Edição IV

Clínica Médica & Cirurgia

Capítulo 21

REDUÇÃO DA PROTEÍNA PRIÔNICA COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NAS DOENÇAS PRIÔNICAS

ARTUR MARTINI MACIEL[1]
NICOLAS VICTOR CAMARGO CHON[1]
RICARDO REBELO REICHER[1]

[1]Discente – Medicina da Universidade Santo Amaro.

Palavras-chave: *Doenças Priônicas; Creutzfeldt-Jakob; Epigenética.*

EDITORA PASTEUR

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas fatais caracterizadas pelo acúmulo de conformações patológicas da proteína priônica. A doença de Creutzfeldt-Jakob é a principal manifestação humana e apresenta progressão rápida. A redução da PrP^{c} tornou-se uma das estratégias modificadoras mais estudadas porque a disponibilidade da proteína é necessária para a propagação eficiente da doença experimental.

A evidência pré-clínica inicial demonstrou que RNAi e ASOs podem reduzir PrP e prolongar a sobrevida. Estudos posteriores mostraram, entretanto, que o efeito depende da distribuição pelo sistema nervoso central e do estágio em que o tratamento é iniciado. A literatura recente expandiu a possibilidade terapêutica para silenciamento epigenético, modulação de splicing e outras tecnologias de redução de PrP.

Esta revisão foi estruturada para responder não apenas se a redução de PrP funciona, mas também em quais condições ela apresenta maior potencial terapêutico.

Objetivo primário: sintetizar a evidência de que a redução de PrP/PRNP modifica a progressão de doenças priônicas.

Objetivos secundários: comparar plataformas; avaliar magnitude e distribuição do *target engagement*; comparar tratamento precoce e tardio; avaliar a relação entre turnover da PrP e tempo para efeito; e identificar implicações translacionais.

Desenho

Revisão estruturada da literatura com síntese narrativa e quantitativa exploratória. O relato foi alinhado aos princípios do PRISMA 2020, que recomenda descrição transparente das fontes, seleção, avaliação e síntese dos estudos (PAGE *et al*., 2021).

Fontes e busca

A estratégia foi construída para PubMed/MEDLINE, Scopus, *Cochrane Library*, Embase, *Web of Science*, LILACS e SciELO, além de registros clínicos e rastreamento de referências. Nesta versão, foram efetivamente disponibilizados e processados 456 registros do Scopus, 4 da Cochrane e 2 registros de busca clínica suplementar. Embase, *Web of Science* e LILACS não estavam acessíveis ao pesquisador e SciELO não foi exportado nesta etapa. Portanto, o manuscrito não apresenta números fictícios para essas fontes.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados estudos que avaliassem redução direta de PRNP/PrP por ASO, siRNA/RNAi, ribozimas, modulação de splicing, silenciamento epigenético ou estratégias relacionadas, em modelos celulares, animais ou humanos, desde que fornecessem informação terapêutica, farmacodinâmica ou mecanística relevante. Estudos exclusivamente diagnósticos ou sem relação direta com redução de PrP foram tratados como *background* ou excluídos.

Seleção e extração

Os registros exportados foram deduplicados por DOI/título. A triagem de títulos/resumos foi realizada como uma avaliação estruturada de apoio à seleção; não foi realizada por dois revisores independentes. Para os estudos relevantes foram extraídos modelo, intervenção, dose, via, timing, n, *target engagement*, sobrevida, biomarcadores, segurança e limitações.

Síntese estatística

Para sobrevida, HR com IC95% é a medida preferível. Quando média, desvio-padrão e n estavam disponíveis, diferenças e razões de médias foram calculadas apenas como síntese exploratória. Não foi calculado pooled HR a partir de médias de sobrevida. Uma meta-análise formal foi evitada devido à hetero-

geneidade de cepas, intervenções, vias, timings e disponibilidade desigual de estatísticas de sobrevivência.

BUSCA E DEDUPLICAÇÃO

Foram exportados 456 registros do Scopus e 4 da Cochrane, além de 2 registros de uma busca clínica suplementar, totalizando 462 registros brutos. Dois dos registros da busca clínica correspondiam ao mesmo DOI, resultando em 461 registros únicos após deduplicação por DOI/título. A triagem estruturada classificou 424 como prováveis exclusões, 11 como candidatos mecanísticos/background, 10 como prioridade para texto completo, 6 como revisões/*background*, 6 como já incluídos na matriz anterior e 4 como exclusões diretas.

Esses números descrevem o conjunto de exports efetivamente processado e não representam uma busca exaustiva de todas as bases planejadas. Embase, *Web of Science* e LILACS permaneceram inacessíveis; SciELO não foi exportado nesta rodada.

EVIDÊNCIA DE EFICÁCIA ANIMAL

White *et al*. relataram 105±4 dias de sobrevida terminal após RNAi, contra 88±3 dias em um controle com vetor vazio, corres-pondendo a aproximadamente 19% de prolongamento. Nazor Friberg *et al*. observaram 193±10 versus 136±4 dias após tratamento com ASO, aproximadamente 40% de prolongamento (WHITE, *et al*., 2008; NAZOR FRIBERG, *et al*., 2012).

Ahn *et al*. forneceram um resultado negativo importante: apesar de aproximadamente 70% de redução global de PrP^{c} e cerca de 75% de redução focal de PrP patológica, não houve prolongamento da sobrevida. Esse resultado demonstra que target engagement elevado em regiões específicas não é necessariamente suficiente para produzir benefício sistêmico no cérebro (AHN, *et al*., 2014).

Raymond *et al*. demonstraram forte dependência do momento da intervenção, com aumentos importantes de sobrevida em paradigmas profiláticos e benefício menor quando o tratamento foi iniciado mais tarde. Bender *et al*. observaram resposta heterogênea em animais tratados com complexos lipossoma-siRNA-peptídeo (RAYMOND, *et al*., 2019; BENDER, *et al*., 2019).

Minikel *et al*. mostraram atividade de redução de PrP em diferentes cepas e estágios. Os ganhos de sobrevida variaram aproximadamente de 24% a 46% em diferentes paradigmas e chegaram a 73% em um paradigma RML [ASO]; em tratamento crônico precoce, a sobrevida aproximou-se de três vezes a dos controles (MINIKEL, *et al*., 2020).

Gentile *et al*., em estudo de 2026, demonstraram com siRNA divalente uma mediana de 442 versus 165 dias no tratamento precoce e 270 versus 164 dias após início da doença, correspondendo aproximadamente a 2,7 vezes e 64% de prolongamento, respectivamente (GENTILE, *et al*., 2026).

Novas plataformas identificadas na busca

A busca ampliada encontrou evidências que não estavam adequadamente representadas na matriz inicial. Neumann *et al*. descreveram CHARM, um editor epigenético compacto entregue por AAV, capaz de promover silenciamento brainwide de PrP por metilação programável do DNA, ampliando o conjunto de plataformas potenciais para redução sustentada de PrP (NEUMANN, *et al*., 2024).

Gentile *et al*. demonstraram uma estratégia de modulação de splicing envolvendo um éxon críptico no PRNP humano. Alterações no sítio de splicing reduziram a expressão de PrP em até

78% em sistemas celulares/minigene, constituindo evidência mecanística e não demonstração de eficácia clínica (GENTILE, *et al*., 2024).

Corridon *et al*. demonstraram que a meia-vida cerebral da PrP é aproximadamente 5–6 dias e que, após redução do RNA, a queda máxima da proteína pode ocorrer semanas depois. O trabalho fornece uma explicação farmacodinâmica para a perda de eficácia quando a terapia é iniciada tardiamente e fortalece o conceito de janela terapêutica (**Tabela 21.1**) (CORRIDON, *et al*., 2026).

Tabela 21.1 Síntese dos estudos-chave

Estudo	Tipo	Target engagement	Resultado	Timing	Papel
White 2008	Animal	~80% PrP mRNA hipocampal	105±4 vs 88±3 d; +19,3%	Pré/estabelecimento	Eficácia
Nazor 2012	Animal	Redução sustentada de PrP	193±10 vs 136±4 d; ~+40%	1 dpi	Eficácia
Ahn 2014	Animal	~70% global; ~75% focal	Sem prolongamento	Pós-infecção	Resultado negativo
Raymond 2019	Animal	Dose-dependente	+61–98%; +55% tardio	Pré/120 dpi	Timing
Bender 2019	Animal	~40–50% PrP^{c}	6/19 respondedores; até +22%	Intermediário	Heterogeneidade
Minikel 2020	Animal	~21% suficiente em paradigma precoce	+24–46%; +73% RML[ASO]; ~3× precoce	Pré–tardio	Evidência central
Gentile 2026	Animal	Redução de PrP; modelo humano	2,7× precoce; +64% tardio	75/126 dpi	Evidência recente
Neumann 2024	In vivo/mecanístico	Silenciamento brainwide	CHARM; plataforma de edição epigenética	Pré-clínico	Nova plataforma
Gentile 2024	Celular/mecanístico	Até 78% redução	Modulação de splicing	In vitro	Nova plataforma
Corridon 2026	PD/mecanístico	Turnover de PrP	Meia-vida cerebral ~5–6 dias	Farmacodinâmica	Janela terapêutica

Síntese quantitativa exploratória

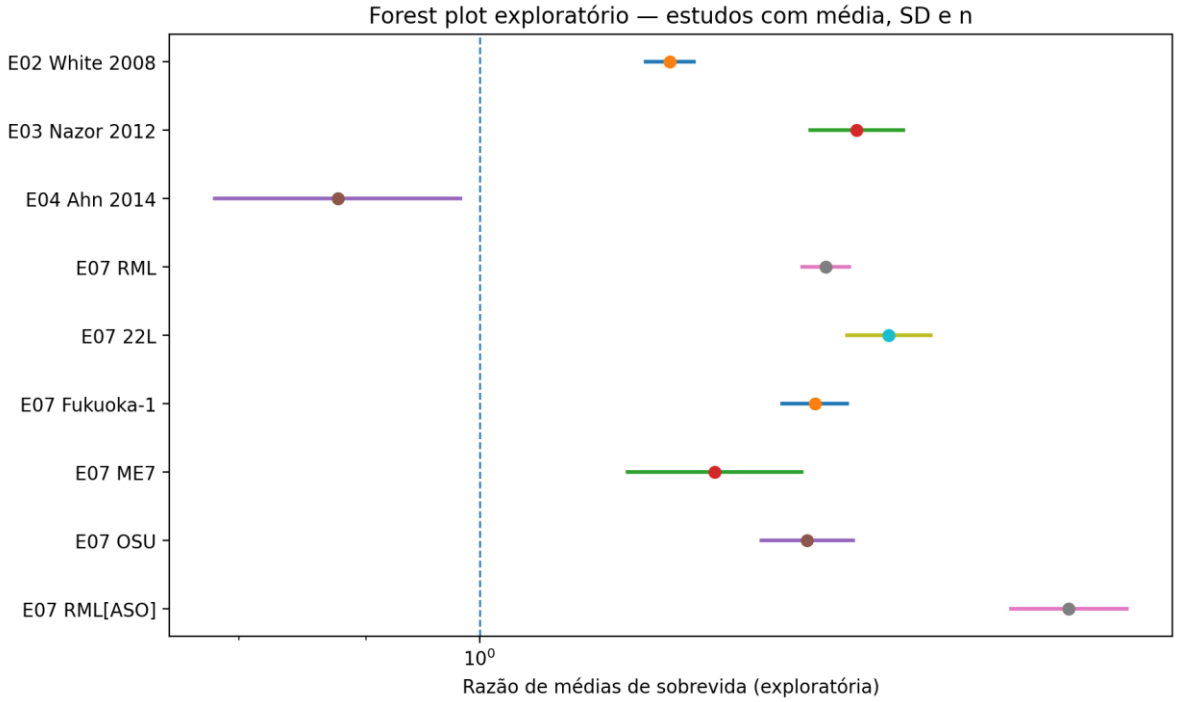
Nos estudos com média, SD e n disponíveis, as razões exploratórias de médias de sobrevida foram 1,193 (WHITE 2008), 1,419 (NAZOR 2012), 0,877 (AHN 2014), 1,379 (Minikel RML), 1,462 (22L), 1,365 (Fukuoka-1), 1,244 (ME7), 1,355 (OSU) e 1,728 (RML[ASO]). Esses valores são medidas exploratórias e não HR. O estudo negativo de Ahn funciona como um importante contraponto à interpretação de que qualquer grande *knock-down* necessariamente produz benefício (**Tabela 21.2**).

Nota: este é um fluxograma de auditoria do conjunto de exports disponíveis, não um PRISMA de busca exaustiva de todas as bases originalmente planejadas. PRISMA 2020 exige que fontes e etapas de seleção sejam relatadas de forma transparente (**Figura 21.1**).

Tabela 21.2 Fluxo PRISMA — conjunto efetivamente processado

Etapa	N
Registros brutos exportados	462
Registros após deduplicação	461
Registros triados por título/resumo	461
Prioridade para texto completo	10
Estudos previamente reconhecidos na matriz e reencontrados	6

Figura 21.1 *Forest plot* exploratório das razões de médias de sobrevida. Não representa meta-análise de *hazard ratios*



O conjunto de evidências sustenta a redução de PrP como estratégia modificadora da doença em modelos experimentais. Entretanto, a principal conclusão não é que exista um percentual universal de knockdown capaz de produzir benefício. A eficácia depende da interação entre magnitude da redução, distribuição anatômica, duração, turnover proteico e momento da intervenção.

O resultado negativo de Ahn *et al*. é particularmente importante. Uma redução substancial de PrP não foi suficiente quando a intervenção não alcançou adequadamente os compartimentos relevantes do cérebro. Isso indica que target engagement regional não deve ser interpretado como equivalente a *target engagement* funcional em todo o SNC.

Os estudos de Minikel *et al*. mostram que reduções relativamente modestas podem ser suficientes em determinados paradigmas, enquanto intervenções tardias apresentam benefício reduzido. O trabalho de Corridon *et al*. oferece uma explicação farmacodinâmica: a proteína existente precisa ser eliminada de acordo com seu turnover, criando uma defasagem entre redução de RNA e redução proteica.

A literatura mais recente também expande a diversidade de plataformas. CHARM demonstra uma estratégia de silenciamento epigenético brainwide em modelos pré-clínicos, enquanto a

modulação de *splicing* demonstra uma rota molecular adicional para reduzir a expressão de PrP. Essas estratégias ainda não equivalem a eficácia clínica, mas ampliam o espaço de intervenção translacional.

Conceito de janela terapêutica

Com base na síntese, propõe-se uma janela terapêutica conceitual na qual a redução funcional de PrP precisa ocorrer antes que a perda neuronal acumulada ultrapasse um limiar de reversibilidade. A janela é determinada por cinco componentes: magnitude, velocidade, duração, distribuição e *timing*. Trata-se de uma hipótese mecanística derivada da literatura, e não de uma janela temporal clínica validada.

Implicações translacionais

Ensaios clínicos devem avaliar simultaneamente *target engagement*, redução de PrP no SNC, biomarcadores de neurodegeneração e evolução clínica. A medida de PrP no líquor pode ser particularmente útil como biomarcador farmacodinâmico, mas não deve ser interpretada isoladamente como prova de eficácia clínica.

Risco de viés e limitações

A avaliação de risco de viés desta versão é estruturada a partir do relato publicado, mas não foi realizada por dois revisores independentes. Por isso, o manuscrito não afirma concordância interavaliadores. Estudos animais foram avaliados quanto a controles, randomização/cegamento quando relatados, completude dos desfechos, objetividade e possíveis limitações de entrega.

A principal limitação da revisão é a cobertura bibliográfica incompleta: Embase, *Web of Science* e LILACS não estavam acessíveis, e SciELO não foi exportado nesta rodada. Consequentemente, os 461 registros não representam todas as publicações potencialmente recuperáveis em todas as bases planejadas. Também não foi possível reconstruir HR/IC95% para todos os estudos, e não foi realizada meta-análise formal.

Essas limitações foram mantidas explicitamente para evitar falsa precisão. A revisão deve ser interpretada como uma síntese estruturada da literatura acessível, com auditoria real dos exports fornecidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A redução de PrP apresenta evidência pré-clínica consistente de atividade modificadora da doença priônica, especialmente quando implementada suficientemente cedo e com distribuição adequada pelo SNC. A evidência não sustenta um único limiar universal de *knock-down*. O conceito de janela terapêutica emerge da interação entre magnitude, velocidade, duração, distribuição e turnover da PrP. Novas plataformas, incluindo silenciamento epigenético e modulação de *splicing*, ampliam as possibilidades translacionais, mas ainda exigem demonstração de eficácia em modelos de doença e, posteriormente, em humanos.

Em termos de método, esta versão deve ser apresentada como revisão estruturada com síntese narrativa e quantitativa exploratória, e não como uma meta-análise formal ou como uma busca exaustiva de todas as bases inicialmente planejadas.

Declaração de transparência metodológica

Os registros bibliográficos utilizados na auditoria foram exportados pelo pesquisador e processados em uma matriz de deduplicação/triagem. A seleção não foi realizada por dois revisores independentes. As bases não acessíveis foram explicitamente identificadas e nenhum número de recuperação foi imputado a elas. Dados não publicados ou inexistentes não foram estimados como se fossem observados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

AHN, M. *et al*. AAV-mediated knockdown of prion protein does not prevent prion disease. PLoS One, 2014.

BENDER, H. R. *et al*. PrPC knockdown by liposome-siRNA-peptide complexes prolongs survival and normal behavior of prion-infected mice. PLoS One, v. 14, n. 7, p. e0219995, 2019.

CORRIDON, T. L.; O'MOORE, J.; SEERLEY, A. *et al*. PrP turnover in vivo and the time to effect of prion disease therapeutics. PLoS Pathogens, v. 22, n. 5, p. e1014263, 2026.

GENTILE, J. E.; CORRIDON, T. L.; MORTBERG, M. A. *et al*. Modulation of prion protein expression through cryptic splice site manipulation. Journal of Biological Chemistry, v. 300, n. 8, p. 107560, 2024.

GENTILE, J. E.; CORRIDON, T. L.; SERACK, F. E. *et al*. Divalent siRNA for prion disease. Nucleic Acids Research, v. 54, n. 8, p. gkag287, 2026.

MINIKEL, E. V.; ZHAO, H. T.; LE, J. *et al*. Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints. Nucleic Acids Research, v. 48, p. 10615-10631, 2020.

NAZOR FRIBERG, K. *et al*. Intracerebral infusion of antisense oligonucleotides into prion-infected mice. Molecular Therapy: Nucleic Acids, v. 1, n. 2, p. e9, 2012.

NEUMANN, E. N.; BERTOZZI, T. M.; WU, E. *et al*. Brainwide silencing of prion protein by AAV-mediated delivery of an engineered compact epigenetic editor. Science, v. 384, n. 6703, p. ado7082, 2024.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, p. n71, 2021.

RAYMOND, G. J.; ZHAO, H. T.; RACE, B. *et al*. Antisense oligonucleotides extend survival of prion-infected mice. JCI Insight, v. 5, n. 16, p. e131175, 2019.

WHITE, M. D.; FARMER, M.; MIRABILE, I. *et al*. Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 105, n. 29, p. 10238-43, 2008.