

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR siRNA

PEREIRA, Livia Avelino¹; GODOY, Sara Mataroli²

Palavras-chave: Mutação gênica. RNA de interferência. Terapia gênica.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa, que culmina nos sintomas específicos observados nas pessoas afetadas, como perda de memória, comprometimento da linguagem, da capacidade visual-espacial e motora. O desenvolvimento da doença está relacionado às células gliais, fundamentais no SNC, pois são responsáveis pela produção da bainha de mielina. Tal estrutura é imprescindível para inúmeros processos fisiológicos, como a aprendizagem, o metabolismo e a formação de memórias. Nos locais de neurodegeneração as células gliais apresentam alterações fenotípicas, dependendo do estágio da doença (Carvalho, 2021; Schilling et al., 2022).

No geral a DA se inicia tardiamente, por volta dos 60 anos de idade e possui um aparecimento insidioso, parecendo algo benigno no seu início, porém tornando-se grave e perigosa (Harman, 1996). Acredita-se que diversos genes estejam envolvidos na gênese da DA, sendo o papel de cada um ainda incerto. Já foram descobertos genes envolvidos na cascata beta-amiloide, como *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*; genes envolvidos no metabolismo do colesterol e clearance beta-amiloide, como o *APOE*; vias lisossomais e vias imunológicas e de endocitose. Atualmente, não há cura para a doença de Alzheimer e os tratamentos disponíveis podem aliviar os sintomas, mas não retardam o processo da doença. A DA acomete os pacientes de modo individual, evoluindo de forma constante até incapacitá-los completamente (Ramos, 2017).

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. liviaavelinopereira@gmail.com

²Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com
IX Congresso Multidisciplinar/ XVII Fórum Científico/ III Simpósio Internacional - 2023 – Apucarana, PR.

Na constante busca por terapias eficientes contra a DA, a aplicação da terapia gênica está tornando-se possível devido aos avanços da genética e da bioengenharia, que permitiram a manipulação e entrega de material extracromossomal em células-alvo. Um dos principais focos desta técnica é a otimização dos veículos de entrega (vetores) que, em sua maioria, são plasmídeos, nanoestruturados ou vírus – sendo estes últimos os mais estudados, devido à sua excelência em invadir as células e inserir seu material genético (Gonçalves; Paiva, 2017).

OBJETIVO

Elencar os principais aspectos relacionados a doença de Alzheimer e caracterizar a utilização de pequenos RNAs de interferência (siRNA) na terapia gênica contra a doença.

MÉTODO

Este trabalho é uma revisão de literatura narrativa e, por tanto consistiu em pesquisa bibliográfica on-line em bases de dados científicos. Foram utilizados artigos científicos disponíveis na base Google Acadêmico, utilizando-se os termos "Alzheimer" AND "siRNA" AND "gene therapy" filetype:pdf. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2004 a 2021, nos idiomas inglês e português.

DESENVOLVIMENTO

A patogênese da Doença de Alzheimer (DA) não é completamente conhecida, mas sabe-se que está relacionada à formação de placas senis no cérebro, que consistem em depósitos extracelulares do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), bem como emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos principalmente de proteína tau

hiperfosforilada (Machado; Carvalho; Rocha Sobrinho, 2020). Acredita-se que o acúmulo aberrante de A β resulte da clivagem sequencial da proteína precursora de amiloide (APP) por BACE1 (enzima 1 de clivagem de sítio β de APP). Como resultado, estratégias que reduzem a atividade de BACE1 e, portanto, os níveis de A β , foram consideradas como uma terapêutica potencial para o tratamento da DA (Zhou et al., 2020).

Atualmente, não há cura para a doença de Alzheimer. As prescrições disponíveis oferecem relativamente pequenos benefícios sintomáticos em alguns pacientes, mas não retardam a progressão da doença. Como alternativa, métodos baseados em terapia gênica vêm sendo estudados. A terapia gênica repara processos celulares disfuncionais modificando a expressão gênica ou corrigindo um gene anormal. Ao contrário dos produtos farmacêuticos tradicionais, a terapia genética tem potencial para tratar quase todas as doenças. Existem vários tipos de doenças caracterizadas por eventos intracelulares que são controlados por genes específicos durante a transcrição e a tradução de RNA. Alteração nestes processos podem levar à produção de proteínas anômalas capazes de induzir distúrbios fisiopatológicos, como, por exemplo, na produção de emaranhados de proteína amiloide, responsáveis pela perda de memória na doença de Alzheimer (Soni, 2020).

Dentre os métodos de terapia gênica, os que utilizam siRNAs (pequenos RNAs de interferência), moléculas sintéticas de fita dupla que têm como alvo o mRNA complementar, têm se mostrado promissores, uma vez que podem regular a expressão gênica através da montagem do complexo silenciador induzido por RNA (RISC) (Riscado; Baptista; Sousa, 2021). Uma vez que, o gene BACE1 foi proposto como um alvo terapêutico chave no tratamento da DA, Kao et al (2004) mostraram que a expressão endógena de BACE1 em neurônios poderia ser suprimida por siRNAs sintéticos, utilizando-se vetor plasmidial pSilencer.

Sabendo-se que o transcrito antisense do gene BACE1 (BACE1-AS) é regulado positivamente em amostras cerebrais de pacientes com DA, o que promove a estabilidade do transcrito BACE1 (sentido), Modarresi et al. (2011) examinaram a relação entre BACE1 e BACE1-AS na formação da proteína precursora do amiloide (APP), a partir da regulação negativa na clivagem dessa proteína. Utilizando terapia

gênica por meio de siRNA, os autores encontraram que o knockdown de qualquer um dos transcritos BACE1 ou BACE1-AS reduz a produção de A β e a deposição de placas, melhorando a função cognitiva em ratos.

Em 2014, GGGG testaram a entrega de siRNA para o gene BACE1 conjugado com opioide-peptídeo (opioide-BACE1-siRNA1) a células de neuroblastoma INR-32 estáveis. Uma vez que o constructo opioide-BACE1-siRNA1 tem a capacidade de se ligar aos receptores de opioides das células do neuroblastoma, o mesmo pôde ser internalizado, inibindo a produção de A β a partir da clivagem da proteína precursora do amiloide.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição relacionada à formação de placas senis no cérebro, compostas por depósitos de peptídeo β -amiloide (A β) e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. O uso de terapias gênicas, por meio de siRNAs, que visam especificamente o gene BACE1, tem demonstrado potencial para regular a expressão gênica e reduzir a produção de A β , melhorando a função cognitiva.

REFERÊNCIAS

- CARVALHO, Ana Catarina Pereira Quintas Guedes. **Doenças neurodegenerativas: uma visão gliocêntrica**. Tese (Mestrado Integrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Lisboa, p. 100. 2021.
- GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, p. 369-375, 2017.
- HARMAN Denham. A hypothesis on the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 786, p.152-68, 1996.
- KAO, Shih-Chu et al. BACE1 suppression by RNA interference in primary cortical neurons. **The Journal of biological chemistry**, v. 279, p.1942–1949, 2004.
- MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende; CARVALHO, Izabella Oliveira; ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, p. 30-38, 2020.
- MODARRESI Farzaneh et al. Knockdown of BACE1-AS Nonprotein-Coding Transcript Modulates Beta-Amyloid-Related Hippocampal Neurogenesis. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2011, 929042, 2011.
- RAMOS, Ana Paula Mansano C. **Geriatría: Manual de Rotinas do Ambulatório de Geriatría do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo**. Rio de Janeiro: Thieme Brasil. 2017.
- RISCADO, Micaela; BAPTISTA, Bruno; SOUSA, Fani. New RNA-Based Breakthroughs in Alzheimer's Disease Diagnosis and Therapeutics. **Pharmaceutics**, v. 13, 1397, 2021.
- SCHILLING, Lucas Porcello et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, p. 21–35, 2022.
- SONI, Dhruvkumar M. Strategies and Approaches for siRNA Delivery. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 10, p.239–250, 2020.
- ZHOU, Yutong et al. Blood-brain barrier–penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy. **Science Advances**, v. 6, eabc7031, 2020.