

Terapia gênica no avanço do tratamento da ataxia espinocerebelar

Gene therapy in advancing the treatment of spinocerebellar ataxia

DOI:10.34117/bjdv8n12-097

Recebimento dos originais: 04/11/2022

Aceitação para publicação: 08/12/2022

Raquel Araújo de Souza

Graduada em Biomedicina pela Universidade Paulista (UNIP)

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Av. Paulista, 900, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01311-000

E-mail: raquelaraujo1501@gmail.com

Lucas Luiz de Lima Silva

Doutor em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Av. Paulista, 900, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01311-000

E-mail: lucas.silva@docente.unip.br

Juliana Menara de Souza Marques

Mestre em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Av. Paulista, 900, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01311-000

E-mail: juliana.marques@docente.unip.br

Daniela Cristina Fonseca Camplesi

Mestre em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Av. Paulista, 900, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01311-000

E-mail: daniela.camplesi@docente.unip.br

Xisto Sena Passos

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Av. Paulista, 900, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01311-000

E-mail: xisto.sena@gmail.com

Milton Camplesi Junior

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Av. Paulista, 900, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01311-000

E-mail: milton.junior1@docente.unip.br

RESUMO

Objetivo- Este trabalho teve como objetivo apresentar os avanços da terapia gênica na ataxia cerebelar, com ênfase na área espinocerebelar. **Métodos -** Foram coletadas informações de artigos originais, publicados em revistas, nos idiomas, inglês, português e espanhol, as bases de busca foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico e no site do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), com prioridade de artigos dos últimos dez anos. **Resultados-** Foi demonstrado que o modelo de tratamento de ataxias espinocerebelares por meio de vírus associados a adeno (AAV) junto a um RNA é uma técnica com potencial, capaz de retardar e reverter os sintomas da doença, porém ainda não se tem comprovação de segurança, devido ao pouco conhecimento sobre o assunto(excluir pois não podemos desmerecer a técnica). **Conclusão –** Como abordado nesse trabalho, A terapia gênica tem se mostrado a forma mais adequada de tratamento de ataxias espinocerebelares que causam poliglutaminas, por este fato se faz necessário mais pesquisas a respeito.

Palavras-chave: terapia gênica, sistema nervoso, doenças neurodegenerativas, ataxia espinocerebelar, trinucleotídeos.

ABSTRACT

Objective - This study aimed to present the advances in gene therapy in cerebellar ataxia, with emphasis on the spinocerebellar area. **Methods-** Information was collected from original articles, published in journals, in English, Portuguese and Spanish, the search bases were the Virtual Health Library (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Scholar and on the *National Center website. for Biotechnology Information* (NCBI), with priority for articles from the last ten years. **Results-** It has been shown that the model of treatment of spinocerebellar ataxias using adeno-associated virus (AAV) together with an RNA is a technique with potential, capable of delaying the reversal of the symptoms of the disease, but there is still no proof of safety, due to the little knowledge on the subject. **Conclusion-** Gene therapy has been shown to be the most appropriate form of treatment for spinocerebellar ataxias that cause polyglutamines, so more research is needed.

Keywords: gene therapy, nervous system, neurodegenerative diseases, spinocerebellar ataxia, trinucleotides.

1 INTRODUÇÃO

A terapia gênica foi criada com o objetivo de utilizar o material genético com finalidade de cura. Os primeiros estudos foram iniciados no século XX, mas foi na década de 60 que ocorreu a primeira tentativa de utilização desse material para cura e nos anos 70 se deu a criação da tecnologia do DNA recombinante. O objetivo do tratamento utilizando a terapia gênica eram as modificações genéticas que podem ser realizadas de modo a inserir, reparar ou trocar genes defeituosos para a cura de doenças (COSTANZI-STRAUSS; STRAUSS, 2015).

Com o avanço da terapia gênica foi estudado o tratamento de doenças monogênicas, ou seja que afeta um único gene, como por exemplo, a fibrose cística e as hemofilias, porém tem se tornado cada vez mais usada para outras doenças devido a importância na saúde pública (SILVA; BARBOSA, 2018). Entre essas doenças, estão as neurodegenerativas que ocorrem perdas significativas de neurônios, causando diversos sintomas referentes a diferentes doenças (GONDIN et al., 2016).

O mecanismo que causa as doenças neurodegenerativas são mutações dinâmicas, que são caracterizadas por expansão de trinucleotídeos durante a transmissão genética (CHILDS; VALLE, 2000). A repetição de trinucleotídeos pode ser dividida em dois grupos: repetições em regiões não codificadoras e nas regiões codificadoras. A da região codificadora é caracterizada pela repetição da sequência CAG produzindo as ataxias espinocerebelares, que podem ser classificadas do tipo 1, 2, 3, também conhecida como doença de Machado-Joseph, 6, 7 e 12 (KOSHY et al., 1996; CHILDS; VALLE, 2000; CUMMINGS; ZOGHBI, 2000).

Ataxia é um termo ligado à falta de coordenação motora classificada geralmente como cerebelar, mas, podem ser sensitivas, frontais e talâmicas. As cerebelares são mais comuns, principalmente as espinocerebelares que ocorrem de 3 em cada 100.000 indivíduos. A ataxia do tipo 3 (dizer qual é do tipo 3) é a mais comum em todo o mundo (RUANO et al., 2014). São em grande parte autossômicas dominantes em que ocorre a morte neural em diversas partes do sistema nervoso central, causando a degeneração (CENDES, 2004; LI; LI, 2017). Apesar de ter uma classificação, a ataxia está em constante expansão, devido a avanços nos estudos (BIRD, 2019; GENNARINO et al., 2019).

Este trabalho teve como objetivo apresentar os avanços da terapia gênica no tratamento da ataxia cerebelar, com ênfase na área espinocerebelar.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica, com aspecto descritivo e qualitativo, sendo desenvolvida de acordo com pesquisas já existentes (GIL, 2002). Para a busca da literatura pertinente, foram incluídos na coleta de dados, artigos originais, publicados em revistas indexadas às bases de dados, em português e inglês, que melhor se encaixavam no tema proposto, que seria os meios da aplicação da terapia gênica, no tratamento de ataxias espinocerebelares.

Os dados excluídos, durante a coleta, foram os artigos de revisão narrativa, descritiva, integrativa e sistemática com meta análise, artigos de jornais e todos aqueles que não se encaixaram ao tema, como por exemplo os que falavam de outras doenças ou os que não possuíam informações de grande relevância.

O presente artigo teve como fonte de informações os sites de busca a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico e no site do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), na base de dados PubMed. Foram selecionados artigos com prioridade dos últimos 10 anos e aqueles que tiveram dados teóricos relevantes sobre o tema. Foi utilizada para busca de artigos, os Descritores de Ciências da Saúde (DeCS): terapia gênica, sistema nervoso, doenças neurodegenerativas, ataxia espinocerebelar, trinucleotídeos e no *Medical Subject Headings* (MeSH) os *descriptors*: gene therapy, nervous system, neurodegenerative diseases, spinocerebellar ataxia, trinucleotides Também foram incluídos os operadores booleanos “AND” e “OR”. Para a pesquisa, foi realizada a combinação dos descritores com os booleanos: Gene therapy AND nervous system OR neurodegenerative diseases, Gene therapy AND spinocerebellar ataxia OR trinucleotides.

Para análise dos artigos, foi feita primeiramente, a leitura dos títulos, e conforme foram escolhidos, foi realizada a leitura do resumo, seguida da introdução. E os artigos ligados ao tema, que respondiam aos objetivos propostos, foram então selecionados para a elaboração deste estudo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 POSSÍVEIS SOLUÇÕES PARA O TRATAMENTO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR

As ataxias espinocerebelares (SCAs) são um grupo de doenças autossômicas que afeta vários sistemas neuronais, como o cerebelo, a medula, o tronco cerebral e alguns nervos, causando degeneração e levando a um prejuízo na qualidade e expectativa de vida do paciente (CENDELIN et al., 2022). Dentro das SCAs existem as doenças de poliglutaminas (poliQ) em que ocorrem a repetições de nucleotídeos, sendo consideradas as principais doenças nesse quesito. As repetições de nucleotídeos causam mais de 40 doenças, sendo neurológicas, neurodegenerativas e neuromusculares (ASHIZAWA et al., 2018).

As doenças de poliglutaminas (poliQ) apresentam uma repetição CAG, produzindo assim um longo trecho anormal, são consideradas progressivas e em alguns

casos não possuem tratamentos (ASHIZAWA et al., 2018). O tamanho do trecho repetido vai variar de acordo com o indivíduo e está diretamente relacionado com a gravidade da doença e a idade de aparecimento dos sintomas, ou seja, quanto maior o trecho, maior a gravidade e mais cedo os sintomas (MONIN et al., 2015).

Dentro do grupo de ataxias espinocerebelares, existem cinco tipos que podem ser classificadas como doença de poliglutamina: SCA1, SCA2, SCA3 (doença de Machado Joseph), SCA6 e SCA7. As características entre as formas de manifestação das ataxias espinocerebelares de poliglutaminas tendem a ser parecidas, porém o que as tornam diferentes é a localização da mutação e o número de alelos mutados (Tabela1) (ZHANG et al., 2021).

O tratamento de SCAs é limitado, por não existir ainda uma terapia disponível para retardar a progressão da doença, que em alguns casos pode levar o indivíduo à morte, porém abordagens de silenciamento genético tem se mostrado promissoras em estudos pré-clínicos. O silenciamento poderia ser feito no alelo específico, sendo esta a forma mais adequada para o tratamento de SCAs em geral (PRUDENCIO et al., 2021).

A terapia gênica é uma forma promissora para tratamentos de doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC), porém existe uma grande dificuldade para conseguir entrar, devido ao fato dele ser protegido por uma barreira hematoencefálica que bloqueia a entrada de genes que foram administrados fora. Os vetores portando genes virais ou não virais são modificados para aumentar a eficácia na entrega ao SNC (PUHL et al., 2021). A Tabela 1 demonstra os tipos de ataxias espinocerebelares.

Tabela 1. Análise dos tipos de ataxias espinocerebelares.

Autoria	Tipo	Mutações	Gene	Proteína
Keiser et al. (2016)	SCA1	40 a 80	ATXN1	Ataxina 1
Pulst et al. (1996)	SCA2	35 a 59	ATXN2	Ataxina 2
Prudencio et al. (2021)	SCA3	51 a 64	ATXN3	Ataxina 3
Alonso et al. (2003)	SCA6	21 a 27	CACNA1A	CACNA1A
Faruq et al. (2015)	SCA7	37 a 460	ATXN7	Ataxina 7
Holmes et al. (2003)	SCA12 ⁽¹⁾	---	PPP2R2B	---

⁽¹⁾ A SCA12 é a única ataxia causada pela repetição CAG que não codifica poliglutaminas, sendo assim não se enquadra nas doenças de poliglutaminas.

A grande vantagem que existe nessas doenças para estudos terapêuticos é o fato de serem monogênicas, sendo assim uma redução na expressão do gene responsável pela

condição deve resultar em uma diminuição da mutação e sua toxicidade (MARTIER et al., 2019). A utilização de terapias de genes em doenças neurodegenerativas é uma vantagem e um risco, pois suas modificações são irreversíveis, porém caso seja provado que os benefícios se sobressaem aos risco seria uma forma de tratamento única, em alguns casos (SUN; ROY, 2021).

3.2 APLICAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

Em estudos com utilização da terapia gênica se torna necessário a criação de animais geneticamente modificados, para que expressem características específicas de determinada doença. Existem vários métodos de se criar um animal geneticamente modificado e assim obter características que sejam mais vantajosas. Dessa forma o que será mais importante na escolha, são as semelhanças entre o modelo e a doença humana, de forma a avaliar características genéticas, bioquímicas, neurológicas e comportamentais (CENDELIN et al., 2022).

Para alguns estudos são exigidos modelos mais simples em que se destacam os componentes da doença especificamente, sendo a maioria dos animais utilizados, camundongos, por permitir a pesquisa em vários níveis da doença. Na pesquisa de ataxias espinocerebelares, ocorre a produção de camundongos usando vetores virais, os vírus associados ao adeno (AAVs) (CENDELIN et al., 2022). Os AAVs são muito utilizados na transferência de genes *in vivo*, por fornecerem uma entrega mais específica, para determinado órgão ou população celular (CHAN et al., 2017).

À medida que ocorrem estudos sobre a utilização de AAVs na manipulação de genes, é possível observar uma expressão genética direcionada, por esse motivo são utilizados em todo o sistema nervoso (CHAN et al., 2017). A aplicação do AAV na terapia é para fornecer sequências por meio de um RNA inibitório (RNAi). A terapia gênica por meio de RNAi poderia ser a forma mais eficaz de tratamento de ataxias espinocerebelares de poliglutaminas (KEISER et al., 2016, 2021).

A técnica de utilização de RNAi é promissora, por poder reverter os sintomas e até mesmo induzir a cura da doença, sua aplicação pode ser através de microRNAs artificiais (miRNA) ou shRNAs. Os shRNAs são altamente expressos, já os microRNAs são expressos em níveis mais baixos. Ao se comparar os dois modelos, os miRNA são mais bem tolerados e são mais eficazes no silenciamento genético, sendo essa a forma

mais adequada para a aplicação da terapia gênica (BOUDREAU et al., 2009; KEISER et al., 2016).

O principal fator a se observar na utilização de RNAi é a toxicidade causada pela sua utilização, por isso é importante se avaliar a eficácia-toxicidade. A variação da dose é um fator a se identificar, pois existem caso em que para se alcançar determinado objetivo, será necessário uma dose maior, porém existem estudos que comprovam a toxicidade nesses casos, outro fator é o promotor a ser utilizado que pode limitar a toxicidade potencial (PACAK et al., 2008; KEISER et al., 2021).

No desenvolvimento da terapia gênica, existem muitas formas de reações adversas, devido ao fato de ter como base principal a expressão proteica que pode causar toxicidade e também pode gerar uma resposta imune. Para garantir a eficácia da terapia é necessário restringir a expressão transgênica para o local de interesse através do AAV e com a utilização de um promotor essa expressão será bem-sucedida, devido ao fato de ser ele quem iniciará a transcrição (PACAK et al., 2008).

Em resumo, para se aplicar a terapia gênica é necessário um animal geneticamente modificado, podendo ser por AAVs. Ao combinar um AAV a um microRNA é possível reverter fenótipos neuropatológicos, comportamentais e alterações na expressão de determinado gene e através de um promotor é possível se especificar o local de entrega, o que torna essa terapia favorável ao tratamento de ataxias espinocerebelares (KEISER et al., 2016; CHAN et al., 2017; CENDELIN et al., 2022).

3.3 ASPECTOS REFERENTES A EFICÁCIA DA TERAPIA GÊNICA NA UTILIZAÇÃO EM ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

Com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento de ataxias espinocerebelares por meio de RNAi, Boudreau et al. (2009) realizaram em estudo comparando as formas de utilização da técnica, os shRNAs e os microRNAs. Para a avaliação foram utilizados AAV e se teve como base a ataxia espinocerebelar tipo 1. Foram injetados em uma parte de camundongos modificados o AAV1-miSCA1 e em outra o AAV1-shSCA1. Na análise posterior, foi observado que o AAV1-miSCA1 silencia com eficácia a SCA1, entretanto o AAV1-shSCA1 causa neurotoxicidade. Esse resultado mostra que microRNAs são os melhores candidatos para a utilização na terapia.

Sobre a utilização de microRNAs, foi observado em um estudo realizado por Martier et al. (2019) o silenciamento da ATXN3, através da ligação de um microRNA expressado pela associação de um vetor de vírus adeno-associado (AAV). O AAV

sorotipo 5 foi testado em roedores e teve como resultado a redução da proteína ATXN3 mRNA, o que sugere que o AAV-microRNA pode ter benefícios terapêuticos em humanos, apesar de o foco da pesquisa ser a ataxia espinocerebelar tipo 3, essa terapia não se restringe apenas a ela.

Em seguida foram projetados microRNAs artificiais complementares do gene ATXN3 e com isso construções anti-ATXN3 microRNAs (miATXN3), com objetivo de silenciamento da proteína ATXN3 mRNA. No teste foram utilizados 11 tipos de miATXN3, dentre eles o 7, 9 e o 11 foram selecionados para novos testes, por apresentarem eficácia em concentrações baixas e de 80% a 90% em altas. Em novos testes as três miATXN3 mostraram-se eficazes no silenciamento, porém a miATXN3_9 é mais potente, tendo 52% de silenciamento e consequentemente a redução da ataxina 3 em 75%. Não foi constatado toxicidade no teste (MARTIER et al., 2019).

Em outro estudo, realizado por Keiser et al. (2016), desta vez sobre com foco na SCA1 foram projetados microRNAs artificiais correspondentes a ataxina 1 e incorporado ao rAAV (vírus adeno-associado recombinante), posteriormente o AAV.miSCA1 foi injetado em camundongos geneticamente modificados. O objetivo do estudo era provar que a entrega do AAV.miSCA1 após o início dos sintomas poderia reverter a SCA1. Como resultado se teve a redução de ATXN1 e assim foi possível provar o objetivo. Foi observado toxicidade em doses altas, portanto foi possível mostrar uma dose base tolerável que não cause toxicidade.

Os mesmos pesquisadores testaram o rAAV em primatas não humanos, a entrega apresentou resultados de transdução semelhantes aos dos camundongos, foi injetado então o rAAV.miSCA1, os dados mostraram uma redução da ATXN1 de 30 a 50% dependendo da região analisada, mostrando a eficácia da terapia. Através do uso de marcadores foi possível analisar a toxicidade, os resultados mostraram que a terapia é bem tolerada, porém foi um estudo inicial de curto prazo (KEISER et al., 2015).

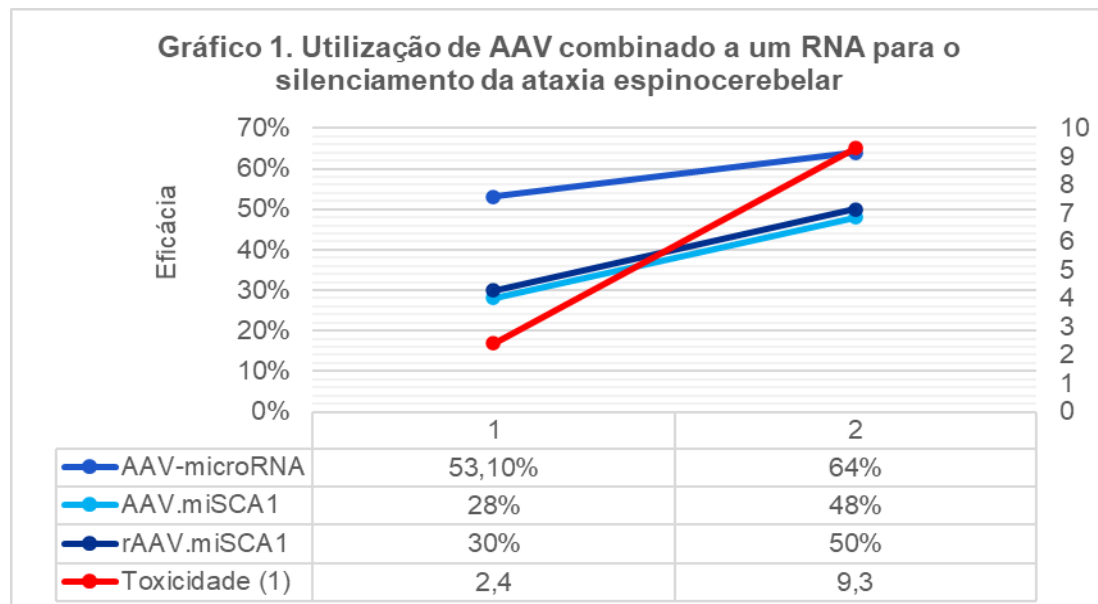
Em outro teste, quando utilizado em níveis cerebrais mais profundos, foi observado toxicidade. A análise mostrou que os primatas que receberam uma dose média, apresentaram um aumento de 2,4 a 9,3 vezes na gravidade das lesões. Os pesquisadores fizeram mais alguns testes para se verificar a causa da toxicidade e foi observado que a atividade do promotor de ITR de 3', utilizado durante a pesquisa, pode causar neurotoxicidade, fato que não ocorre nos testes de camundongos, sendo assim destaca a necessidade de mais estudos a respeito (KEISER et al., 2021).

Quando comparadas as pesquisas, com a utilização de microRNAs em conjunto a um AAV, temos níveis de eficácia equivalentes, sendo observado apenas alguns níveis de diferença, que podem indicar um meio mais adequado de aplicação e análise da toxicidade, como demonstra a Tabela 2 e o Gráfico 1.

Tabela 2. Utilização de AAV combinado a um RNA para o silenciamento da ataxia espinocerebelar.

Autoria	Material	Animal	Foco	Toxicidade	Eficácia
Martier et al. (2019)	AAV-microRNA	Roedores	Ataxina 3	...	53,1 a 64%
Keiser et al. (2016)	AAV.miSCA1	Camundongos	Ataxina 1	...	28 a 48%
Keiser et al. (2015, 2021)	rAAV.miSCA1	Primatas não humanos	Ataxina 1	Aumento de 2,4 a 9,3 nas lesões	30 a 50%

Nota: Os dados listados são referentes a estudos da utilização de uma das técnicas de aplicação da terapia gênica.



Fontes: Adaptado de Martier et al. (2019), Keiser et al. (2015, 2016, 2021)

Nota: Os dados listados são referentes a estudos da utilização de uma das técnicas de aplicação da terapia gênica.

(1) Refere-se a toxicidade encontrada nos testes envolvendo o rAAV.miSCA1.

4 DISCUSSÃO

A utilização da terapia gênica por meio de um AAV em conjunto com um RNA, tem-se mostrado uma forma eficaz de tratamento de pacientes com ataxias espinocerebelares, causadas por repetições dos nucleotídeos CAG (as doenças de poliglutaminas) (CARRELL et al., 2022). Desta forma se faz necessário a pesquisa na área, para a confirmação de resultados e comprovação de benefícios.

Nos estudos apresentados, a técnica de utilização de AAV unido a um microRNA mostrou ser uma possibilidade crescente, sendo utilizada para testes em animais geneticamente modificados, onde tem se mostrado eficaz no silenciamento da proteína

responsável pela ataxia. A utilização da técnica depois do aparecimento dos sintomas, também apresentou devida eficácia, fato que poderá ser usado em estudos para pacientes que já possuem a doença (NOBRE et al., 2022).

Na análise, porém, não existe um padrão entre as pesquisas para que seja possível uma comparação mais aprofundada e específica, seja pelo animal utilizado, forma de aplicação ou o próprio objetivo do estudo. As pesquisas sobre a SCA1, possuem objetivos diferentes, de modo que um estudo complementa o outro, podendo assim avaliar a evolução dos testes e apresentar fatores que em outro estudo não foi observado, principalmente pela utilização de modelos diferentes, em que o objetivo é se aproximar do ser humano (JANSEN-WEST et al., 2022).

Já a pesquisa sobre a doença de Machado Joseph (dizer o que é), apresenta uma comparação entre tipos de materiais utilizados e o desenvolvimento da técnica. Sendo assim, é apresentada a melhor possibilidade encontrada para que possa ocorrer a redução específica da ataxina, assim como das lesões (NOBRE et al., 2022).

A terapia gênica é estudada como forma de tratamento de todas as ataxias de poliglutaminas, porém, os estudos apresentados são específicos, o que impossibilita a certeza de que o método poderá ser usado para todos os tipos. Para sua utilização seria necessário determinar uma dose exata que ocorra de fato a redução, resgatando fenótipos específicos e determinar o quão específico deve ser o método (ORENGO et al., 2022).

O maior desafio para os pesquisadores tem sido a toxicidade causada pela utilização de um RNAi, que pode gerar efeitos adversos, sendo necessário criar parâmetros entre os benefícios e os malefícios de sua utilização e formas de controle. A entrega deve ser segura e uma alta dose poderá ser necessária, porém também poderá inviabilizar a terapia (CARRELL et al., 2022).

Os resultados dos estudos apresentam uma evolução em pesquisas da área, por ser a comprovação de aplicabilidade da terapia. Porém, é um método novo, em que não há a certeza de resultados, e apesar dos testes terem apresentado efeitos favoráveis, existem os fatores toxicidade, tempo e nível de eficácia (ORENGO et al., 2022).

Apesar das limitações e variações metodológicas usadas nos estudos analisados, destaca-se o esforço dos pesquisadores da área, em apresentar uma possível solução para as ataxias de poliglutaminas, sendo por meio de um retardo da doença, a correção dos sintomas ou até mesmo a probabilidade de cura, por esse motivo é de extrema importância a realização de mais estudos a respeito, de forma a ser possível comprovar a segurança.

Mas, embora com todas as limitações e variações, os estudos se mostraram bastante eficientes.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu, que as ataxias espinocerebelares que causam poliglutaminas, é uma questão de saúde pública, mas, com pouca visibilidade perante as outras doenças mais conhecidas. Este fato, ocorre sobre a deficiência nas pesquisas e o tratamento dos inúmeros portadores desta doença. A terapia gênica é o tratamento que está mostrando melhores resultados, mas com poucos estudos, não se tornando confiável.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Declaramos que não existem conflitos de interesse entre os autores, quanto à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

ALONSO, I.; BARROS, J.; TUNA, A.; et al. Phenotypes of Spinocerebellar Ataxia Type 6 and Familial Hemiplegic Migraine Caused by a Unique CACNA1A Missense Mutation in Patients From a Large Family. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 4, p. 610–4, 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12707077/>

ASHIZAWA, T.; ÖZ, G.; PAULSON, H. L. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 10, p. 590–605, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131520/>

BIRD, T. D. Hereditary Ataxia Overview. **Gene Reviews**, v. s/v, n. s/n, p. 1–39, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>

BOUDREAU, R. L.; MARTINS, I.; DAVIDSON, B. L. Artificial MicroRNAs as siRNA shuttles: Improved safety as compared to shRNAs in vitro and In vivo. **Molecular Therapy**, v. 17, n. 1, p. 169–75, 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19002161/>

CARRELL, E. M.; KEISER, M. S.; ROBBINS, A. B.; DAVIDSON, B. L. Combined overexpression of ATXN1L and mutant ATXN1 knockdown by AAV rescue motor phenotypes and gene signatures in SCA1 mice. **Molecular Therapy - Methods and Clinical Development**, v. 25, n. s/n, p. 333–43, 2022. [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501\(22\)00052-3](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501(22)00052-3)

CENDELIN, J.; CVETANOVIC, M.; GANDELMAN, M.; et al. Consensus Paper: Strengths and Weaknesses of Animal Models of Spinocerebellar Ataxias and Their Clinical Implications. **Cerebellum**, v. 21, n. 3, p. 452–81, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378174/>

CENDES, I. L. Expansão de poliglutaminas e doenças neurodegenerativas. **Ciência e Cultura**, v. 56, n. 1, p. 27–8, 2004. http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252004000100021 -
:~:text=Existem%20muitas%20evid%C3%AAsncias%20sugerindo%20um,expandidos(15%2C16).

CHAN, K. Y.; JANG, M. J.; YOO, B. B.; et al. Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. **Nature Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 1–27, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671695/>

CHILDS, B.; VALLE, D. Genetics, Biology and Disease. **Annual Reviews**, v. 1, n. s/n, p. 1–9, 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701622/>

COSTANZI-STRAUSS, E.; STRAUSS, B. E. Perspectivas da terapia gênica. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 4, p. 211–22, 2015. <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108767>

CUMMINGS, C. J.; ZOGHBI, H. Y. Trinucleotide repeats: Mechanisms and Pathophysiology. **Annual Reviews**, v. 1, n. 1, p. 281–328, 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701632/>

FARUQ, M.; SRIVASTAVA, A. K.; SINGH, S.; et al. Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) in Indian population: Predilection of ATXN7-CAG expansion mutation in an ethnic

population. **Indian Journal of Medical Research**, v. 142, n. s/n, p. 187–98, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900954/>

GENNARINO, V. A.; PALMER, E. E.; MCDONELL, L. M.; et al. A mild PUM1 mutation is associated with adult-onset ataxia, whereas haploinsufficiency causes developmental delay and seizures. **Cell**, v. 172, n. 5, p. 924–36, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474920/>

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 3rd ed. São Paulo: Atlas, 2002. <https://docente.ifrn.edu.br/mauriciofacanha/ensino-superior/redacao-cientifica/livros/gil-a.-c.-como-elaborar-projetos-de-pesquisa.-sao-paulo-atlas-2002./view>

GONDIN, F.; THOMAS, F.; GRAÇA, J.; MARTINEZ, A.; FRANÇA, M. Comprometimento medular em doenças neurodegenerativas. **Lesões Medulares Clínicas e Experimentais**. 1st ed., v. 21, p.360p, 2016. Fortaleza: Imprensa Universitária. https://scholar.google.com.br/scholar?q=Comprometimento+medular+em+doen%C3%A7as+neurodegenerativas&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar

HOLMES, S. E.; O’HEARN, E.; MARGOLIS, R. L. Why is SCA12 different from other SCAs? **Cytogenetic and Genome Research**, v. 100, n. 1–4, p. 189–97, 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14526180/> -
:~:text=Spinocerebellar%20ataxia%20type%2012%20(SCA12,with%20variability%20in%20other%20signs.

JANSEN-WEST, K.; TODD, T. W.; DAUGHRITY, L. M.; et al. Plasma PolyQ-ATXN3 Levels Associate With Cerebellar Degeneration and Behavioral Abnormalities in a New AAV-Based SCA3 Mouse Model. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, n. s/n, p. 1–4, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35386195/>

KEISER, M. S.; KORDOWER, J. H.; GONZALEZ-ALEGRE, P.; DAVIDSON, B. L. Broad distribution of ataxin 1 silencing in rhesus cerebella for spinocerebellar ataxia type 1 therapy. **Brain**, v. 138, n. 12, p. 3555–66, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490326/>

KEISER, M. S.; MONTEYS, A. M.; CORBAU, R.; GONZALEZ-ALEGRE, P.; DAVIDSON, B. L. RNAi prevents and reverses phenotypes induced by mutant human ataxin-1. **Annals of Neurology**, v. 80, n. 5, p. 754–65, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686464/>

KEISER, M. S.; RANUM, P. T.; YRIGOLLEN, C. M.; et al. Toxicity after AAV delivery of RNAi expression constructs into nonhuman primate brain. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1982–9, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34663988/>

KOSHY, B.; MATILLA, T.; BURRIGHT, E. N.; et al. Spinocerebellar ataxia type-1 and spinobulbar muscular atrophy gene products interact with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. **Human Molecular Genetics**, v. 5, n. 9, p. 1311–8, 1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8872471/>

LI, S.; LI, X.-J. Large Animal Models of Huntington’s Disease. **Brain Imaging in Behavioral Neuroscience**, v. 22, n. s/n, p. 289–320, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048953/>

MARTIER, R.; SOGORB-GONZALEZ, M.; STRICKER-SHAVER, J.; et al. Development of an AAV-Based MicroRNA Gene Therapy to Treat Machado-Joseph Disease. **Molecular Therapy - Methods and Clinical Development**, v. 15, n. s/n, p. 343–58, 2019. [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501\(19\)30116-0](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501(19)30116-0)

MONIN, M. L.; TEZENAS DU MONTCEL, S.; MARELLI, C.; et al. Survival and severity in dominant cerebellar ataxias. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 2, n. 2, p. 202–7, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338960/>

NOBRE, R. J.; LOBO, D. D.; HENRIQUES, C.; et al. miRNA-Mediated Knockdown of ATXN3 Alleviates Molecular Disease Hallmarks in a Mouse Model for Spinocerebellar Ataxia Type 3. **Nucleic Acid Therapeutics**, v. 32, n. 3, p. 194–205, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878314/>

ORENGO, J. P.; NITSCHKE, L.; HEIJDEN, M. E. VAN DER; et al. Reduction of mutant ATXN1 rescues premature death in a conditional SCA1 mouse model. **JCI Insight**, v. 7, n. 8, p. 1–5, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35290244/>

PACAK, C. A.; SAKAI, Y.; THATTALIYATH, B. D.; MAH, C. S.; BYRNE, B. J. Tissue specific promoters improve specificity of AAV9 mediated transgene expression following intra-vascular gene delivery in neonatal mice. **Genetic Vaccines and Therapy**, v. 6, p. 1–5, 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18811960/>

PRUDENCIO, M.; MORENO-GARCIA, H.; PETRUCCELLI, L. Toward allele-specific targeting therapy and pharmacodynamic marker for spinocerebellar ataxia type 3. **Science Transl Med**, v. 12, n. 566, p. 1–23, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087504/>

PUHL, D.; AMATO, A.; GILBERT, R. Challenges of gene delivery to the central nervous system and the growing use of biomaterial vectors. **Brain Res Bulletin**, v. 150, n. s/n, p. 1–39, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173859/>

PULST, S. M.; NECHIPORUK, A.; NECHIPORUK, T.; et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. **Nature genetics**, v. 14, n. 3, p. 269–76, 1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8896555/>

RUANO, L.; MELO, C.; SILVA, M. C.; COUTINHO, P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. **Neuroepidemiology**, v. 42, n. 3, p. 174–83, 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603320/>

SILVA, A. C. R.; BARBOSA, J. J. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, n. 3, p. 122–7, 2018. <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/35040>

SUN, J.; ROY, S. Gene-based therapies for neurodegenerative diseases. **Nature Neuroscience**, v. 24, n. 3, p. 297–311, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526943/>

ZHANG, N.; BEWICK, B.; SCHULTZ, J.; et al. DNAzyme Cleavage of CAG Repeat RNA in Polyglutamine Diseases. **Neurotherapeutics**, v. 18, n. 3, p. 1710–28, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160773/>