



TERAPIAS GÊNICAS E CELULARES PARA A DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS RECENTES

GENE AND CELLULAR THERAPIES FOR HUNTINGTON'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW OF RECENT CLINICAL EVIDENCE

DOI: 10.5281/zenodo.19225518



Ana Júlia Custódio da Silva¹

Aparecida Fernandes Faria Furtado²

Gabriele Nogueira Teodoro³

Mário Henrique Matozzo⁴

Túlio Laraia Coutinho⁵

Ivan Augusto de Lorena⁶

RESUMO

Introdução: A doença de Huntington (DH) é um transtorno neurodegenerativo genético progressivo, caracterizado por sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos, sem tratamentos modificadores da doença aprovados. **Objetivo:** Avaliar as principais estratégias terapêuticas em investigação para a DH, com ênfase na terapia gênica e abordagens complementares. **Metodologia:** Realizamos uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes PRISMA, incluindo estudos de 2020 a 2025 em inglês e português, abrangendo pesquisas clínicas e experimentais sobre terapia gênica, terapia celular, imunoterapia e modulação farmacológica. **Resultados:** Moduladores de splicing orais (Branaplam, PTC518) reduziram significativamente os níveis de huntingtina mutante ou total, com boa segurança e penetração no SNC. Oligonucleotídeos antisense (ex.: tominersen) demonstraram silenciamento gênico por administração intratecal. A imunoterapia com pepinemab mostrou potencial neuroprotetor,

1 Discente do curso de Medicina Zarns, Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil.

2 Discente do curso de Medicina Zarns, Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil.

3 Discente do curso de Medicina Zarns, Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil.

4 Discente do curso de Medicina Zarns, Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil.

5 Discente do curso de Medicina Zarns, Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil.

6 Docente do curso de Medicina Zarns, Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil.





enquanto a terapia celular não gerou benefícios clínicos. Considerações: Essas abordagens representam avanços promissores em direção a tratamentos modificadores da doença para a DH; no entanto, estudos maiores e de longo prazo são necessários para confirmar a eficácia clínica.

Palavras-chave: Doença de Huntington; Terapia gênica; Neuroproteção; Modulação de splicing; Oligonucleotídeos antisense

ABSTRACT

Introduction: Huntington's disease (HD) is a progressive genetic neurodegenerative disorder characterized by motor, cognitive, and psychiatric symptoms, with no approved disease-modifying treatments. **Objective:** To evaluate the main therapeutic strategies under investigation for HD, emphasizing gene therapy and complementary approaches. **Methodology:** We conducted a systematic literature review following PRISMA guidelines, including studies from 2020 to 2025, encompassing clinical and experimental research on gene therapy, cell therapy, immunotherapy, and pharmacological modulation. **Results:** Oral splicing modulators (Branaplam, PTC518) significantly reduced mutant or total huntingtin levels with favorable safety and CNS penetration. Antisense oligonucleotides (e.g., tominersen) demonstrated gene-silencing via intrathecal administration, though the trial was suspended due to safety concerns. Immunotherapy with pepinemab showed neuroprotective potential, while cell therapy did not yield clinical benefits. **Conclusion:** These approaches represent promising advances toward disease-modifying treatments for HD; however, larger and longer-term studies are needed to confirm clinical efficacy.

Keywords: Huntington's disease; Gene therapy; Neuroprotection; Splicing modulation; Antisense oligonucleotides

1. INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma condição neurodegenerativa progressiva e fatal, caracterizada clinicamente por uma tríade de sintomas: distúrbios motores (com destaque para a coreia, que consiste em movimentos involuntários e abruptos), declínio cognitivo e alterações psiquiátricas (KRACH et al., 2022; GAO et al., 2024). Este distúrbio autossômico dominante monogênico é causado pela expansão de repetições de trinucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) na região codificadora do gene HTT, levando a um alongamento anormal de uma sequência de glutaminas (poliglutamina, ou poli-Q) na proteína huntingtina (HTT), o que resulta em disfunção e toxicidade celular.





Atualmente, não há intervenções modificadoras da doença aprovadas para uso na DH, o que representa um alto nível de necessidade médica não atendida.(McGARRY et al., 2022). Essa lacuna terapêutica é agravada por uma profunda disparidade global na pesquisa clínica, já que aproximadamente 99% dos ensaios de terapia gênica estão concentrados em países de alta renda ou renda média-alta, negligenciando populações do "Sul Global" (WIJEKOON et al., 2023). A inclusão dessas regiões em estudos multicêntricos é fundamental para validar a segurança e a eficácia das intervenções em contextos genéticos diversos e para reduzir o abismo de saúde internacional (WIJEKOON et al., 2023). Nesse cenário de necessidade não atendida e desigualdade, torna-se ainda mais relevante o desenvolvimento de abordagens inovadoras que promovam a neuroproteção e a reversão dos processos patológicos subjacentes à DH.

2. HIPÓTESE

Postula-se que as estratégias terapêuticas baseadas em terapia gênica, incluindo moduladores de splicing e oligonucleotídeos antisense, podem reduzir os níveis da proteína huntingtina mutante e potencialmente modificar o curso clínico da doença de Huntington. Adicionalmente, abordagens complementares como imunoterapia e terapia celular podem contribuir para a neuroproteção e preservação da função neuronal, embora a confirmação dessas hipóteses dependa de ensaios clínicos de maior porte e duração.

3. JUSTIFICATIVA

A doença de Huntington representa uma das condições neurológicas hereditárias mais devastadoras, sem qualquer tratamento aprovado capaz de modificar seu curso clínico. Diante do avanço recente de estratégias moleculares como moduladores de splicing, oligonucleotídeos antisense e imunoterapia, torna-se necessário sistematizar e avaliar criticamente as evidências disponíveis. Esta revisão justifica-se pela necessidade de





consolidar o conhecimento atual sobre as principais abordagens terapêuticas em investigação, identificar lacunas científicas e subsidiar futuras pesquisas e decisões clínicas na área.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar as principais estratégias terapêuticas investigadas para a doença de Huntington, com ênfase em abordagens de terapia gênica, terapia celular, imunoterapia e modulação farmacológica.

4.2 Objetivos específicos

- Analisar, por meio de revisão da literatura, a contribuição e o impacto das abordagens de terapia gênica na doença de Huntington, incluindo moduladores de splicing e oligonucleotídeos antisense;
- Compreender como os fatores neurotróficos e o silenciamento gênico atuam nos mecanismos patológicos da doença de Huntington;
- Avaliar estratégias complementares à terapia gênica, incluindo imunoterapia, terapia celular e modulação farmacológica sintomática, no contexto clínico da doença de Huntington;
- Discutir o panorama global dos ensaios clínicos para a doença de Huntington, considerando aspectos de segurança, eficácia e representatividade das populações estudadas.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v.4 n.3 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





A presente revisão sistemática visa avaliar as principais estratégias terapêuticas investigadas para a doença de Huntington. Utilizou-se a estratégia PICO, considerando: P — pacientes portadores da DH e modelos animais relevantes; I — intervenções terapêuticas baseadas em terapia gênica, terapia celular, imunoterapia e modulação farmacológica; C — comparações entre diferentes modalidades terapêuticas e entre modelos pré-clínicos e ensaios clínicos; O — desfechos relacionados à redução dos níveis de huntingtina mutante, neuroproteção, melhora dos sintomas motores e cognitivos, e segurança das intervenções.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados estudos clínicos (randomizados ou não), revisões de literatura e registros de ensaios clínicos, publicados entre 2020 e 2025, que investigassem estratégias terapêuticas aplicadas à doença de Huntington, incluindo terapia gênica, terapia celular, imunoterapia e modulação farmacológica. Os estudos devem estar disponíveis na íntegra, em língua inglesa ou portuguesa. Excepcionalmente, registros da plataforma ClinicalTrials.gov sem restrição temporal foram considerados elegíveis como literatura cinzenta, em razão da escassez de estudos específicos sobre terapia gênica para a doença de Huntington disponíveis dentro do recorte padrão, procedimento declarado previamente ao início da análise dos dados.

Foram excluídos artigos não revisados por pares — com exceção dos registros do ClinicalTrials.gov, incluídos como literatura cinzenta por escassez de literatura específica —, estudos que não abordassem estratégias terapêuticas ou aspectos relevantes para o desenvolvimento clínico na doença de Huntington, publicações em idiomas distintos do português ou inglês, e estudos sem disponibilidade do texto completo.

Quanto aos critérios de elegibilidade, foram considerados estudos envolvendo pacientes diagnosticados com a doença de Huntington, modelos animais relevantes para a investigação e registros de ensaios clínicos. Foram incluídas intervenções terapêuticas com potencial de modificação dos mecanismos moleculares ou clínicos da doença, bem como estudos de infraestrutura e vigilância clínica relevantes para o avanço da área. Estudos





voltados exclusivamente ao tratamento sintomático sem qualquer componente de modificação da doença foram excluídos.

5.3 Desfechos

As variáveis demográficas analisadas foram o estágio da doença de Huntington no início do tratamento e o histórico médico relevante. As variáveis dependentes corresponderam às alterações nos níveis de marcadores neurotróficos e na homeostase da proteína huntingtina. As variáveis independentes foram os tipos de intervenções terapêuticas investigadas e suas respectivas formas de administração.

A população-alvo foi composta por indivíduos diagnosticados com doença de Huntington e, quando aplicável, modelos animais utilizados em estudos pré-clínicos.

5.4 Coleta de dados e análise estatística

A pesquisa utilizou os seguintes descritores para garantir a identificação abrangente de artigos relevantes: (“clinical trial” OR “experimental epidemiology” OR “experimental study” OR “intervention study”) AND (“Huntington disease” OR “Huntington’s chorea” OR “juvenile Huntington’s disease”).

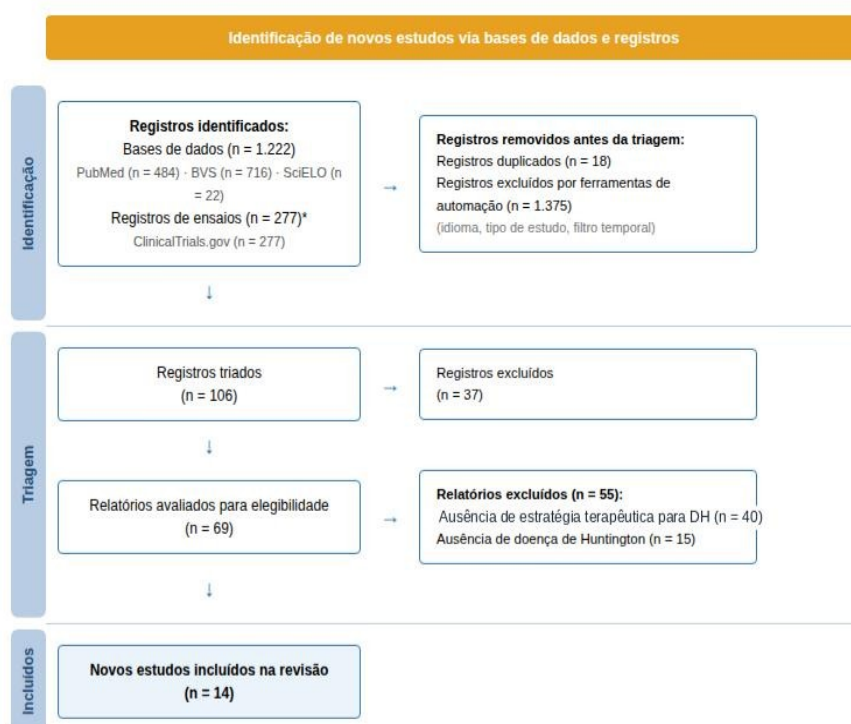
A busca nas bases de dados resultou na identificação de 1.499 registros no total, sendo 1.222 provenientes de bases bibliográficas (PubMed: n = 484; BVS: n = 716; SciELO: n = 22) e 277 de registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov). Nas bases PubMed, BVS e SciELO, aplicou-se o filtro temporal de 2020 a 2025. Na plataforma ClinicalTrials.gov, optou-se por não restringir o período de publicação em virtude da escassez de estudos específicos sobre terapia gênica na doença de Huntington. Após a remoção de 18 registros duplicados e de 1.375 registros excluídos por ferramentas de automação, 106 registros foram submetidos à triagem por títulos e resumos. Desses 106 registros triados, 37 foram excluídos por títulos e resumos incompatíveis com os critérios estabelecidos, restando 69 artigos avaliados na





íntegra. Após a leitura completa, 55 foram excluídos — 40 por ausência de estratégia terapêutica relevante para a DH e 15 por ausência de relação com a doença de Huntington —, resultando em 14 estudos incluídos na revisão sistemática. O processo de seleção dos estudos foi documentado em fluxograma elaborado conforme as diretrizes PRISMA, apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma resultado da pesquisa



*Os registros da plataforma ClinicalTrials.gov foram recuperados sem restrição temporal, em razão da escassez de estudos específicos sobre terapia gênica para a doença de Huntington disponíveis dentro do recorte padrão de 2020 a 2025. Todas as demais bases de dados foram pesquisadas com filtro de cinco anos (2020–2025). Estudos do ClinicalTrials.gov publicados antes de 2020 que atenderam a todos os demais critérios de elegibilidade foram mantidos para garantir uma cobertura abrangente das evidências disponíveis



Por meio da plataforma Rayyan, a triagem foi conduzida por dois revisores independentes, que avaliaram títulos e resumos para verificar a conformidade com os critérios estabelecidos. As discordâncias foram resolvidas por consenso. Na etapa seguinte, os revisores analisaram o texto completo dos artigos selecionados, verificando detalhadamente o atendimento a todos os critérios de inclusão. Os dados de cada estudo foram coletados com o auxílio de uma planilha padronizada, abrangendo variáveis como eficácia, segurança, níveis de fatores neurotróficos e características dos participantes. Dois revisores independentes realizaram esta coleta para aumentar a precisão. A plataforma Zotero foi utilizada como apoio na construção das referências e na exclusão de duplicatas

5.5 Aspectos éticos

Verificou-se se todos os artigos incluídos na literatura analisada descreviam claramente como os pesquisadores obtiveram a autorização dos indivíduos ou de seus representantes legais, explicando os riscos e benefícios envolvidos. Foram considerados apenas estudos que demonstraram conformidade com as diretrizes éticas apropriadas e que esclareceram adequadamente que os potenciais benefícios das intervenções investigadas foram adequadamente ponderados em relação aos riscos, garantindo a ética e a justificativa da pesquisa.

O financiamento da pesquisa foi conduzido pelos próprios autores, sem conflitos de interesse declarados, com o objetivo de total transparência no processo. Por tratar-se de uma revisão sistemática de literatura, com análise exclusiva de dados secundários disponíveis publicamente, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

5.6 Exequibilidade

A condução e o relato desta revisão sistemática seguiram as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), utilizadas como





instrumento de transparência e padronização do relato. Ressalta-se que o PRISMA constitui uma diretriz de relato e não um instrumento formal de avaliação de risco de viés dos estudos incluídos, limitação inerente ao escopo desta revisão.

6. RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou na inclusão de 14 estudos, distribuídos entre ensaios clínicos randomizados, estudos de fase 1 e 2, revisões sistemáticas e análises secundárias de dados clínicos. Os estudos foram categorizados de acordo com o tipo de intervenção investigada: moduladores de splicing oral ($n = 2$), oligonucleotídeos antisense ($n = 3$), terapia imunológica ($n = 1$), terapia celular ($n = 2$), modulação farmacológica sintomática ($n = 1$), terapia viral ($n = 1$) e estudos de panorama global, vigilância de suicidalidade e infraestrutura de pesquisa ($n = 4$).

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão sistemática

Título	Autor/Ano	Fonte	Tipo de Intervenção	Desfecho Principal	Principais Resultados	Status
An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons	Krach F et al., 2022	PubMed	Modulador de splicing	Redução de mHTT e reversão de splicing aberrante em modelos neuronais de pacientes	Branaplam reduziu tHTT em 38,8% e mHTT em 21,8% a 10 nM sem toxicidade; reverteu 53,2% dos eventos de splicing aberrante em fibroblastos	Completa
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of	Gao L et al., 2024	PubMed	Modulador de splicing	Segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do PTC518 em	Redução de até 60% no RNAm de HTT e ~35% na proteína após	Completa





Título	Autor/Ano	Fonte	Tipo de Intervenção	Desfecho Principal	Principais Resultados	Status
PTC518, an oral huntingtin lowering splicing modifier: A first-in-human study				voluntários saudáveis	21 dias (p=0,0068); concentração no LCR 2,6× superior ao plasma	
Gene therapy for selected neuromuscular and trinucleotide repeat disorders – An insight to subsume South Asia for multicenter clinical trials	Wijekoon N et al., 2023	PubMed/ BVS	Revisão de terapias gênicas	Identificação de pacientes elegíveis para terapia gênica e distribuição global dos ensaios clínicos	99% dos 113 ensaios clínicos em países de alta renda; 49 pacientes com DH elegíveis para ASO identificados no Sri Lanka	Completa
Pepinemab antibody blockade of SEMA4D in early Huntington's disease: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial	Feigin A et al., 2022	PubMed	Terapia imunológica	Eficácia e segurança do pepinemab em DH manifesta precoce e prodrômica tardia	Redução de 26% na atrofia do núcleo caudado (p=0,017); melhora cognitiva pelo HD-CAB (p=0,007); desfechos primários não atingidos	Completa
Suicidality Risk Factors Across the CARE-HD, 2CARE, and CREST-E Clinical Trials in Huntington Disease	McGarry A et al., 2022	PubMed	Análise de ensaios clínicos	Fatores de risco para comportamento suicida em participantes de ensaios clínicos com DH	Histórico de ideação suicida (HR 1,99–3,11), uso de antidepressivos e domínios comportamentais da UHDRS associados a SI/SA	Completa





Título	Autor/Ano	Fonte	Tipo de Intervenção	Desfecho Principal	Principais Resultados	Status
Human Fetal Cell Therapy in Huntington's Disease: A Randomized, Multicenter, Phase II Trial	Bachoud-Lévi A et al., 2020	PubMed	Terapia celular	Segurança e eficácia do transplante intraestriatal de eminência ganglionar fetal humana	Sem benefício clínico no escore motor total (diferença +2,9; IC 95%: -2,8 a 8,6; p=0,31); anticorpos anti-HLA em 40% dos pacientes	Completa
Revisiting cell and gene therapies in Huntington's disease	Beatriz M et al., 2021	BVS	Revisão de terapias	Estado da arte das terapias celulares e gênicas na DH em modelos animais e ensaios clínicos	Resultados clínicos modestos; iPSC e CRISPR/Cas9 promissores em modelos pré-clínicos; necessidade de refinamento na entrega gênica	Completa
Standardized Data Structures in Rare Diseases: CDISC User Guides for Duchenne Muscular Dystrophy and Huntington's Disease	Mullin AP et al., 2021	PubMed	Padronização de dados	Desenvolvimento de guias CDISC para DH visando harmonização e integração de dados clínicos	HD-TAUG publicado em 2018; banco de dados integrado prevê ~20.000 participantes; padronização essencial para modelos de progressão da doença	Completa
Huntington's Disease Clinical Trials Corner: April 2020	Rodrigues FB et al., 2020	BVS	Atualização de ensaios clínicos	Panorama dos ensaios clínicos em andamento para a DH em abril de 2020	Destaque para AMT-130 (AAV5-miHTT, dose única intraestriatal) e KINECT-HD (valbenazina para coreia); pipeline terapêutico em	Completa



REVISTA OWL (*OWL Journal*)

www.revistaowl.com.br – ISSN: 2965-2634



Título	Autor/Ano	Fonte	Tipo de Intervenção	Desfecho Principal	Principais Resultados	Status
					expansão	
An Open-Label Adaptive Multiple-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RO7234292 in CSF and Plasma (GEN-PEAK)	Hoffmann-La Roche, 2024	ClinicalTrials.gov	Oligonucleotídeo antisense	Farmacocinética e farmacodinâmica do RO7234292 no LCR e plasma após administração intratecal	Estudo de caracterização PK/PD do tominersen; dados integrados ao programa GENERATION HD	Completa
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK and PD of Multiple Ascending Doses of ISIS 443139 in Early Manifest HD	Ionis Pharmaceuticals, 2019	ClinicalTrials.gov	Oligonucleotídeo antisense	Segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do ISIS 443139 em DH manifesta precoce	Redução dose-dependente e reversível de mHTT no LCR; prova de mecanismo estabelecida para avanço ao fase 3	Completa
A Phase 2, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Proof-of-concept Study of the Efficacy and Safety of PF-02545920 in Subjects with	Pfizer, 2017	ClinicalTrials.gov	Modulador farmacológico (inibidor PDE10A)	Eficácia e segurança do PF-02545920 no escore motor total da UHDRS em 26 semanas	Sem benefício no desfecho primário (TMS); melhorias em Q-Motor; estudo encerrado por ausência de eficácia clínica	Completa

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v.4 n.3 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





Título	Autor/Ano	Fonte	Tipo de Intervenção	Desfecho Principal	Principais Resultados	Status
Huntington's Disease (AMARYLLIS)						
An Open-Label Extension Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK and PD of RO7234292 (ISIS 443139) in HD Patients Who Participated in Prior Investigational Studies	Hoffmann-La Roche, 2022	ClinicalTrials.gov	Oligonucleotídeo antisense	Segurança e tolerabilidade a longo prazo do RO7234292 em pacientes de estudos anteriores	Estudo de extensão aberta; dados de segurança integrados ao programa de desenvolvimento do tominersen	Completa
An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Intrathecally Administered RO7234292 (RG6042) in Patients with Huntington's Disease	Hoffmann-La Roche, 2023	ClinicalTrials.gov	Oligonucleotídeo antisense	Segurança e tolerabilidade em longo prazo do RG6042 administrado por via intratecal	Estudo de extensão de longo prazo; monitoramento contínuo de segurança do tominersen	Completa

6.1 Moduladores de splicing oral

Entre as abordagens mais promissoras identificadas na revisão, destacam-se os moduladores de splicing do pré-RNA da huntingtina de administração oral, representados





pelo Branaplam e pelo PTC518. Ambos compartilham o mesmo mecanismo de ação: a indução da inclusão de um pseudoéxon com códon de terminação prematuro no transcrito do gene HTT, levando à degradação do RNAm por decaimento mediado por não sentido e consequente redução dos níveis proteicos de huntingtina.

Krach et al. (2022)(KRACH et al., 2022) investigaram o Branaplam (LMI070) em modelos celulares derivados de pacientes com DH, incluindo fibroblastos, iPSC, progenitores corticais e neurônios corticais. Por meio de ensaios MSD (Mesoscale Discovery), os autores confirmaram elevação significativa dos níveis de huntingtina mutante (mHTT) em iPSC ($p < 0,0001$), progenitores corticais ($p = 0,0061$) e neurônios corticais ($p = 0,0239$) de pacientes. O Branaplam reduziu os níveis de HTT total (tHTT) e mHTT de forma dose-dependente em todos os tipos celulares analisados, com IC_{50} consistentemente inferior a 10 nM. Na concentração de 10 nM, o fármaco reduziu os níveis de tHTT em neurônios corticais derivados de iPSC em 38,8% e os de mHTT em 21,8%, sem induzir toxicidade celular, morte neuronal ou alterações na proliferação de progenitores neurais. O mecanismo identificado envolveu a indução de um pseudoéxon de 115 pares de bases com dois códons de parada entre os éxons 49 e 50 do transcrito HTT. Adicionalmente, o Branaplam reverteu 53,2% dos eventos de splicing aberrante em fibroblastos e 47,9% em neurônios corticais de pacientes, sugerindo que a redução de mHTT restaura indiretamente a função das proteínas de ligação ao RNA responsáveis pelo processamento normal.

De modo complementar, Gao et al. (2024)(GAO et al., 2024) conduziram o primeiro estudo em humanos (fase 1) do PTC518, um modificador de splicing oral desenvolvido para a DH, em 77 voluntários saudáveis. O estudo avaliou doses únicas ascendentes (5 a 135 mg), doses múltiplas ascendentes (15 a 30 mg por até 21 dias), penetração no sistema nervoso central e efeito alimentar. O PTC518 demonstrou perfil de segurança favorável, com eventos adversos predominantemente leves e transitórios, sem mortes ou descontinuações. A farmacocinética revelou absorção lenta ($T_{m\acute{a}x}$ mediano de 6–7 horas), meia-vida terminal de 54 a 75,3 horas após dose única e concentrações quantificáveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) aproximadamente 2,6 vezes superiores às concentrações plasmáticas de fármaco livre,





confirmando a penetração na barreira hematoencefálica. Na avaliação farmacodinâmica, observou-se redução dose-dependente de até 60% nos níveis de RNAm de HTT após 14 dias de dosagem com 30 mg e redução significativa de aproximadamente 35% nos níveis da proteína HTT total após 21 dias de tratamento ($p = 0,0068$), com a redução máxima ainda não atingida ao final do período estudado, sugerindo potencial para reduções ainda maiores com tratamento prolongado.

Em conjunto, esses dois estudos demonstraram que a modulação de splicing por via oral representa uma estratégia mecanisticamente robusta para a redução de huntingtina na DH, com potencial vantagem sobre os oligonucleotídeos antisense por não exigir administrações intratecais repetidas.

6.2 Oligonucleotídeos antisense

Os oligonucleotídeos antisense (ASOs) representam a abordagem de silenciamento gênico mais avançada em ensaios clínicos para a DH. O tominersen (RO7234292, também denominado RG6042 ou ISIS 443139), desenvolvido pela Ionis Pharmaceuticals e licenciado à Hoffmann-La Roche, é um ASO de administração intratecal projetado para reduzir de forma não alelo-seletiva a expressão do gene HTT. O estudo de fase 1/2a (NCT02519036)(IONIS PHARMACEUTICALS, 2019) avaliou doses múltiplas ascendentes do composto em pacientes com DH manifesta precoce, demonstrando redução dose-dependente e reversível dos níveis de mHTT no LCR, com perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, o que estabeleceu a prova de mecanismo e fundamentou o avanço para estudos de maior porte.

Com base nesses resultados, foram conduzidos estudos subsequentes de caracterização farmacocinética e farmacodinâmica. O estudo GEN-PEAK (NCT04000594)(HOFFMANN-LA ROCHE, 2024) teve como objetivo investigar a distribuição do RO7234292 no LCR e no plasma e avaliar sua segurança e tolerabilidade após administração intratecal em pacientes com DH. Paralelamente, dois estudos de extensão aberta — NCT03342053(HOFFMANN-LA ROCHE, 2022) e NCT04684966(HOFFMANN-LA ROCHE, 2023) — foram conduzidos





para avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo em pacientes que participaram de estudos anteriores com o tominersen.

O ensaio de fase 3 GENERATION HD1 (NCT03761849), com 791 participantes randomizados para tominersen 120 mg a cada 8 ou 16 semanas ou placebo, foi interrompido prematuramente em março de 2021 após avaliação de risco-benefício pelo comitê independente de monitoramento de dados. A análise ad hoc demonstrou que o grupo tratado a cada 8 semanas apresentou piora significativa nos escores compostos da UHDRS em comparação ao placebo, com aumento transitório de neurofilamento de cadeia leve no LCR sugerindo componente neuroinflamatório. Análises post hoc sugeriram que pacientes mais jovens com menor carga de doença poderiam apresentar melhor resposta terapêutica, hipótese atualmente investigada no ensaio GENERATION HD2.

6.3 Terapia imunológica e neuroproteção

Feigin et al. (2022) (FEIGIN et al., 2022) conduziram o ensaio clínico de fase 2 SIGNAL, que avaliou o pepinemab, anticorpo monoclonal humanizado bloqueador da proteína SEMA4D, em 265 portadores do gene expandido da DH. O estudo randomizou 179 participantes com DH manifesta precoce e 86 em fase prodrômica tardia, em proporção 1:1 entre pepinemab e placebo, com 18 infusões mensais intravenosas. O pepinemab demonstrou perfil de segurança favorável, com eventos adversos graves em apenas 5% do grupo tratado versus 9% no placebo. Embora os desfechos coprimários pré-especificados de cognição e impressão clínica global de mudança não tenham sido atingidos, análises exploratórias revelaram achados relevantes: redução nominalmente significativa de 26% na taxa de atrofia do núcleo caudado no grupo com DH manifesta precoce ($p = 0,017$) e aumento significativo no metabolismo cerebral por FDG-PET em 15 das 26 regiões de interesse analisadas.

O índice cognitivo HD-CAB também demonstrou melhora nominal favorável ao pepinemab ($p = 0,007$). Análises de subgrupo sugeriram que pacientes com comprometimento





cognitivo leve prévio (MoCA < 26) e estágio funcional mais avançado (TFC = 11) podem apresentar maior benefício, informação relevante para o desenho de futuros ensaios de fase 3.

6.4 Terapia celular

Bachoud-Lévi et al. (2020)(BACHOUD-LÉVI et al., 2020) conduziram o ensaio clínico de fase II MIG-HD, que avaliou o transplante intraestriatal de eminência ganglionar fetal humana em pacientes com DH em estágio inicial. Após um período de acompanhamento de 12 meses, 54 pacientes foram randomizados para o grupo tratamento (transplantado entre os meses 13 e 14) ou grupo controle com transplante diferido (meses 33 e 34). O desfecho primário foi o escore motor total da UHDRS comparado entre os grupos 20 meses após a randomização. Os resultados não demonstraram benefício clínico, com diferença média no escore motor total entre os grupos de +2,9 pontos (IC 95%: -2,8 a 8,6; $p = 0,31$) e taxa de declínio após o transplante semelhante à observada antes do procedimento. Foram registrados 27 eventos adversos graves, dos quais 10 diretamente relacionados ao procedimento cirúrgico.

A detecção de anticorpos anti-HLA em 40% dos pacientes sugeriu rejeição imunológica do enxerto como possível mecanismo responsável pela ausência de benefício, enquanto ectopia tecidual e elevado número de trajetos cirúrgicos impactaram negativamente os resultados do enxerto.

Em perspectiva mais ampla, Beatriz et al. (2021)(BEATRIZ et al., 2021) revisaram o estado da arte das terapias de reposição celular e abordagens gênicas na DH, cobrindo desde modelos animais até ensaios clínicos. Os autores discutiram o uso de células-tronco embrionárias, células-tronco neurais e iPSC, que demonstraram capacidade de gerar o fenótipo neuronal desejado e fornecer fatores neurotróficos às células do hospedeiro em degeneração. No âmbito gênico, foram abordadas ferramentas de RNAi, CRISPR/Cas9 e ASOs, com destaque para a capacidade das novas manipulações genéticas de controlar ou contrabalançar os efeitos da mutação no gene HTT. Os autores ressaltaram que os resultados dos ensaios clínicos disponíveis até o momento foram menos convincentes do que o esperado





com base nos modelos pré-clínicos, sublinhando a necessidade de refinamento das técnicas de entrega gênica e maior seletividade alélica.

6.5 Modulação farmacológica sintomática

O ensaio clínico AMARYLLIS (NCT02197130)(PFIZER, 2017), conduzido pela Pfizer, avaliou a eficácia e segurança do PF-02545920, um inibidor da fosfodiesterase 10A (PDE10A), em 272 pacientes com DH sintomática em estágios I–II. O estudo randomizou os participantes para PF-02545920 5 mg, 20 mg ou placebo duas vezes ao dia por 26 semanas, tendo como desfecho primário a alteração no Escore Motor Total da UHDRS.

Os resultados não demonstraram benefício em relação ao placebo nos desfechos primário e secundários clínicos. Embora medidas quantitativas de motricidade (Q-Motor) pré-especificadas tenham mostrado melhorias dose-dependentes, o estudo de extensão aberta foi encerrado precocemente em dezembro de 2016 devido à ausência de eficácia no desfecho primário, sem preocupações de segurança adicionais. Esse resultado reforça os limites de intervir apenas na via final comum da doença sem abordar diretamente a patologia molecular subjacente.

6.6 Panorama global, infraestrutura de pesquisa e vigilância de suicidalidade

Rodrigues e Wild (2020)(RODRIGUES; WILD, 2020) apresentaram uma atualização abrangente do panorama de ensaios clínicos em andamento para a DH, destacando dois estudos de particular relevância: o ensaio AMT-130 (NCT04120493), que avalia a segurança e eficácia de uma única injeção bilateral intrastriatal de AAV5-miHTT em pacientes com DH manifesta precoce, representando a primeira terapia de dose única com vetor viral para a doença; e o KINECT-HD (NCT04102579), que avalia a valbenazina, inibidor seletivo do VMAT2, para o controle da coreia associada à DH. O artigo evidenciou a expansão do





pipeline terapêutico e a diversidade de abordagens em investigação, desde modulação molecular até intervenções sintomáticas e não farmacológicas.

Wijekoon et al. (2023)(WIJEKOON et al., 2023) investigaram o perfil mutacional de pacientes com doenças neurogenéticas no sul da Ásia, identificando 49 pacientes com DH elegíveis para terapia baseada em ASO em uma coorte de 87 indivíduos rastreados no Sri Lanka. A análise do banco de dados Wiley de ensaios clínicos mundiais revelou que 99% dos 113 ensaios identificados para DMD, SMA e DH estavam concentrados em países de alta renda ou renda média-alta, sem nenhum sítio de estudo registrado para a região sul-asiática, evidenciando uma lacuna crítica de representatividade global na pesquisa clínica sobre terapia gênica.

Mullin et al. (2021)(MULLIN et al., 2021) descreveram o desenvolvimento dos Guias de Usuário de Área Terapêutica (TAUGs) do CDISC para a DH, definindo padrões para elementos como genética, biomarcadores de imagem, biomarcadores em biofluidos (huntingtina mutante, neurofilamento leve) e escalas clínicas (UHDRS e HD-CAB). O banco de dados integrado da DH em desenvolvimento prevê a incorporação de dados de mais de 10 registros e ensaios clínicos, resultando em uma base agregada de aproximadamente 20.000 participantes. Os autores argumentaram que a padronização de dados é condição essencial para a construção de modelos robustos de progressão da doença e validação de biomarcadores sensíveis para ensaios de curta duração.

McGarry et al. (2022)(McGARRY et al., 2022) conduziram uma análise secundária dos ensaios clínicos CARE-HD, 2CARE e CREST-E, investigando fatores de risco para comportamento suicida em 1.509 participantes com DH. Os resultados demonstraram associações consistentes entre eventos de ideação ou tentativa de suicídio e histórico de ideação suicida na linha de base (HR 1,99–3,11 nos três estudos), uso de antidepressivos ou ansiolíticos, e múltiplos domínios da avaliação comportamental da UHDRS, incluindo humor deprimido, baixa autoestima, comportamento agressivo e pensamentos suicidas ativos.

Escores de frequência e gravidade comportamental foram fortemente associados ao desfecho em todos os estudos ($p < 0,0001$), sugerindo que o monitoramento estruturado





desses domínios pode ter valor preditivo para a vigilância de suicidalidade tanto em ensaios clínicos quanto na prática clínica.

7. DISCUSSÃO

O avanço na compreensão das bases moleculares da DH permitiu o desenvolvimento de estratégias que visam interromper a patogênese em sua origem. Entre as abordagens mais promissoras, destacam-se os modificadores de splicing oral, como o Branaplam (LMI070) e o PTC518. O Branaplam atua induzindo a inclusão de um éxon de 115 pb no transcrito de HTT, resultando em um erro de leitura (frameshift) que leva à degradação do RNA e à consequente redução da proteína tóxica. (KRACH et al., 2022). Paralelamente, o PTC518 demonstrou prova de mecanismo em humanos ao reduzir os níveis de RNAm da huntingtina em até 60% e os níveis proteicos em até 35% após 21 dias de tratamento, apresentando meia-vida longa que possibilita a administração em dose única diária (GAO et al., 2024). Ressalta-se, no entanto, que esse estudo foi conduzido em voluntários saudáveis, sem diagnóstico de DH, de modo que os dados obtidos representam prova de mecanismo farmacológico e não evidência direta de eficácia clínica na doença. A confirmação do benefício terapêutico depende de ensaios subsequentes em pacientes. (GAO et al., 2024)

A eficácia dessas pequenas moléculas é reforçada pela sua capacidade de penetração no sistema nervoso central (SNC). No caso do PTC518, observou-se que as concentrações no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram aproximadamente 2,6 vezes superiores às concentrações livres no plasma, assegurando a biodisponibilidade no tecido-alvo. (GAO et al., 2024) Além da redução direta da huntingtina mutante (mHTT), o Branaplam demonstrou capacidade de corrigir o perfil de missplicing em neurônios derivados de pacientes, revertendo alterações moleculares que constituem uma característica fisiopatológica relevante da DH. (KRACH et al., 2022). Esses achados sugerem que os moduladores de splicing oral podem impactar múltiplos aspectos moleculares da cascata patológica, para além da simples redução proteica.





Em uma vertente complementar, a modulação da neuroinflamação surge como estratégia para preservar a integridade neuronal. O papel da proteína SEMA4D na ativação de respostas inflamatórias mediadas por células gliais contribui para a criação de um ambiente neurotóxico que agrava o processo degenerativo na DH.(FEIGIN et al., 2022) A utilização do anticorpo monoclonal pepinemab para bloquear a atividade da SEMA4D apresentou evidências de efeito neuroprotetor em ensaio clínico de fase 2, com redução nominalmente significativa de 26% na taxa de atrofia do núcleo caudado e melhora no índice cognitivo HD-CAB ($p = 0,007$). (FEIGIN et al., 2022) Enquanto os moduladores de splicing e os ASOs buscam reduzir a produção da proteína tóxica, (KRACH et al., 2022; GAO et al., 2024) intervenções como o pepinemab focam na preservação das estruturas cerebrais essenciais, cujas disfunções estão diretamente ligadas aos sintomas motores e cognitivos característicos da doença.(FEIGIN et al., 2022) A integração dessas abordagens sugere que o futuro do tratamento da DH pode residir na combinação de terapias que atuem em diferentes níveis da cascata patológica.

A transição das intervenções experimentais para a prática clínica enfrenta obstáculos que vão além da eficácia molecular inicial. Bachoud-Lévi et al. discutem que a ausência de benefícios motores no ensaio MIG-HD não se deveu apenas à biologia do enxerto, mas a fatores técnicos e imunológicos críticos.(BACHOUD-LÉVI et al., 2020) A formação de anticorpos anti-HLA, observada em 40% dos pacientes, sugere que os protocolos de imunossupressão atuais podem ser insuficientes para garantir a sobrevivência e a integração funcional do tecido transplantado.(BACHOUD-LÉVI et al., 2020) Além disso, ectopia tecidual e elevado número de trajetos cirúrgicos impediram a adequada integração dos enxertos aos circuitos estriatais degenerados, indicando que o sucesso da terapia celular depende de refinamento substancial na neurocirurgia estereotáxica e no manejo imunológico. (BACHOUD-LÉVI et al., 2020)

Essa complexidade é discutida por Beatriz et al. que contrastam a terapia celular com o silenciamento gênico.(BEATRIZ et al., 2021) Os autores advertem que, embora ferramentas como CRISPR/Cas9 e ASOs ofereçam precisão sem precedentes, introduzem novos riscos,





como efeitos off-target e irreversibilidade da expressão quando utilizados vetores virais. (BEATRIZ et al., 2021) O debate proposto pelos autores indica que o futuro não reside apenas em reduzir os níveis de mHTT, mas em garantir que essa redução seja seletiva para o alelo mutante, preservando a huntingtina wild-type, que desempenha papéis neuroprotetores essenciais no transporte axonal e na transcrição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). (BEATRIZ et al., 2021)

Conectando esses desafios biológicos à estrutura de pesquisa, Mullin et al. argumentam que a fragmentação de dados impede a comunidade científica de aprender plenamente com falhas como as do MIG-HD. (MULLIN et al., 2021) Os autores concluem que a padronização de dados por meio dos guias CDISC não é meramente uma exigência regulatória, mas a única via para a construção de modelos robustos de progressão da doença, capazes de identificar biomarcadores suficientemente sensíveis para detectar mudanças clínicas sutis em ensaios de curta duração. (MULLIN et al., 2021) Em suma, a literatura converge para o entendimento de que o avanço terapêutico na DH exige que o refinamento das técnicas de entrega e seletividade gênica (BEATRIZ et al., 2021) e o aprimoramento da integração de enxertos (BACHOUD-LÉVI et al., 2020) sejam acompanhados por uma infraestrutura global de dados que permita a validação de novos desfechos clínicos. (MULLIN et al., 2021)

Nesse contexto, a disparidade global na condução de ensaios clínicos representa um obstáculo adicional ao desenvolvimento de terapias para a DH. Wijekoon et al. demonstraram que 99% dos ensaios clínicos de terapia gênica para a DH estão concentrados em países de alta renda, com ausência total de sítios de pesquisa na região sul-asiática, apesar de essa região abrigar 25% da população mundial. (WIJEKOON et al., 2023) Essa sub-representação compromete o conhecimento sobre a segurança e eficácia das intervenções em populações geneticamente diversas e limita a validade externa dos resultados obtidos. A inclusão de centros multicêntricos no Sul Global é, portanto, condição necessária não apenas para a equidade no acesso às terapias, mas para a robustez científica dos ensaios clínicos em doenças raras. (WIJEKOON et al., 2023)





A dimensão neuropsiquiátrica da DH, frequentemente subestimada nos ensaios clínicos, foi evidenciada por McGarry et al. que identificaram associações consistentes entre comportamento suicida e múltiplos fatores clínicos e demográficos em três grandes ensaios intervencionistas.(McGARRY et al., 2022) O histórico de ideação suicida na linha de base mostrou-se preditor independente em todos os estudos avaliados, com razões de risco entre 1,99 e 3,11, enquanto domínios comportamentais da UHDRS, como humor deprimido, baixa autoestima e pensamentos suicidas ativos, foram fortemente associados ao desfecho. (McGARRY et al., 2022) Esses achados reforçam a necessidade de protocolos estruturados de vigilância psiquiátrica nos ensaios clínicos da DH e sugerem que uma subescala baseada em itens da UHDRS pode ter valor preditivo para a identificação prospectiva do risco de suicidalidade.(McGARRY et al., 2022)

A evolução das estratégias de modificação da doença é marcada pela transição de tratamentos puramente sintomáticos para intervenções que visam a raiz molecular da patologia. Rodrigues e Wild destacam que o panorama dos ensaios clínicos para a DH se expandiu significativamente, com foco crescente em terapias de redução da huntingtina. (RODRIGUES; WILD, 2020) Entre estas, a terapia gênica AMT-130 representa um marco por ser o primeiro ensaio clínico a utilizar um vetor viral adeno-associado (AAV5) para entregar um microRNA diretamente no estriado, com natureza de administração única, visando o silenciamento duradouro da proteína mutante sem necessidade de intervenções repetidas. (RODRIGUES; WILD, 2020)

Em contrapartida, os oligonucleotídeos antisense, como o tominersen (RO7234292/RG6042), oferecem uma estratégia de silenciamento reversível e ajustável por meio de administrações periódicas. O estudo NCT04000594 investigou a farmacocinética e farmacodinâmica dessa molécula por via intratecal, sendo fundamental para compreender a distribuição do fármaco entre o LCR e o plasma e para estabelecer a prova de conceito farmacodinâmica necessária ao avanço do programa clínico.(HOFFMANN-LA ROCHE, 2024) A comparação entre essas modalidades revela desafios distintos: enquanto a terapia com AAV5 exige procedimento neurocirúrgico invasivo para entrega intraparenquimatosa, os





ASOs permitem abordagem menos invasiva por punções lombares, porém com variáveis relacionadas à adesão e à flutuação dos níveis do fármaco no SNC ao longo do tempo. (RODRIGUES; WILD, 2020; HOFFMANN-LA ROCHE, 2024)

A dicotomia entre tratamento sintomático e modificação da doença é um ponto central na análise dos avanços clínicos para a DH. O ensaio AMARYLLIS (NCT02197130) explorou a inibição da fosfodiesterase 10A (PDE10A) com o PF-02545920 como abordagem para modular circuitos estriatais, sem demonstrar benefício no desfecho primário de melhora motora após 26 semanas. (PFIZER, 2017) Em contraposição, o ensaio NCT02519036 com ISIS 443139 representou uma mudança de paradigma ao focar no silenciamento gênico por ASO, priorizando a segurança e a farmacodinâmica e demonstrando que a intervenção precoce pode ser tolerável e capaz de alterar a biologia da doença em nível molecular. (IONIS PHARMACEUTICALS, 2019) Os dados de segurança do tominersen sugerem que o silenciamento gênico intratecal é uma via viável, embora complexa, contrastando com a administração oral de moduladores enzimáticos que, apesar de tecnicamente mais simples, apresentaram limitações em demonstrar impacto clínico significativo em desfechos motores de longo prazo. (PFIZER, 2017; IONIS PHARMACEUTICALS, 2019)

Rodrigues e Wild ressaltam que, embora o silenciamento gênico seja o pilar da investigação moderna, a coexistência de diferentes vias de administração é essencial para atender às necessidades de subgrupos variados de pacientes em diferentes estágios de progressão da doença. (RODRIGUES; WILD, 2020). A convergência de dados de segurança de ensaios como o NCT04000594 e a inovação tecnológica das terapias de dose única sugerem que a medicina de precisão pode estar a caminhar para uma era em que novas abordagens terapêuticas para a DH se tornem objetivos clínicos alcançáveis, embora estudos de maior porte e maior duração sejam ainda necessários para confirmar essa perspectiva. (RODRIGUES; WILD, 2020; HOFFMANN-LA ROCHE, 2024)

Por fim, cabe destacar que parcela significativa dos estudos incluídos nesta revisão apresenta vínculos com a indústria farmacêutica, seja por financiamento direto, seja por autoria de pesquisadores vinculados a empresas como PTC Therapeutics, Ionis





Pharmaceuticals e Hoffmann-La Roche. Embora esse fato não invalide os resultados apresentados, representa uma fonte potencial de viés de publicação e interpretação que deve ser considerada na leitura crítica das evidências. A ausência de estudos independentes de longo prazo sobre a maioria das intervenções analisadas reforça a necessidade de cautela na interpretação dos achados desta revisão.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou que o campo terapêutico da doença de Huntington encontra-se em franca expansão, com abordagens que transitam do controle sintomático para a modificação dos mecanismos moleculares subjacentes à patologia. Entre as estratégias analisadas, os moduladores de splicing oral — Branaplam e PTC518 — destacaram-se pela capacidade de reduzir os níveis de huntingtina mutante em modelos celulares e em voluntários saudáveis, respectivamente, com perfis de segurança favoráveis e evidência de penetração no sistema nervoso central. Os oligonucleotídeos antisense, representados pelo tominersen, estabeleceram prova de mecanismo de silenciamento gênico por via intratecal, embora os resultados do ensaio de fase 3 GENERATION HD1 tenham evidenciado a complexidade da translação clínica dessas abordagens. A terapia imunológica com pepinemab demonstrou potencial neuroprotetor com redução da atrofia do núcleo caudado, sugerindo que a modulação neuroinflamatória pode constituir uma estratégia complementar relevante. Em contrapartida, a terapia celular não demonstrou benefício clínico no ensaio MIG-HD, sinalizando desafios imunológicos e cirúrgicos ainda não superados.

A análise do conjunto de evidências revelou que nenhuma das intervenções investigadas alcançou, até o momento, modificação comprovada do curso natural da doença em ensaios clínicos de fase 3 concluídos com sucesso. Essa constatação reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados preliminares, especialmente quando provenientes de estudos de fase 1 conduzidos em populações saudáveis ou de ensaios com seguimento limitado. A forte presença de vínculos com a indústria farmacêutica entre os estudos incluídos





representa uma fonte potencial de viés que deve ser considerada na leitura crítica das evidências disponíveis.

Do ponto de vista metodológico, esta revisão apresenta limitações inerentes ao seu escopo, incluindo a ausência de avaliação formal de risco de viés dos estudos incluídos e a heterogeneidade dos desenhos de estudo analisados, que compreendem desde modelos celulares até ensaios clínicos randomizados. A inclusão de registros do ClinicalTrials.gov como literatura cinzenta, embora justificada pela escassez de literatura específica, introduz fontes de dados com menor grau de escrutínio metodológico. Adicionalmente, a concentração de 99% dos ensaios clínicos em países de alta renda limita a validade externa dos achados para populações geneticamente diversas.

Apesar dessas limitações, os resultados desta revisão indicam que a terapia gênica — em especial os moduladores de splicing oral e os oligonucleotídeos antisense — representa a fronteira mais promissora para o desenvolvimento de tratamentos modificadores da doença de Huntington. Estudos de maior porte, com populações diversas, seguimento prolongado e desfechos clínicos validados são necessários para confirmar a eficácia e a segurança dessas abordagens. A padronização internacional dos dados clínicos, o fortalecimento da infraestrutura de pesquisa no Sul Global e a vigilância estruturada dos aspectos neuropsiquiátricos nos ensaios clínicos constituem condições essenciais para o avanço sustentável do campo.

AGRADECIMENTOS

Agradece-se à Docente Polianna Delfino Pereira pela indispensável orientação e pelo conhecimento técnico compartilhado durante a elaboração deste trabalho. Agradecemos também à acadêmica Sthefanny Lourrany de Melo Santos pela participação nas etapas iniciais deste trabalho, cujas contribuições foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa





REFERÊNCIAS

BACHOUD-LÉVI, A. et al. Human fetal cell therapy in Huntington's disease: a randomized, multicenter, phase II trial. *Movement Disorders*, v. 35, p. 1323-35, 2020. <https://doi.org/10.1002/mds.28201>

BEATRIZ, M. et al. Revisiting cell and gene therapies in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Research*, v. 99, p. 1744-62, 2021. <https://doi.org/10.1002/jnr.24845>

FEIGIN, A. et al. Pepinemab antibody blockade of SEMA4D in early Huntington's disease: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nature Medicine*, v. 28, p. 2183-93, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01919-8>

GAO, L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PTC518, an oral huntingtin lowering splicing modifier: a first-in-human study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 90, p. 3242-51, 2024. <https://doi.org/10.1111/bcp.16202>

HOFFMANN-LA ROCHE. An open-label adaptive multiple-dose study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7234292 in CSF and plasma, and safety and tolerability following intrathecal administration in patients with Huntington's disease. *ClinicalTrials.gov*, 2024.

HOFFMANN-LA ROCHE. An open-label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of intrathecally administered RO7234292 (RG6042) in patients with Huntington's disease. *ClinicalTrials.gov*, 2023.

HOFFMANN-LA ROCHE. An open-label extension study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO7234292 (ISIS 443139) in Huntington's disease patients who participated in prior investigational studies of RO7234292 (ISIS 443139). *ClinicalTrials.gov*, 2022.

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple ascending doses of intrathecally administered ISIS 443139 in patients with early manifest Huntington's disease. *ClinicalTrials.gov*, 2019.





KRACH, F. et al. An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons. *Nature Communications*, v. 13, p. 6797, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34419-x>

McGARRY, A. et al. Suicidality risk factors across the CARE-HD, 2CARE, and CREST-E clinical trials in Huntington disease. *Neurology: Clinical Practice*, v. 12, p. 131-8, 2022. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001161>

MULLIN, A. P. et al. Standardized data structures in rare diseases: CDISC user guides for Duchenne Muscular Dystrophy and Huntington's disease. *Clinical and Translational Science*, v. 14, p. 214-21, 2021. <https://doi.org/10.1111/cts.12845>

PFIZER. A phase 2, randomized, placebo controlled, double blind proof-of-concept study of the efficacy and safety of PF-02545920 in subjects with Huntington's disease. *ClinicalTrials.gov*, 2017.

RODRIGUES, F. B.; WILD, E. J. Huntington's disease clinical trials corner: April 2020. *Journal of Huntington's Disease*, v. 9, p. 185-97, 2020. <https://doi.org/10.3233/JHD-200002>

WIJEKOON, N. et al. Gene therapy for selected neuromuscular and trinucleotide repeat disorders: an insight to subsume South Asia for multicenter clinical trials. *IBRO Neuroscience Reports*, v. 14, p. 146-53, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.01.009>

Recebido em: 20/02/2026

Aprovado em: 05/03/2026

Publicado em: 25/03/2026

