

# MECANISMOS ASSOCIADOS A TERAPIA GENÉTICA CELULAR PARA O TRATAMENTO DA ADRENOLEUCODISTROFIA

SOUZA, Sandy Santos<sup>1</sup>; BUGES, Malu Angélica Carneiro<sup>1</sup>; GODOY,  
Sara Mataroli<sup>2</sup>

**Palavras-chave:** Doença neurometabólica. Histonas. Neurodegeneração.

## INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) é uma doença neurodegenerativa ligada a uma mutação no gene ABCD1, que leva à baixa produção ou ausência da proteína ALD, culminando no acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs – *very long chain fatty acids*) nos tecidos, provocando desmielinização do sistema nervoso central. Esta doença é genética e hereditária e pode ocorrer tanto de forma assintomática como sintomática, tendo prevalência maior em meninos. A doença pode se apresentar na forma infantil (CCALD), juvenil (AdoICALD), cerebral adulta (ACALD), na forma de Adrenomieloneuropatia (AMN) e, em mulheres, na forma de Síndrome de Addison (Zierfuss et al., 2020). Mais da metade da população masculina tem chance de ser afetada, enquanto 50% das mulheres têm chance de serem portadoras da doença, podendo oferecer risco maior de herança ao filho (Bethin; Majumdar; Muglia, 2018).

As formas de tratamento da adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X diversificam em: redução na ingestão de VLCFA, substituição de células, utilização do butirato e 4-fenilbutirato, além de outros medicamentos e medidas, como o transplante de células tronco (Bethin; Majumdar; Muglia, 2018). O transplante de células tronco quando aplicado em um estágio inicial da doença, pode diminuir a neuroinflamação nas deficiências graves de pacientes diagnosticados com CCALD. Devido a troca de fagócitos mononucleares nesse tipo de tratamento, as células alvo afetadas podem ser reprogramadas metabolicamente (Zierfuss et al., 2020). Entretanto, como as terapias existentes apresentam limitações e desafios, a identificação de novos

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [sandyca.santos@gmail.com](mailto:sandyca.santos@gmail.com)

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [malubuges@gmail.com](mailto:malubuges@gmail.com)

<sup>2</sup>Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [godoy.sm@hotmail.com](mailto:godoy.sm@hotmail.com)  
IX Congresso Multidisciplinar/ XVII Fórum Científico/ III Simpósio Internacional da FAP/ 2023 – Apucarana, PR

mecanismos genéticos é indispensável para a pesquisa e desenvolvimento de terapias direcionadas, como as de reposição enzimática ou, mais recentemente, a possibilidade de edição gênica (De Luca et al., 2020).

## **OBJETIVO**

O presente estudo tem como objetivo caracterizar a doença adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) e os métodos genéticos celulares aplicados ao seu tratamento por terapia gênica.

## **MÉTODO**

Este trabalho é uma revisão bibliográfica descritiva e, portanto, consiste em uma pesquisa bibliográfica on-line em bases de dados científicos. Foram utilizados artigos científicos disponíveis nas bases Pubmed e Google Acadêmico, utilizando-se os termos “*adrenoleukodystrophy*”, “*epigenetic*” e “*histones*”. Não foram utilizadas dissertações e teses para obtenção de títulos acadêmicos, bem como artigos publicados na língua portuguesa. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2017 e 2023, cujo conteúdo se relacionava diretamente com métodos genéticos terapêuticos da adrenoleucodistrofia.

Após a indexação dos termos “*adrenoleukodystrophy*”, “*epigenetic*” e “*histones*”, foram encontrados, na base de dados científicos PubMed, três artigos. Já na base de dados Google Acadêmico, foram encontrados 368 artigos relacionados. Após leitura do resumo dos referidos artigos e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, oito artigos, cujo conteúdo se relaciona aos métodos de terapia genético-celular da adrenoleucodistrofia, foram selecionados.

## **DESENVOLVIMENTO**

Na adrenoleucodistrofia, além do acúmulo de VLCFAs, a baixa produção de ALD aumenta a atividade de alongamento das proteínas dos ácidos graxos de cadeia muito longa (ELOVLs), responsáveis pela síntese de VLCFA em massa, resultando na perda da  $\beta$ -oxidação dos VLCFAs e na inflamação desmielinizante (Shah; Singh,

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [sandyca.santos@gmail.com](mailto:sandyca.santos@gmail.com)

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [malubuges@gmail.com](mailto:malubuges@gmail.com)

<sup>2</sup>Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [godoy.sm@hotmail.com](mailto:godoy.sm@hotmail.com)  
IX Congresso Multidisciplinar/ XVII Fórum Científico/ III Simpósio Internacional da FAP/ 2023 – Apucarana, PR

2017). Assim, a adrenoleucodistrofia, doença neurometabólica de etiologia genética e herança ligada ao cromossomo X, é caracterizada pelo acúmulo de níveis tóxicos de ácidos graxos de cadeia longa no cérebro, o que danifica as bainhas de mielina e prejudica a função neuronal, resultando em convulsões, dificuldade na fala, hiperatividade, lesões e atrofia muscular, além de outros sintomas (Melrose, 2019).

A terapia gênica ou transplante de células tronco hematopoiéticas quando realizadas ainda no estágio inicial de uma doença, como na adrenoleucodistrofia cerebral (também chamada de CCALD), propiciam uma diminuição da neuroinflamação, visto que a troca de fagócitos entre as células espumosas presentes na CCALD alteram as células alvo por meio de sua ação de defesa e fazem a reprogramação metabólica nas células afetadas (Hampson; Hooper; Nibori, 2019). A CCALD é caracterizada pela desmielinização e neurodegeneração, e a progressão da doença só pode ser interrompida com o transplante de células tronco. De acordo com um estudo realizado por Eichler et. al. (2017), o transplante autólogo por meio da infusão de células CD34+ transduzidas com um vetor lentiviral Lenti-D (composto por um DNA complementar ao gene ABCD1) possibilitou a substituição da proteína alterada de forma que ALD voltasse a degradar normalmente os VLCFAs a partir da  $\beta$ -oxidação, permitindo assim a restauração da proteína ALD e estabilização da doença em meninos diagnosticados com CCALD, levando a uma melhora significativa nos garotos participantes da pesquisa.

Os lentivirais são vírus de RNA da família *Retroviridae*, que por meio dos seus derivados, os vetores lentivirais, são utilizados hodiernamente como um método de entrega das células tronco hematopoiéticas, visto que esta tem participação na correção de genes por meio da adição ou edição destes, servindo como um ótimo modelo de terapia gênica em distúrbios como a X-ALD (Psatha et al. 2022). Hampson; Hooper; Nibori (2019) observaram, em uma pesquisa direcionada à Síndrome do X frágil, que o uso da terapia gênica mediada por vetores virais adeno-associados (AAV) permitiu a correção ou ativação parcial da proteína relacionada ao funcionamento intelectual no X frágil, melhorando a atividade cognitiva de camundongos.

Outra vantagem também proporcionada pelo uso de vetores lentivirais em tratamento de leucodistrofias, pode ser observada na leucodistrofia metacromática. Tal doença é causada por uma mutação no gene *ARSA*, que falha em codificar a

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [sandyca.santos@gmail.com](mailto:sandyca.santos@gmail.com)

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [malubuges@gmail.com](mailto:malubuges@gmail.com)

<sup>2</sup>Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [godoy.sm@hotmail.com](mailto:godoy.sm@hotmail.com)  
IX Congresso Multidisciplinar/ XVII Fórum Científico/ III Simpósio Internacional da FAP/ 2023 – Apucarana, PR

enzima arilsulfatase A, responsável pela degradação de sulfatídeos. O acúmulo de sulfatídeos causa desmielinização no sistema nervoso central, acarretando fraqueza, alterações comportamentais e de personalidade, convulsões e demência. O uso de células CD34+ autólogas capazes de expressar corretamente o gene ARSA, por meio de vetores lentivirais, possibilitou o desenvolvimento cognitivo normal das crianças nas quais a terapia foi aplicada e a prevenção ou retardo da desmielinização neuronal (Shaimardanova et al., 2023). Como o tratamento realizado em pacientes que já possuíam os sintomas da doença apresentou riscos como problemas de transplante e formação de anticorpos contra ARSA, o uso desta terapia foi direcionado ao tratamento de pacientes antes que estes apresentem os sintomas (Shaimardanova et al., 2023).

A terapia de reposição celular é usada como uma das opções de tratamento da adrenoleucodistrofia, entretanto, embora as células transplantadas sejam espalhadas pelo cérebro com sucesso, a recuperação é dificultosa. Dessa forma, as estratégias terapêuticas utilizadas na regeneração da mielina devem incluir mais do que apenas a substituição de células (Leferink; Heine, 2018). Conforme De Luca et al. (2020), a identificação de novos mecanismos genéticos é indispensável para a pesquisa e desenvolvimento de terapias direcionadas, como terapias de reposição enzimática ou, terapias de edição gênica.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A terapia gênica e o transplante de células-tronco hematopoiéticas surgem como promissores tratamentos para a X-ALD, uma vez que possibilitam a diminuição da neuroinflamação e a estabilização da progressão da doença. Os avanços na terapia gênica por meio do uso de vetores virais oferecem esperança para pacientes com doenças genéticas, como a X-ALD, ao mesmo tempo em que destacam a necessidade contínua de pesquisas na área para identificar novos alvos terapêuticos e abordagens inovadoras.

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [sandyca.santos@gmail.com](mailto:sandyca.santos@gmail.com)

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [malubuges@gmail.com](mailto:malubuges@gmail.com)

<sup>2</sup>Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [godoy.sm@hotmail.com](mailto:godoy.sm@hotmail.com)  
IX Congresso Multidisciplinar/ XVII Fórum Científico/ III Simpósio Internacional da FAP/ 2023 – Apucarana, PR

## REFERÊNCIAS

- BETHIN, Kathleen E.; MAJUMDAR, Indrajit; MUGLIA, Louis J. **Adrenal Insufficiency**. In: Radovick, S., Misra, M. (eds). *Pediatric Endocrinology*. Cham, Springer. 2018. pp. 285–310.
- DE LUCA, Chiara, et al. Challenges in molecular diagnosis of X-linked Intellectual disability. **British Medical Bulletin**, v. 133, p. 36–48, 2020.
- EICHLER, Florian et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. **The New England journal of medicine**, v. 377, p.1630–1638, 2017.
- HAMPSON, David R.; HOOPER, Alexander WM; NIBORI, Yosuke. The Application of Adeno-Associated Viral Vector Gene Therapy to the Treatment of Fragile X Syndrome. **Brain Sciences**, v. 9, 32, 2019.
- LEFERINK, Prisca S.; HEINE, Vivi M. The Healthy and Diseased Microenvironments Regulate Oligodendrocyte Properties: Implications for Regenerative Medicine. **The American Journal of Pathology**, v. 188, p. 39–52, 2018.
- MELROSE, James. The Glucosinolates: A Sulphur Glucoside Family of Mustard Anti-Tumour and Antimicrobial Phytochemicals of Potential Therapeutic Application. **Biomedicines**, v. 7, 62, 2019.
- PSATHA, Nikoletta et al. In Vivo Hematopoietic Stem Cell Genome Editing: Perspectives and Limitations. **Genes**, v. 13, 2222, 2022.
- SHAH, Navjot; SINGH, Inderjit. MicroRNA profiling identifies miR-196a as differentially expressed in childhood adrenoleukodystrophy and adult adrenomyeloneuropathy. **Molecular neurobiology**, v. 54, p. 1392 – 1403, 2017.
- SHAIMARDANOVA, Alisa A. et al. Gene therapy of sphingolipid metabolic disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, 3627, 2023.
- ZIERFUSS, Bettina et al. Vorinostat in the acute neuroinflammatory form of X-linked adrenoleukodystrophy. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, p. 639 – 652, 2020.

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [sandyca.santos@gmail.com](mailto:sandyca.santos@gmail.com)

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [malubuges@gmail.com](mailto:malubuges@gmail.com)

<sup>2</sup>Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. [godoy.sm@hotmail.com](mailto:godoy.sm@hotmail.com)  
IX Congresso Multidisciplinar/ XVII Fórum Científico/ III Simpósio Internacional da FAP/ 2023 – Apucarana, PR