

Imunoterapia na doença de Huntington: Uma revisão sistemática

Immunotherapy in Huntington's disease: A systematic review

DOI:10.34119/bjhrv3n6-035

Recebimento dos originais: 19/10/2020

Aceitação para publicação: 10/11/2020

Rafael Ribeiro Hernandez Martin

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: rafaelrhernandezmartin@gmail.com

Bruna de Alcântara Veloso Gontijo

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: brunalcantara13@gmail.com

Joyce de Souza Guimarães

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: joyceguimaraes.med2015@gmail.com

Rafaela Germano Toledo

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: rafaelagrmm@gmail.com

Bárbara Morando Kalil Patricio

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: barbaramorando@poli.ufrj.br

Liz de Albuquerque Lessa Villa Verde

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: lizdealbuquerque1@gmail.com

Harleson Lopes de Mesquita

Professor do Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas e
da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: harlefar@hotmail.com

RESUMO

A imunoterapia (IT) é promissora no tratamento da doença de Huntington (DH), uma doença genética desencadeada pelo desdobramento da proteína huntingtina com um trato de poliglutamina (CAG) que se repete múltiplas vezes e, como consequência, haverá uma morte seletiva de neurônios, levando à perda de coordenação motora e demência progressiva. Objetivos. Investigar o desempenho da IT na DH através de uma revisão sistemática. Métodos. Foram analisados estudos em fases pré-clínica e clínica publicados originalmente em inglês, tendo como referência a base de dados MEDLINE. Para tanto, foram utilizadas as palavras-chave “IT”, “Doença de Huntington” e “Doenças neurodegenerativas”, sendo seus sinônimos obtidos através do MeSH. Os critérios de inclusão foram estudos sobre o uso da IT para a DH, sendo os de exclusão estudos com métodos pouco claros e publicações disponíveis somente em resumo. A recomendação PRISMA foi utilizada com o intuito de melhorar o relato da revisão sistemática. Resultados. Na DH ocorre desregulação de mecanismos imunes, gerando ativação microglial e elevação de citocinas inflamatórias, até mesmo antes da fase sintomática. Os imunoterápicos destinados a restaurar a função normal dessas vias deveriam, em teoria, ter o potencial para desacelerar a doença e melhorar as características. Alguns deles mostraram resultados promissores em modelos animais na DH, mas não conseguiram reproduzir eficácia equivalente em ensaios clínicos. Além disso, indivíduos identificados geneticamente nos estágios iniciais podem apresentar benefícios particulares ao passo que os fármacos atingem tecidos periféricos além do cérebro. Estudos *in vitro* sugerem que a co-expressão da cadeia única de Anticorpos Fv (acFv) à proteína huntingtina reduz a agregação de sequências GAC, logo, pressupõe-se que aplicações semelhantes dessa tecnologia podem fornecer um meio de induzir expressão endógena de anticorpos na DH. Um protocolo de imunização ativo relatou que a vacinação com um fragmento de DNA Exon 1 mutante da DH poderia melhorar um fenótipo de intolerância à glicose em um modelo de camundongo. Esses resultados sugerem que as IT têm um potencial significativo para o tratamento tanto do SNC quanto fenótipos sistêmicos na DH. Conclusão. Atualmente, poucos ensaios clínicos de alto valor científico têm sido relatados sobre imunoterapia na DH, no entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* com cobaias têm apresentado sucesso em ensaios clínicos de fase III.

Palavras-chave: Imunoterapia, Doença de Huntington, Doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

Introduction. Immunotherapy (IT) is promising in the treatment of Huntington's disease (HD), a genetic disease triggered by the unfolding of the huntingtin protein with a polyglutamine tract (CAG) that is repeated multiple times and, as a consequence, there will be a selective death of neurons, leading to loss of motor coordination and progressive dementia. Goals. Investigate the performance of IT in HD through a systematic review. Methods. These were studies in the pre-clinical and clinical phases, using the MEDLINE database as a reference. For this purpose, “IT”, “Huntington's disease” and “Neurodegenerative diseases” were used as keywords, with their synonyms through MeSH. The inclusion criteria were studies on the use of IT for HD, with exclusion being studies with unclear methods and publications available only in summary. The PRISMA recommendation was used to improve the reporting of the systematic review. Results. In HD there is dysregulation of immune mechanisms, generating microglial activation and elevation of inflammatory cytokines, even before the symptomatic phase. Immunotherapies provide the function of restoring normal function of the pathways, in theory, having the potential to slow down the disease and improve characteristics. Some of them had promising results in animal models, but have failed to produce equivalent results in clinical trials. In addition, when identified genetically in the early stages, they may have particular benefits due to action on peripheral and central tissues. Improved *in vitro* studies that co-expressing the single chain of Fv

Antibodies (acFv) to the huntingtin protein reduces the aggregation of GAC sequences, so it is assumed that applications of this technology can provide a means of inducing endogenous expression of a DH. An active immunization protocol reported that vaccination with a mutant HD Exon 1 DNA fragment could improve a glucose intolerance phenotype in a mouse model. These results obtained that as IT have a significant potential for the treatment of both the CNS and systemic phenotypes in HD. Conclusion. Currently, few clinical trials of high scientific value have been reported on immunotherapy in HD, however, *in vitro* and *in vivo* studies with guinea pigs have been successful in phase III clinical trials.

Keywords: Immunotherapy, Huntington's disease, Neurodegenerative diseases.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população está associado com o aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas como a Doença de Huntington (HD), no entanto, poucos tratamentos são modificadores da doença e se faz necessário a busca por novas possibilidades terapêuticas⁴. A DH é caracterizada pelo acúmulo progressivo de agregados de proteínas patogênicas na forma de corpos de inclusão, como a amilóide beta (A β), tau, α -sinucleína (α -syn) e non-ATG associada à repetição (RAN)⁵. Somado a isso, o próprio envelhecimento do organismo, com inflamação e senescência celular, também desempenha um papel crítico na patogênese, seja em sinergia com o acúmulo de proteínas ou como uma via independente⁵.

O processo genético envolvido na doença tem relação com uma expansão anormal das repetições polyQ no gene, gerando uma proteína Htt mutante (mHtt) responsável por formar os agregados intracelulares, causando neurotoxicidade e neurodegeneração³. A consequência dessa proteinopatia é a ativação imune crônica, abrangendo respostas imunes inatas e adaptativas³. A ativação microglial aumentada e as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias elevadas se correlacionam com a progressão da doença³. O tratamento tem se baseado principalmente na redução do acúmulo e propagação de agregados de proteínas, diminuindo a síntese e agregação ou aumentando a taxa de eliminação das proteínas⁵.

A imunoterapia é uma das modalidades utilizadas de tratamento, que visa modular a inflamação, prevenir oligomerização futura e atividade de agregação, e promover a depuração pela microglia fagocítica ou degradação lisossomal⁵. Atualmente, a imunoterapia utiliza de vacinas ativas, nas quais fragmentos inativados de proteínas patogênicas são administradas diretamente para produzir uma resposta imune de longa duração, e imunização passiva, em que pacientes são infundidos com anticorpos contra a proteína alvo⁵. Assim, as imunoterapias podem ser neuroprotetoras, reduzindo o dano sináptico e a neuroinflamação⁵.

Um grande avanço na imunoterapia foi a redução dos fragmentos de anticorpos para facilitar o tráfego intracelular através da barreira hematoencefálica⁴. Contudo, ainda é um desafio identificar um tratamento eficaz para o grupo heterogêneo de pacientes afetados por doenças neurodegenerativas, sendo fundamental um diagnóstico precoce, com início rápido do tratamento e a identificação de novos alvos e cascatas patogênicas relacionadas à idade⁵.

2 MÉTODOS

Foram analisados estudos em fases pré-clínica e clínica publicados originalmente em inglês, tendo como referência a base de dados MEDLINE. Para tanto, foram utilizadas as palavras-chave “IT”, “Doença de Huntington” e “Doenças neurodegenerativas”, sendo seus sinônimos obtidos através do MeSH. Os critérios de inclusão foram estudos sobre o uso da IT para a DH, sendo os de exclusão estudos com métodos pouco claros e publicações disponíveis somente em resumo. A recomendação PRISMA foi utilizada com o intuito de melhorar o relato da revisão sistemática.

3 RESULTADOS

A frase de pesquisa inicial com o uso dos critérios de inclusão resultou em 18 evidências científicas encontradas. Após a leitura do título e dos Abstract, 7 dos artigos foram excluídos por não abordarem diretamente a imunoterapia. A seguir, outras 2 evidências foram excluídas por não possuírem resultados completos do estudo publicados ou por apresentarem metodologia pouco clara. Dessa forma, apenas nove evidências principais foram utilizadas para análise sistemática da informação acerca da IT na DH.

Na DH ocorre desregulação de mecanismos imunes, gerando ativação microglial e elevação de citocinas inflamatórias, até mesmo antes da fase sintomática.^{3,4,5}

Os imunoterápicos destinados a restaurar a função normal dessas vias deveriam, em teoria, ter o potencial para desacelerar a doença e melhorar as características. Alguns deles mostraram resultados promissores em modelos animais na DH, mas não conseguiram reproduzir eficácia equivalente em ensaios clínicos.^{1,2,5,7,9} Além disso, indivíduos identificados geneticamente nos estágios iniciais podem apresentar benefícios particulares ao passo que os fármacos atingem tecidos periféricos além do cérebro.^{7,9} Estudos *in vitro* sugerem que a co-expressão da cadeia única de Anticorpos Fv (acFv) à proteína huntingtina reduz a agregação de sequências GAC, logo, pressupõe-se que aplicações semelhantes dessa tecnologia podem fornecer um meio de induzir expressão endógena de anticorpos na DH.^{1,2,7} Um protocolo de imunização ativo relatou que a

vacinação com um fragmento de DNA Exon 1 mutante da DH poderia melhorar um fenótipo de intolerância à glicose em um modelo de camundongo.^{4,7,8} Esses resultados sugerem que as IT têm um potencial significativo para o tratamento tanto do SNC quanto fenótipos sistêmicos na DH.^{4,7,8}

Segundo Kumar, et al. 2018.⁴ Embora não haja atualmente nenhuma terapêutica baseada em anticorpos aprovada para DH, há uma série de anticorpos diferentes na área pré-clínica que têm como alvo a proteína HTT mutante, bem como outras proteínas envolvidas na sobrevivência das células neuronais e neuroinflamação.

As terapias imunológicas na DH podem ser divididas em 4 categorias: a) anticorpos anti-mHTT; b) anticorpos anti-tau (INT41); c) anticorpos anti-inflamatórios (anti-semaphorin 4D); d) fatores neurotróficos derivados do cérebro (laquinimod).²

Pesquisadores conseguiram desenvolver um anticorpo monoclonal (mAB) que visa expor a proteína de HTT. Os resultados publicados mostram que este anticorpo monoclonal, designado C6-17 liga-se eficazmente no HTT mutante e pode esgotar a proteína na cultura celular, podendo quase inteiramente ser obstruída por mAB C6-17. Testes imuno-histoquímicos do tecido cerebral post-mortem de indivíduos com DH confirmaram a especificidade de mAB C6-17 ao HTT mutante.^{1,2,5}

O gene HTT mutante é expresso em grande escala de forma generalizada, e os anticorpos permitiriam a escolha objetiva do gene mutante extracelular por todo o corpo (cérebro, órgãos, tecidos e plasma periféricos) no modelo de camundongo YAC128 após administração intraperitoneal. Esta seria uma das características mais atrativas desta descoberta terapêutica.^{1,2,5,7,9}

A disfunção imunológica surgiu como uma marca registrada inicial na patologia da DH; na verdade, foi demonstrado que os sinais pró-inflamatórios exacerbam a progressão da DH em humanos. Um desses sinais pró-inflamatórios é a proteína semaforina 4D (SEMA4D), que é expressa por infiltração de células imunes, enquanto seu receptor é expresso por neurônios, células endoteliais e oligodendrócitos. As expressões de SEMA4D e de seu receptor de Sistema Nervoso Central plexina-B1 mostraram ser regulados positivamente na DH, sugerindo uma possível correlação entre o sinal pró-inflamatório SEMA4D e a patologia da DH. A vacina está atualmente investigando a eficácia do anticorpo monoclonal anti-SEMA4D (VX15 / 2503) para o tratamento da DH em ensaios clínicos e recebeu uma designação acelerada do FDA em 2016 para o desenvolvimento desta terapia.^{2,4,5}

Uma vez que a DH causa atrofia cortical e estriatal, outro alvo terapêutico da DH é uma via de sinalização importante para a sobrevivência neuronal ativada pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).⁴ A Pfizer identificou dois anticorpos monoclonais de camundongo,

conhecidos como 38B8 e 29D7, que atuam como miméticos do BDNF e ativam a via de sinalização do receptor quinase B da tropomiosina (TrkB) que leva à sobrevivência celular. Esses dois anticorpos demonstraram ter alguns efeitos neuroprotetores em neurônios estriados primários de ratos *in vitro*, embora a eficácia *in vivo* ainda não tenha sido estabelecida.^{2,4,9}

Os anticorpos anti-HTT convencionais podem ser usados para direcionar o HTT mutante extracelular e prevenir sua transmissão de célula para célula.^{1,2} Além disso, os anticorpos que mimetizam o BDNF podem ser usados para ativar a via de sinalização TrkB para promover a sobrevivência neuronal, enquanto os anticorpos anti-SEM4D podem ser usados para interromper a via de sinalização pró-inflamatória SEM4D / plexinB1.^{2,4,9}

Outra alternativa terapêutica em estudo é o Laquinimod, cujo mecanismo de ação exato é desconhecido, porém, possui efeitos anti-inflamatórios ao diminuir o fator nuclear kappa-beta (NF-KB), inibindo a liberação de citocinas das células da micróglia. Em modelos animais a droga foi capaz de reduzir os níveis de IL-6 e melhorar fenótipos motores e psiquiátricos. No entanto, em um estudo de fase II, multicêntrico, randomizado duplo cego e controlado não foi capaz de atingir os objetivos primários (mudança no score motor total da escala unificada da doença de Huntington – UHDRS), mas por outro lado foi capaz de reduzir a atrofia do caudato e de todo o cérebro.^{2,4,7}

4 CONCLUSÃO

A imunoterapia constitui um tratamento promissor para a DH, pela importante atuação sobre o processo inflamatório envolvido na patogênese da doença³. O tratamento combinado permite uma ação sinérgica sobre os mecanismos relacionados aos diferentes estágios e a progressão da doença, porém, está associado a toxicidade⁵. Mais pesquisas são necessárias para compreender os benefícios da terapia multimodal, assim como os mecanismos moleculares, a possível interação fármaco-fármaco e a tolerabilidade dos efeitos colaterais³.

REFERÊNCIAS

1. Bartl S, Oueslati A, Southwell AL, Sidu A, Parth M, David LS, et al. Inhibiting cellular uptake of mutant huntingtin using a monoclonal antibody: Implications for the treatment of Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2020; 141: 1-13.
2. Denis HL, David LS, Cicchetti F. Antibody-based therapies for Huntington disease: current status and future directions. *Neurobiol Dis* 2019;132:104569.
3. Fatoba O, Ohtake Y, Itokazu T, Yamashita T. Immunotherapies in Huntington's disease and α -Synucleinopathies. *Front Immunol* 2020; 11(1):337.
4. Kumar NN, Pizzo MN, Nehra G, Wilken-Resman B, Boroumand S, Thorne RG. Passive immunotherapies for central nervous system disorders – current delivery challenges and new approaches. *Bioconjug Chem* 2018; 29(12): 3937–966.
5. Kwon S, Iba M, Kim C, Masliah E. Immunotherapies for Aging-Related Neurodegenerative 2020.
6. Liberati A et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7): e1000100.
7. Messer A, McLear J. The Therapeutic Potential of Intrabodies in Neurologic Disorders: Focus on Huntington and Parkinson Diseases. *BioDrugs* 2006;20(6):327-33.
8. Ramsingh AI, Manley K, Rong Y, Reilly A, Messer A. Transcriptional dysregulation of inflammatory/immune pathways after active vaccination against Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2015;24(21):6186-97.
9. White AR, Hawke SH. Immunotherapy as a therapeutic treatment for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2003;87(4):801-8.

ANEXOS

	Ano	Fármaco	Mecanismo de Ação	Fase	n	Resultados
Shoulson I, et al.	2005 - 2008	Ethyl-epa (Miraxion)	Interfere na apoptose, inflamação e disfunção mitocondrial, melhorando função mitocondrial e expressão gênica.	III	316	O fármaco falhou em melhorar parâmetros clínicos no grupo experimental. Porém, pacientes com menor repetição de CAG tiveram benefícios
Cudkowicz ME, et al.	2006 - 2008	Minocycline	Bloqueia a liberação de fatores pró-apoptóticos e a ativação das caspases.	II/I II*	114	Redução significativa na capacidade funcional total dos pacientes. Sendo fútil avançar para fases seguintes.
LEGAT O-HD	2014 - 2018	Laquinimod	Não possui mecanismo totalmente esclarecido, mas tem ações anti-inflamatórias definidas.	II	400	O estudo não atingiu sua hipótese primária, porém houve redução da atrofia cerebral* *Dados divulgados pela organização antes da publicação
Feigin A, et al.	2015 - 2020	VX15/2503 (Pepinemab)	Anticorpo monoclonal anti-SEMA4D que deve reduzir a neuroinflamação e degeneração.	II	301	A serem publicados