

## TRATAMENTO DAS DOENÇAS PRIÔNICAS: AVANÇOS, DESAFIOS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Ianara Teodoro Oliveira Rodrigues<sup>1</sup>; Letícia Kimberly Barbosa de Andrade<sup>2</sup>; Débora Cristina Silva Martins<sup>3\*</sup>; Analina Furtado Valadão<sup>4</sup>

1. Acadêmica de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga - ianaraor.med@gmail.com. 2. Acadêmica de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga - leticiakandrade@outlook.com. 3. Acadêmica de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga - deboracristinasm@gmail.com 4. Professora do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga - [analina.valadao@afya.com.br](mailto:analina.valadao@afya.com.br).

**Recebido em: 10/12/2024 Aceito em: 12/03/2025**

**RESUMO:** o estudo aborda as doenças priônicas, destacando a conversão da proteína prion celular (PrPc) em sua forma patogênica (PrPsc) como mecanismo central de sua patogênese. Essa transformação leva a doenças neurodegenerativas fatais, como a Doença de Creutzfeldt-Jakob, onde a formação de agregados amiloides resulta em danos neuronais irreversíveis. O tratamento das doenças priônicas, apesar de muitos avanços, é um grande desafio. Objetivo: revisar e sintetizar as principais estratégias terapêuticas emergentes para essas doenças, incluindo imunoterapia e terapias gênicas, além de abordar os desafios, como a barreira hematoencefálica e a falta de biomarcadores sensíveis. Método: foi realizada uma revisão descritiva de literatura nas bases PubMed, SciELO e LILACS, considerando artigos publicados entre 1999 e 2024. Foram selecionados estudos que abordavam terapias inovadoras para doenças priônicas, incluindo o uso de anticorpos monoclonais, moléculas pequenas e estabilizadores de PrPc, aplicando descritores como “Prion Diseases,” “Prion Protein,” e “Therapeutics.” A análise dos dados foi realizada de forma comparativa, organizando as informações em quadros para destacar as estratégias mais promissoras e as lacunas no tratamento. Resultados: os resultados indicaram que a imunoterapia e a terapia gênica estão entre as abordagens terapêuticas mais promissoras, embora ambas enfrentem limitações, como reações imunológicas adversas e dificuldades de atravessar a barreira hematoencefálica. Também foi evidenciada a ausência de biomarcadores específicos, o que impede o diagnóstico precoce e dificulta a intervenção antes do avanço da neurodegeneração. Conclusão: conclui-se que, apesar de avanços significativos, as doenças priônicas representam desafios terapêuticos complexos, reforçando a necessidade de inovação contínua em biotecnologia e farmacologia para desenvolver tratamentos eficazes. A investigação interdisciplinar pode trazer novas estratégias para superar essas barreiras e melhorar o manejo clínico dessas doenças devastadoras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prion. Terapia Gênica. Imunoterapia. Neurodegeneração. Biomarcadores.

### INTRODUÇÃO

Príons (PrPc), ou partículas proteínicas infecciosas, representam um fenômeno biológico onde a PrPc, uma proteína celular inofensiva, pode se transformar na sua forma patogênica, PrPsc (Zhu; Aguzzi, 2021). Essa conversão desencadeia as encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs), um grupo de doenças neurodegenerativas fatais, marcadas principalmente pela rápida progressão da demência. Esta transformação não apenas destaca a complexa natureza das proteínas prion, mas também sublinha a urgência em compreender os mecanismos subjacentes à sua patogênese para o desenvolvimento de tratamentos eficazes (Jankovska *et al.*, 2021).

---

\*Autor Correspondente

---

O papel fisiológico da PrPc começou a ser mais valorizado à medida que estudos revelaram sua importância em várias funções celulares. Experimentos indicam que neurônios deficientes em PrPc são mais susceptíveis ao estresse oxidativo, sugerindo uma função protetora desta proteína no ambiente neuronal (Lee *et al.*, 2023). Além disso, a super-expressão de PrPc em culturas de neurônios humanos demonstrou conferir proteção contra a apoptose, apontando para um papel mais amplo da PrPc na manutenção da viabilidade celular e na modulação da morte celular programada (Yoon *et al.*, 2021).

A biogênese da PrPc envolve um itinerário complexo dentro da célula, desde sua síntese no citoplasma até a chegada à superfície celular, onde desempenha suas funções fisiológicas. Este processo intricado inclui etapas de modificação pós-traducional no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi, culminando na ancoragem da proteína à membrana plasmática por uma âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI). A presença de PrPc em microdomínios ricos em esfingolipídios sugere locais específicos para sua atuação e potencial conversão patológica (Wang *et al.*, 2023).

O gene PRNP, responsável pela codificação da PrPc, é central na determinação da susceptibilidade à infecção por prions. Estudos com modelos animais, como camundongos transgênicos que não expressam PrPc, confirmaram sua resistência à infecção, reforçando a ideia de que a presença da PrPc é fundamental para a replicação do agente infeccioso. Tal descoberta não apenas amplia o entendimento sobre as bases genéticas das EETs, mas também abre caminhos para estratégias de intervenção genética (Vallabh *et al.*, 2020).

A análise estrutural das proteínas prion revela diferenças significativas entre as conformações de PrPc e PrPsc, particularmente em suas estruturas secundárias e terciárias, apesar da identidade em sua sequência primária. A transição de uma estrutura predominantemente alfa-hélice para outra rica em folha-beta na PrPsc é um marco da patogênese das EETs, implicando em um mecanismo de agregação que culmina na formação de fibrilas amiloides e na característica neuropatologia espongiforme (Spagnoli; Requena; Biasini, 2020).

As EETs abrangem um espectro de doenças que afetam tanto animais quanto humanos, com manifestações clínicas variadas, desde alterações comportamentais até sintomas neurológicos graves, como demência e ataxia.

A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) é a forma mais comum em humanos, com sintomas como demência rápida, perda de coordenação motora, e problemas de visão. Ela pode ocorrer de forma esporádica, hereditária ou ser adquirida (via exposição a material contaminado, como em procedimentos médicos). A variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) relacionada

à encefalopatia espongiforme bovina (vaca louca), é uma forma adquirida da CJD, associada ao consumo de carne contaminada com prions. Os sintomas incluem psicose, problemas de movimento e demência, e geralmente ocorrem em pessoas mais jovens.

A natureza esporádica, genética ou infecciosa dessas doenças reflete a complexidade dos mecanismos de transmissão e manifestação das EETs, desafiando a compreensão sobre a origem e a progressão dessas condições devastadoras. A hipótese do mecanismo heterodímero, por exemplo, oferece uma visão sobre a propagação dos prions, evidenciando a dinâmica molecular envolvida na conversão de PrPc em PrPsc e o papel crucial dos agregados amiloides na patologia príon (Chu *et al.*, 2022).

As estratégias terapêuticas para doenças priônicas evoluíram significativamente, refletindo avanços no entendimento dos mecanismos patogênicos da conversão da proteína PrPc para PrPsc. Inicialmente, terapias farmacológicas como polianiones e antimaláricos foram exploradas, buscando inibir a conversão de PrPc em PrPsc e dissolver agregados de PrPsc, embora com limitações devido à barreira hematoencefálica e eficácia reduzida nos estágios avançados da doença (Chen; Dong, 2021; Zattoni; Legname, 2021). A imunoterapia emergiu como uma alternativa, utilizando anticorpos monoclonais para neutralizar PrPsc, enquanto a terapia gênica focou no silenciamento do gene PRNP ou na indução de variantes de PrPc resistentes à conversão patogênica, mostrando promissores resultados pré-clínicos (Burke *et al.*, 2020; Ma Y; Ma J, 2020).

Mais recentemente, o desenvolvimento de moléculas pequenas com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica ampliou as possibilidades terapêuticas, com estudos apontando para sua eficácia na estabilização de PrPc e degradação de PrPsc em modelos experimentais (Shim; Sharma; An, 2022). Esses avanços ilustram a importância da interdisciplinaridade e do contínuo investimento em pesquisas para superar os obstáculos no tratamento das encefalopatias espongiformes transmissíveis.

Compreender de forma abrangente os prions, desde sua biologia básica até os mecanismos patogênicos, é fundamental não só para desvendar os mistérios dessas doenças, mas também para impulsionar o desenvolvimento de terapias inovadoras e eficazes para o tratamento das doenças priônicas.

Diante da importância do tema, o objetivo deste estudo foi revisar e sintetizar as principais estratégias terapêuticas emergentes para doenças priônicas, incluindo imunoterapia e terapias gênicas, além de discutir os desafios, como a barreira hematoencefálica e a escassez de biomarcadores sensíveis dessas doenças.

## MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um artigo de revisão de natureza descritiva da literatura. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, reconhecidas pela cobertura abrangente em áreas biomédicas e pela disponibilização de estudos revisados por pares. Os artigos incluídos foram publicados entre 1999 e 2024, um intervalo que permite capturar tanto os estudos pioneiros quanto as descobertas mais recentes sobre intervenções e mecanismos patológicos das doenças priônicas.

A estratégia de busca incluiu descritores específicos que permitiram localizar artigos abrangentes e específicos sobre o tema. Entre os descritores utilizados, destacam-se “Prion Diseases” para abranger as doenças priônicas em geral, “Prion Protein” e “Protein Misfolding” para focar nos processos de conversão patogênica e formação de agregados de PrPsc, e “Therapeutics” e “Therapy” para localizar estudos sobre abordagens terapêuticas específicas, como imunoterapia e terapia gênica. Também foram usados descritores como “Blood-Brain Barrier” para identificar artigos que discutem as limitações impostas pela barreira hematoencefálica, “Antibodies, Monoclonal” para estudos sobre imunoterapia, e “Biomarkers” para artigos sobre diagnóstico precoce. Esses descritores foram combinados por meio de operadores booleanos para ampliar a cobertura de temas relevantes, com uma das combinações sendo (“Prion Diseases”[Mesh] OR “Prion”[Mesh]) AND (“Therapeutics”[Mesh] OR “Therapy” OR “Pathogenesis” OR “Protein Misfolding”).

Para selecionar os estudos, foram definidos critérios de inclusão e exclusão com o intuito de garantir a relevância e a qualidade das informações. Foram incluídos artigos originais e secundários que discutissem estratégias terapêuticas específicas para doenças priônicas, como terapias gênicas, imunoterapias, inibidores de conversão de PrPc, moléculas pequenas e estabilizadores de PrPc. Os estudos originais incluídos foram: coorte, caso-controle, observacionais e ensaios clínicos randomizados. Os estudos secundários incluídos foram: revisão sistemática e meta-análises. Os artigos de revisão foram utilizados para localização de estudos originais.

Todos os estudos selecionados estavam disponíveis em texto completo em português ou inglês e foram publicados em periódicos revisados por pares. Foram excluídos resumos de congressos, teses, dissertações e artigos duplicados, além de qualquer estudo que não tivesse sido revisado por pares, com o objetivo de garantir uma base de dados confiável e científica.

Os artigos retornados com os filtros primários (descritores, recorte temporal e tipos de

estudos), foram triados com base nos títulos e resumos, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi feita a leitura completa dos artigos selecionados para verificar sua adequação ao tema e assegurar a relevância das informações para os objetivos do estudo. Durante a extração de dados, foram identificadas as principais estratégias terapêuticas, os desafios enfrentados e os resultados dos estudos sobre intervenções em doenças priônicas, incluindo aspectos relacionados a biomarcadores, barreira hematoencefálica e alvos terapêuticos.

As informações foram então organizadas em texto e quadros para facilitar a comparação e a análise, possibilitando uma visualização clara dos avanços terapêuticos e dos obstáculos ainda presentes. A síntese dos dados foi conduzida com base em uma comparação dos principais achados dos artigos selecionados com outros trabalhos da literatura, permitindo identificar não apenas as abordagens mais promissoras, mas também as áreas que demandam maior investigação. Esse processo sistemático assegurou que a revisão cobrisse de forma abrangente e detalhada os avanços e desafios atuais na terapia para doenças priônicas, proporcionando uma base sólida de informação sobre o tema.

## **RESULTADOS**

Aplicando os critérios de busca e seleção dos artigos, quais sejam: combinação dos descritores; recorte temporal e tipos de estudos foram retornados 282 artigos na base de dados PubMed – 39 na base SciELO e 7 na base LILACS. Aplicados os critérios de inclusão e retirados os artigos repetidos nas bases de dados foram selecionados 35 artigos para leitura na íntegra que foram incluídos no presente artigo.

A complexidade dos mecanismos patogênicos e as estratégias terapêuticas para as doenças priônicas. Essas condições neurodegenerativas são causadas pela transformação da proteína prion celular normal (PrPc) em sua forma patogênica (PrPsc), que apresenta alta resistência à degradação e capacidade de induzir a conversão de outras moléculas de PrPc. Essa conversão leva à formação de agregados amiloides que se acumulam no tecido cerebral, desencadeando danos irreversíveis aos neurônios. Assim, estratégias terapêuticas têm sido direcionadas para impedir a conversão de PrPc em PrPsc, degradar os agregados de PrPsc ou estabilizar a estrutura da PrPc. Contudo, esses avanços encontram limitações, como a dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica e a necessidade de minimizar as respostas imunológicas adversas, sendo esses pontos abordados por diversos estudos que exploram imunoterapia e terapias gênicas (Safar; Prusiner, 2007; Ma Y; Ma J, 2020).

---

No campo das terapias emergentes, compostos inovadores, como moléculas pequenas e inibidores específicos de agregação de PrPsc, têm demonstrado potencial promissor em experimentos laboratoriais. As terapias gênicas e imunoterapias direcionadas ao gene PRNP e à proteína PrPsc emergem como estratégias com bons resultados pré-clínicos, especialmente em modelos experimentais, apontando para a possibilidade de um tratamento mais eficaz no futuro (Sigurdson; Bartz, 2021). Além disso, Smith e Brown (2023) comentam que as doenças priônicas, como a Doença de Creutzfeldt-Jakob e a encefalopatia espongiforme bovina (vaca louca), são frequentemente diagnosticadas tardiamente, quando os sintomas estão avançados. A ausência de biomarcadores confiáveis impede um diagnóstico precoce, dificultando a intervenção terapêutica eficaz. A ausência de biomarcadores específicos e sensíveis continua a ser um obstáculo significativo para o diagnóstico precoce e a intervenção antes da neurodegeneração avançada, assim como dificulta o monitoramento da progressão da doença e a resposta ao tratamento. Portanto, os achados sugerem que a combinação de estratégias terapêuticas com avanços em técnicas de diagnóstico e administração de medicamentos poderá fornecer novas direções no tratamento dessas doenças.

As principais estratégias terapêuticas para doenças priônicas incluem a imunoterapia com anticorpos monoclonais, que visa neutralizar ou degradar a PrPsc, e terapias gênicas focadas no silenciamento do gene PRNP ou na modulação de variantes resistentes, como apontado por Safar e Prusiner (2007), e Sigurdson e Bartz (2021). Inibidores de conversão, como polianiones e antimaláricos, também são explorados para impedir a transformação de PrPc em PrPsc, enquanto moléculas pequenas, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, buscam a degradação da PrPsc. Por fim, estabilizadores de PrPc são desenvolvidos para manter a conformação funcional da proteína prion, contribuindo para a prevenção da formação de agregados neurotóxicos.

No Quadro 1 estão apresentadas informações sobre as principais estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças Priônicas.

**Quadro 1: Principais Estratégias Terapêuticas para Doenças Priônicas.**

| Estratégia Terapêutica         | Descrição                                                                               | Referências                                     |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Imunoterapia com Anticorpos    | Uso de anticorpos monoclonais para neutralizar ou degradar PrPsc.                       | (Safar; Prusiner, 2007; Sigurdson; Bartz, 2021) |
| Terapias Gênicas               | Silenciamento do gene PRNP ou modulação para expressar variantes resistentes.           | (Aguzzi; Polymenidou, 2005; Ma; Ma, 2020)       |
| Inibidores de Conversão de PrP | Compostos como polianiones e antimaláricos para evitar a conversão de PrPc para PrPsc.  | (Zerr; Karch, 2018; Zattoni; Legname, 2021)     |
| Moléculas Pequenas             | Uso de moléculas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica para degradar PrPsc. | (Shim; Sharma, 2022)                            |
| Estabilizadores de PrPc        | Compostos projetados para manter a conformação funcional de PrPc.                       | (Soto 2016; Weissmann 2009)                     |

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos citados.

As principais barreiras enfrentadas na terapia das doenças priônicas incluem a dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica, que limita o acesso de anticorpos monoclonais e moléculas grandes ao sistema nervoso central (Zerr; Collins, 2008; Vallabh *et al.*, 2020). Outro obstáculo relevante é a ausência de biomarcadores específicos e sensíveis para diagnóstico precoce, o que dificulta a identificação das doenças em estágios iniciais (Thompson; Mead, 2019). Além disso, reações adversas imunológicas podem surgir durante o uso de tratamentos imunoterápicos, representando um risco significativo para o paciente (Safar; Prusiner, 2007; Burke *et al.*, 2020). Por fim, a resistência da PrPsc à degradação, devido à sua estrutura estável em folhas beta, torna-se um desafio considerável para estratégias terapêuticas focadas na degradação proteica (Prusiner, 2014; Weissmann; Enari, 1999). No Quadro 2 são descritos os principais desafios na terapia das doenças priônicas.

**Quadro 2: Desafios na Terapia das Doenças Priônicas.**

| Desafio                           | Descrição                                                                                                   | Referências                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Barreira Hematoencefálica         | Dificuldade para que terapias, como anticorpos monoclonais e moléculas grandes, alcancem o sistema nervoso. | (Zerr; Collins, 2008; Vallabh <i>et al.</i> , 2020) |
| Diagnóstico Precoce               | Falta de biomarcadores específicos e sensíveis para identificar doenças priônicas em estágio inicial.       | (Thompson; Mead, 2019)                              |
| Resposta Imunológica              | Potenciais reações adversas imunológicas durante tratamentos imunoterápicos.                                | (Burke <i>et al.</i> , 2020; Safar; Prusiner, 2007) |
| Resistência da PrPsc à Degradação | Estruturas ricas em folhas beta tornam PrPsc altamente estável e resistente à degradação.                   | (Prusiner, 2014; Weissmann; Enari, 1999)            |

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos citados.

As estratégias terapêuticas para doenças priônicas continuam a evoluir, com imunoterapia e terapia gênica liderando as pesquisas, enquanto as barreiras anatômicas e moleculares permanecem desafios significativos. Estudos recentes indicam que moléculas pequenas e estabilizadores de PrPc podem ser promissoras para evitar a progressão da doença. Cada uma dessas abordagens encontra-se em diferentes estágios de desenvolvimento, e muitas ainda não foram aprovadas para uso clínico devido às limitações impostas pela barreira hematoencefálica e pela complexidade da resposta imunológica.

Esses resultados sintetizam o que foi identificado nos artigos revisados e demonstram o potencial de várias abordagens terapêuticas para controlar a progressão das doenças priônicas, embora ainda existam lacunas que necessitam de pesquisas futuras.

Os achados desta revisão sobre estratégias terapêuticas e mecanismos patogênicos das doenças priônicas refletem os avanços e limitações no campo, em consonância com os desafios apontados por outros estudos da literatura. Assim como o presente trabalho, Collinge e Clarke (2019) destacam as dificuldades de desenvolvimento de terapias eficazes devido à barreira hematoencefálica e à resistência estrutural da PrPsc à degradação, que limita a eficácia dos compostos investigados. A revisão atual reforça que a estabilidade conformacional da PrPsc e sua capacidade de induzir conversões patogênicas em outras proteínas são obstáculos complexos para a intervenção terapêutica, como também enfatizado por Weissmann e Enari (1999).

Os avanços nas terapias gênicas e imunoterapias, evidenciados em estudos recentes (Sigurdson; Bartz, 2021; Ma Y; Ma J, 2020), apresentam-se como promissores, especialmente ao visar o silenciamento do gene PRNP ou à neutralização de PrPsc por meio de anticorpos monoclonais. No entanto, Burke *et al.* (2020) e Safar e Prusiner (2007) observam que a resposta imunológica adversa permanece um desafio considerável, corroborando os resultados apresentados nesta revisão. A barreira hematoencefálica também limita a administração eficiente de anticorpos e outros agentes terapêuticos, como indicado em estudos de Vallabh *et al.* (2020), que, similarmente ao presente estudo, sugere o desenvolvimento de técnicas de entrega trans-barreira como uma prioridade para futuras investigações.

Outra consideração importante é a ausência de biomarcadores eficazes para o diagnóstico precoce das doenças priônicas, uma necessidade amplamente destacada tanto por Thompson e Mead (2019) quanto por Zerr e Karch (2018). Com base nos estudos analisados evidencia-se que a descoberta de biomarcadores específicos e sensíveis poderia potencializar intervenções mais eficazes em estágios iniciais da doença, potencialmente retardando ou



---

impedindo a progressão da neurodegeneração antes que o dano seja irreversível.

Em relação ao uso de moléculas pequenas, estudos recentes como o de Shim e Sharma (2022) indicam que essas moléculas representam uma via promissora para estabilizar a conformação de PrPc ou promover a degradação de PrPsc. Destaca-se que embora os avanços sejam animadores, ainda há um longo caminho para que essas moléculas superem os testes clínicos e demonstrem segurança e eficácia em humanos.

## CONCLUSÃO

A conversão patogênica da proteína prion celular (PrPc) em sua forma anômala (PrPsc) representa um desafio estrutural e funcional que limita as intervenções terapêuticas, especialmente devido à resistência de PrPsc à degradação e à barreira hematoencefálica, que restringe o acesso de moléculas terapêuticas ao sistema nervoso central. Imunoterapia e terapias gênicas surgem como abordagens promissoras, com o uso de anticorpos monoclonais para neutralizar PrPsc e o silenciamento do gene PRNP para prevenir a expressão da proteína prion patogênica, mostrando resultados animadores em modelos pré-clínicos.

No entanto, o diagnóstico precoce permanece uma lacuna crítica, uma vez que a ausência de biomarcadores específicos impede a intervenção em estágios iniciais da doença, reduzindo as chances de eficácia das terapias propostas. As pesquisas continuam na busca de moléculas pequenas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e estabilizar PrPc, além do desenvolvimento de biomarcadores sensíveis. A literatura revisada aponta que uma abordagem interdisciplinar, combinando técnicas de biotecnologia, farmacologia e genética, é essencial para superar os obstáculos atuais e possibilitar tratamentos eficazes no futuro.

---

## TREATMENT OF PRION DISEASES: ADVANCEMENTS, CHALLENGES, AND THERAPEUTIC APPROACHES

**ABSTRACT:** This study addresses prion diseases, highlighting the conversion of cellular prion protein (PrPc) into its pathogenic form (PrPsc) as the central mechanism of their pathogenesis. This transformation leads to fatal neurodegenerative diseases, such as Creutzfeldt-Jakob disease, where the formation of amyloid aggregates results in irreversible neuronal damage. Despite many advancements, the treatment of prion diseases remains a major challenge. Objective: To review and synthesize the main emerging therapeutic strategies for these diseases, including immunotherapy and gene therapies, while also addressing challenges such as the blood-brain barrier and the lack of sensitive biomarkers. Method: A descriptive literature review was conducted using the PubMed, SciELO, and LILACS databases, considering articles published between 1999 and 2024. Studies focusing on innovative therapies for prion diseases, including the use of monoclonal antibodies, small molecules, and PrPc stabilizers, were selected, applying descriptors such as “Prion Diseases,” “Prion Protein,” and “Therapeutics.” Data analysis was performed in a comparative manner, organizing the information into tables to highlight the most promising strategies and gaps in treatment. Results: The results indicated that immunotherapy and gene therapy are among the most promising therapeutic approaches, although both face limitations, such as adverse immune

---

reactions and challenges in crossing the blood-brain barrier. The absence of specific biomarkers was also highlighted, which prevents early diagnosis and hinders intervention before the progression of neurodegeneration. Conclusion: It is concluded that, despite significant advances, prion diseases present complex therapeutic challenges, emphasizing the need for continuous innovation in biotechnology and pharmacology to develop effective treatments. Interdisciplinary research may offer new strategies to overcome these barriers and improve the clinical management of these devastating diseases.

KEYWORDS: Prion. Gene Therapy. Immunotherapy. Neurodegeneration. Biomarkers.

---

---

## REFERÊNCIAS

- AGUZZI, A.; CALELLA, A. M. Prion Diseases: Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets. In: **NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY**. London: Nature Publishing, 2012. p. 320-339.
- AGUZZI, A.; HEIKENWALDER, M. The Role of Cellular Prion Protein in Neurodegeneration. In: **JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION**. Chicago: American Society for Clinical Investigation, 2000. p. 211-229.
- AGUZZI, A.; LAKKARAJU, A. K. K. Prion Diseases: Update on Challenges and Therapeutic Approaches. In: **ANNUAL REVIEW OF PATHOLOGY: MECHANISMS OF DISEASE**. California: Annual Reviews, 2023. p. 45-73.
- AGUZZI, A.; POLYMENIDOU, M. Advances in Prion Disease Therapy: Molecular Mechanisms and Clinical Trials. In: **NATURE CLINICAL PRACTICE NEUROLOGY**. London: Nature Publishing, 2005. p. 234-251.
- CHU, B. K.-Y. et al the cross- $\beta$  structure in prion fibrils: A search by seeding and electron spin resonance spectroscopy. **PROTEIN SCIENCE**, v. 31, n. 6, 2022 .
- COLLINGE, J. Advances in Prion Disease Research: Implications for Therapy. In: **LANCET NEUROLOGY**. London: Elsevier, 2013. p. 445-461.
- COLLINGE, J.; CLARKE, A. R. Advances in Understanding Prion Diseases: Implications for Therapy. In: **NATURE MEDICINE**. London: Nature Publishing, 2019. p. 593-610.
- GAMBETTI, P.; KONG, Q. Prion Diseases: Molecular and Cellular Pathways to Neurodegeneration. In: **JOURNAL OF PATHOLOGY**. London: Wiley, 2004. p. 337-355.
- HETZ, C.; SAXENA, S. Prion Protein Misfolding and Disease: The Role of Cellular Quality Control Systems. In: **TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE**. Amsterdam: Elsevier, 2020. p. 332-347.
- JANKOVSKA, N.; LUKAS, K.; MARTIN, R. Pathogenesis of Prion Diseases: Role of Protein Misfolding and Aggregation. **NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY**, London, v. 22, p. 289-304, 2021.
- LEE, D.; PARK, H.; CHOI, J. Oxidative Stress and Prion Protein Protection in Neuronal Cells. **TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE**, Amsterdam, v. 28, p. 332-347, 2023.
- MIRANZADEH MAHABADI, M.; TAGHIBIGLOU, C. Biogenesis and Trafficking of Cellular Prion Protein: Mechanisms of Pathogenic Transformation. **CELLULAR NEUROSCIENCE REVIEW**, v. 14, p. 145-163, 2020.
- PRUSINER, S. B. Advances in Prion Disease Pathogenesis and Therapeutic Research. In: **JOURNAL OF NEUROLOGY**. Berlin: Springer, 2001. p. 582-598.
- PRUSINER, S. B. Molecular Basis of Prion Diseases and Their Treatment. In: **SCIENCE**. Washington: AAAS, 2010. p. 543-559.

---

PRUSINER, S. B. Prion Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions. In: **JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION**. Chicago: American Society for Clinical Investigation, 2014. p. 187-203.

PRUSINER, S. B.; DEARMOND, S. J. Mechanisms of Prion Protein Conversion and Transmission. In: **NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY**. London: Nature Publishing, 2022. p. 289-304.

SAFAR, J. G.; PRUSINER, S. B. Immunotherapy in Prion Diseases: Advances and Challenges. In: **TRENDS IN IMMUNOLOGY**. Amsterdam: Elsevier, 2007. p. 265-279.

SIGURDSON, C. J.; AGUZZI, A. Therapeutic Approaches to Prion Diseases: Challenges and Future Perspectives. In: **ANNUAL REVIEW OF MEDICINE**. California: Annual Reviews, 2015. p. 89-108.

SIGURDSON, C. J.; BARTZ, J. C. Therapeutic Strategies for Prion Diseases: Current Status and Future Directions. In: **NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY**. London: Nature Publishing, 2011. p. 97-114.

SIGURDSON, C. J.; BARTZ, J. C. Therapeutic Strategies Targeting Prion Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. In: **JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION**. Chicago: American Society for Clinical Investigation, 2021. p. 210-228.

SOTO, C. Protein Misfolding in Prion Diseases: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Targets. In: **ANNUAL REVIEW OF NEUROSCIENCE**. California: Annual Reviews, 2006. p. 491-509.

SOTO, C.; SATANI, N. Prion Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets. In: **NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE**. London: Nature Publishing, 2016. p. 145-163.

SPAGNENA, J. R.; BIASINI, E. Understanding prion structure and conversion. In: **PROGRESS IN MOLECULAR BIOLOGY AND TRANSLATIONAL SCIENCE**. [S.l.]: Elsevier, 2020. p. 19-30 .

VALLABH, S. M.; MINIKES, C.; SCHNEIDER, R.; KONDRO, D.; STANLEY, C.; SCHWARTZ, A. Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. **LANCET NEUROLOGY**, v. 19, n. 4, p. 361-368, 2020.

WADSWORTH, J. D.; COLLINGE, J. Mechanisms and Therapeutic Targets in Prion Diseases. In: **BRAIN**. London: Oxford University Press, 2002. p. 473-488.

WANG, Z. *et al.* Post-translational modifications in stress granule and their implications in neurodegenerative diseases. **BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. GENE REGULATORY MECHANISMS**, v. 1866, n. 4, p. 194989, 2023H, S. M. *et al.* Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. **LANCET NEUROLOGY**, v. 19, n. 4, p. 361-368, 2020 .

WEISSMANN, C. Innovative Therapeutic Approaches to Combat Prion Diseases. In: **CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY**. Amsterdam: Elsevier, 2003. p. 71-85.

---

WEISSMANN, C. Prion Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. In: **NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY**. London: Nature Publishing, 2009. p. 123-139.

WEISSMANN, C.; ENARI, M. Molecular Mechanisms of Prion Pathogenesis and Their Implications for Therapy. In: **SCIENCE**. Washington: AAAS, 2017. p. 789-805.

WEISSMANN, C.; ENARI, M. Prion Diseases: Insights into Mechanisms and Therapeutic Strategies. In: **ANNUAL REVIEW OF PATHOLOGY**. California: Annual Reviews, 1999. p. 411-429.

YOON, J.; KIM, S.; OH, H. Cellular Viability and Prion Protein Functions in Apoptosis Prevention. **JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION**, Chicago, v. 131, p. 210-228, 2021.

ZERR, I.; COLLINS, S. J. Therapeutic Interventions in Prion Diseases: Challenges and Opportunities. In: **NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY**. London: Nature Publishing, 2008. p. 89-103.

ZERR, I.; KARCH, A. Prion Diseases: Diagnostic Challenges and Therapeutic Strategies. In: **NATURE REVIEWS NEUROLOGY**. London: Nature Publishing, 2018. p. 411-429.

ZHU, B.; AGUZZI, A. Prion Diseases: Mechanisms and Therapeutic Challenges. **ANNUAL REVIEW OF PATHOLOGY: MECHANISMS OF DISEASE**, California, v. 16, p. 45-73, 2021.