

A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE HUNTINGTON

Ciências da Saúde, Edição 126 SET/23 SUMÁRIO / 22/09/2023

THE USE OF GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF HUNTINGTON'S DISEASE

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.8371248

Gabriel Pedro Ambrosio¹

Tadeu Wasick Neto²

Leonardo Machado Pirani³

Resumo

A doença de Huntington é a patologia neurodegenerativa monogênica de maior incidência global, podendo levar à perda da autonomia de indivíduos portadores e consequente aumento de gastos públicos em diversos países. O seu tratamento atual é baseado na redução dos seus sintomas e alterações neurológicas, havendo poucos medicamentos aprovados. Neste contexto, surgem novas tecnologias, dentre elas, as terapias gênicas, que possuem potencial para tratar essa doença de modo mais efetivo. Assim, o objetivo desta pesquisa é realizar uma revisão de literatura sistemática sobre a utilização de terapias gênicas no tratamento da doença de Huntington. O método empregado foi o Systematic Search Flow (SSF). Iniciou-se com a definição das normas e critérios da pesquisa, seguida pela busca de artigos nas bases Web of Science e PubMed e posterior organização deles no software Mendeley. Isso resultou numa seleção de 68 artigos, nos quais demonstrou-se a persistência do tratamento genético para a DH, em que houve avanços ao longo dos anos perante a terapia gênica empregada, porém, ainda não há um tratamento com eficácia para reprodução em larga escala.

Palavras-chave: Neurologia; Patologia Neurodegenerativa Monogênica; Revisão sistemática; Terapêutica.

Abstract

Huntington's disease is the monogenic neurodegenerative pathology with the highest global incidence, which can lead to the loss of autonomy of individuals with it and a consequent increase in public spending in several countries. It's current treatment is based on reducing your symptoms and neurological changes, with few

approved medications. In this context, new technologies are emerging, including gene therapies, which have the potential to treat this disease more effectively. Therefore, the objective of this research is to carry out a systematic literature review on the use of gene therapies in the treatment of Huntington's disease. The method used was Systematic Search Flow (SSF). It began with the definition of research standards and criteria, followed by the search for articles in the Web of Science and PubMed databases and subsequent organization of them in the Mendeley software. This resulted in a selection of 68 articles, in which the persistence of genetic treatment for HD was demonstrated, in which there have been advances over the years in the gene therapy used, however, there is still no effective treatment for large-scale reproduction.

Keywords: Neurology; Neurodegenerative Pathology; Systematic Review; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) foi descoberta pelo médico americano George Huntington em 1872, após identificar em algumas famílias uma tríade de comprometimento motor, cognitivo e comportamental. Sua manifestação costuma ser no início da vida adulta, tendo uma piora progressiva com o passar dos anos (GHOSH; TABRIZI, 2018).

Essa doença tem como base fisiopatológica a expansão de repetições do códon CAG no gene da Huntingtina (HTT). Essa alteração gera uma HTT mutante (mHTT), que interrompe a transcrição genética e interfere na função imune e mitocondrial (TABRIZI et al., 2020).

O quadro clínico da DH é bastante heterogêneo, mesmo dentro da mesma família. Disfunções motoras nos movimentos voluntários e involuntários, sendo a coreia um dos sinais mais marcantes. Essa é definida por movimentos de curta duração e exagerados. Nos quadros clínicos mais avançados podem aparecer bradicinesia, acinesia, rigidez e comprometimento postural, causando problemas de marcha e queda (GHOSH; TABRIZI, 2018).

Atualmente, o tratamento dessa enfermidade é majoritariamente sintomático, porém as terapias gênicas se tornam uma abordagem mais assertiva, por tratar-se da incorporação de material genético por meio de vetor, aumentando ou diminuindo a expressão de determinado alvo (CHEN; HU; JU, 2020). Nas doenças neurodegenerativas, os principais vetores são vírus adeno associados (VAA), porém vários capsídeos virais podem ser utilizados dependendo do alvo (PAN, FEIGIN, 2021). Como sabe-se qual principal fator e cadeia de genes afetada pela DH, o tratamento através da terapia gênica pode ser o cerne para desenvolver os processos terapêuticos das doenças neurodegenerativas, como Doença de Alzheimer e Parkinson (SUDHAKAR; RICHARDSON, 2019).

Apesar dos escassos tratamentos para a enfermidade, o conhecimento acerca de sua genética e patogenia evoluiu muito desde sua descoberta, construindo uma forte fundação para o desenvolvimento de agentes terapêuticos. Por se tratar de uma doença causada por degeneração neuronal decorrente da produção de uma proteína anormal é importante que haja pesquisas nessa área (EVERS et al., 2018).

Assim, este trabalho teve como objetivo geral realizar uma revisão sistemática sobre o uso de terapia gênica no tratamento da DH, a fim de filtrar e compilar os principais avanços da medicina em seu tratamento e percalços enfrentados por pesquisadores já que o uso da terapia gênica nesta doença ainda é relativamente novo.

METODOLOGIA

A pesquisa então refere-se a uma revisão de literatura sistemática, em que o processo de coleta de dados será com base no método elaborado por Ferenhof e Fernandes (2016) nomeado Systematic Search Flow (SSF). O SSF

possui 4 fases e 8 atividades, impedindo o viés do pesquisador e assegurar a repetibilidade (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

A Definição do Protocolo de Pesquisa foi a primeira etapa a ser elaborada, sendo estabelecidas as normas, os critérios e categorias em que a pesquisa consistirá. Tal fase foi constituída por cinco atividades: 1) Definir a estratégia de busca; 2) Consultar a base de dados; 3) Organizar o portfólio bibliográfico; 4). Padronizar a seleção de artigos e 5) Compor o portfólio de artigos (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

Na atividade 1, a definição das palavras-chaves e dos operadores lógicos, sendo as palavras-chaves utilizadas: "Huntington" e "terapia gênica". Em seguida, foi efetuada uma coleta de publicações, da atividade 2, que, nesta revisão, foram utilizadas as bases: PubMed e a Web of Science (WoS). Por conseguinte, na atividade 3 houve a organização tabelada das bibliografias e referências, de acordo com cada busca. Em seguida, na atividade 4, a filtragem dos artigos foi feita por meio da leitura dos títulos, resumos e palavras-chave e distinção dos alinhados à temática. Enfim, na atividade 5, criou-se a composição do portfólio com a leitura na íntegra dos artigos e exclusão daqueles em que, apesar de selecionados, não sejam adequados ao tema sob estudo (FERENHOF; FERNANDES, 2016). O processo de coleta de dados bibliográficos foi de forma não sistemática, no período de 2013 até julho de 2023.

Conferindo assim à pesquisa os seguintes resultados: Pubmed 84 publicações e Wos com 119 publicações. Assim todos os resumos foram lidos, a fim de filtrar os artigos que fossem mais relevantes à pesquisa, ou que não se encaixassem na proposta da revisão de literatura, posteriormente os artigos foram lidos na íntegra, levando a seleção de 82 artigos. Retirando os artigos duplicados foram selecionados 68.

As principais causas da não elegibilidade de artigos para a filtragem final foram: o foco nos outros tratamentos como medicamentos que não fossem as terapias gênicas, e, os artigos que eram ensaios clínicos nos quais houve uma falha no tratamento porém já houve uma contramedida para a falha anteriormente evidenciada pelo artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

Na terapia gênica há a forma de tratamento através de vetores virais modificados que são usados para inserir genes de interesse para o cérebro, com vetores derivados de vírus adenoassociados (AAVs) (PALFI et al., 2014). As partículas do vetor viral são transportadas dentro do cérebro de uma região para outra, seja de forma anterógrada (transdução de células em um cérebro região que recebe projeções do local de infusão), modo retrógrado (transdução de células de uma região do cérebro que envia projeções para o local da injeção), ou ambos (SHANNON, 2020).

O transporte depende do sorotipo e, no caso de experimentos pré-clínicos, da espécie (CHENG et al., 2018). Compreender como um sorotipo específico distribui produtos gênicos da região alvo para a entrega do vetor é crucial para criando um tabu na terapia genética previsível e reprodutível, em função à sua especificidade relativa de fenótipo para neurônios e perfil de segurança clínica, o AAV2 tem sido o padrão a ser reproduzido em larga escala para a terapia gênica neurocirúrgica, sendo já utilizado em múltiplas fases clínicas (DUARTE et al., 2023). Dado que AAV2 tem uma preferência robusta por transporte anterógrado do produto gênico, ao usar vetores AAV2, deve-se assumir que os alvos a jusante da projeção os neurônios também expressarão o trans gene (BYUN; MI JUNG LEE; KIM, 2021).

Vários ensaios clínicos examinaram a segurança e a eficácia preliminar da terapia genética para a DH, usando sequências complementares de DNA encapsuladas em vetores virais (AAV2), linhas celulares encapsuladas em polímeros projetadas para sintetizar fatores neurotróficos. Ensaios clínicos em andamento também estão explorando vetores virais alternativos como AAV5, AAV9, para o tratamento de vários distúrbios

neurodegenerativos com uma alta necessidade não atendida de desenvolver terapias modificadoras da doença (MEROLA et al., 2021).

Outra metodologia empregada nas terapias gênicas são as proteínas dedo de zinco (ZFPs), os quais diminuem seletivamente a expressão de mHTT em linhagens celulares sem alterar significativamente a expressão de HTT selvagem. As infusões de AAV-ZFP reduziram os níveis de mHTT e melhoraram alguns fenótipos comportamentais semelhantes à DH em camundongos DH (ZEITLER et al., 2019).

Ademais, os sistemas CRISPR surgiram como uma tecnologia de edição de genes com potencial para o tratamento da DH apoiado por estudos em animais e in vitro. Entretanto, ainda não há ensaios clínicos em andamento e avanços nos métodos de entrega viral e não viral do CRISPR, e, por conseguintes, testes em animais de grande porte são essenciais antes de abordagens CRISPR estarem prontas para testes em pacientes de DH (SHIN et al., 2016).

Intervenções potenciais para a doença de Huntington incluem terapias direcionadas ao DNA e RNA da huntingtina, depuração da proteína huntingtina, vias de reparo do DNA e outras estratégias de tratamento direcionadas à inflamação e substituição celular. O término do estudo resultou em falhas no protocolo escolhido (TABRIZI et al., 2022).

CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DH por ser uma doença neurológica é modelo em potencial para o início da terapia gênica. Com o avanço terapêutico da DH que modula o nível mHTT através da transferência de genes é uma das estratégias mais importantes para melhorar a doença. Essa estratégia é versátil e pode ser aplicada a várias outras doenças neurodegenerativas, como o direcionamento do beta-amilóide na doença de Alzheimer. Diversos ensaios clínicos da DH estão em andamento utilizando a terapia gênica. Além da DH, há pacientes com repetição trigêmea com distúrbios com mecânicos patogênicos semelhantes, aguardando uma nova estratégia terapêutica para curar seus transtornos. Em conclusão, o impacto do resultado da terapia gênica parece ser um passo inicial para superar os distúrbios genéticos neurológicos.

REFERÊNCIAS

BYUN, S. L.; MI JUNG LEE; KIM, M. Gene Therapy for Huntington's Disease: The Final Strategy for a Cure?. **Journal of Movement Disorders**, v. 15, n. 1, p. 15–20, 17 nov. 2021.

CHEN, W.; HU, Y.; JU, D. Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica**, v. 10, n. 8, p. 1347-1359, ago. 2020.

CHENG, S. et al. Therapeutic efficacy of regulable GDNF expression for Huntington's and Parkinson's disease by a high-induction, background-free "GeneSwitch" vector. **Experimental Neurology**, v. 309, p. 79–90, 1 nov. 2018.

DUAN, W.; ECE URANI; MATTSON, M. P. The potential of gene editing for Huntington's disease. **Trending in Neurosciences**, v. 46, v. 5, p. 365-376. mar. 2023.

DUARTE, F.; RAMOSAJ, M.; HASANOVIC, E.; REGIO, S.; SIPION, M.; REY, M.; DEGLON, N. Semi-automated workflows to quantify AAV transduction in various brain areas and predict gene editing outcome for neurological disorders. **Methods & Clinical Development**, v. 29, p. 254–270, mar. 2023.

EVERS, M. M.; MINIARIKOVA, J.; JUHAS, S.; VALLÉS, A.; BOHUSLAVOVA, B.; JUHASOVA, J.; SKAILNIKOVA, H. K.; VODICKA, P.; VALEKOVA, I.; BROUWERS, C.; BLITS, B.; LUBELSKI, J.; KOVAROVA, H.; ELLEDEROVA, Z.; DEVENTER, S. J.; PETRY, H.; MOTLIK, J.; KONSTANTINOVA, P. AAV5-miHTT Gene Therapy Demonstrates Broad Distribution and

Strong Human Mutant Huntingtin Lowering in a Huntington's Disease Minipig Model. **Molecular Therapy**, v. 26, n. 9, p. 2163–2177, set. 2018.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método ssf. **Revista Acb: Biblioteconomia em Santa Catarina, Florianópolis**, v. 21, n. 3, p. 550-563, ago. 2016.

GHOSH, R.; TABRIZI, S. J. Clinical Features of Huntington's Disease. **Polyglutamine Disorders**, v. 10, n. 49, p. 1-28, 2018.

MEROLA, A.; KOBAYASHI, N.; ROMAGNOLO, A.; WRIGHT, B. A.; ARTUSI, C. A.; IMBALZANO, G. LITVAN, I.; VAN LAAR, A. D.; BANKIEWICZ, K. Gene Therapy In Movement Disorders: A Systematic Review of Ongoing and Completed Clinical Trials. **Frontiers in Neurology**, v. 12, n.1 p. 21-42. Apr 2021.

PAN, L.; FEIGIN, A. Huntington's Disease: New Frontiers in Therapeutics. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 3, 14 fev. 2021.

PALFI, S.; GURRUCHAGA, M. J.; RALPH, S. G.; LEPETIT, H.; LAVISSE, S.; BUTTERRY, P. C.; WATTS, C.; MISKIN, J.; KELLEHER, M.; DEELEY, S.; IWAMURO, H.; LEFAUCHEUR, J. P.; THIRIEZ, C.; FENELON, G.; LUCAS, C.; BRUGIERS, P.; GABRIEL, I.; ABHAY, K.; DROUOT, X.; TANI, N.; KAS, A.; GHALEH, B.; LE CORVOSIER, P.; DOLPHIN, P.; BREEN, D. P.; MASON, S.; GUZMAN, N. V.; MAZARAKIS, N. D.; RADCLIF, P. P.; HARROP, R.; KINGSMAN, S. M.; RASCOL, O.; NAYLOR, S.; BARKER, R. A.; HANTRAEYE, P.; REMY, P.; CESARO, P.; MITROPHANOUS, K. A. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9923, p. 1138–1146, 29 mar. 2014.

SHANNON, K. M. Recent Advances in the Treatment of Huntington's Disease: Targeting DNA and RNA. **CNS Drugs**, v. 34, n. 3, p. 219–228, 1 mar. 2020.

SHIN, J.W. et al. Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 25, p. 4566-4576, out. 2016.

SPRONCK, E. A.; BROUWERS, C. C.; VALLÉS, A.; HAAN de, M.; PETRY, H.; DEVENTER, S. J.; KONSTANTINOVA, P.; EVERS, M. M. AAV5-miHTT Gene Therapy Demonstrates Sustained Huntingtin Lowering and Functional Improvement in Huntington Disease Mouse Models. **Molecular Therapy – Methods & Clinical Development**, v. 13, p. 334–343, jun. 2019.

SUDHAKAR, V.; RICHARDSON, R. M. **Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. Neurotherapeutics**, v. 16, n. 1, p. 166-175, dez. 2019.

TABRIZI, S. J.; ESTEVEZ-FRAGA, C.; ROON-MOM, W. M. C.; FLOWER, M. D.; SCAHILL, R.; WILD, E. J.; MUNOZ-SANJUAN, I.; SAMPAIO, C.; ROSSER, A. E.; LEAVITT, B. R. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. **The Lancet Neurology**, v. 21, n. 7, p. 645–658, jul. 2022.

TABRIZI, S. J.; FLOWER, M. D.; ROSS, C. A.; WILD, E. J. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 10, p. 529-546, ago. 2020.

TABRIZI, S. J.; LEAVITT, B. R.; LANDWEHRMEYER, G. B.; WILD, E. J.; SAFT, C.; BARKER, R. R.; BLAIR, N. F.; CRAUFURD, D.; PRILLER, J.; RICKARDS, H.; ROSSER, A.; KORDASIEWICZ, H. B.; CZECH, C.; SWAYZE, E. E.,; NORRIS, D. A.;

BAUMANN, T.; GERLACH, I.; SCHOBEL, S. A.; PAZ, E.; SMITH, A. V.; BENNETT, C. F.; LANE, R. M.. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2307–2316, jun. 2019.

TESTA, C. M.; JANKOVIC, J. Huntington disease: a quarter century of progress since the gene discovery. **Journal Of The Neurological Sciences**, v. 396, p. 52-68, jan. 2019.

WU, Z.; MATTHEW, P., XIAO-YI, H.; MIN-HUI, L.; HUI, W.; RACHEL, C.; ZI-FEI, P.; YU-CHEN, C.; ZI-YUAN, G.; SAMBANGI, A.; GONG, C. Gene therapy conversion of striatal astrocytes into GABAergic neurons in mouse models of Huntington's disease. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-18, 27 fev. 2020.

ZEITLER, B.; FROELICH, S.; MARLEN, K.; SHIVAK, D. A.; YU, Q.; LI, D.; PEARL, J. R. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease, **Nature Medicine**, v. 25 n. 7, p. 1131-1142, jul. 2019.

[← Post anterior](#)

RevistaFT

A **RevistaFT** têm 28 anos. É uma **Revista Científica Eletrônica Multidisciplinar Indexada de Alto Impacto e Qualis “B2” em 2023**. Periodicidade mensal e de acesso livre. Leia gratuitamente todos os artigos e publique o seu também [clikando aqui](#).



Contato

Queremos te ouvir.

WhatsApp RJ: (21) 98159-7352

WhatsApp SP: (11) 98597-3405

e-Mail:

contato@revistaft.com.br

ISSN: 1678-0817

CNPJ: 48.728.404/0001-22

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), fundação do Ministério da Educação (MEC), desempenha papel fundamental na expansão e consolidação da pós-graduação stricto sensu (mestrado e doutorado) em todos os estados da Federação.

Conselho Editorial

Editores Fundadores:

Dr. Oston de Lacerda Mendes.

Dr. João Marcelo Gigliotti.

Editor Científico:

Dr. Oston de Lacerda Mendes

Orientadoras:

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Dra. Chimene Kuhn Nobre

Revisores:

Lista atualizada periodicamente em

revistaft.com.br/expediente

Venha fazer parte de nosso time de revisores também!

