

Universidade Unigranrio Afya

Curso de Biomedicina

JESSICA RODRIGUES DE LIMA

**DOENÇAS PRIÔNICAS RARAS: UMA REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA,
DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade Unigranrio Afya
Curso de Biomedicina

JESSICA RODRIGUES DE LIMA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade do
Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Leticia Maria da Silva
Antonio

RIO DE JANEIRO

2025

JESSICA RODRIGUES DE LIMA

**DOENÇAS PRIÔNICAS RARAS: UMA REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA,
DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade
do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para
a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.


Orientadora::Leticia Maria da Silva
Antonio

Aprovada em:


BANCA EXAMINADORA

Leticia Maria da Silva Antonio

M.Sc Leticia Maria da Silva Antonio (Orientadora)

 Documento assinado digitalmente
HANNAH PAOLA MOTA ARAUJO
Data: 04/12/2025 20:09:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

M.Sc Hannah Paola Mota Araujo (Examinadora Externa)

 Documento assinado digitalmente
DANIEL NUNES LOPES
Data: 03/12/2025 15:45:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

M.Sc. Daniel Nunes Lopes (Examinador interno)

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que sempre foram abrigo e impulso. Obrigada por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidava, por me sustentarem nos dias difíceis e por celebrarem cada pequeno passo como se fosse um grande feito. O amor e a confiança de vocês foram o solo seguro onde pude criar raízes e, finalmente, florescer.

Aos meus avós, deixo uma gratidão que não cabe em palavras. Foram eles que me ensinaram sobre gentileza, força e esperança valores que carrego comigo em cada página escrita, em cada madrugada de estudo e em cada desafio enfrentado. O carinho e a sabedoria deles ecoaram silenciosamente em todo este caminho, guiando-me com ternura e firmeza.

À minha avó, deixo a gratidão mais delicada e eterna. Seu sonho era me ver formada, e cada página deste trabalho foi escrita com a força do seu carinho, que permanece vivo em mim. Mesmo que seus olhos não estejam aqui para testemunhar este momento, sei que sua presença me acompanha em cada vitória, guiando-me com a doçura, o orgulho e a luz que sempre me ofereceu. Este diploma também é seu.

Agradeço ainda à espiritualidade, pela proteção nos dias difíceis, pelas respostas silenciosas, pela intuição que me guiou quando a razão já não bastava e pela sensação constante de que eu nunca estive sozinha. Foi essa força sutil e profunda que me sustentou quando o cansaço chegou e que iluminou meu caminho quando faltou clareza.

Aos professores e orientadores que cruzaram a minha jornada, obrigada por cada ensinamento, cada gesto de paciência e cada olhar que me fez acreditar que eu poderia ir além. Sou fruto também das vozes que me ensinaram a pensar, questionar e construir.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, de forma discreta ou intensa, deixaram um traço de luz no meu percurso seja em palavras de incentivo, em gestos de cuidado ou simplesmente na presença silenciosa ao meu lado. Cada detalhe se somou e tornou possível a realização deste trabalho.

A todos vocês, o meu mais profundo e sincero obrigado.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.	8
2. METODOLOGIA	10
3. RESULTADOS	11
4. DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO	19
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

DOENÇAS PRIÔNICAS RARAS: UMA REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Jessica Rodrigues de Lima

Leticia Maria da Silva Antonio²

RESUMO

Os príons são proteínas infecciosas capazes de causar danos irreversíveis no sistema nervoso central levando à neurodegeneração do cérebro que caracteriza a alteração espongiforme presente na maioria das patologias causadas por príons. Apesar dos avanços científicos, o diagnóstico das doenças priônicas ainda representa um grande desafio, sendo necessário o uso de métodos como exames de neuroimagem, biomarcadores específicos e análise molecular da proteína priônica (PrP). Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica visando analisar a fisiopatologia, os alvos terapêuticos e as abordagens farmacológicas relacionadas às encefalopatias espongiformes, visando a compreensão dos mecanismos envolvidos e das estratégias diagnósticas e terapêuticas disponíveis, através de revisão da literatura visando possíveis terapias genéticas, imunoterapias, e avanços científicos acerca da melhor compreensão da estrutura-função das proteínas priônicas uma vez que não há terapias curativas estabelecidas. Os avanços científicos sobre uma possível cura ou tratamento seria uma grande conquista no campo de doenças neurodegenerativas, uma vez que são invariavelmente fatais.

Palavras-chave: Doenças priônicas, Fisiopatologia, Diagnóstico, Terapias experimentais, Neurodegeneração, biomarcadores.

Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Docente do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

ABSTRACT

Prions are infectious proteins capable of causing irreversible damage to the central nervous system, leading to neurodegeneration of the brain, which characterizes the spongiform encephalopathy present in most prion-related pathologies. Despite scientific advances, the diagnosis of prion diseases still represents a major challenge, requiring the use of methods such as neuroimaging exams, specific biomarkers, and molecular analysis of the prion protein (PrP). This study is a literature review aimed at analyzing the pathophysiology, therapeutic targets, and pharmacological approaches related to spongiform encephalopathies, seeking to understand the mechanisms involved and the diagnostic and therapeutic strategies available, through a literature review focusing on possible gene therapies, immunotherapies, and scientific advances regarding a better understanding of the structure-function of prion proteins, since there are no established curative therapies. Scientific advances toward a possible cure or treatment would be a major achievement in the field of neurodegenerative diseases, since they are invariably fatal.

Keywords: Prions disease , pathophysiology , diagnosis , experimental therapies , neurodegeneration , biomarkers.

INTRODUÇÃO

O termo príon foi definido por Stanley Prusiner em 1982 derivado de "partícula infecciosa proteica". As doenças priônicas representam um grupo singular de enfermidades neurodegenerativas, raras e fatais, com incidência global de apenas 1 a 2 casos por milhão de habitantes. Elas são causadas pela má formação da proteína PrPC em PrPSC. Os príons não possuem material genético e são caracterizados por causar danos irreversíveis ao tecido cerebral, gerando uma aparência esponjosa devido à vacuolização do tecido cerebral (PEREIRA et al., 2019)

As proteínas priônicas normais estão presentes em várias células do organismo humano, incluindo as do sistema nervoso central; entretanto, sua função ainda é discutida, pois não há clareza quanto à sua atuação fisiológica nem sobre os fatores que levam a proteína normal a se tornar um príon patogênico. Os príons são agentes infecciosos capazes de induzir outras proteínas a se deformarem de maneira anormal. (AGAMANOLIS, 2021)

Apesar de o corpo possuir mecanismos de defesa contra proteínas mal dobradas, como o sistema autofágico, os príons escapam desse sistema devido à sua estrutura altamente estável, à capacidade de se replicarem por conversão e ao fato de não serem reconhecidos como agentes externos pelo sistema imunológico. Dessa forma, eles se acumulam no tecido cerebral, provocando degeneração progressiva e irreversível (PEREIRA et al., 2019)

As doenças priônicas podem ser caracterizadas como hereditárias, incluindo a Doença de Creutzfeldt-Jakob Esporádica (sCJD), a Insônia Fatal Esporádica (sFI), a Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e a Doença de Creutzfeldt-Jakob Variável (vCJD hereditária), e como adquiridas, incluindo a Doença de Creutzfeldt-Jakob Variante (vCJD), Kuru e a Iatrogênica CJD (iCJD). (AGAMANOLIS, 2021)

Entre 2005 e 2017, o município de São Paulo registrou 196 casos suspeitos de DCJ, dos quais 142 foram confirmados (possível, provável ou definitivo). Não há registros de casos de variante da DCJ (vDCJ) no Brasil até o momento (PREFEITURA DE SÃO PAULO, 2024).

Estudo realizado entre 2005 e 2010 identificou 132 óbitos por doenças priônicas no Brasil, representando uma fração muito pequena dos óbitos por doenças infecciosas e parasitárias no período (PEREIRA et al., 2015).

O prognóstico e o diagnóstico precoce podem retardar a progressão da doença e alertar para que não seja confundida com outras demências. É de suma importância realizar pesquisas acerca das doenças priônicas devido à sua rara incidência, pois apresentam um desafio à ciência contemporânea, já que não possuem cura até o momento, nem tratamento que tenha se mostrado totalmente eficaz em bloquear o dobramento do isômero mal formado da proteína priônica normal e que impeça a progressão da doença. (ALTUNA; RUIZ; ZELAYA; MENDIOROZ, 2022)

A problemática acerca das doenças priônicas se dá devido ao diagnóstico tardio e, em quase todos os casos, é fatal, pois trata-se de uma doença de progressão rápida e agressiva, cujo prognóstico e diagnóstico muitas vezes são confundidos com outras doenças neurodegenerativas, como demência, Parkinson, mal de Alzheimer, entre outras. (ZERR et al., 2025)

Estas são patologias ainda pouco conhecidas, mesmo entre profissionais de saúde, o que leva a sub-diagnósticos e diagnósticos errados. Apesar de raras, elas trazem implicações sérias para a segurança transfusional, procedimentos cirúrgicos e pesquisas em neurociência. (IRONSIDE et al., 2014)

A identificação dos condensados aberrantes formados por príons representa um avanço significativo na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nas doenças neurodegenerativas associadas a essa proteína. Esses agregados anômalos contribuem para o colapso da homeostase proteica neuronal e para o comprometimento das funções sinápticas, favorecendo a progressão da neurodegeneração. A elucidação desses processos oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras, capazes de interromper a formação desses condensados patológicos ou restaurar a conformação normal da proteína, abrindo caminho para estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes contra as encefalopatias espongiformes e outras doenças neurodegenerativas. (IMPERIAL COLLEGE LONDON, 2021)

O presente trabalho tem como objetivo geral analisar a fisiopatologia, os alvos terapêuticos e as abordagens farmacológicas relacionadas às encefalopatias espongiformes, com o intuito de compreender os mecanismos patogênicos envolvidos, bem como as estratégias diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis, por meio de uma revisão da literatura científica.

De forma mais específica, busca-se compreender os mecanismos fisiopatológicos presentes na Doença de Creutzfeldt-Jakob, identificando os principais alvos terapêuticos e biomarcadores empregados em seus diagnósticos. Além disso, pretende-se avaliar as terapias farmacológicas já utilizadas ou em desenvolvimento para o tratamento dessas enfermidades, contribuindo para o entendimento das possibilidades de intervenção e dos desafios ainda existentes no manejo clínico das doenças priônicas.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de natureza qualitativa, com o objetivo de compilar e analisar estudos científicos sobre os mecanismos patológicos dos príons e suas possíveis abordagens terapêuticas no contexto das doenças neurodegenerativas.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2000 e 2024, nos idiomas português e inglês. Foram empregados os seguintes descritores: *“príon”, “doenças priônicas”, “neurodegeneração”, “sistema nervoso central”, “terapias neuroprotetoras”, “proteína priônica”, “doença de Creutzfeldt-Jakob”, “biomarcadores” e “encefalopatia espongiforme transmissível”*.

Os artigos selecionados abordam aspectos neuropatológicos, moleculares e terapêuticos relacionados às doenças priônicas.

Critérios de exclusão: foram desconsiderados da revisão os artigos provenientes de veículos de divulgação não oficiais ou de baixa credibilidade científica, bem como estudos publicados em idiomas que não estavam contemplados nos critérios de inclusão deste trabalho

3. RESULTADOS

Para avaliar a eficácia de compostos experimentais no tratamento de doenças priônicas, foram realizados testes pré-clínicos utilizando o modelo murino Tg(Gfap-luc) inoculado com a cepa RML de príons.

Como controle positivo para garantir a potência da formulação de anle138b na ração e validar a metodologia de leitura de imagem em animais vivos, testou-se inicialmente a eficácia dessa substância em camundongos Tg(Gfap-luc) com genes Prnp do tipo selvagem.

O tratamento com anle138b resultou em aumento significativo da sobrevivência, que dobrou em relação ao grupo controle (346 ± 72 vs. 168 ± 14 dias pós-inoculação, $n = 7$ vs. 5 ; $P = 0,00027$, teste de log-rank) (Figura 1A–B).

Além disso, o tratamento suprimiu a astrogliose, retardando e em alguns casos prevenindo o aumento do sinal de bioluminescência observado nos animais controle. O pico de bioluminescência antes da morte foi cerca de 45% menor nos animais tratados ($P = 0,015$, teste de Kolmogorov–Smirnov).

Esses achados confirmam a eficácia do anle138b como agente antipriônico e reforçam a utilidade da bioluminescência como ferramenta não invasiva para monitorar a progressão da doença em modelos animais.

Figura 1

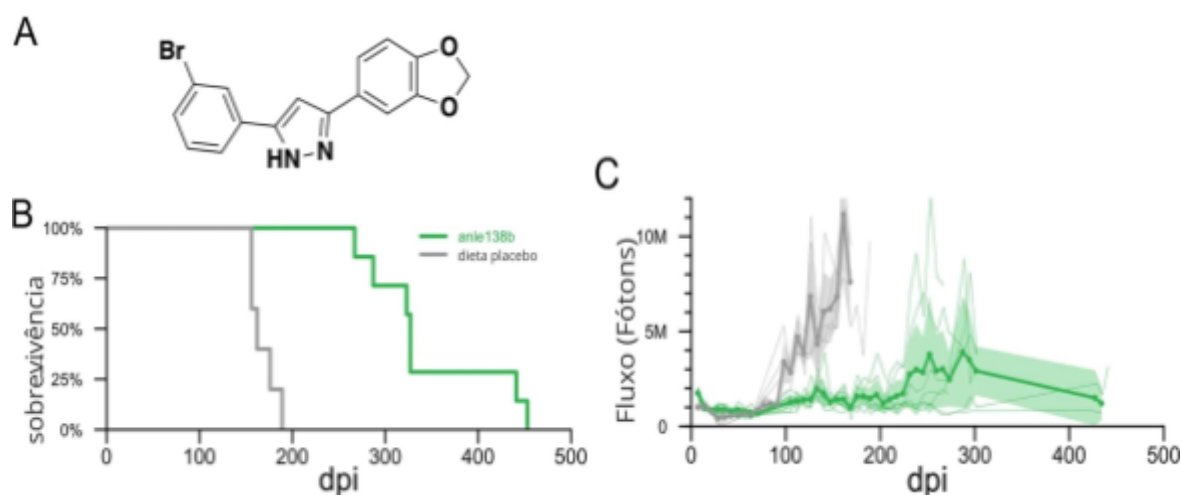


Figura 1 – Gráfico traduzido e adaptado de Silva et al. (2022), *Journal of Virology*, v. 96, e01672-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.01672-22>.

A pesquisa analisou os efeitos do composto anle138b em camundongos infectados com príons da cepa RML. Na figura, é mostrada primeiramente a estrutura molecular do anle138b. Em seguida, são comparadas as taxas de mortalidade entre os grupos experimentais, sendo cinco animais Tg(Gfap-luc) alimentados com dieta placebo e sete tratados com anle138b, todos portadores do gene *Prnp* em sua forma selvagem. As curvas de bioluminescência correspondem à progressão da doença em cada grupo, onde as linhas finas representam os valores individuais e as linhas mais espessas indicam a média semanal, com faixas sombreadas mostrando o intervalo de confiança de 95%. As coletas de imagem foram realizadas aproximadamente uma vez por semana até cerca de 300 dias após a infecção, e os dois camundongos tratados que sobreviveram por mais tempo foram novamente avaliados em duas sessões adicionais próximas ao término do experimento.

Após os resultados referentes ao anle138b, outro estudo analisou as características neuropatológicas e os mecanismos de morte celular em camundongos infectados por príons, com o objetivo de caracterizar os principais marcadores de degeneração neuronal.

Camundongos C57BL/6J foram inoculados com a cepa de prion murino da doença de scrapie e avaliados quanto a alterações morfológicas e comportamentais associadas à progressão da infecção. Os animais infectados desenvolveram postura curvada, perda de peso, déficits motores e tremores cerca de quatro meses após a inoculação, enquanto os controles permaneceram sem alterações comportamentais.

A confirmação da infecção foi realizada por Western blot, que demonstrou a presença de PrPSc resistente à proteinase K (PK) nos cérebros dos camundongos infectados, ausente nos controles (Figura 2A). A análise por histoblot evidenciou acúmulo de PrPSc em múltiplas regiões cerebrais, incluindo tálamo, hipocampo, córtex, cerebelo e mesencéfalo, confirmando a disseminação da proteína patológica (Figura 2B–C).

Além disso, observou-se aumento significativo na expressão de GFAP, marcador clássico de astrocitose, tanto por Western blot quanto por imunofluorescência, indicando ativação astrocitária generalizada no cérebro dos animais infectados (Figura 2D–F). A análise densitométrica revelou uma elevação de aproximadamente

2,75 vezes nos níveis de GFAP em comparação aos controles ($p = 0,003$). Paralelamente, verificou-se redução na expressão de neurofilamento-H, marcador de neurônios maduros, sugerindo perda neuronal progressiva e neurodegeneração associada à doença priônica.

Em conjunto, esses resultados confirmam a instalação bem-sucedida da doença priônica no modelo murino, caracterizada por acúmulo de PrPSc, astrocitose intensa e evidências de degeneração neuronal. Esses achados estabelecem uma base sólida para a investigação subsequente das vias moleculares de morte celular mediadas por receptores de morte (DRs).

Figura 2

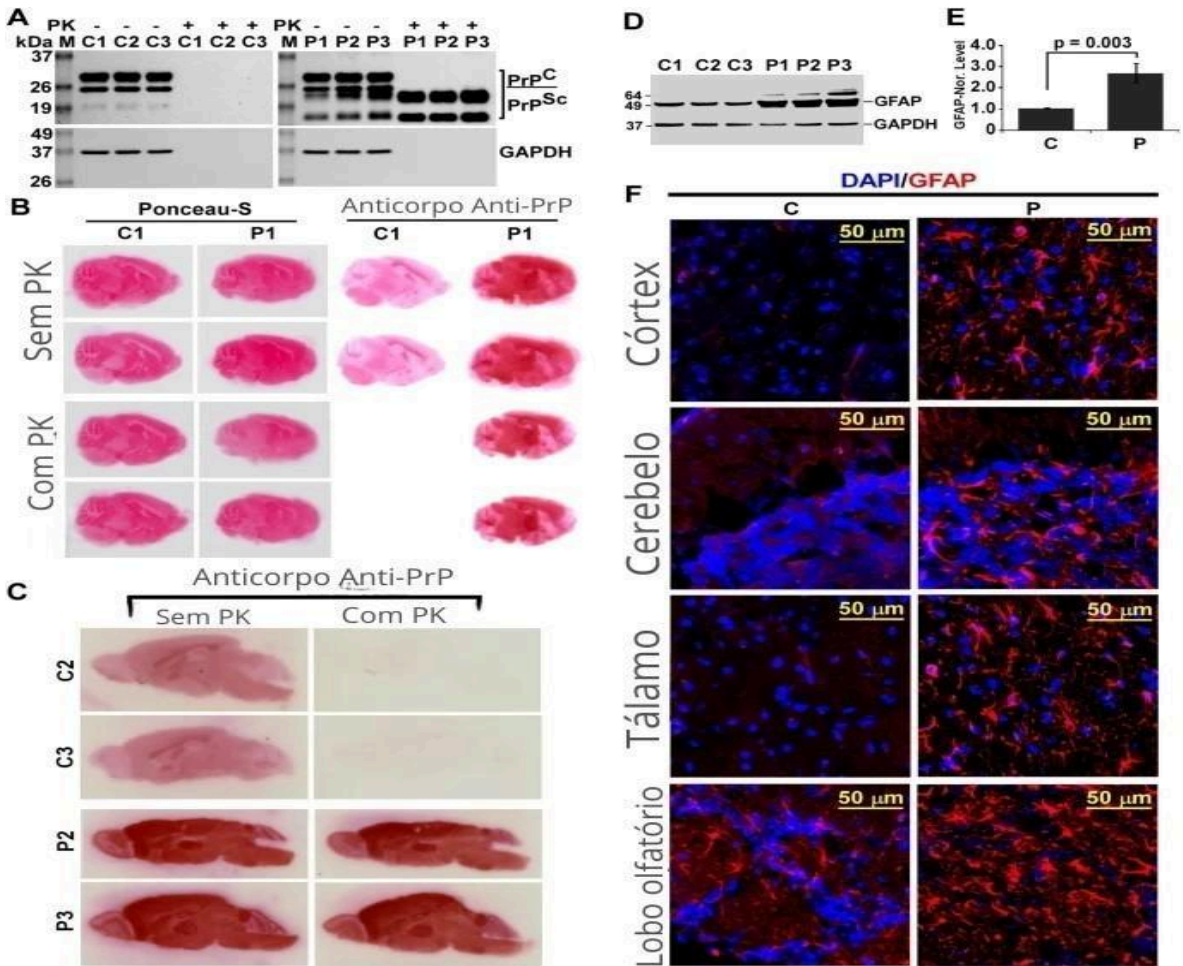


Figura 2 – Gráfico traduzido e adaptado a partir de: Giri R. K., et al. *Molecular signatures in prion disease: altered death receptor pathways in a mouse model*. Journal of Translational Medicine, 22(1):503, 2024. DOI: 10.1186/s12967-024-05121-x

Complementando os achados anteriores, o estudo de Collins et al. (2022), publicado na revista Medicina (MDPI), abordou de forma ampla os biomarcadores atualmente aceitos e emergentes para o diagnóstico das doenças priônicas humanas, com foco na Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) esporádica, genética e adquirida. Os autores realizaram uma revisão narrativa reunindo evidências sobre biomarcadores neurofisiológicos, de neuroimagem, genéticos e bioquímicos (particularmente os do líquido cefalorraquidiano e do sangue periférico), avaliando sua utilidade diagnóstica e suas limitações.

O estudo destaca que, nas últimas décadas, houve grande progresso na busca por métodos capazes de permitir um diagnóstico precoce e mais preciso dessas enfermidades. Entre os avanços mais significativos está a técnica de conversão induzida por tremor em tempo real (RT-QuIC), que detecta a proteína priônica anômala (PrP^{Sc}) no LCR. Essa técnica apresenta alta sensibilidade e especificidade e já foi incorporada aos critérios diagnósticos mais recentes para a DCJ esporádica, representando um marco no diagnóstico pré-morte das prionopatias. Entretanto, os autores ressaltam que o RT-QuIC ainda não está amplamente disponível em todos os centros, o que impulsiona a pesquisa por biomarcadores alternativos mais acessíveis.

No campo neurofisiológico, o Eletroencefalograma (EEG) é descrito como uma ferramenta importante, embora não específica. O achado mais característico na DCJ esporádica é a presença dos complexos de ondas agudas periódicas (COAPs), observados em 67–95% dos casos, com sensibilidade de 65% e especificidade de 90%. Esses complexos, generalizados ou lateralizados, apresentam frequência em torno de 1 Hz, podendo desaparecer durante o sono ou sob efeito de psicotrópicos. O estudo também menciona que parâmetros quantitativos do EEG, como a frequência de base principal e a razão de potência α/θ , têm se mostrado úteis no monitoramento da progressão clínica das prionopatias, além de auxiliar na identificação de estado de mal epilético não convulsivo, evento incomum, mas possível em casos de DCJ.

No âmbito da neuroimagem, a Ressonância Magnética (RM) desempenha papel importante no suporte diagnóstico. Achados típicos incluem hiperintensidades nas sequências T2 e FLAIR e restrição de difusão (DWI) em regiões corticais e nos

gânglios da base — especialmente no núcleo caudado, putâmen e tálamo —, formando o chamado “efeito de fita cortical”. Apesar de altamente sugestivos, esses sinais não são patognomônicos e podem ser observados em outras condições neurológicas, como encefalopatias metabólicas, encefalites autoimunes e demência multifocal progressiva.

O artigo também enfatiza a importância da análise genética do gene PRNP, principal marcador diagnóstico das formas hereditárias de doenças priônicas, que correspondem a cerca de 10–15% dos casos. As mutações no gene PRNP incluindo substituições pontuais, deleções e inserções são responsáveis por diferentes variantes clínicas, sendo a E200K a mais prevalente globalmente, associada à DCJ genética. A penetrância das mutações varia entre populações (60–90%), e os autores recomendam que, em regiões com maior incidência de casos familiares, o sequenciamento genético preliminar seja adaptado à prevalência local das variantes patogênicas.

Entre os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), o estudo dá destaque à proteína 14-3-3, em especial à isoforma gama, expressa em neurônios e liberada no LCR em decorrência de dano neuronal agudo. A detecção elevada dessa proteína é considerada um critério molecular diagnóstico da DCJ esporádica. O mecanismo exato do seu aumento ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se estar relacionado à lise neuronal e consequente liberação intracelular. O ensaio ELISA apresentou melhor desempenho diagnóstico do que o western blotting, e a associação da proteína 14-3-3 com outros marcadores, como tau total (t-tau) e a razão t-tau/p-tau, mostrou-se eficaz para aumentar a especificidade do diagnóstico.

Contudo, seu desempenho é reduzido em variantes genéticas da doença e na Insônia Fatal Esporádica, refletindo diferenças fisiopatológicas entre as formas de prionopatias.

Figura 3

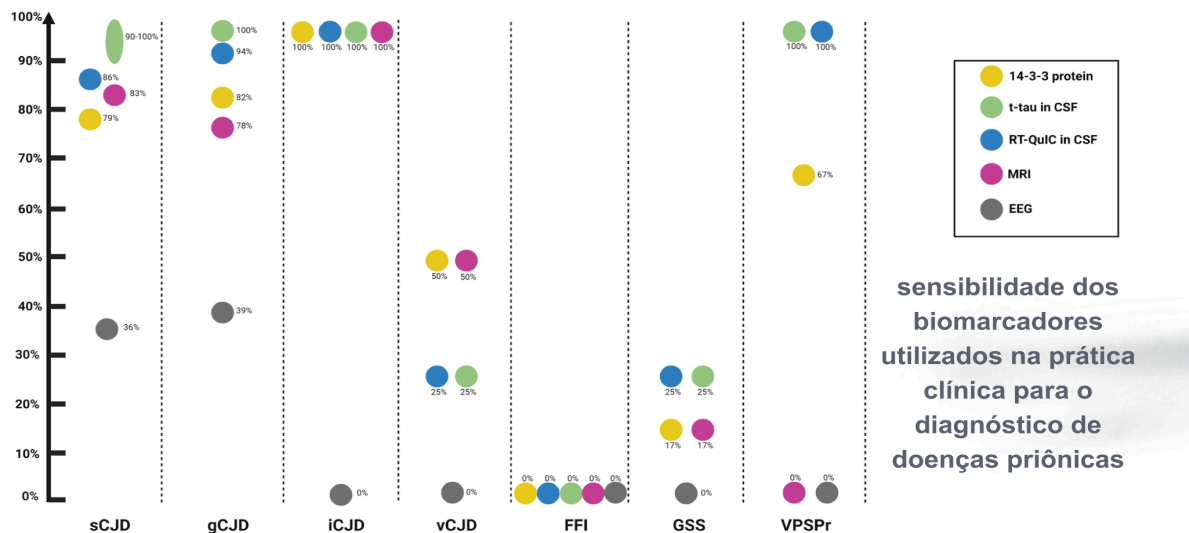


Figura 3: Adaptado de ALTUNA, M.; RUIZ, I.; ZELAYA, M. V.; MENDIOROZ, M. *Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review*. Medicina, v. 58, n. 4, p. 473, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/4/473>. Acesso em: 3 nov. 2025.

Biomarcadores utilizados na prática clínica e sua sensibilidade diagnóstica para doenças priônicas. DCJ esporádica: doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica; DCJ genética: doença de Creutzfeldt-Jakob genética; DCJ iatrogênica: doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogênica; DCJ variante: variante da doença de Creutzfeldt-Jakob; IFF: insônia familiar fatal; SGS: síndrome de Gerstmann-Sträuslaller-Scheinker; VPSPr: prionopatia com sensibilidade variável à protease; RM: ressonância magnética; EEG: eletroencefalograma.(ALTUNA; RUIZ; ZELAYA; MENDIOROZ, 2022)

6.Discussão

Os resultados reunidos nesta revisão evidenciam importantes avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, no desenvolvimento de terapias experimentais e na identificação de biomarcadores diagnósticos relacionados às doenças priônicas. Em conjunto, os estudos analisados reforçam que, embora essas enfermidades permaneçam sem tratamento curativo e apresentem alto grau de letalidade, há progressos significativos

tanto na caracterização molecular quanto na detecção precoce das alterações induzidas pelos príons.

No primeiro estudo avaliado, o uso do composto anle138b demonstrou efeitos promissores no retardamento da progressão da doença priônica em modelo murino Tg(Gfap-luc) inoculado com a cepa RML. O aumento expressivo da sobrevivência, acompanhado pela redução da astrogliose e da bioluminescência cerebral, evidencia a atividade antipriônica e neuroprotetora do composto. Esses resultados sugerem que o anle138b atua inibindo a agregação da proteína priônica anômala (PrPSc[>]), interferindo na propagação do agente infeccioso e reduzindo a toxicidade neuronal. Achados semelhantes têm sido relatados em outros modelos experimentais, nos quais o anle138b se mostrou capaz de impedir a conversão da PrPC em PrPSc[>], desacelerando a neurodegeneração associada. Assim, o composto se apresenta como uma potencial estratégia terapêutica, embora ainda restrita à fase pré-clínica e sem validação em humanos.

O segundo estudo complementa esses achados ao detalhar as alterações neuropatológicas e celulares induzidas pela infecção priônica em camundongos. A presença de PrPSc[>] resistente à proteinase K, detectada por Western blot e histoblot, confirma a instalação da infecção e sua ampla disseminação pelo sistema nervoso central, especialmente em regiões como tálamo, hipocampo e córtex cerebral. Paralelamente, observou-se aumento marcante da expressão de GFAP, marcador clássico de astrocitose, indicando ativação glial intensa e progressiva. Essa resposta astrocitária, embora inicialmente protetora, está fortemente associada à neuroinflamação e morte neuronal, como demonstrado pela redução dos níveis de neurofilamento-H, marcador de integridade neuronal.

Esses dados reforçam o papel central da astrogliose reativa e da degeneração neuronal na fisiopatologia das prionopatias, corroborando a hipótese de que a toxicidade mediada por PrPSc[>] envolve não apenas a perda neuronal direta, mas também uma disfunção crônica da homeostase glial. Dessa forma, o estudo fornece evidências experimentais que sustentam a importância de compreender as vias de morte celular e os receptores de morte (DRs) como possíveis alvos terapêuticos. Achados semelhantes também foram descritos por Ayers, Schutt e Soto (2021), que destacam a capacidade da PrPSc de propagar sua conformação patológica e desencadear neurodegeneração progressiva por mecanismos de espalhamento templado.

Complementando os achados experimentais, o estudo de Collins et al. (2022) amplia a discussão ao abordar os biomarcadores diagnósticos empregados na detecção e monitoramento das doenças priônicas humanas. O trabalho destaca o avanço representado pela técnica RT-QuIC, atualmente considerada o método mais sensível e específico para o diagnóstico pré-morte da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Essa metodologia permite identificar quantidades mínimas de PrPSc no líquido cefalorraquidiano, oferecendo uma ferramenta confiável para a confirmação diagnóstica e diferenciação entre subtipos de prionopatias. Apesar de seu alto desempenho, os autores ressaltam que a técnica ainda possui disponibilidade limitada, o que restringe seu uso em larga escala e reforça a necessidade de desenvolver métodos mais acessíveis, especialmente em contextos clínicos de baixa complexidade.

Outros biomarcadores, como a proteína 14-3-3 e a proteína tau total (t-tau), continuam desempenhando papel relevante, principalmente como marcadores indiretos de dano neuronal agudo. A combinação desses parâmetros com a razão t-tau/p-tau tem mostrado maior especificidade diagnóstica, embora o desempenho varie entre as diferentes formas de prionopatias. O artigo também evidencia a utilidade de métodos complementares, como o Eletroencefalograma (EEG) — que demonstra complexos de ondas agudas periódicas (COAPs) em grande parte dos casos de DCJ — e a Ressonância Magnética (RM), cujos achados típicos incluem hiperintensidades corticais e dos gânglios da base. Tais métodos, ainda que não específicos, são valiosos no contexto clínico, especialmente quando utilizados em associação com os testes moleculares.

Além dos avanços em neuroimagem e LCR, a análise genética do gene PRNP foi destacada como componente essencial na identificação das formas hereditárias das doenças priônicas, responsáveis por cerca de 10–15% dos casos humanos. As mutações E200K e D178N continuam sendo as mais frequentemente associadas à DCJ genética e à Insônia Familiar Fatal, respectivamente. A determinação dessas variantes genéticas contribui não apenas para o diagnóstico, mas também para a avaliação da penetrância e predisposição familiar, permitindo estratégias de aconselhamento genético em populações de risco.

A integração dos resultados experimentais e clínicos revela que as pesquisas em doenças priônicas vêm evoluindo em duas frentes complementares: o desenvolvimento de terapias antipriônicas, como o anle138b, que busca reduzir a propagação do agente infeccioso e proteger os neurônios, e o aperfeiçoamento dos biomarcadores diagnósticos, que permite identificar precocemente a infecção e monitorar sua progressão. Embora os modelos murinos forneçam uma base sólida para a compreensão da fisiopatologia e para a triagem de compostos terapêuticos, os desafios de tradução para a prática clínica permanecem consideráveis.

Dessa forma, os estudos revisados apontam para a importância de abordagens multimodais e integradas, combinando métodos moleculares, neurofisiológicos, genéticos e de imagem, tanto para diagnóstico quanto para monitoramento da resposta terapêutica. O futuro das pesquisas em prionopatias dependerá da capacidade de conciliar o desenvolvimento de tratamentos eficazes com estratégias diagnósticas de fácil acesso e alta precisão, possibilitando intervenções mais precoces e um melhor entendimento dos mecanismos que determinam a neurodegeneração nesses distúrbios raros e devastadores.

5. CONCLUSÃO

As doenças priônicas permanecem um grande desafio devido à sua fisiopatologia complexa e à ausência de terapias eficazes. Os estudos revisados demonstram avanços importantes tanto no campo experimental quanto diagnóstico. O composto anle138b mostrou potencial antipriônico, aumentando a sobrevida e reduzindo a astrogliose em modelos murinos, indicando perspectivas promissoras para futuras terapias.

No diagnóstico, técnicas como RT-QuIC, análise de proteína 14-3-3 e tau total no LCR, além de exames de EEG e ressonância magnética, têm aprimorado a detecção precoce das prionopatias. A avaliação genética do gene PRNP segue essencial para identificar formas hereditárias.

Em conjunto, os resultados reforçam que, embora existam avanços significativos, não há tratamento curativo. O progresso futuro depende da integração entre

Pesquisa básica e clínica, com foco na descoberta de novos biomarcadores e compostos terapêuticos eficazes.

No entanto, é imprescindível que haja mais pesquisas clínicas e investimentos em tecnologias que consigam passar pela barreira encefálica do cérebro. Assim, este estudo destaca que saber sobre como essas doenças funcionam, como diagnosticá-las e quais terapias experimentais existem é muito importante para criar novas formas de tratamento e melhorar o cuidado dos pacientes que sofrem com isso

6. REFERÊNCIAS

AYERS, J. I.; SCHUTT, C. R.; SOTO, C. Prion-like propagation of protein misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*, v. 141, p. 1–23, 2021.

GIRI, R. K.; et al. *Molecular signatures in prion disease: altered death receptor pathways in a mouse model*. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, p. 503, 2024. DOI: 10.1186/s12967-024-05121-x. Disponível em:

<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05121-x>. Acesso em: 04 nov. 2025.

VALLABH, S. M.; ZOU, D.; PITSTICK, R.; O'MOORE, J.; PETERS, J.; SILVIUS, D.; KRIZ, J.; JACKSON, W. S.; CARLSON, G. A.; MINIKEL, E. V.; CABIN, D. E. *Therapeutic trial of anle138b in mouse models of genetic prion disease*. *Journal of Virology*, v. 97, n. 2, e01672-22, 2023. DOI: 10.1128/jvi.01672-22. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01672-22>. Acesso em: 4 nov. 2025.

ALTUNA, M.; RUIZ, I.; ZELAYA, M. V.; MENDIOROZ, M. *Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review*. *Medicina*, v. 58, n. 4, p. 473, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/4/473>. Acesso em: 3 nov. 2025.

AGAMANOLIS, D. P. *Prion Diseases (Transmissible Spongiform Encephalopathies)*. In: *Infections of the Nervous System: An Illustrated Interactive Course for Medical Students and Residents*. Disponível em: <https://neuropathology-web.org/chapter5/chapter5ePrions.html>. Acesso em: 3 nov. 2025.

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS. Ironside, J. W.; Ritchie, D. L.; Peden, A. H.;

Head, M. W. Human prion diseases. In: Kovacs, G. G. (ed.). *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases: A Practical Guide*, pp. 176–194.
Cambridge:

Cambridge University Press, 2014. DOI: 10.1017/CBO9781107588660.010.
Disponível

em:

<https://www.cambridge.org/core/books/abs/neuropathology-of-neurodegenerative-diseases/human-prion-diseases/60CC7AED6786258022571E7EDC52D423>. Acesso em: 01 nov. 2025.

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS. Human prion diseases (pagina duplicada enviada). Disponível

em:

<https://www.cambridge.org/core/books/abs/neuropathology-of-neurodegenerative-diseases/human-prion-diseases/60CC7AED6786258022571E7EDC52D423>.

Acesso em: 01 nov. 2025.

COLBY, D. W.; PRUSINER, S. B. Prions: structure, function, evolution, and disease. PubMed (entrada nº 39572454). Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39572454/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

SILVA, L. R.; et al. Doenças priônicas: revisão e atualização diagnóstica. Cadernos de Saúde Coletiva. Disponível

em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/NkzHM9shZJDKnb6rzy873bB/?lang=pt>. Acesso em: 01 nov. 2025.

ZERR, I.; et al. Prion diseases: an update on clinical and diagnostic aspects. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. Disponível

em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/PnkX5CLPJVtPKtYxtRMZ4gw/?lang=en>. Acesso em: 01 nov. 2025.

GARDNER / PUBMED (DESENVOLVIMENTO DE TERAPÊUTICAS). Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096242/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

GROVEMAN, B. R.; et al. Rapid and highly sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob disease using cerebrospinal fluid. PubMed. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507270/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

KÜBLER, D.; et al. Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199098/>.

Acesso em: 01 nov. 2025.

IMPERIAL COLLEGE LONDON. Crucial step in formation of deadly brain diseases revealed. News release, Imperial College London, 2021. Disponível em:

<https://www.imperial.ac.uk/news/217234/crucial-step-formation-deadly-brain-diseases/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

GROVEMAN, B. R.; et al. A meta-analysis on RT-QuIC for the diagnosis of sporadic CJD. PubMed (meta-análise). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486717/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

HALEY, N. J.; et al. Clinical Use of Improved Diagnostic Testing for Detection of Prion Disease. PLoS Pathogens. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8146465/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

ZERR, I.; et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtype and analysis of neuropathological correlates of p-tau and A β 42. Acta Neuropathologica. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-017-1683-0>. Acesso em: 01 nov. 2025.

GREEN, A. J. E.; et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers in genetic prion diseases. Frontiers in Neurology. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9014756/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

YAMASHITA, M.; et al. β -synuclein in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for distinguishing human prion diseases from Alzheimer's and Parkinson's disease. Alzheimer's Research & Therapy, 2025. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-025-01688-9>. Acesso em: 01 nov. 2025.

PUBMED CSF biomarkers for prion diseases. PubMed (entrada nº 35176437). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35176437/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

(ZERR et al.). CSF Tau supplements 14-3-3 protein detection for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis while transitioning to next generation diagnostics. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422367/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

