

## AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA EM TERAPIA GÊNICA EM CÉLULAS NEUROTRANSMISSORES

### EVALUATION OF THE EFFICACY OF GENE THERAPY IN NEUROTRANSMITTER CELLS

<sup>1</sup>PINTO, Monique Belchor, <sup>2</sup>GATTI, Luciano Lobo; <sup>3</sup>SILVA, Douglas Fernandes

<sup>1 a 3</sup> Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

#### RESUMO

As doenças neurológicas, como Parkinson, Alzheimer e epilepsia, representam um dos maiores desafios da medicina atual devido à sua complexidade e impacto funcional. Nesse cenário, a terapia gênica surge como uma estratégia inovadora ao permitir a modulação ou correção de genes relacionados à neurotransmissão, oferecendo novas perspectivas para o tratamento de disfunções do sistema nervoso central. Trata-se de uma revisão narrativa de caráter exploratório e qualitativo, realizada em bases de dados acadêmicas e institucionais, incluindo SciELO, PubMed, LILACS e documentos do Conselho Federal de Biomedicina. A análise da literatura evidenciou que a terapia gênica aplicada a células neurotransmissoras apresenta resultados promissores no tratamento de doenças neurológicas, como Parkinson, Alzheimer e epilepsia, promovendo melhora funcional e aumento da qualidade de vida dos pacientes. Vetores virais, em especial os vírus adenoassociados (AAVs), mostraram elevada eficiência e segurança, embora persistam desafios relacionados à resposta imunológica, especificidade da transdução celular e limitações no tamanho do material genético transportado. A terapia gênica mostra-se eficaz e promissora no tratamento de doenças neurológicas, promovendo melhora funcional e qualidade de vida dos pacientes, apesar dos avanços, ainda existem desafios, como segurança, especificidade dos vetores e respostas imunológicas, contudo a biomedicina tem o papel essencial no desenvolvimento dessas terapias, desde a pesquisa até a aplicação clínica.

**Palavras-chave:** terapia genética; células neurotransmissoras; sistema nervoso central; evolução de doenças neurológicas.

#### ABSTRACT

Neurological diseases such as Parkinson's, Alzheimer's, and epilepsy represent one of the greatest challenges in modern medicine due to their complexity and functional impact. In this scenario, gene therapy emerges as an innovative strategy by allowing the modulation or correction of genes related to neurotransmission, offering new perspectives for the treatment of central nervous system dysfunctions. This is an exploratory and qualitative narrative review conducted in academic and institutional databases, including SciELO, PubMed, LILACS, and documents from the Federal Council of Biomedicine. The literature review showed that gene therapy applied to neurotransmitter cells presents promising results in the treatment of neurological diseases such as Parkinson's, Alzheimer's, and epilepsy, promoting functional improvement and increasing the quality of life of patients. Viral vectors, especially adeno-associated viruses (AAVs), have shown high efficacy and safety, although challenges remain related to the immune response, specificity of cellular transduction, and limitations on the size of the transported genetic material. Gene therapy has proven effective and promising in the treatment of neurological diseases, promoting functional improvement and quality of life for patients. Despite advances, challenges remain, such as safety, vector specificity, and immunological responses. However, biomedicine plays an essential role in the development of these therapies, from research to clinical application.

**Keywords:** gene therapy; neurotransmitter cells; central nervous system; evolution of neurological diseases.

## INTRODUÇÃO

A terapia gênica é uma abordagem promissora no tratamento de diversas condições neurodegenerativas e distúrbios neurológicos, sendo especialmente relevante no contexto de doenças relacionadas a células neurotransmissoras (Parambi *et al.*, 2022). Essas células desempenham um papel essencial na transmissão de sinais no sistema nervoso, regulando funções motoras, sensoriais e cognitivas. Disfunções nos mecanismos de neurotransmissão estão associadas a doenças como Parkinson, Alzheimer, epilepsia e transtornos psiquiátricos, tornando-se alvos importantes para a pesquisa em terapia gênica (Simonato *et al.*, 2013).

A terapia gênica em células neurotransmissoras busca corrigir ou modular a expressão de genes envolvidos na síntese, liberação ou recaptação de neurotransmissores, bem como a função de seus receptores (Chu *et al.*, 2024). Abordagens baseadas em vetores virais, como os adenovírus e vírus adenoassociados (AAVs), têm sido amplamente empregadas devido à sua eficiência em transferir material genético para células-alvo (Syyk *et al.*, 2024).

A terapia gênica mediada por vírus adenoassociados (AAV) tem se destacado como uma abordagem eficaz para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC). Os AAVs são vírus de fita simples capazes de empacotar até 4,7 kb de DNA. Uma característica importante desses vetores é que eles não estão associados ao desenvolvimento de doenças em humanos e são amplamente considerados não patogênicos. Até o momento, duas terapias gênicas baseadas em AAV já receberam aprovação regulatória devido à sua eficácia e segurança (Ng *et al.*, 2023).

Entre as estratégias mais promissoras e investigadas no contexto de doenças neurodegenerativas, destacam-se:

1. Aumentar a expressão de genes relacionados à síntese de neurotransmissores – como o gene da tirosina hidroxilase, essencial na produção de dopamina. Essa abordagem tem sido amplamente estudada para o tratamento da doença de Parkinson, visando restaurar os níveis de dopamina no sistema nervoso (Rausch *et al.*, 2022).
2. Silenciamento de genes patogênicos – utilizando pequeno RNA de interferência (siRNA) para inibir a expressão de genes responsáveis pela produção de proteínas neurotóxicas. Essa técnica demonstra potencial no

tratamento de patologias relacionadas à acumulação de proteínas anômalas, como no caso da doença de Huntington (Amiri *et al.*, 2021)

3. Modulação de vias inflamatórias – por meio da inserção de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias, com o objetivo de reduzir a neuroinflamação crônica associada a doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica. (Toader *et al.*, 2024)

Essas abordagens representam avanços significativos no uso da terapia gênica para mitigar os efeitos dessas condições debilitantes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado avanços significativos na eficácia dessas abordagens, com redução de sintomas e melhora na qualidade de vida dos pacientes. (Lewitt *et al.*, 2011)

Neste contexto, este trabalho buscou realizar uma revisão integrativa da literatura científica para avaliar a eficácia da terapia gênica em células neurotransmissoras, com ênfase nas abordagens utilizadas, vetores empregados, resultados pré-clínicos e clínicos, bem como os desafios e perspectivas futuras dessa estratégia terapêutica, destacando sua relevância para o avanço da biomedicina no tratamento de distúrbios neurológicos.

## METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de uma revisão narrativa da literatura, na qual foram escolhidos cuidadosamente e estudados após uma pesquisa abrangente realizada em várias bases de dados eletrônicos, incluindo PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina), Lilacs (literatura latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online).

A pesquisa nos bancos de dados foi realizada entre janeiro a junho de 2025 com o tema central: “Avaliação da eficácia da Terapia Genética em células neurotransmissores” Os termos-chave utilizados para a busca incluíram: “terapia genética”, “células neurotransmissoras”, “sistema nervoso central”, “evolução de doenças neurológicas”. As palavras-chave mencionadas foram combinadas com termos relevantes, tais como aplicação clínica, diagnóstico, tratamento de doenças genéticas e genômicas, a fim de compreender a eficácia da terapia genética e seus avanços diante de doenças neurológicas e entender o funcionamento do sistema nervoso central. Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados artigos

selecionados de revistas de acordo com o tema citado anteriormente, publicados em inglês e português.

## **DESENVOLVIMENTO**

A terapia gênica tem se consolidado como uma abordagem inovadora no tratamento de doenças neurológicas, especialmente aquelas associadas a mutações de perda de função. A substituição genética, que consiste na identificação e correção de sequências defeituosas de DNA, apresenta potencial terapêutico significativo no manejo de distúrbios cerebrais. No entanto, apesar dos avanços tecnológicos, a aplicação clínica dessa estratégia ainda enfrenta desafios relacionados à segurança, eficácia e viabilidade de sua implementação.

Diante desse cenário, justifica-se a necessidade de aprofundar os estudos sobre a terapia gênica no contexto das doenças neurodegenerativas, explorando seu impacto na restauração da função neuronal e na modificação do curso clínico dessas patologias. Além disso, considerando que muitas doenças neurológicas possuem bases genéticas ainda não completamente elucidadas, torna-se essencial investigar a aplicabilidade dessa tecnologia em condições monogênicas e em distúrbios de etiologia multifatorial (CHEN *et al.*, 2024)

## **INTRODUÇÃO À TERAPIA GÊNICA E SUA APLICAÇÃO EM CÉLULAS NEUROTRANSMISSORAS**

A terapia gênica consiste na aplicação terapêutica de material genético com o objetivo de tratar ou prevenir doenças. O material genético empregado pode ser baseado em DNA ou RNA, dependendo da estratégia terapêutica.

Entre as principais abordagens de edição gênica, destaca-se o sistema CRISPR-Cas9, que permite a correção, inserção ou deleção de segmentos específicos de DNA, visando restaurar a função genética normal. Essas estratégias são fundamentais para o restabelecimento da função celular e para o tratamento de doenças de base genética, como as desordens neurodegenerativas (Porcari *et al.*, 2025)

A literatura científica aponta a terapia gênica como uma das intervenções mais promissoras para o tratamento de doenças neurodegenerativas, trazendo benefícios terapêuticos, preventivos e diagnósticos. No entanto, a aplicação dessa técnica ao sistema nervoso central (SNC) ainda representa um grande desafio tecnológico. A complexidade da degeneração neural e as barreiras inerentes ao

direcionamento específico do tratamento tornam essa abordagem um campo de pesquisa que requer contínuos avanços científicos e tecnológicos (BELEM *et al.*, 2021).

### **DOENÇAS NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES EM CÉLULAS NEUROTRANSMISSORAS**

O potencial da terapia gênica direcionada torna a Doença de Parkinson uma condição promissora para essa abordagem terapêutica, uma vez que a patologia envolve a degeneração seletiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra. Apesar das incertezas quanto à etiologia exata da perda neuronal dopaminérgica, diversas estratégias terapêuticas vêm sendo avaliadas. Essas estratégias incluem a introdução de genes que codificam enzimas envolvidas na síntese de dopamina, com o objetivo de restaurar a produção endógena do neurotransmissor, promover neuroproteção e atuar na neuromodulação.

De forma semelhante a outras doenças neurodegenerativas, a Doença de Alzheimer está relacionada a alterações em proteínas e em processos neuronais importantes. Nesse contexto, Toader *et al.* (2024) destacam que essa doença está fortemente associada à formação e ao acúmulo do peptídeo beta-amiloide ( $A\beta$ ), um fragmento resultante da clivagem anormal da proteína precursora do amiloide (APP) pelas enzimas  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretases.

A terapia gênica também tem demonstrado resultados promissores no tratamento da epilepsia refratária, uma condição neurológica que não responde adequadamente às terapias farmacológicas convencionais. Abordagens inovadoras envolvem a introdução de genes que aumentam a atividade inibitória ou modulam canais iônicos específicos, reduzindo a excitabilidade neuronal patológica. A entrega do gene que codifica um neuropeptídeo modulador endógeno da atividade neuronal em áreas cerebrais específicas tem mostrado eficácia na redução da frequência e gravidade das crises epiléticas (NETO *et al.*, 2024)

### **VETORES UTILIZADOS NA TERAPIA GÊNICA**

A terapia gênica utilizando vetores tem demonstrado notável eficácia nos últimos anos, especialmente no contexto de doenças do sistema nervoso central (SNC). Dentre os vetores virais, os vírus adenoassociados recombinantes (AAVs)

destacam-se como uma estratégia promissora, devido ao seu perfil de segurança, à expressão gênica estável e ao alto tropismo por neurônios.

Os adenovírus, em particular, são considerados vetores altamente eficazes no SNC devido à sua capacidade de traduzir células quiescentes com alta eficiência. No entanto, uma de suas limitações é a dificuldade em introduzir genes em neurônios pós-mitóticos, o que restringe sua aplicabilidade em alguns contextos clínicos (Parambi *et al.*, 2022)

Entretanto, os vetores não virais oferecem alternativas promissoras, utilizando mecanismos endógenos celulares para transportar DNA até o núcleo. A transferência gênica pode ser realizada por meio da injeção intracerebral de DNA nu ou DNA plasmidial, sendo que lipossomos podem encapsular esse material genético e facilitar sua entrada em células humanas. Essa estratégia não viral tem se mostrado vantajosa pela baixa imunogenicidade e maior segurança biológica.

Quanto à segurança, eficiência e aplicabilidade clínica, os vetores AAVs demonstram um excelente perfil para terapia gênica em distúrbios neurodegenerativos, apresentando expressão gênica sustentada em neurônios e segurança relativa em ensaios clínicos. Estudos indicam que a administração intracerebral de AAVs tem produzido efeitos terapêuticos relevantes na demência associada à Doença de Alzheimer. Já os adenovírus, embora também apresentem um bom perfil de segurança, ainda carecem de estudos específicos em doenças neurodegenerativas, mas mostram poucos efeitos adversos significativos (CHEN *et al.*, 2020).

## **ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM CÉLULAS NEUROTRANSMISSORAS**

O silenciamento genético representa uma abordagem terapêutica promissora, pois visa reduzir a expressão de genes que codificam proteínas com função anormal ou neurotóxicas. Essa técnica é particularmente útil em contextos neuropatológicos associados a mutações sem sentido ou repetições gênicas anômalas. O processo de silenciamento pode ser mediado por pequenas moléculas de RNA interferente (siRNA), que atuam *in vitro* por meio da clivagem de RNA mensageiro específico pela endonuclease, inibindo assim a tradução da proteína-alvo. Estudos demonstram que o silenciamento genético pode reduzir a expressão do gene alvo em mais de 40% das células tratadas (Pena *et al.*, 2020).

A integração dessa abordagem com a tecnologia CRISPR-Cas9 ampliou significativamente o potencial terapêutico da edição genômica, permitindo modificações específicas em sequências de DNA com elevada precisão e reduzido risco de efeitos adversos. Essa fusão de técnicas oferece novas perspectivas para o tratamento de doenças genéticas hereditárias, diversos tipos de câncer e patologias anteriormente consideradas intratáveis ( SŸYK *et al.*, 2024)

Além disso, evidências recentes sugerem que a tecnologia CRISPR-Cas9 possui a capacidade de interromper seletivamente alelos mutantes, como o gene APP, relacionado à Doença de Alzheimer. A utilização de RNA guia específico para APP, juntamente com a enzima Cas9, introduzida por meio de vetores adenoassociados, promoveu a formação de mutações indel - ocorrem quando há adição ou perda de uma ou mais bases consecutivas no DNA - no local alvo. Essa técnica foi aplicada com sucesso em neurônios primários isolados de embriões de camundongos, segundo estudos clínicos mencionados na literatura (BELEM *et al.*, 2021)

## RESULTADOS EM ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

Estudos recentes no campo das doenças neurodegenerativas destacam avanços significativos na aplicação de terapias gênicas. A empresa uniQure obteve aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o AMT-130, a primeira terapia genética baseada em miRNA veiculado por vírus adenoassociado (miRNA-AAV). Em um ensaio clínico inicial, dois pacientes foram tratados com essa abordagem. O AMT-130 utiliza um microRNA projetado para atingir tanto o alelo selvagem quanto o mutante do gene *Huntingtin*, visando o tratamento da Doença de Huntington. A administração do vetor foi realizada por meio de procedimento neurocirúrgico direto, com foco na avaliação da segurança e eficácia terapêutica da intervenção. O uso de vetores virais, nesse contexto, tem se mostrado um dos métodos mais seguros e eficazes para a entrega gênica em tecidos neurais (MARTIER *et al.*, 2020)

Em adição, outro avanço relevante foi obtido com o uso da terapia gênica *atidarsagene autotemcel* (arsa-cel), uma abordagem baseada em células-tronco hematopoiéticas autólogas (HSC), modificadas ex vivo com vetor lentiviral para o tratamento da leucodistrofia metacromática (MLD), especialmente na forma infantil

tardia pré-sintomática. Essa terapia mostrou benefícios consideráveis em pacientes que ainda apresentavam capacidade ambulatorial independente e sem evidência de comprometimento cognitivo no momento do tratamento. As células-tronco CD34+ foram traduzidas com um vetor lentiviral contendo o cDNA humano da arilsulfatase A (ARSA) e, posteriormente, administradas por via intravenosa, demonstrando resultados promissores na prevenção da progressão da MLD (PORCARI *et al.*, 2025)

### **CONTRIBUIÇÕES DA BIOMEDICINA NA TERAPIA GÊNICA**

A eficácia da terapia gênica depende de diversos fatores, como a especificidade do vetor, a estabilidade da expressão gênica, a ausência de resposta imunológica adversa e a integração genômica segura. Além disso, o tempo de expressão e o controle da dose gênica são essenciais para evitar efeitos colaterais indesejáveis, como neurotoxicidade ou supere pressão de neurotransmissores (LENTZ *et al.*, 2012)

O biomédico tem papel essencial na terapia gênica, atuando desde a pesquisa até a aplicação clínica, em áreas como biologia molecular, farmacogenômica, neurociência e terapia celular. O Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) atualizou suas normativas para acompanhar os avanços da profissão. A Resolução nº 341/2021 revisou e consolidou as áreas de atuação, exigindo formação específica, registro e atualização contínua. Em novembro de 2021, uma versão reorganizada dessa resolução foi publicada para facilitar a interpretação. Já a Normativa nº 001/2022 regulamentou o trabalho do biomédico geneticista no aconselhamento genético. Essas mudanças reforçam a valorização da profissão e a prática segura e ética do biomédico.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A terapia gênica em células neurotransmissoras surge como uma alternativa promissora para doenças neurológicas de difícil tratamento, como Alzheimer, Parkinson e epilepsia. O uso de ferramentas como vetores virais e a tecnologia CRISPR-Cas9 permite modular a expressão gênica e até reverter processos patológicos, trazendo benefícios na restauração da função neuronal e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos resultados positivos em estudos pré-clínicos e clínicos, ainda existem limitações importantes, como riscos de resposta



imunológica, duração da expressão gênica e necessidade de maior especificidade nos vetores. Dentro desse contexto, a biomedicina tem papel essencial, pois o biomédico contribui tanto na pesquisa básica quanto na aplicação clínica, garantindo avanços seguros e eficazes nessa área em expansão.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos, pela oportunidade de aprendizado.

### REFERÊNCIAS

- AMIRI, Atefeh *et al.* siRNA Therapeutics: Future Promise for Neurodegenerative Diseases. **Current Neuropharmacology**, v. 19, n. 11, p. 1896–1911, 2 abr. 2021.
- CHEN, Wei; HU, Yang; JU, Dianwen. Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B Chinese Academy of Medical Sciences**, , 1 ago. 2020.
- CHU, Wing Sum *et al.* Gene therapy for neurotransmitter-related disorders. **Journal of Inherited Metabolic Disease John Wiley and Sons Inc**, , 1 jan. 2024.
- Conselho federal de Biomedicina-cfbm. . 31 jan. 2022.
- Conselho federal de Biomedicina-cfbm. . 1 nov. 2021.
- KEVIN S. CHEN A, b,c ,. Emily J. Koubek a,b ,. Stacey A. Sakowski a,b ,. Eva L. Feldman. Stem cell therapeutics and gene therapy for neurologic disorders. **Elsevier Inc**, 2024.
- LENTZ, Thomas B.; GRAY, Steven J.; SAMULSKI, R. Jude. Viral vectors for gene delivery to the central nervous system. **Neurobiology of Disease**, nov. 2012.
- LEWITT, Peter A. *et al.* Articles AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. **Neurology**, p. 309, 2011.
- MARTIER, Raygene; KONSTANTINOVA, Pavlina. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: Slowing Down the Ticking Clock. **Frontiers in Neuroscience Frontiers Media S.A.**, , 18 set. 2020.
- MAYRA Gyovana Leite Belem; KÁTIA Paula Felipin. Eficácia da terapia gênica no tratamento de doenças neurodegenerativas por meio de modelos experimentais. **Saúde Científica**. 2021

NG, Joanne *et al.* Gene Therapy for Dopamine Dyshomeostasis: From Parkinson's to Primary Neurotransmitter Diseases. **Movement Disorders John Wiley and Sons Inc.**, , 1 jun. 2023.

OTTILO CAVASSANI NETO, Rosiclerk *et al.* Avanços na Terapia Gênica para Doenças Neurológicas: Promessas e Desafios. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 9, p. 381–399, 2 set. 2024.

PARAMBI, Della Grace Thomas *et al.* Gene Therapy Approach with an Emphasis on Growth Factors: Theoretical and Clinical Outcomes in Neurodegenerative Diseases. **Molecular Neurobiology Springer**, , 1 jan. 2022.

PENA, Stefanie A. *et al.* Gene therapy for neurological disorders: challenges and recent advancements. **Journal of Drug Targeting Taylor and Francis Ltd.**, , 7 fev. 2020.

PORCARI, Giulia Stefania *et al.* Current Advances and Challenges in Gene Therapies for Neurologic Disorders: A Review for the Clinician. **Neurology: Genetics Lippincott Williams and Wilkins**, , 13 jan. 2025.

RAUSCH, Wolf Dieter; WANG, Feixue; RADAD, Khaled. From the tyrosine hydroxylase hypothesis of Parkinson's disease to modern strategies: a short historical overview. **Journal of Neural Transmission Springer**, , 1 jun. 2022.

SIMONATO, Michele *et al.* Progress in gene therapy for neurological disorders. **Nature Reviews Neurology Nature Publishing Group**, , 2013.

TOADER, Corneliu *et al.* Decoding Neurodegeneration: A Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Advances in Alzheimer's, Parkinson's, and ALS. **International Journal of Molecular Sciences Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, , 1 dez. 2024.

ZANETA SŸYK; NATÁLIA STACHOWIAK Ÿ; MACIEJ MALECKI 1, 2. Recombinant Adeno-Associated Virus Vectors for Gene Therapy of the Central Nervous System: Delivery Routes and Clinical Aspects. **MDPI**, 2024.

ZENG, Chih Wei; ZHANG, Chun Li. Neuronal regeneration after injury: a new perspective on gene therapy. **Frontiers in Neuroscience Frontiers Media S.A.**, , 2023.