



A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE HUNTINGTON

Gabriel Pedro Ambrosio¹, Tadeu Wasick Neto², Hilka Pelizza Vier Machado³, Mirian Ueda Yamaguchi⁴

¹Acadêmico do Curso de Medicina, UNICESUMAR, Campus Maringá-PR. Bolsista PIBIC/ICETI -UniCesumar. ambrosioobmep@gmail.com

²Acadêmico do Curso de Medicina, UNICESUMAR, Campus Maringá-PR. Bolsista PIBIC/ICETI -UniCesumar. tadeuwneto@gmail.com

³Orientadora, Docente do Mestrado em Gestão do Conhecimento, UNICESUMAR. hilka.machado@unicesumar.edu.br

⁴Coorientadora, Docente do Mestrado em Promoção da Saúde, UNICESUMAR. mirian.yamaguchi@unicesumar.edu.br

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 gênico 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.

1 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 adenoassociados (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.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho refere-se a uma revisão de literatura, na qual o processo de coleta de dados foi de forma sistemática com base no método elaborado por Ferenhof e Fernandes (2016) denominado de *Systematic Search Flow* (SSF). O SSF possui 4 fases e 8 atividades, com o objetivo de impedir o viés do pesquisador e assegurar a repetibilidade (FERENHOF; FERNANDES, 2016). Foram empregadas as palavras-chave “Huntington” e “terapia gênica”, nas fontes *Web of Science* (WOS) e *Pubmed*. Obteve-se como resultado um total de 119 e 84 artigos, respectivamente. Após seguir as fases e atividades da metodologia proposta, resultou num total de 68 artigos selecionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

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 permitir que a terapia genética seja previsível e reprodutível (MEROLA *et al.*, 2021). 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 dos neurônios também expressarão o transgene (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 e 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 HTT, depuração da proteína HTT, vias de reparo do DNA e outras estratégias de tratamento direcionadas à inflamação e substituição celular (TABRIZI *et al.*, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DH por ser uma doença neurogenética é modelo em potencial para o início da terapia gênica. O avanço terapêutico da DH através da modulação do nível de mHTT por meio da transferência de genes consiste em 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-amiloide na doença de Alzheimer. Como mostraram os resultados da pesquisa, diversos ensaios clínicos da DH estão em andamento utilizando a terapia gênica. Além da DH, há pacientes com repetição trigêmea, com distúrbios de mecanismos 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.

DUARTE, F. *et al.* 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. *et al.* 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. *et al.* Gene Therapy In Movement Disorders: A Systematic Review of Ongoing and Completed Clinical Trials. **Frontiers in Neurology**, v. 12, n.1 p. 21-42, abr. 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. *et al.* 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.

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

TABRIZI, S. J. *et al.* 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. *et al.* Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2307–2316, jun. 2019.

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.