



ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O USO DE FATOR DE CRESCIMENTO NEURAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

MOREIRA, Gabriela Araujo 1; ARRUDA, Walter Oleschko 2

¹ Maior Titulação e Formação, Instituição de Origem, e-mail

² Maior Titulação e Formação, Instituição de Origem, e-mail

¹ Universidade Federal do Paraná (UFPR), gabriela.amoreira@hotmail.com

² Universidade Federal do Paraná (UFPR), arrudaw@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado ao comprometimento cognitivo e de memória em idosos (1). O fator de crescimento neural (NGF) mantém a integridade dos neurônios colinérgicos e, assim, emergiu como potencial terapia (1,2). No entanto, a administração de NGF é obstada pelo baixo perfil farmacocinético e sua dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que requer sistemas especializados para entrega eficiente da molécula ao cérebro (3). O objetivo deste estudo é descrever dados de estratégias terapêuticas do uso de NGF na doença de Alzheimer. **Metodologia:** Revisão integrativa realizada em julho de 2020 na base MEDLINE/PubMed através de artigos indexados nos últimos cinco anos. A busca contemplou os termos “Alzheimer’s disease”, “NGF” e “therapy”. Os critérios de escolha foram artigos com propósito de avaliar estratégias terapêuticas para o uso de NGF na doença de Alzheimer e ser redigido na língua inglesa. Foram excluídos da análise relatos de caso e série de casos. **Resultados e Discussão:** A busca gerou 87 artigos, dos quais 17 respeitaram os critérios de escolha. Todos os estudos demonstraram resultados favoráveis no controle da neurodegeneração com NGF, porém foram dissimilares nos critérios de inclusão e respostas terapêuticas. Três artigos avaliaram segurança e tolerabilidade da liberação programada de NGF através de dispositivos biológicos moleculares encapsulados (1,2,3). A terapia gênica foi explorada por oito artigos. Dois, entre eles, descreveram uma forma modificada do NGF, com propriedades neurotróficas idênticas à molécula endógena, mas com atividade nociceptiva reduzida in vivo (4,5). Dois artigos trabalharam com NGF remodelado de ação agonista no receptor tropomiosina quinase A (6,7). Um artigo utilizou a injeção estereotáxica de genomas vetoriais para o tratamento de estágios iniciais e intermediários da doença de Alzheimer (8). Outro artigo investigou o efeito da solução salina isotônica em alta pressão na cavidade nasal de animais para estimular células produtoras de NGF (9). **Conclusão:** A literatura disponível sobre estratégias terapêuticas do uso de NGF na doença de Alzheimer é bastante heterogênea. No entanto, demonstra resultados promissores e abrangentes, sobretudo envolvendo a terapia gênica. Estudos experimentais comparando as diferentes estratégias, bem como ensaios clínicos randomizados e controlados, serão fundamentais para explorar essa linha de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; NGF; Terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Mitra S, Behbahani H, Eriksdotter M. Innovative Therapy for Alzheimer's Disease-With Focus on Bidelivery of NGF. *Front Neurosci.* 2019 Feb 5;13:38.
- 2- Eyjolfsdottir H, Eriksdotter M, Linderoth B, Lind G, et al. Targeted delivery of nerve growth factor to the cholinergic basal forebrain of Alzheimer's disease patients: application of a second-generation encapsulated cell biodelivery device. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Jul 7;8(1):30.
- 3- Karami A, Eyjolfsdottir H, Vijayaraghavan S, Lind G, et al.

Changes in CSF cholinergic biomarkers in response to cell therapy with NGF in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Nov;11(11):1316-28.

4- Cattaneo A, Capsoni S. Painless Nerve Growth Factor: A TrkA biased agonist mediating a broad neuroprotection via its actions on microglia cells. *Pharmacol Res.* 2019 Jan;139:17-25.

5- Severini C, Petrocchi Passeri P, Ciotti MT, Florenzano F, et al. Nerve growth factor derivative NGF61/100 promotes outgrowth of primary sensory neurons with reduced signs of nociceptive sensitization. *Neuropharmacology.* 2017 May 1;117:134-148.

6- Mufson EJ, Counts SE, Ginsberg SD, Mahady L, et al. Nerve Growth Factor Pathobiology During the Progression of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019 Jul 1;13:533.

7- Xhima K, Markham-Coultes K, Nedev H, Heinen S, et al. Focused ultrasound delivery of a selective TrkA agonist rescues cholinergic function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Adv.* 2020 Jan 22;6(4).

8- Castle MJ, Baltanás FC, Kovacs I, Nagahara AH, et al. Postmortem Analysis in a Clinical Trial of AAV2-NGF Gene Therapy for Alzheimer's Disease Identifies a Need for Improved Vector Delivery. *Hum Gene Ther.* 2020 Apr;31(7-8):415-422.

9- Salvinelli F, Frari V, Rocco ML, d'Eramo A, et al. High-pressure physiological saline isotonic solution administration enhances brain NGF and NGF-receptors expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Oct;19(20):3822-32.