de pessoas com demência será de 78 milhões em 2030, e de 139 milhões em 2050. (PASCHALIDIS et al., 2023) (STOILJKOVIC et al., 2022)

O seu significado clínico traduz-se em uma patologia essencialmente neurodegenerativa, em razão do acúmulo amiloide no sistema nervoso central, caracterizado pelo aumento na densidade e distribuição de placas beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares compostos de proteína Tau (hiperfosforilada e associada a microtúbulos). Acredita-se que a origem das placas beta-amiloides se dá pela clivagem proteolítica da proteína transmembrana precursora de amilóide, o que acelera o processo de formação de emaranhados neurofibrilares, já existentes com o processo de envelhecimento fisiológico. Ademais, outras alterações acompanham esse desenvolvimento, tais quais a disfunção sináptica e neuronal, gliose e neuroinflamação por via de regra. (SAWDA et al, 2017) (SILVA et al., 2024)

Nesse sentido, buscar e entender o fundamento biológico e molecular que leva a origem da disfunção cognitiva grave e inevitável inerente à DA torna-se imperativo para conseguir melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica dos pacientes, a fim de estreitar um caminho até o controle e possível cura dessa enfermidade.

Frente ao maior investimento científico no entendimento da DA, diversas linhas de pesquisa têm investigado formas de direcionar o tratamento para o início da desregulação neuronal observada na evolução da doença, isto é, na hipótese amilóide. Atualmente, algumas medicações regulamentadas para tratamento de DA no Brasil e no mundo incluem os inibidores de acetilcolinesterase, como a donepezila, rivastigmina e

galantamina, além de antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como a memantina. No entanto, apesar de que tais drogas agem potencializando a neurotransmissão colinérgica, sabe-se que seus resultados costumam ser limitados, paliativos e frustrados, principalmente a depender da evolução da enfermidade. (IKETANI et al, 2018) (SAWDA et al, 2017)

Nesse cenário de necessidade do desenvolvimento e aprimoramento de tecnologias mais efetivas no combate à DA, é a partir da íntima relação entre a DA e fatores genéticos, como a apolipoproteína E (APOE), o gene da proteína precursora de amilóide (APP) e as presenilinas, que emerge o potencial terapêutico da terapia gênica específica.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi elencar e analisar os tratamentos genéticos disponíveis e em progressão para intervenção terapêutica eficaz da doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar os avanços e perspectivas da terapia gênica no tratamento da Doença de Alzheimer. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer, de qualquer faixa etária e ambos os sexos. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente a aplicação da terapia gênica no tratamento da Doença de Alzheimer. Será considerado o período de publicação de 2015 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: (Gene Therapy AND Alzheimer Disease AND

Neurodegenerative Diseases AND Treatment Outcomes). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos.

A pergunta do estudo foi: Quais são os avanços e perspectivas da terapia gênica no tratamento da Doença de Alzheimer? Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 106 artigos, que passaram por uma triagem inicial: Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 106 artigos, após a leitura do título e resumos, 16 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

RESULTADOS

O estudo de Stoiljkovic, et al., 2022, destaca a dificuldade em desenvolver novos tratamentos para a Doença de Alzheimer (DA), uma vez que, muitas terapias promissoras chegaram à fase de testes e falharam, mesmo com os avanços na compreensão das características genéticas, fisiopatológicas e clínicas da doença. O que vai de encontro com a análise de Parambi et al., 2021, o qual relata que o grande desafio está na complexidade do SNC, na barreira hematoencefálica, que limita o trânsito de substâncias que possuem potencial de alta lipofilicidade e peso molecular, e na limitação da capacidade regenerativa do tecido nervoso. Logo, a terapia genética surge como uma alternativa promissora, já que introduz transgenes capazes de corrigir genes defeituosos de forma controlada, visto que o tratamento medicamentoso tradicional almeja interromper a progressão da doença ao invés de reverter suas sequelas. Por isso, algumas pesquisas optaram por mudar sua estratégia, buscando ampliar os alvos

terapêuticos e explorar intervenções não farmacológicas. Vale ressaltar que, como mencionado por Assunção et al, 2022, a terapia gênica surge no contexto de necessidade urgente de terapias preventivas que visam impedir a progressão da DA, antes mesmo do surgimento de sintomas ou no início da sintomatologia. Como visto no artigo, foi percebido que avaliar o efeito dos tratamentos em uma fase de início da doença é bastante desafiador, sendo proposto um conceito abrangente nomeado de “Benefícios Significativos”, que se atenta as três principais dimensões nos ensaios clínicos, as quais são: (1) avaliações clínicas multidimensionais; (2) análises complementares que ajudam a contextualizar esses resultados, e (3) avaliação do benefício cumulativo. A avaliação dos benefícios de intervenções deve considerar uma variedade de resultados, como: cognição, atividades diárias, sintomas neuropsiquiátricos, qualidade de vida e biomarcadores.

Na análise de Sasmita et al, 2018, a terapia gênica pode utilizar os vetores virais com o objetivo de transferir materiais genéticos de maneira eficiente através da barreira hematoencefálica e para dentro dos neurônios in vivo. Tanto os vetores lentivirais, como os vetores de vírus adeno-associados (AAV) são capazes de infectar uma ampla variedade de tipos celulares, tornando-os excelentes escolhas para essa abordagem. Essa transferência viral estimula a sinaptogênese, além de reduzir a produção de proteínas tóxicas envolvidas na patogênese da DA. Logo, espera-se que essa forma de terapia não apenas melhore a memória e a cognição, mas também reverta os danos neurodegenerativos já presentes no cérebro da pessoa com DA. Na pesquisa de Paracambi et al, 2021, alguns vetores específicos para o tratamento da DA foram apontados, os quais, citaremos alguns como o Sistema de Fator de Crescimento Nervoso (NGF)-AAV2, que restaura a capacidade cognitiva, o Sistema de Entrega do Fator de Crescimento-2 Semelhante à Insulina AAV8 (AAV8-IGF2), que reduz os níveis de A β , promove a formação da coluna dendrítica e aprimora a memória; o AAV1-AKT, que restaura a atividade aberrante do mTORC1, evitando a neurodegeneração; o AAV2/8-STREM2, que causa a superexpressão do TREM, levando a uma melhoria na migração e proliferação da degradação da microglia e A β , melhorando a disfunção da memória espacial.

Na perspectiva de Raikwar et al, 2019 os marcos patológicos da DA incluem o acúmulo anormal de amiloide-beta ($A\beta$) e os emaranhados neurofibrilares devido aos agregados da proteína tau hiperfosforilada, além de eventos patológicos, como estresse oxidativo, alterações reativas gliais e microglias, e mutações genéticas nos genes APP, PSEN1, PSEN2 e maior associação com o alelo APOE4. Nessa discussão, Zhang et al, 2018 acrescenta que o acúmulo de placas senis possui o $A\beta_{42}$ como principal componente e, além da inflamação, o acúmulo dessas placas causa lesão oxidativa, lesão sináptica progressiva e formação de emaranhados. O PPAR γ é um receptor que atua na resposta inflamatória e, alguns estudos recentes apontam que ele é responsável pela regulação da micróglia ativando o receptor gama, além de induzir a expressão de ApoE, $A\beta_{CA1}$ e $A\beta_{CG1}$, resultando no aumento de ApoE lipídicos, facilitando a degradação de $A\beta$ solúveis. Todavia, o acúmulo do peptídeo $A\beta$ por superprodução ou redução de sua depuração diminui a concentração do PPAR γ , o que, consequentemente, reduz a capacidade fagocítica da micróglia e seria responsável por eliminar o depósito das placas senis.

Complementando a discussão, os estudos de Iketani et al, 2018 retoma o histórico de pesquisas que buscavam comprovar a eficácia do uso de tiazolidinedionas (glitazonas) no tratamento de DA. Entretanto, a literatura acerca do impacto dos polimorfismos da apolipoproteína E era escassa. Aprofundando o tema, a ApoE possui polimorfismos genéticos conhecidos: ApoE2, ApoE3, ApoE4 - ApoE3 de tipo selvagem constitui 50–90% dos indivíduos, enquanto a ApoE4, que constitui 5–35% dos indivíduos, é conhecida por ser um risco genético para DA. No final do estudo, foi possível concluir que os polimorfismos do gene ApoE impactam diretamente na eficácia do uso de rosiglitazona para pacientes com AD. Em geral, esses polimorfismos vão interferir na sensibilidade insulínica no SNC. Correlacionando o debate, Lu et al, 2018 mostrou em sua pesquisa que pacientes com ABCA1 rs2230806 genótipo GG e sem ApoE3 apresentaram melhor resposta ao tratamento com donepezila (ABCA1 genótipo AA e AG não respondem de forma satisfatória). Ademais, Sawda et al, 2017 cita que a restrição calórica, em modelos animais, diminuiu o risco da doença pela provável ativação de sirtuínas (enzimas desacetilases que conectam o equilíbrio energético (NAD $^+$ /NADH) com a regulação da transcrição gênica via epigenética; ex: SIRT1-7 em mamíferos). SIRT1

é importante no metabolismo, ritmo circadiano, envelhecimento, sendo acoplado à atividade da AMP em uma via que regula fisiologia celular. A superexpressão desta no SNC direciona a clivagem da proteína precursora amiloide para longe da produção de beta amiloide pela ativação da alfa secretase; além de desacetilar a proteína tau, causando sua ubiquitinação e clivagem, reduzindo os emaranhados.

No entanto, Tedeschi *et al.*, 2021, fez uma crítica acerca de evidências científicas sobre os efeitos da terapia gênica, uma vez que, estudos pré-clínicos mostraram efeitos positivos desse tratamento na memória e no aprendizado, mas, nos estudos clínicos, não foram achados os mesmos resultados. Entretanto, os estudos clínicos que encontraram achados negativos utilizaram o mesmo vetor e alvo, o AAV2-NGF, por meio de injeções no núcleo basal de Meynert e, apesar dos resultados e da pesquisa não utilizar de viés, é inconclusivo afirmar que o NGF é ineficiente, visto que houve um mal direcionamento em algumas injeções para seus alvos terapêuticos em ambos os estudos.

Além disso, o autor aponta que a utilização de vetores virais são inespecíficos no alcance do seu alvo, podendo haver a entrada de material genético em células que não são de interesse, apesar de que essa falta de especificidade torna a sua utilização mais ampla para o tratamento de outras doenças. Nesse aspecto, os estudos pré-clínicos em modelos animais aparentam ser heterogêneos, entretanto, a limitação pode estar no fato da utilização de ratos transgênicos com mutações na APP PSEN1, que são formas raras da doença em humanos, representando apenas 5% dos casos. Apenas um estudo utilizou a mutação SAMP8, que possui um fenótipo bastante acelerado, com um alto metabolismo da APP e A β , o que é interessante para se estudar os mecanismos fisiopatológicos da enfermidade.

Vale ressaltar que, nos estudos supracitados, a memória e o aprendizado foram as únicas funções cognitivas possíveis de serem avaliadas pela limitação em modelos animais. Foi-se observado que o alvo dos genes utilizados na terapia gênica incluem o metabolismo do A β , fatores de crescimento, como NGF, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator neurotrófico de dopamina cerebral (CDNF), Nrf2, BDNF, IGF-1, GDNF. Esses fatores de crescimento são moléculas que desempenham grande importância no crescimento, sobrevivência e diferenciação dos neurônios e, aparentemente, diminuem

em adultos com DA. Complementando a discussão, Paracambi et al, 2021 cita que a terapia anti-senso de oligonucleotídeo poderia inibir a proteína associada a microtúbulos T e também há indícios que os sintomas da DA também podem ser amenizados pela leptina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia gênica surge como uma abordagem promissora para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA), um transtorno neurodegenerativo progressivo que ainda não possui uma cura definitiva. A partir da análise dos estudos revisados, evidencia-se que a modulação genética pode impactar diretamente mecanismos fisiopatológicos centrais da doença, como o metabolismo da proteína beta-amiloide, a agregação da proteína tau e a neuroinflamação. Os avanços na compreensão da interação entre fatores genéticos, como os polimorfismos da apolipoproteína E (ApoE) e a regulação da expressão de genes associados à neuroproteção, reforçam o potencial dessa abordagem terapêutica.

Apesar dos resultados promissores obtidos em estudos pré-clínicos e em modelos experimentais, os ensaios clínicos apresentam desafios significativos, incluindo dificuldades na entrega eficiente dos vetores virais, a especificidade do direcionamento terapêutico e a heterogeneidade dos mecanismos envolvidos na doença. Além disso, os dados conflitantes sobre a eficácia da terapia gênica reforçam a necessidade de estudos mais robustos e metodologicamente refinados para confirmar seu impacto em larga escala.

Dessa forma, embora a terapia gênica represente uma estratégia inovadora e potencialmente transformadora para o tratamento da DA, ainda há lacunas a serem superadas antes de sua aplicação clínica ampla. O contínuo desenvolvimento de vetores mais seguros e específicos, aliado a investigações clínicas rigorosas, será essencial para validar sua viabilidade como alternativa terapêutica eficaz. Assim, a busca por intervenções precoces e direcionadas se mantém como um dos principais desafios na luta contra essa doença debilitante e de crescente impacto global.

REFERÊNCIAS

ASSUNÇÃO, S. S. et al. Meaningful benefits: a framework to assess disease-modifying therapies in preclinical and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 14, n. 1, 19 abr. 2022. DOI: 10.1186/s13195-022-00984-y.

FLORES-CUADRA, J. A. et al. Revisão crítica sobre a doença de Alzheimer. *Journal of Alzheimer's Disease*, DOI: 10.3233/JAD-200870.

IKETANI, R. et al. Apolipoprotein E Gene Polymorphisms Affect the Efficacy of Thiazolidinediones for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 41, n. 7, p. 1017-1023, jul. 2018. DOI: 10.1248/bpb.b17-00929.

LU, J. et al. Association between ABCA1 gene polymorphisms and the therapeutic response to donepezil therapy in Han Chinese patients with Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, v. 140, p. 1-4, jun. 2018. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.03.014.

NAA, H. et al. Caracterização dos efeitos do antagonista do receptor peptídico relacionado ao gene da calcitonina na doença de Alzheimer. *Neuropharmacology*, v. 168, p. 108017, maio 2020. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108017.

PARAMBI, D. G. T. et al. Abordagem de terapia genética com ênfase em fatores de crescimento: resultados teóricos e clínicos em doenças neurodegenerativas. *Molecular Neurobiology*, v. 59, n. 1, p. 191-233, jan. 2022. DOI: 10.1007/s12035-021-02555-y.

RAIKWAR, S. P. et al. Next generation precision medicine: CRISPR-mediated genome editing for the treatment of neurodegenerative disorders. *Neurochemical Research*, v. 44, n. 9, p. 1935-1951, 2019. DOI: 10.1007/s11481-019-09849-y.

SAWDA, C.; MOUSSA, C.; TURNER, R. S. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1403, n. 1, p. 142-149, set. 2017. DOI: 10.1111/nyas.13431.

SASMITA, A. O. Advances in Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Journal of Gene Medicine*, v. 22, n. 3, p. 193-209, 2019. DOI: 10.1002/jgm.3145.

SASMITA, A. O. Current viral-mediated gene transfer research for treatment of Alzheimer's



disease. *Journal of Gene Medicine*, v. 20, n. 9, 2018. DOI: 10.1080/02648725.2018.1523521.

STOILJKOVIC, M. et al. Alzheimer's Disease Therapy: Unresolved Targets and Functional Biomarkers? *Ageing Research Reviews*, v. 68, p. 101318, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101318.

TABASSUM, R.; JEONG, N. Y. Potential for therapeutic use of hydrogen sulfide in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. *International Journal of Medical Sciences*, v. 16, n. 10, p. 1386-1396, 2019. DOI: 10.7150/ijms.36516.

TEDESCHI, D. V. et al. Efficacy of Gene Therapy to Restore Cognition in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Current Gene Therapy*, v. 21, n. 3, p. 246-257, 2021. DOI: 10.2174/1566523221666210120091146.

TURNER, R. S. et al. New Directions in Alzheimer's Disease Therapeutics. *Neurotherapeutics*, v. 16, n. 1, p. 3-10, jan. 2019. DOI: 10.1007/s13311-018-00671-2.

UNGER, M. S. et al. CD8+ T-cells infiltram cérebros com doença de Alzheimer e regulam a expressão gênica relacionada a neuronais e sinapses em camundongos transgênicos APP-PS1. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 89, p. 67-86, out. 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.070.

ZHANG, M. et al. Jujuboside A promotes A β clearance and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer's disease through activating Axl/HSP90/PPAR γ pathway. *Theranostics*, v. 8, n. 15, p. 4262-4278, 2018. DOI: 10.7150/thno.26164.