



TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

GENE SILENCING THERAPY IN HUNTINGTON'S DISEASE: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

João Victor Medeiros Rodrigues ¹, Ítalo Ronny Sales Araújo ², Camila Portela Paz de Oliveira ³, Rogério Cortez da Silva ⁴, Nelson Jorge Carvalho Batista ⁵

e311052

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.1052>

RESUMO

A Doença de Huntington (DH) é uma enfermidade de cunho genético que afeta o Sistema Nervoso Central, sendo ela uma doença degenerativa autossômica progressiva a qual desencadeia, no acometido, movimentos involuntários, denominados distúrbios coreiformes, assim como deficiência cognitiva e mudanças comportamentais. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências científicas acerca dos tratamentos que são utilizados em pacientes portadores da doença de Huntington, dando ênfase às produções que apresentam as terapias atuais e promissoras, discutindo a eficácia quanto à terapia empregada. O presente estudo foi desenvolvido através de uma revisão integrativa de literatura (RIL) nas bases de dados *on-line* BVS e PubMed, realizada entre agosto e novembro de 2021. A busca pelas literaturas foi efetuada de acordo com a estratégia PICO. O estudo dos dados obtidos foi mediado de acordo com os temas abordados pelas obras adquiridas ao longo da busca bibliográfica. Ao fim da filtragem executada de acordo com os critérios estabelecidos de exclusão e inclusão, obteve-se 11 publicações, presentes em diferentes periódicos e que convergem com o objetivo de estudo. Foram formadas 3 categorias temáticas, as quais discorrem sobre tratamentos com utilização de RNAi; Ácidos Nucleicos Catalíticos e a Tecnologia CRISPR; e Oligonucleotídeos Antisense. Assim, pode-se afirmar que a Doença de Huntington, mesmo não apresentando cura, há tratamentos que possam retardar o avanço da sintomatologia, assim como a neurodegeneração progressiva.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Huntington. Silenciamento Gênico. Tratamento

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a genetic disease that affects the Central Nervous System, which is a progressive degenerative disease that triggers involuntary movements, called choreiform disorders, as well as cognitive impairment and behavioral changes in the patient. The objective of this study was to analyze the scientific evidence about the treatments that are used in patients with Huntington's disease, emphasizing the productions that present the current and promising therapies, discussing the effectiveness of the therapy used. The present study was developed through an integrative literature review (ILR) in online databases, carried out between August and November 2021. The search for the literatures was carried out according to the PICO strategy. The study of the data obtained was mediated according to the themes addressed by the works acquired throughout the literature search. At the end of the filtering, performed according to the established exclusion and inclusion criteria, 11 publications were obtained, present in different journals and converging with the study objective. Three thematic categories were formed, dealing with treatments using RNAi; Catalytic Nucleic Acids and CRISPR Technology; and Antisense Oligonucleotides. Thus, it can be stated that Huntington's disease, even though there is no cure, there are treatments that can slow the progression of symptoms, as well as progressive neurodegeneration.

KEYWORDS: Huntington Disease. Gene silencing. Treatment

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina - CET. *E-mail:* joaovictormrodrigues@hotmail.com

² Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina - CET. *E-mail:* irsaraujo@gmail.com

³ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina - CET. *E-mail:* camilappazo@gmail.com

⁴ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina - CET. *E-mail:* rogerio.cortez@yahoo.com.br

⁵ Professor do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina - CET, Mestre em Genética e Toxicologia Aplicada - ULBRA, Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde - ULBRA. *E-mail:* professornelsonjorge@gmail.com



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH), uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, é caracterizada por movimentos involuntários denominados coreia, distúrbios cognitivos e comportamentais. Ocorre como resultado das repetições do trinucleotídeo citosina, adenina e guanina (CAG) no braço curto do cromossomo 4 no gene Huntingtina (HTT). Essa mutação leva a uma expansão anormalmente longa da poliglutamina na proteína HTT, progredindo para a neurodegeneração. A DH comumente afeta pacientes com idades entre 30 e 50 anos. No entanto, quanto mais vezes o triplete CAG se repete, mais precoce é o início dos sintomas. A doença de Huntington também pode surgir na infância ou adolescência, chamada de DH juvenil, com início da doença antes dos 20 anos e é caracterizado por dificuldades de aprendizagem, bem como distúrbios de comportamento na escola (AJITKUMAR; JESUS, 2021).

Estimativas mundiais demonstram uma prevalência de DH numa média de 2,7 a cada 100.000 pessoas, sendo que em algumas regiões como a América do Norte, Europa e Austrália, esta média sobe para 5,7 a cada 100.000 pessoas. No Brasil ainda não existem números oficiais quanto ao número de casos da Doença de Huntington, embora se estima que haja até 19.000 pessoas com o gene e outras 65.000 a 95.000 que se apresentam no grupo de risco para a patologia. De acordo com a Associação Brasil Huntington (ABH), no ano de 2016, a entidade somou um total de 2.481 famílias cadastradas que apresentam indivíduos portadores de DH (ASSOCIAÇÃO BRASIL HUNTINGTON, 2016).

O amplo espectro de manifestações motoras são os sintomas mais conhecidos e mais visíveis na DH. Entre eles, os movimentos involuntários são os mais óbvios. No entanto, embora o diagnóstico de DH seja baseado na presença de sintomas motores, estes são frequentemente precedidos por sintomas cognitivos e comportamentais. Ainda que os sintomas motores sejam facilmente detectados e possam ser a fonte de ansiedade e ostracismo, eles costumam ser bem tolerados pelos pacientes e seus substitutos, em contraste com os sintomas cognitivos e comportamentais que costumam levar a problemas familiares e sociais/profissionais (PAUSEN et al., 2017).

Como nenhum tratamento pode impedir ou retardar a doença de Huntington, o atendimento clínico dos pacientes se concentra na avaliação de especialistas e no manejo multidisciplinar dos sintomas para maximizar a função e a qualidade de vida. Embora incurável, a doença de Huntington não é intratável (BATES et al., 2015).

Na última década, houve um progresso notável na compreensão da patogênese com a identificação de novos alvos terapêuticos potenciais. Embora vários ensaios clínicos tenham falhado, muitos outros estão em andamento com a expectativa de fornecer evidências para a modificação da doença e outros benefícios sintomáticos (BASHIR, 2019).

As abordagens de supressão gênica para doenças neurodegenerativas hereditárias dominantes fizeram grandes avanços nos últimos anos, especialmente nos casos de distúrbios de repetição de poliglutamina. Em particular, as abordagens de supressão de genes para a doença de Huntington têm mostrado grande promessa e muitas já estão em fase clínica com seres humanos (KEISER et al., 2016).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

Embora a função do gene HTT não seja totalmente compreendida, agora se sabe que a DH é causada pela expressão de uma proteína huntingtina mutante (muHTT). Portanto, reduzir os níveis de muHTT provavelmente será benéfico para o tratamento da DH, e essa estratégia está sendo considerada para retardar ou mesmo bloquear a progressão da doença. Nesse sentido, as abordagens de silenciamento gênico, como RNA de interferência (RNAi), oligonucleotídeos antisense (ASOs), ribozimas e enzimas de DNA, parecem prometer uma nova intervenção, reduzindo ou mesmo eliminando a produção da proteína mutante patogênica. A modificação da doença que objetiva atingir o mecanismo patogênico primário é provavelmente mais eficaz quando administrada antes ou o mais cedo possível nos processos patogênicos que precedem o início clínico da DH (GODINHO et al., 2015).

A doença de Huntington apresenta sintomas que podem ser confundidos com os de outras doenças neurodegenerativas. Por ser uma doença rara, os conhecimentos necessários para diagnóstico, manejo e tratamento nem sempre estão à disposição do profissional responsável por acompanhar esses pacientes. Sendo assim, torna-se relevante examinar a literatura no que diz respeito ao estudo das terapias que possam trazer benefícios para os portadores desta doença, podendo contribuir para o diagnóstico precoce e para o manejo das complicações que esta enfermidade traz para o indivíduo.

O objetivo deste estudo foi analisar as evidências científicas acerca dos tratamentos que são utilizados em pacientes portadores da doença de Huntington, dando ênfase às produções que apresentam as terapias atuais e promissoras, discutindo a eficácia quanto à terapia empregada.

METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido através de uma revisão integrativa de literatura (RIL) realizada entre agosto e novembro de 2021. A questão norteadora do processo revisional foi construída por meio da estratégia PICO (P= População, I=Interesse, Co= Contexto), estruturando, assim, a seguinte questão norteadora: Há terapias eficazes ou estudo de novos medicamentos que sejam eficazes para o tratamento da doença de Huntington? As seguintes bases de dados foram consultadas: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizaram-se os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (Decs), provenientes do *Medical Subject Headings* (MeSH): “Doença de Huntington” (*Huntington Disease*); “Silenciamento Gênico” (*Gene silencing*); “Tratamento” (*Treatment*). Ademais, se fez a utilização do Operador Booleano AND para a busca nos bancos de dados selecionados, proporcionando uma pesquisa crítica do tema.

Fizeram parte da amostra, artigos científicos disponibilizados na íntegra, selecionados através da internet (bancos de dados *on-line*), publicados entre os anos de 2015 e 2020, por meio de consultas em publicações científicas indexadas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e na PubMed, empregando as bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), e web artigos, segundo os critérios de inclusão. Como critério de inclusão para a seleção das amostras, foram selecionados os artigos disponibilizados na íntegra *on-line* em língua portuguesa e inglesa, que correspondam à temática e que seguem os descritores de estudo publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídos os artigos fora do período da pesquisa, resumos, teses, dissertações e monografias, bem



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

como as amostras fora do período de publicação indicado e aqueles que não possuem correlação direta com a temática, o que resultou em um número final de 20 artigos que foram lidos e analisados na íntegra, como mostra a figura 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
 João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
 Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

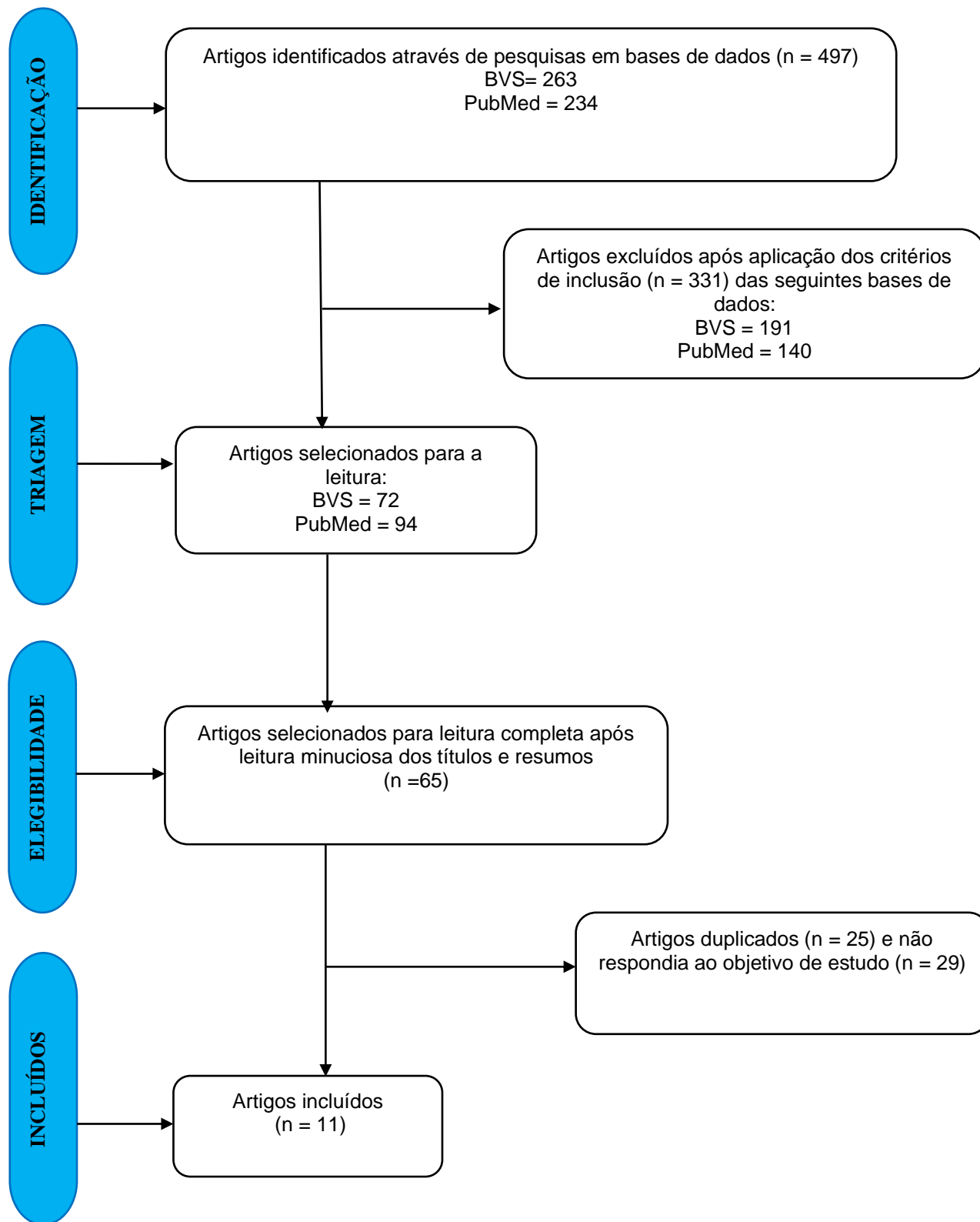


Figura I – Fluxograma PRISMA da seleção independente dos estudos da pesquisa de revisão integrativa da literatura. BVS/PubMed, 2016-2021.

Fonte: Dados da Pesquisa (2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No momento da elaboração da pesquisa nas bases de dados, fez-se um levantamento das publicações relevantes ao tema e foram encontrados 497 estudos. Após o levantamento, utilizou-se como critério de escolha os estudos publicados nos últimos 5 anos, optou-se em utilizar artigos em inglês e português, com textos completos e que fossem relevantes ao tema. Após a filtragem, ficaram 65 artigos disponíveis nas plataformas de dados da BVS e PubMed. Com isso, obteve-se 11 publicações refinadas de acordo com os objetivos do estudo e critérios de inclusão e exclusão, distribuídas em diferentes periódicos. Os dados são apresentados na tabela a seguir:

Tabela I - Distribuição das publicações conforme ano, título da pesquisa, periódico, frequência e porcentagem. Teresina, 2021.

Ano	Título da pesquisa	Periódico	Frequência	%
2017	Huntington's Disease – Update on Treatments	Curr. Neurol. Neurosci. Rep.	01	9,09
2018	Clinical Features of Huntington's Disease	Springer International Publishing	01	9,09
2018	Translating Antisense Technology into a Treatment for Huntingtin's Disease	Springer Nature	01	9,09
2019	AAV5-miHTT gene therapy demonstrates sustained huntingtin lowering and functional improvement in Huntington disease mouse models	Molecular Therapy-Methods & Clinical Development	01	9,09
2019	Catalytic RNA, ribozyme, and its applications in synthetic biology	Biotechnology advances	01	9,09
2020	Gene Therapy, A Novel Therapeutic Tool for Neurological Disorders: Current Progress, Challenges and Future Prospective	Current Gene Therapy	01	9,09



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
 João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
 Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

2020	CRISPR/ Cas9 Novel Therapeutic Road for the Treatment of Neurodegenerative Diseases	Life Sciences	01	9,09
2020	Therapeutic Update on Huntington's Disease: Symptomatic Treatments and Emerging Disease Modifying Therapies	The American Society for Experimental NeuroTherapeutics	01	9,09
2020	Evolutionary Design and Experimental Evaluation of Selective Hammerhead Ribozymes	20th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering	01	9,09
2021	Gene Targeting Techniques for Huntington's Disease	Ageing Research Reviews	01	9,09
2021	DNAzyme Cleavage of CAG Repeat RNA in Polyglutamine Diseases	Neurotherapeutics	01	9,09

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Após a realização do cruzamento dos descritores e da filtragem, foram obtidos 11 periódicos, os quais foi-se evidenciado que a Base de Dados mais evidente, entre a BVS e PubMed, foi a PubMed, sendo 63,63% do total adquirido advindos dessa Base. Ademais, nota-se que o idioma predominante entre o Inglês e Português foi o Inglês, sendo todas as publicações apresentadas nesse idioma. Além disso, pode-se afirmar que o tipo de estudo mais prevalente é o do tipo quantitativo, visto que 90,9% do total pertence a ele, sendo os outros 9,1% do tipo qualitativo. Os dados apresentados são demonstrados no quadro a seguir.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

Quadro I. Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com as bases de dados, idioma e tipo de estudo. Teresina, 2021.

Base de dados	Idioma	Tipo de estudo
PubMed	Inglês	Quantitativo
PubMed	Inglês	Quantitativo
PubMed	Inglês	Quantitativo
PubMed	Inglês	Qualitativo
PubMed	Inglês	Quantitativo
PubMed	Inglês	Quantitativo
PubMed	Inglês	Quantitativo
BVS	Inglês	Quantitativo
BVS	Inglês	Quantitativo
BVS	Inglês	Quantitativo
BVS	Inglês	Quantitativo

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Com isso, este estudo permitiu fazer uma análise de três categorias temáticas que estão descritas abaixo.

Utilização de Tratamento com RNA de interferência no RNA (RNAi)

Nessa categoria foram incluídas 2 publicações científicas. No silenciamento gênico, aplica-se a tecnologia de RNA-i, RNA de interferência, o qual é gerado a partir da RNase III, definida como uma endonuclease, a qual permite a ativação da RNA-i na quebra de RNA complementares, responsáveis pela produção de proteínas neurotóxicas presentes da doença de Alzheimer e de Huntington. Esse tipo de ácido ribonucleico é usado para regular os níveis de GFAP (Proteína Ácida Fibrilar Glial) produzidos pelos astrócitos e células endoteliais, o que aumenta a reparação neuronal por eles, podendo retardar a progressão da DH (IQUBAL et al., 2020).

No estudo produzido por Fields et al., (2021), é discorrido sobre as formas de edição de bases gênicas da proteína muHTT por meio do uso de antígenos, como o lentivírus (vírus de longa incubação) e o vetor viral adeno-associado (AAV), que carregam pequenos pedaços de RNA-i (RNA de interferência) os quais interferem na transcrição do gene codificador da proteína. Assim, é descrito que esses métodos reduzem os níveis de muHTT em 40% e a sua transdução em, pelo menos 80%, além de ser notório a diminuição de agregados celulares que possuam uma taxa de toxicidade muito elevada.

Utilização de Tratamento com Ácidos Nucleicos Catalíticos e a Tecnologia CRISPR

Nessa categoria foram incluídas 6 publicações científicas. O estudo de Dash e Mestre (2020) está relacionado com a estratégia de alteração do ciclo de vida celular da proteína HTT, a partir do seu DNA codificante, com a remoção do gene do genoma do paciente utilizando o método CRISPR, conhecido como um sistema de “edição de gene”, o qual permite que o profissional geneticista altere as



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

sequências de base de um gene para atingir uma determinada resposta na decodificação da mesma, sendo que no caso voltado à Doença de Huntington, é a interrupção no processo de transcrição e síntese da proteína Huntingtina mutante, modelando a homeostase dessa proteína.

Ainda em respeito à tecnologia CRISPR, a região 5' do gene da Huntingtina é uma importante área na regulação na sua síntese, contendo sequências de base codificadoras de 12 aminoácidos do peptídeo, e estabelecendo a fase de leitura aberta do DNA, ocasionando nos tripletos CAG. Assim, a CRISPR pode atuar nessa região, impedindo a transdução da huntingtina nas células mesenquimais presentes na medula óssea vermelha, impedindo a passagem do triplete à outras células por meio da mitose dessas células precursoras (KARIMIAN et al., 2020).

Existem estudos *in vitro* e pré-clínicos em animais usando a abordagem de ribozimas na DH. Especificamente, acredita-se que as ribozimas em “cabeça de martelo”, uma classe de ribozimas de 30-40 nucleotídeos de comprimento, clivam mRNAs em um local preferido com rápida degradação de fragmentos de mRNA. Eles têm sido usados com sucesso em modelos *in vitro* de HD. Neste estudo, os sistemas de entrega à base de vírus adenoassociados que expressam ribozima específica (HD6 ou HD7) permitiram uma redução de aproximadamente 60% na expressão de RNA de muHTT quando transferida em associação com um plasmídeo específico (KAMEL et al., 2020).

Os mecanismos de ação e avanços em direção a uma abordagem terapêutica potencial para HD tornam as DNAenzimas uma outra classe que também são capazes de se ligar a transcritos de mRNAs complementares por meio de braços de ligação de substrato, semelhantes às ribozimas. As DNAenzimas derrubaram especificamente a expressão de uma construção muHTT em 85% em células defeituosas. Os autores concluíram que, embora as DNAzymes tenham sido amplamente investigadas *in vivo* como uma abordagem terapêutica potencial para doenças como HIV, hepatite e câncer, sua aplicação *in vivo* a doenças neurodegenerativas, como a DH, requer mais pesquisas (ZHANG et al., 2021).

Spronck et al. (2019) realizaram um estudo em que se projetava uma DNAenzima modificada baseada em repetição que poderia reduzir significativamente a proteína mutante ou a carga de proteína mutante em vários modelos celulares e em um modelo animal. Os dados forneceram evidências de que a DNAenzima cliva as repetições CAG expandidas. A diferença mais significativa entre a DNAenzima e outras terapias de silenciamento de RNA é que ela destrói o RNA alvo sem qualquer enzima auxiliar. Segundo os autores, a DNAenzima que atua nas repetições de nucleotídeos fornece uma nova esperança para a neurodegeneração atualmente incurável e sua reprogramação pode se estender a outras doenças com patologia ou etiologia semelhantes à Doença de Huntington.

O esforço para descobrir ribozimas naturais e artificiais junto com a expansão de novas funções catalíticas está em andamento. As ribozimas têm suas próprias vantagens únicas na biologia sintética e por causa de seu pequeno tamanho e modularidade, elas são tipicamente independentes de fatores de transcrição e são usadas para controlar a expressão gênica com diferentes moléculas pequenas. É necessário que sejam desenvolvidas para ter melhores atividades e ortogonalidade em diferentes



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

reações, assim sendo, o avanço da biotecnologia emergente baseada em RNA ganhará mais impulso (PARK et al., 2019).

Utilização de Tratamento com Oligonucleotídeos Antisense:

Nessa categoria foram incluídas 3 publicações científicas. Outro método de tratamento é a utilização de Oligonucleotídeos Antisense (ASOs). Os ASOs adentram na célula, por meio da membrana plasmática e seguem até o núcleo, sendo o seu alvo de ação o DNA. Atingindo a fita de DNA específica, eles iniciam a transcrição de um RNA alvo, havendo um emparelhamento de base. Assim, após a hibridização dos ASOs ao seu RNA cognato, há como resultado a degradação do gene decodificados da proteína huntingtina mediada pela RNase H1, prevenindo, especificamente, a tradução e síntese dessa proteína (LANE et al., 2018).

Ainda sobre os ASOs, eles atuam também na dissociação dos tripleteos CAG (Citosina – Adenina – Guanina), característicos da DH, suprimindo-os se presentes em uma cadeia com mais de 40 repetições dessas bases (WYANT; RIDDER; DAYALU, 2017).

Ademais, é observado que os níveis de BDNF, que é uma neurotrofina encontrada no hipocampo e no córtex cerebral, são baixos em pacientes portadores da DH, em relação à indivíduos saudáveis. Assim, foi descrito por Chen et al. (2017) que os oligonucleotídeos *Stmn2* e *Syn1* podem ter uma ação sobre os níveis de BDNF, sendo um biomarcador da DH. A *Syn1* controla as sinapses nervosas, no que se refere à liberação de neurotransmissores nas fendas sinápticas, o qual há uma desregulação na presença da huntingtina no córtex cerebral, podendo desencadear um retardo na progressão sintomática do paciente.

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos levantados, pode-se concluir que as opções de tratamento da Doença de Huntington utilizando o silenciamento genético são viáveis, apresentando resultados animadores e surgem também como método de tratamento adequado para outras doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. Novos estudos devem ser realizados a fim de se aprimorar o uso dessas opções terapêuticas para que haja amplo acesso para aqueles que procuram a cura dessa enfermidade.

REFERÊNCIAS

ABH. **Doença de Huntington**: o que é preciso saber. São Paulo: ABH, 2016. Disponível em <https://abh.org.br/perguntas-frequentes>. Acesso em: 12 nov. 2021.

AJITKUMAR, A.; JESUS, O. Huntington Disease. **StatPearls Publishing**, Jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>. Acesso em: 12 nov. 2021.

BASHIR, H. Emerging therapies in Huntington's disease. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 19, n. 10, p. 983-995, 2019.

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

TERAPIA DE SILENCIAMENTO GÊNICO NA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA
 João Victor Medeiros Rodrigues, Ítalo Ronny Sales Araújo, Camila Portela Paz de Oliveira,
 Rogério Cortez da Silva, Nelson Jorge Carvalho Batista

- BATES, G. P. *et al.* Huntington disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-21, 2015.
- CHEN, G. *et al.* Modulation of Nuclear REST by Alternative Splicing: a potential therapeutic target for Huntington's disease. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 20, n. 10, p. 1-11, 2017.
- DASH, D.; MESTRE, T. Therapeutic Update on Huntington's Disease: Symptomatic Treatments and Emerging Disease-Modifying Therapies. **The American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v. 17, n. 1, p. 1645-1659, 2020.
- FIELDS, E. *et al.* Gene Targeting Techniques for Huntington's Disease. **Ageing Research Reviews**, v. 20, p. 1-8, 2021.
- GODINHO, B. M. D. C. *et al.* Delivering a disease-modifying treatment for Huntington's disease. **Drug discovery today**, v. 20, n. 1, p. 50-64, 2015.
- IQUBAL, A. *et al.* Gene Therapy, A Novel Therapeutic Tool for Neurological Disorders: Current Progress, Challenges and Future Prospective. **Current Gene Therapy**, v. 20, n. 3, p. 184-194, 2020.
- KAMEL, N. *et al.* Evolutionary Design and Experimental Evaluation of Selective Hammerhead Ribozymes. *In.*: **2020 IEEE 20th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)**. IEEE, 2020.
- KARIMIAN, A. *et al.* CRISPR/ CAS9 Novel Therapeutic Road for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Life Sciences**, v. 259, n. 1, p. 1-9, 2020.
- KEISER, M. S. *et al.* Gene suppression strategies for dominantly inherited neurodegenerative diseases: lessons from Huntington's disease and spinocerebellar ataxia. **Human molecular genetics**, v. 25, n. 1, p. 53-64, 2016.
- LANE, R. *et al.* Translating Antisense Technology into a Treatment for Huntingtin's Disease. **Methods Mol Biol.**, v. 1780, n. 1, p. 497-523, 2018.
- PARK, S. V. *et al.* Catalytic RNA, ribozyme, and its applications in synthetic biology. **Biotechnology advances**, v. 37, n. 8, p. 107452, 2019.
- PAULSEN, J. S. *et al.* Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. **Handbook of clinical neurology**, v. 144, p. 69-91, 2017.
- SPRONCK, E. A. *et al.* 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, 2019.
- WYANT, K.; RIDDER, A.; DAYALU, P. Huntington's Disease – Update on Treatments. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 33, p. 1-11, 2017.
- ZHANG, N. *et al.* DNzyme Cleavage of CAG Repeat RNA in Polyglutamine Diseases. **Neurotherapeutics**, v. 18, n. 3, p. 1710-1728, 2021.