

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA



UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER

GABRIELLA MARINHO MARTINS

GISLAINE DA SILVA LESSA

GOIÂNIA

2024

GABRIELLA MARINHO MARTINS

GISLAINE DA SILVA LESSA

UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ms. Bárbara Mariotto Bordin Dourado

GOIÂNIA

2024

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma doença crônica caracterizada pela neurodegeneração colinérgica, a qual promove alteração no estilo de vida e comportamental do paciente com a irritabilidade, perda de memória recente, deficiência na sua geolocalização e da execução de movimentos, com perdas gradativas dos sentidos, sendo o tipo de demência de maior impacto social, por estar distribuída em grande parte da população e não ter cura, apenas paliativos a fim de melhorar a qualidade de expectativa de vida do paciente. O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão literária da doença de Alzheimer e para isso foi realizado uma busca de artigos e revisões bibliográficas junto aos bancos de dados do PubMed (US National Library of Medicine), SCIELO Brasil, Revista Nature Data SUS. Como critério de busca foram utilizadas as palavras-chave: gene therapy, Alzheimer, Genetherapy, Alzheimer's treatment, doenças neurodegenerativas. Apresenta alta mortalidade entre os idosos e acomete em maior frequência pacientes do sexo feminino. Terapias gênicas surgem como esperança para futuros tratamentos, pois ainda estão sendo realizadas em caráter de pesquisa.

Palavras-chave: gene therapy, Alzheimer, adenovírus, Alzheimer's treatment, doenças neurodegenerativas

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a chronic condition characterized by cholinergic neurodegeneration, which leads to changes in the patient's lifestyle and behavior, including irritability, recent memory loss, deficits in spatial orientation and movement execution, and gradual sensory impairments. It is the type of dementia with the greatest social impact, as it affects a large portion of the population and has no cure, only palliative treatments aimed at improving the patient's quality and life expectancy. The objective of this study is to provide a literature review on Alzheimer's disease. For this purpose, a search for articles and reviews was conducted in the PubMed (US National Library of Medicine), SciELO Brazil, and Nature Data SUS databases. The search criteria included the following keywords: gene therapy, Alzheimer, Genetherapy, Alzheimer's treatment, neurodegenerative diseases. The disease has high mortality among the elderly and more frequently affects female patients. Gene therapies emerge as a hopeful approach for future treatments, although they are still being studied in a research context

Keywords: gene therapy, Alzheimer, adenovirus, , Alzheimer's treatment, neurodegenerative diseases

LISTA DE SIGLAS

DA = Doença de Alzheimer

DNA = Ácido Desoxirribonucleico

AAP = proteína precursora amilóide

NFT's = emaranhados neurofibrilares

AAV = Virus adeno-associados

ADA- SCID = síndrome de imunodeficiência combinada severa (severe combined immunodeficiency) por deficiência de adenosina desaminase (adenosine deaminase deficiency)

APP = Proteína Precursora Amiloide

RNA = Ácido Ribonucleico

MGMT = 06-metilguanina-DNA-metiltransferase sAPP α = α

secretase

ApoE = Apolipoproteína E

LCR = Líquido cefalorraquidiano

ASOs = Oligonucleotídeos antisense

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. METODOLOGIA.....	7
3. RESULTADOS	8
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	14
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma neuropatia com grande impacto social por trazer má qualidade de vida àqueles, principalmente idosos, por promover a deficiência progressiva e incapacidade de realizar atividades rotineiras. As manifestações da doença incluem a perda de memória recente, dificuldade na linguagem, perda de parte das funções visuoespaciais as quais resultam em dependência dos pacientes quanto a vida cotidiana (SERENIK; VITAL, 2008).

É uma comorbidade comum em parte dos idosos com o passar da idade, e alcançou o protagonismo por estar presente em 70% dos casos de neuropatias degenerativas. A idade é um dos principais fatores de risco para a doença com aproximadamente 35,6 milhões de pessoas no mundo, e 1,2 milhão de pessoas enfrentam a condição no Brasil, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não contabilizando os casos subnotificados e de pacientes que não sabem das suas condições. Além disso, estima-se que esse número tende a dobrar em 2030 com o envelhecimento da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

O avanço da doença ocorre de maneira gradativa ao percorrer por 4 estágios, sendo o último, com capacidade letal, onde o paciente já pode se encontrar restrito ao leito. O diagnóstico é realizado a partir de correlações clínicas, sinais de depressão, exames laboratoriais (como vitamina B12 e função da tireoide) e os eventos característicos como perda de função cognitiva; a partir do diagnóstico, a sobrevida média é de 8 a 10 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A etiologia da enfermidade ainda é discutida, porém mais de 80% dos fatores são ligados a hereditariedade, culminando em atrofia cerebral. Outras teorias dizem respeito à diminuição da síntese de acetilcolina no córtex, ao comprometimento do hipocampo, a cascata amiloide e a relação com a diabetes, sendo a mais recente a ser divulgada, levando a doença a ser multifatorial (CALABRÓ et al., 2020).

A DA (doença de Alzheimer) é uma proteínopatia causada pela hiperprodução de proteínas β -amiloide e formação das placas amiloides, que propiciam um processo inflamatório na região. Ocorre, também, a adição de grupos fosfato à proteína Tau, desestabilizando-a. No sistema imunológico, pode ocorrer o aumento excessivo de CD33, um receptor transmembrana de ligação ao ácido siálico na superfície da micróglia que, por sua vez, auxilia no acúmulo de placas β -amiloides (GRICIUC et al., 2020).

Nas últimas décadas, o estudo de terapias gênicas ganhou notoriedade, não só para o avanço da ciência, mas para a aplicabilidade em qualidade de vida de pacientes acometidos por patologias crônicas, com a DA, ao utilizar a engenharia genética como alternativa terapêutica (MARTIER; KONSTANTINOVA, 2020).

A bioengenharia genética tem como papel silenciar um gene ou substituí-lo por um gene modificado in vivo ou ex vivo, a fim de trazer a célula ao seu estado funcional. A técnica ex vivo consiste na retirada de um tecido da região específica, para a alteração celular, e depois devolvida ao doador. Já a técnica in vivo, é a manipulação de micro-organismos alterados capazes de introduzir o material genético modificado dentro da célula-alvo, para que esta expresse o código alterado a fim de trazer funcionalidade (MENCK; VENTURA, 2007).

Os micro-organismos alterados podem ser de origem não viral, como os plasmídeos advindos das bactérias, RNA's (ácido ribonucleico) interferentes e lipossomas. Já os virais, podem ser adenovírus ou retrovírus, porém com a funcionalidades alterada para "não patogênicos", com o intuito de não causar respostas imunológicas no hospedeiro, para ter foco na região a ser mutada (COLOMBO et al., 2017).

A utilização dos tratamentos a base de alterações genéticas é uma alternativa para doenças de caráter hereditário, como a demência, que possui apenas paliativos contra os sintomas, um exemplo seria a ação das drogas colinérgicas, que aumentam os níveis de atividade dos neurotransmissores colinérgicos, que é baixa na condição e, a Memantina, que reduz a neurotoxicidade. Com isso, a terapia pode auxiliar ao inserir diretamente o gene

modificado no material genético de onde a patologia é originada e, ao ser decodificado, expressa a proteína corretamente e minimiza o avanço da doença proteica (MOK et al., 2020).

Devido a isso, este trabalho objetiva realizar uma revisão literária atual da doença de Alzheimer com ênfase nos avanços e perspectivas de tratamento com o uso de terapia gênica.

2. METODOLOGIA

Este trabalho é constituído por pesquisas bibliográficas, a fim de trazer uma revisão de caráter explicativo, adjunto à abordagem quantitativa-qualitativa ao discutir sobre o uso das terapias gênicas no tratamento de Alzheimer; com o intuito de unir métodos, pela revisão da literatura, mais eficazes para a melhoria na qualidade de vida dos pacientes acometidos pela patologia.

O método realizado foi uma busca de artigos e revisões bibliográficas junto aos bancos de dados do PubMed (US National Library of Medicine), sites como: SCIELO Brasil, Revista Nature e Data-SUS. Como critério de busca foram utilizadas as palavras-chave: gene therapy, Doença de Alzheimer, Genetherapy, Alzheimer's treatment, doenças neurodegenerativas, terapia gênica. Aqueles artigos científicos que se referiam a outros tipos de doenças, ou que foram publicados há mais de vinte anos, foram excluídos. Os trabalhos foram selecionados utilizando como critério as duas últimas décadas com a similaridade com o conteúdo e técnicas empregadas em terapia gênica nos últimos 5 anos (2019 -2024); aqueles com acesso livre e completo, português, inglês e espanhol, de alto impacto na ciência.

3. RESULTADOS

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que até 2050, o número de acometidos pela DA será de 107 milhões de pessoas. Ela representa até 80% dos casos de demência, sendo que cerca de 10% dos idosos acima dos

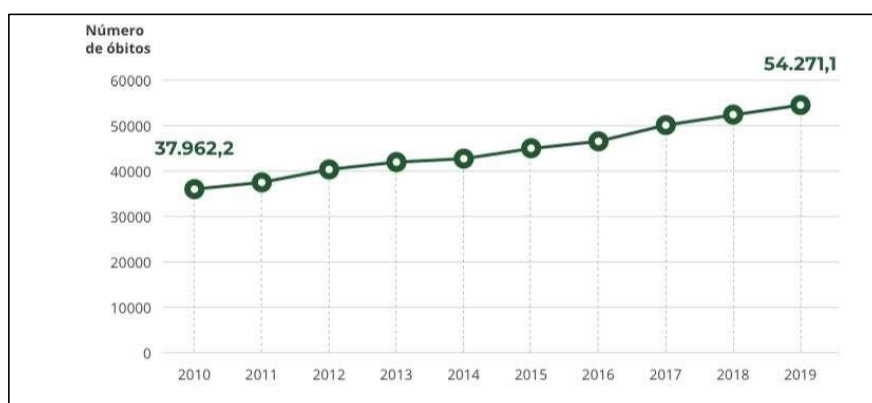
65 anos sofrem com a proteínopatia. De acordo com o envelhecimento populacional, os números tendem a aumentar, salienta-se que 68% do aumento pressuposto seria de países baixa e média renda (MOK et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

É uma comorbidade de alta significância para o paciente pela falta de aptidão para realizar tarefas. E mesmo antes do diagnóstico, e com frequência os familiares dos acometidos necessitam abandonar suas rotinas para trazer cuidados ao idoso, que inclui a evasão do emprego e da vida social, gerando ainda mais dificuldade para a família, incluindo problemas financeiros e psicológicos para envolvidos (MOK et al., 2020).

Dados obtidos nas duas últimas décadas informaram uma crescente taxa de mortalidade seguida da DA, com maior prevalência na região sudeste do país (58,1%), dentre eles, com maior frequência de pessoas do sexo feminino acima dos 60 anos (64,1%) (ARAÚJO, 2016).

Uma pesquisa feita entre os anos de 2000 e 2019 do estudo da Carga Global de Doenças (GBD) com pessoas acima dos 55 anos, evidenciaram que a demência foi dada como a quarta causa de morte de idosos com mais de 70 anos em 2019 no Brasil, sendo que 78,3% dessa população viviam com Alzheimer, sendo a maior parte do sexo feminino. Além disso, foi relatado que o risco de mortalidade é três vezes maior quando comparado com pessoas saudáveis da mesma faixa etária. Evidencia-se um aumento de 16.309 óbitos no Brasil na série histórica estudada (Tabela 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Tabela 1. Número de óbitos relacionados à demência em pessoas acima de 55 anos no Brasil, entre 2010 e 2019, com base nas estimativas do Estudo Carga Global de Doenças (GBD).



Fonte: Relatório Nacional sobre a Demência

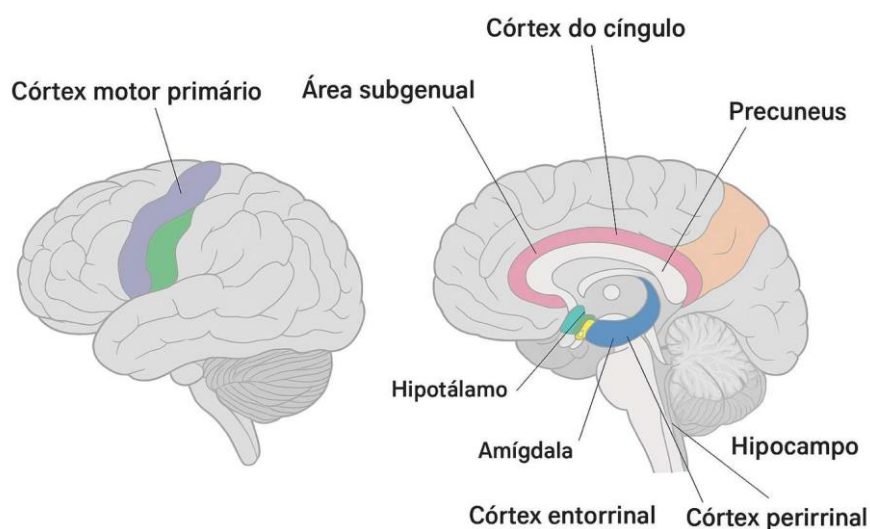
3.2 Fisiopatologia

Um estudo realizado por pesquisadores da Universidade de Boston e da Universidade de Chicago, nos EUA, constaram que a DA é mais recorrente em pacientes do sexo feminino por questões genéticas ligadas a genes específicos. Esse gene, 06-metilguanina-DNAmetiltransferase (MGMT), é responsável pelos reparos de danos no DNA feminino e masculino e, ao selecionar pessoas com a doença, concluiu-se a partir de autópsia cerebral, que o gene presentes em homens não tinha relação com a doença; entretanto, nas mulheres, o gene está ligado ao acúmulo de placas beta-amilóide e produção da proteína Tau (CHUNG et al., 2023).

Relatada na última década do século XVIII pelo Dr. Alois Alzheimer ao realizar a autópsia de um paciente, o qual tinha sintomas de memória e comportamento com evolução rápida em 5 anos, foi possível observar as placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, e descobriu que essas são as regiões mais afetadas na patologia. A partir do descoberto, o diagnóstico principal é o exame póstumo (ONODY, 2021).

A primeira fase da patogenia está ligada à deposição de peptídeos β amilóide (cascata amilóide), emaranhados de Tau e células mortas, que por fim formam as placas senis. O peptídeo beta amilóide é considerado o principal biomarcador da doença; é uma parte da proteína precursora amilóide (AAP) advindas de células sanguíneas e vasculares, o qual foi confirmado a sua relação com o envelhecimento neuronal e o seu acúmulo culmina o aparecimento de NFT's (emaranhados neurofibrilares intracelulares) disfunção neuronal e sináptica. Inclusive, estudos da década de 90 relatam que esses marcadores aparecem ainda antes dos sintomas (Figura 2) (HAMPEL et al., 2021).

Figura 2. Regiões mais afetadas pela Doença de Alzheimer

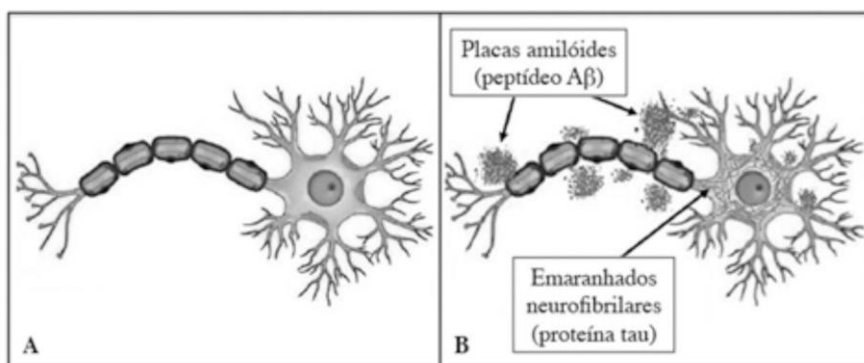


Fonte: Figura criada com www.BioRender.com

Esses fragmentos, advindos das membranas lipídica que envolvem o axônio, bloqueiam a sinalização de uma célula nervosa a outra durante as sinapses, além disso, pode causar um processo inflamatório ao ativar o agrupamento imunológico que englobam as células defeituosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). O excesso da proteína A β impede a ida de nutrientes aos neurônios por se acumular no local onde se encontram os dendritos e células da glia (neurópilo) (BUDÉLIER; BATEMAN, 2020).

Os microtúbulos neuronais constituem a proteína Tau, que tem por função a integridade do citoesqueleto. Com a hiperfosforilação da proteína, há a desestruturação desses microtúbulos e forma esses filamentos helicoidais pareados e empilhados, a sua quantidade, define o grau de Alzheimer do paciente. Esse processo contribui com a desestabilização das células neuronais, o que compromete a transmissão de informações no cérebro (MOK et al., 2020).

Figura 3. Comparação entre um neurônio saudável e um neurônio com DA



Fonte: de FALCO (2016).³³

A degeneração cerebral associada à DA não ocorre de forma uniforme, acometendo inicialmente regiões críticas para memória e cognição. Destacando-se o hipocampo, essencial para a consolidação da memória episódica; o córtex entorrinal, responsável pela transmissão de informações para o hipocampo; e o córtex temporal medial, envolvido no processamento

sensorial e na memória. Com a progressão da doença, há comprometimento do córtex frontal e parietal, ampliando os déficits cognitivos e funcionais (SERENIK; VITAL, 2008).

3.3. Terapia gênica

Com o passar do tempo, as pesquisas sobre as heranças genéticas ganharam mais notoriedade e foram alvo de pesquisas promissoras para a avanço na medicina moderna. Posto isso, surgiu a terapia genica, técnica pela qual é possível modificar um gene mutado e reverter, alterar ou paralisar os efeitos do gene disfuncional (MENCK; VENTURA, 2007).

As manipulações no material se deram por volta de 1940, a partir desse período começaram os primeiros experimentos com a edição com o intuito de tratar doenças com o caso de uma paciente de quatro anos, em 1989, nascida com imunodeficiência combinada grave ADA-SCID (síndrome de imunodeficiência combinada severa por deficiência de adenosina desaminase) partir da técnica de DNA recombinante. Apesar de não obtiverem um resultado satisfatório, foi comprovado que, com aperfeiçoamento, a técnica pode ser útil no tratamento de doenças (GINN et al., 2013).

A terapia gênica no Brasil ainda está dando os primeiros passos em comparação com outros países. Com seu polo no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, as pesquisas ainda são estritas às doenças cardiovasculares, como a cardiopatia isquêmica. Com uma população consideravelmente pequena de pacientes, os resultados foram promissores com maior qualidade de vida aos pacientes após três meses de tratamento. Além da cardiologia, pesquisas com animais estão sendo feitas, porém com deficiência devido ao baixo recurso disponibilizado para as pesquisas (SILVA; BARBOSA JÚNIOR, 2018).

Os avanços dos estudos acerca das informações genéticas do ser humano permitiu a visualização de alterações e as consequências destas. Cerca de 5 mil doenças genéticas possuem tratamento, entretanto, boa parte delas ainda possuem apenas paliativos contra o seu avanço, com isso algumas patologias podem ser intervindas pela terapia, alterando lócus gênicos, outras requerem técnicas mais complexas, como a modificação celular ex vivo, e reimplantadas novamente no paciente (JOAQUIM; EL-HANI, 2010).

O uso de vetores tem a finalidade de promover que a terapia seja inoculada no paciente e, quando específicos na sua maioria, focar em um local específico a ser tratado. Os vírus recombinantes são os mais eficientes na inserção de um gene *in vivo*, como os de origem dos vírus adeno-associados (AAVs) devido a sua não patogenicidade e imunogenicidade (PUPO et al., 2022).

Os AAVs foram descobertos na década de 60 ao contaminar preparações de adenovírus símios; são pequenos, não envelopados eram considerados não eficientes em contaminar uma célula de maneira independente, necessitando de uma outra infecção para se instalar, sendo definido como um patógeno “adeno-associado”, entretanto, foi provado que ele seria capaz de causar infecções após o estresse (ISSA et al., 2023).

3.4 Terapia gênica no Alzheimer

O peptídeo A β resulta da quebra do gene APP, assim forma-se as placas β -amiloide, um dos principais fatores para o desenvolvimento da DA, interferir nessa produção seria uma opção para o tratamento, entretanto, a eliminação total desse gene é desvantajosa, pois pode provocar disfunções cognitivas e de locomoção (CALABRÓ et al., 2020).

3.1.1. Superexpressão do gene APP

Além disso, ao clivar o gene APP, é secretado um fragmento solúvel da proteína precursora amiloide gerado por ação de α -secretase (sAPP α) importante nas funções neuronais como plasticidade, comportamento e emoções (FOL et al., 2016).

De acordo com um estudo realizado com ratos idosos, a superexpressão do Gene da Proteína Precursora Amiloide (gene APP) no Sistema Nervoso Central (SNC) a partir da terapia com AAV modificado, pôde atuar no aumento de enzima metabolizadora de insulina, a qual ativou a micróglia e fagocitose das placas amiloides. Como consequências, os ratos apresentaram maior plasticidade cerebral, memória espacial. A técnica é animadora, pois promove efeitos de longa duração, 5 meses, e é capaz de atenuar os efeitos nocivos das placas beta amiloides no SNC (FOL et al., 2016).

3.1.2. Redução dos níveis de ApoE, aumento de ApoE2 e uso de peptídeos

A ApoE é constituída por partículas de lipoproteína no plasma na periferia, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no líquido intersticial (LIF) do parênquima cerebral no SNC. Ele é responsável pelo transporte de lipídeos, fundamental para a manutenção e regulação de vias de sinalização do SNC (WILLIAMS; BORCHELT; CHAKRABARTY, 2020).

Após os 65 anos, o alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E é o fator mais crucial para a proteinopatia, por auxiliar na deposição das placas amiloides e, além disso, está associada na neuroinflamação e neurodegeneração mediada pela proteína Tau. Ao introduzir oligonucleotídeos antisense (ASOs) a partir injeção intracerebroventricular em camundongo P301S/ApoE4, observou-se uma redução significativa de 50% da quantidade da proteína ApoE4, consequentemente, diminuiu a depuração de placas e neuroinflamação, além de preservar a densidade sináptica (MARTIER; KONSTANTINOVA, 2020).

Outra forma seria o aumento da proteína ApoE2, ela possui efeitos contrários à ApoE4. A partir da utilização de AAV- ApoE2 seguida da ApoE4, é possível analisar a atenuação de placas A β . A utilização de peptídeos está sendo testada, como o A β 12-28P, que auxilia na diminuição do acúmulo das placas, da degeneração neuríticas, o 6KApoEp, o qual atua na inibição da ligação de apoE ao N-terminal da APP, garante o mesmo resultado do peptídeo A β 12-28P, e melhora consideravelmente a memória e aprendizado (JACKSON et al., 2024).

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O Alzheimer é uma doença crônica caracterizada pela neurodegeneração colinérgica, a qual promove alteração no estilo de vida e comportamental do paciente com a irritabilidade, perda de memória recente, deficiência na sua geolocalização e da execução de movimentos, com perdas gradativas dos sentidos (MOK et al., 2020). Sendo a Demência de maior impacto social, com cerca de 60% a 80% dos casos, ela não possui cura, apenas paliativos a fim de melhorar a qualidade e expectativa de vida do paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Do ponto de vista fisiopatológico, os principais biomarcadores da doença incluem a deposição de peptídeos β -amiloides, a hiperfosforilação da proteína Tau e a sua alta resposta

inflamatória nas regiões afetadas, como o hipocampo e o córtex entorrinal, estendendo-se posteriormente para áreas responsáveis pelo planejamento, coordenação motora e tomada de decisões. Esses episódios são resultados de alterações neuronais, como deficiência sináptica e mortes neuronais (ONODY, 2021).

Nesse sentido, tem-se a terapia gênica como opção terapêutica promissora. Pesquisas realizadas em modelos animais, apontam que a superexpressão da proteína precursora amiloide solúvel (sAPP α) e a modulação de genes como ApoE e APP a partir da introdução de AAVs permitiu a diminuição das placas amiloides e a preservação da densidade sináptica, promovendo melhora significativa na memória espacial. Outra pesquisa realizada com camundongos transgênicos, demonstrou potencial na diminuição de ApoE4 com a utilização de ASOs no tratamento, o que propiciou redução na neuroinflamação (FOL et al., 2016; TAN et al., 2018; JACKSON et al., 2024).

Apesar da inovação no cenário terapêutico, o uso da abordagem genética ainda é discutido devido às limitações, como a introdução no tratamento para humanos, a segurança em manipular AAVs, a vasta diferença genética entre os pacientes e o alto investimento na aquisição do modelo (PUPO et al., 2022). Por esses fatores e a carência de mais pesquisas sobre o assunto, ainda não há protocolos aprovados para a introdução da terapia no Alzheimer, apenas os métodos convencionais e paliativos como os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

Os achados epidemiológicos demonstram o impacto na saúde pública causado pela doença ao representar até 80% dos casos demências, além disso, os números de casos são crescentes, principalmente em países de média e baixa renda, acometendo majoritariamente mulheres acima de 60 anos, evidenciando a necessidade de pesquisas acerca dos mecanismos genéticos e sociais que justificam esses dados (CHUNG et al., 2023).

No Brasil, a DA é tida como a quarta doença com maior mortalidade em idosos acima de 70 anos e segue crescendo, sendo a região sudeste com a maior frequência de casos. A hipótese sugerida seria de que a população sudestina gozam de maiores acessos a tecnologias e controle, que auxiliam a notificação das causas de óbito (ARAUJO, 2016).

Esse cenário evidencia a necessidade de mais pesquisas e investimentos para introdução de terapias efetivas na cura do Alzheimer, abrigoando novas estratégias terapêuticas, como a manipulação de terapia gênica.

Assim, o estudo dos aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos mostra que a Doença de Alzheimer não é apenas um desafio clínico individual, mas também um impacto relevante no cenário coletivo, social e econômico mundial. Embora ainda em fase experimental, a terapia genica surge como uma alternativa promissora no tratamento, uma possibilidade de enfrentar uma doença altamente crescente, que exige atenção às inovações científicas e estratégias de saúde pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo analisar os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos da Doença de Alzheimer, com destaque para o potencial da terapia gênica como abordagem inovadora. Essa revisão de literatura demonstrou que a doença ocasiona grande impacto social e econômico crescente, devido às altas taxas de mortalidade entre os idosos e o número relativamente crescente entre a população

A sua fisiopatológico reforça a complexidade multifatorial da doença, que demonstra a necessidade de outros tratamentos que ultrapassem apenas a atenuação dos sintomas, como os medicamentos disponíveis atualmente no mercado. Nesse contexto, a terapia gênica tem potencial para oferecer uma perspectiva de intervenção mais direcionada e eficaz na progressão da doença, embora ainda em fase experimental.

Este trabalho contribui para o entendimento acerca da Doença de Alzheimer, reforçando seus aspectos biológicos, sua importância social, as pesquisas científicas e os impactos clínicos da doença. Ressalta-se, por sua vez, que os estudos sobre o tratamento gênico ainda são escassos, sendo necessária a realização de análises clínicas e experimentais mais rigorosas e amplos para validar sua segurança e eficácia nos humanos.

Por fim, espera-se que futuras pesquisas possam adotar métodos inovadores de tratamento para os pacientes, além de expandir programas de prevenção, cuidado e disseminação do conhecimento para promover qualidade de vida à população ao integrar, de maneira eficiente, os avanços científicos, atenção clínica e políticas de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. ALZHEIMER'S ASSOCIATION. What is Alzheimer's disease? [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers> . Acesso em: 16 set. 2025.
2. ARAUJO, Eduardo. Análise da mortalidade por Doença de Alzheimer no Brasil. Clinical and Biomedical Research, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/165863/001007240.pdf> . Acesso em: 26 set. 2024.
3. BUDÉLIER, M.; BATEMAN, R. Biomarkers of Alzheimer's disease. The Journal of Applied Laboratory Medicine, v. 5, n. 1, p. 194–208, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1373/jalm.2019.030080> . Acesso em: 22 set. 2024.
4. CALABRÓ, M. et al. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. AIMS Neuroscience, v. 8, n. 1, p. 86–132, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005> . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815481/> . Acesso em: 22 set. 2024
5. CHUNG, J. et al. Genome-wide association and multi-omics studies identify MGMT as a novel risk gene for Alzheimer's disease among women. Alzheimer's & Dementia, v. 19, n. 3, p. 896–908, 2023.
6. COLOMBO, G. et al. Uso de vírus adeno-associado: um avanço na terapia gênica. Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas, Santo Ângelo, RS, p. 48, 2017. Disponível em: <http://srvapp2s.santoangelo.uri.br/seer/index.php/RICSB/article/view/2493> . Acesso em: set. 2024.
7. DAL CORSO DE CASTRO, J.; MONTARDO, E. C. O avanço da terapia gênica no tratamento de doenças. Mostra Integrada de Iniciação Científica, 2020. Disponível em: <https://mostra.ic.ufrgs.br/> . Acesso em: 6 out. 2024.

8. FALCO, A. D. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, v. 39, n. 2, p. 275–284, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/>. Acesso em: 14 set. 2025.
9. FERNANDES, João. Doença de Alzheimer: saiba mais sobre a principal causa de demência no mundo. *InformaSUS*, São Paulo, 21 set. 2020. Disponível em: <https://informasus.ufscar.br/doenca-de-alzheimer-saiba-mais-sobre-a-principal-caoa-de-demencia-no-mundo/>. Acesso em: set. 2024.
10. FOL, R. et al. Viral gene transfer of APPs α rescues synaptic failure in an Alzheimer's disease mouse model. *Acta Neuropathologica*, v. 131, n. 2, p. 247–266, 2016.
11. GINN, S. et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. *The Journal of Gene Medicine*, v. 15, n. 2, p. 65–67, fev. 2013.
12. GRICIUC, A. et al. Gene therapy for Alzheimer's disease targeting CD33 reduces amyloid beta accumulation and neuroinflammation. *Neuron*, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803224/>. Acesso em: set. 2024.
13. HAMPEL, H. et al. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 10, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8758495/>. Acesso em: 22 set. 2024.
14. ISSA, S. S. et al. Various AAV serotypes and their applications in gene therapy: an overview. *Cells*, v. 12, n. 5, 2023. Acesso em: 13 out. 2024.
15. JACKSON, R. J. et al. APOE2 gene therapy reduces amyloid deposition and improves markers of neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Molecular Therapy*, v. 32, n. 5, p. 1373–1386, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.03.024>. Acesso em: 16 set. 2025.
16. JOAQUIM, L. M.; EL-HANI, C. N. A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene. *Scientia Studia*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 93–128, 2010.

17. MACHADO, A. P. R. et al. Neuroinflamação na Doença de Alzheimer. Revista Brasileira Militar de Ciências, v. 6, n. 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.33> . Acesso em: 22 set. 2024.
18. MARTIER, R.; KONSTANTINOVA, P. Gene therapy for neurodegenerative diseases: slowing down the ticking clock. Frontiers in Neuroscience, v. 14, art. 580179, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530328/> . Acesso em: 14 set. 2025.
19. MENCK, C. F. M.; VENTURA, A. M. Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. Revista USP, São Paulo, n. 75, p. 50–61, 2007.
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Relatório nacional sobre a demência: epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras. 1. ed. Brasília: Biblioteca Virtual em Saúde, 2024.
21. MOK, V. C. T. et al. Enfrentando desafios no tratamento da doença de Alzheimer e outras demências em meio à pandemia da COVID-19. Alzheimer's & Dementia, v. 16, n. 11, p. 1571–1581, 2020.
22. ONODY, R. Doença de Alzheimer: 115 anos depois. Universidade de São Paulo, 30 jul. 2021. Disponível em: <https://www2.ifsc.usp.br/portal-ifsc/doenca-de-alzheimer-115-anos-depois/> . Acesso em: 22 set. 2024.
23. PUPO, A. et al. AAV vectors: the Rubik's cube of human gene therapy. Molecular Therapy, v. 30, n. 12, p. 3515–3541, 2022.
24. SCHELLER, E. L.; KREBSBACH, P. H. Gene therapy: design and prospects for craniofacial regeneration. Journal of Dental Research, v. 88, n. 7, p. 585–596, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034509337480> . Acesso em: 6 out. 2024.
25. SERENIK, 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, supl., 2008.
26. SILVA, A. C. R. E.; BARBOSA JÚNIOR, J. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 20, n. 3, p. 122–127, 2018.

27. SOUZA, V. S.; DORNELLES, R. C.; COIMBRA JÚNIOR, C. E. A. et al. História da genética no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 20, n. 2, p. 675–694, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702013000200018> . Acesso em: 6 out. 2024.
28. TAN, V. T. Y. et al. Lentivirus-mediated expression of human secreted amyloid precursor protein-alpha prevents memory deficits. *Molecular Brain*, v. 11, n. 7, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13041-018-0348-9> . Acesso em: 15 set. 2025.
29. TRAVERS, A.; MUSKHELISHVILI, G. DNA structure and function. *The FEBS Journal*, v. 282, n. 12, p. 2279–2295.
30. WATSON, J. et al. *Biologia molecular do gene*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
31. WILLIAMS, T.; BORCHELT, D. R.; CHAKRABARTY, P. Therapeutic approaches targeting apolipoprotein E function in Alzheimer’s disease. *Molecular Neurodegeneration*, v. 15, p. 8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-0358-9> . Acesso em: 15 set. 2025.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> . Acesso em: 16 set. 2025
- 33.