



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença de Huntington: uma revisão

Nuno Filipe de Carvalho Gonçalves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, Junho de 2013

Resumo

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa que afecta o movimento e conduz a um défice cognitivo e perturbações psiquiátricas. Habitualmente, torna-se evidente durante a vida adulta. A DH é a causa genética mais comum de movimentos involuntários arrítmicos, a que se dá o nome de “coréia”, sendo por isso anteriormente chamada “Coreia de Huntington”. A doença é causada por uma mutação autossómica dominante no gene da “Huntingtina” havendo portanto 50% de probabilidade de transmitir a doença à descendência. É mais comum em pessoas com origem na Europa Ocidental que em pessoas de origem Africana ou Asiática. O gene da Huntingtina possui informação para uma proteína com o mesmo nome. A expansão da repetição do triplete CAG, nesse gene, resulta numa forma mutante da proteína, que provoca lesão cerebral, através de mecanismos ainda não totalmente conhecidos. Os sintomas da Doença de Huntington podem aparecer em qualquer idade, no entanto, normalmente, surgem entre os 30 e os 50 anos. Podem variar muito entre indivíduos e até entre membros da mesma família, no entanto tendem a progredir de forma previsível. Geralmente, os sintomas mais precoces são alterações subtis de humor e cognição. As alterações do movimento e a marcha instável aparecem de seguida. Com a progressão da doença surgem os movimentos arrítmicos, súbitos e involuntários, associados a défices nas capacidades mentais e comportamentais. As capacidades físicas ficam gradualmente afectadas, até que o movimento se torna muito difícil. As capacidades mentais geralmente declinam até à demência. O teste genético pode ser feito em qualquer fase do desenvolvimento, mesmo antes da instalação de sintomatologia. Este facto levanta algumas questões éticas: qual a idade a partir da qual o indivíduo é maduro o suficiente para escolher o teste; se os pais têm o direito de testar os seus filhos; e como lidar com a confidencialidade e comunicação dos resultados. Não existe cura para a DH, e são necessários muitos cuidados nas fases mais avançadas da doença. Os tratamentos farmacológico e não-farmacológico podem aliviar muitos os sintomas. Actualmente, existe muita pesquisa em desenvolvimento, o que tem permitido um melhor conhecimento da doença. Essas pesquisas têm tentado compreender melhor o mecanismo fisiopatológico subjacente, e dessa forma poder desenvolver terapias que permitam abrandar a progressão ou mesmo tratar a doença.

Palavras-chave

Doença de Huntington, Coréia, Tratamento, Diagnóstico, Huntingtina

Abstract

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disease that affects movement and leads to cognitive deficit and psychiatric disturbances. Usually, it becomes evident during adult life. HD is the most common genetic cause of abnormal writhing movements, called "chorea", reason why it used to be named "Huntington's Chorea". It is caused by a dominant autosomal mutation in a gene called Huntingtin, which results in 50% chances of passing on to the descendants. It is more common in people from Western Europe than Africans or Asians. Huntingtin gene provides information for a protein called the same name. Expansion of a CAG triplet stretch results in a mutated form of the protein, through mechanisms that are not fully understood. Huntington's Disease symptoms can become noticeable at any age, however, they normally appear between 30 and 50 years old. Symptoms can vary between individuals and even among affected members of the same family, but usually progress predictably. Generally, the earliest symptoms are often subtle alterations in mood and cognition. An alteration in movement and unstable gait follows. As the disease advances, uncoordinated, jerky body movements become more apparent, associated with deficits in mental and behavioral capabilities. Physical abilities are gradually affected, until coordinated movement becomes very difficult. Mental abilities generally decline into dementia. Genetic testing can be performed at any stage, even after the onset of symptoms. This fact raises several ethical questions: the age at which an individual is considered mature enough to choose testing; if the parents have the right to test their children; and managing confidentiality and disclosure of test results. There is no cure for Huntington's Disease, and it requires many attentions in later stages of the disease. Pharmacological and non-pharmacological treatments can help dealing with the symptoms. Nowadays, many ongoing investigations have helped to a better knowledge of the disease. These investigations have tried to clarify the disease mechanisms, and have been the central core for the development of new therapies.

Keywords

Huntington's Disease, Chorea, Treatment, Diagnosis, Huntingtin

Índice

Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xiii
Capítulo 1 - Introdução	1
Objectivos e Metodologia	2
Capítulo 2 - Perspectiva Histórica e Epidemiologia	3
Capítulo 3 - Etiologia e Patogenia	7
Genética	7
Mutação Genética	8
Transmissão	8
Mecanismo	10
Função da Huntingtina	10
Alterações Celulares	10
Alterações Macroscópicas	12
Capítulo 4 - Manifestações Clínicas	15
Capítulo 5 - Diagnóstico	17
Clínico	17
Genético Pré-sintomático	18
Genético Pré-implantação	19
Genético Pré-natal	19
Capítulo 6 - Tratamento	21
Tratamento Farmacológico	21
Tratamento Não-Farmacológico	23
Capítulo 7 - Questões Éticas	25
Capítulo 8 - Perspectivas Futuras	27
Redução da produção da Huntingtina	27
Aumento da sobrevivência celular	27
Substituição neuronal	28
Ensaio Clínicos	28
Conclusão	31
Bibliografia	33
Anexos	41

Lista de Figuras

Figura 1 – Exemplo de árvore genealógica de uma família com Doença de Huntington

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Huntington

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
CAG	Tripleto de bases constituído por Citosina, Adenina e Guanina
CBP	CREB-binding protein
CoQ10	Coenzima Q10
CREB	cAMP responsive binding protein
DH	Doença de Huntington
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drugs Administration
HDF	Huntington Disease Foundation
HDL	Huntington Disease-Like
HDL1	Huntington Disease-Like tipo 1
HDL2	Huntington Disease-Like tipo 2
HDL4	Huntington Disease-Like tipo 4
HTT	Gene da Huntingtina
Htt	Proteína Huntingtina
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
ISRS	Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina
mHtt	Proteína Htt mutante
mHTT	Gene da Huntingtina mutado
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positron Emission Tomography
RM	Ressonância Magnética
SCA17	Spinocerebellar ataxia type 17
SUMO	Small Ubiquitin-like Modifier
TC	Tomografia Computorizada
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale

Capítulo 1

Introdução

A Doença de Huntington (DH) pode ser entendida como modelo para as doenças neurodegenerativas. É causada por uma expansão da repetição CAG no gene HTT, e codifica a proteína Huntingtina (Htt) com uma expansão de glutaminas, sendo por isso incluída no grupo de doenças poliQ.¹ É autossómica dominante, monogénica, com penetrância completa (acima de 40 repetições), e causa o dobramento inadequado de proteínas e sua agregação.² O gene responsável pela Doença de Huntington, o gene da Huntingtina (HTT), foi descoberto há cerca de 20 anos, e muito se aprendeu desde então.³

Clinicamente, caracteriza-se por deterioração motora progressiva, declínio cognitivo, e perturbações psiquiátricas, provavelmente causados por disfunção neuronal e morte celular, particularmente no *striatum*. Movimentos involuntários, arrítmicos, aleatórios, “tipo dança”, a que se dá o nome de movimentos coreicos, são os sintomas mais característicos.⁴

O diagnóstico pode ser feito em indivíduos que apresentam sintomatologia e têm história familiar da doença, ou através de testes genéticos.⁵

A prevalência da DH é de 4-10 por 100 000 indivíduos no mundo ocidental. A idade média de aparecimento dos sintomas é de 40 anos, com um tempo de sobrevida de 15-20 anos após a instalação de sintomas.⁶

Num estudo levado a cabo em Portugal, em 2006, Costa *et al.*⁷, analisaram 1000 indivíduos, seleccionados aleatória e sistematicamente, de todas as regiões do país e verificaram que nenhum apresentava repetições CAG acima de 40, ou seja, sem Doença de Huntington, e que 17 é o número de repetições CAG mais frequente em Portugal, existindo em 37,9% da população geral.

Apesar de não existirem estatísticas em Portugal sobre a doença e os registos hospitalares serem bastante escassos, acreditamos que na região da Cova da Beira a doença poderá ter alguma expressão.

No sentido de investigar esse pressuposto, fizemos o levantamento dos doentes com diagnóstico estabelecido no sistema do Centro Hospitalar da Cova da Beira, e identificámos 10 doentes com diagnóstico atribuído. Após entrar em contacto com um dos doentes foi-nos possível construir uma árvore genealógica da sua família, a título de exemplo (Anexo A), que evidencia bem o carácter autossómico dominante desta patologia. Pudemos verificar que de um total de 70 indivíduos, pertencentes à mesma linhagem e a seis gerações sucessivas, 19 indivíduos tinham já o diagnóstico de Doença de Huntington confirmado. De realçar que nas

duas últimas gerações, a maioria dos indivíduos considerados saudáveis, ainda se encontram em idades nas quais a probabilidade de apresentarem doença no futuro se mantém bastante alta, chamando assim a atenção para a importância e papel dos testes genéticos.

Após análise, verificamos que dos 10 doentes identificados no sistema, 3 pertenciam à família referida, sendo que os restantes 7 não foram entrevistados, nem aparentavam grau de parentesco entre eles.

Objectivos e Metodologia

O objectivo do presente trabalho é a realização de uma revisão bibliográfica centrada no enquadramento histórico, estudo epidemiológico, aspectos clínicos, fisiopatológicos, e genéticos da Doença de Huntington, bem como o respectivo diagnóstico e terapias de alívio sintomático.

Para a investigação bibliográfica foram utilizados os motores de busca “PubMed”, “ScienceDirect” e “Medscape”, com a análise de artigos desde 1915 e 2013, redigidos em língua inglesa, utilizando os termos “Huntington’s Disease”, “Chorea”, “Treatment”, “Diagnosis”, “Huntingtin”. Os critérios de selecção dos artigos relacionam-se com a sua relevância, actualidade, pertinência para a presente tese e com o facto de serem provenientes de fontes com grande factor de impacto. Além disso, foi também usada outra literatura que inclui capítulos de livros e artigos referenciados pelos autores.

Capítulo 2

Perspectiva Histórica e Epidemiologia

Embora a Doença de Huntington tenha sido reconhecida como doença desde a Idade Média, a sua causa permaneceu incerta até bastante recentemente. A doença tomou várias designações à medida que os conhecimentos científicos evoluíram. Originalmente foi chamada simplesmente de “coreia”¹ devido aos movimentos arrítmicos, tipo dança, associados à doença. Também foi designada de “coreia hereditária” e “coreia progressiva crónica”.⁸

A primeira referência a DH foi numa carta de Charles Oscar Waters, publicada na primeira edição da “Practice of Medicine” em 1842. Waters descreveu uma forma de coreia, com descrições precisas da clínica, progressão e com fortes indícios de transmissão hereditária. Em 1846, Charles Gorman observou a elevada prevalência da doença em determinadas regiões. Independentemente de Waters e Gorman, Lund também fez uma descrição da doença em 1860. Lund verificou que num vale isolado na Noruega, existia uma alta prevalência de demência associada a um padrão de movimentos involuntários arrítmicos, que parecia estar restrito a determinadas famílias.⁹

No entanto, a primeira descrição mais aprofundada, foi feita por George Huntington em 1872. Ao examinar a história médica de uma família com sintomas semelhantes, ao longo de várias gerações, apercebeu-se que essa sintomatologia estaria de alguma forma ligada. Dessa investigação, resultou a primeira publicação de Huntington, na qual apresentou uma definição precisa e detalhada da doença, juntamente com a descrição exacta do padrão de herança autossómica dominante.^{8,9}

O trabalho de Huntington despertou o interesse e atenção de vários cientistas da época, e numerosas investigações surgiram sobre o tema, principalmente na Europa. No final do século XIX, já muita investigação tinha sido feita em muitos países do mundo e a doença foi reconhecida como uma doença global.

Com a redescoberta do modelo Mendeliano, na viragem do século XX, a DH foi usada como exemplo da herança autossómica dominante. O forte padrão hereditário intrigou os cientistas, no sentido de tentar identificar e ligar os membros das famílias de estudos anteriores. Vários autores apresentaram trabalhos, onde estabeleceram a árvore genealógica de várias famílias, nomeadamente do estado de Nova Iorque, Pensilvânia e Connecticut.⁹

¹ O termo “coreia” deriva da palavra grega *xopeía* (=dança)

Davenport defendeu que a grande maioria de casos nos EUA poderiam ser rastreados a um pequeno conjunto de indivíduos.¹⁰ Impulsionado por esta ideia, Vessie popularizou a ideia de que três irmãos ingleses, que chegaram a Boston em 1630, seriam os progenitores da DH nos EUA.¹¹ Estes trabalhos contribuíram para a confusão e preconceito associado à doença naquela altura. Muncey e Davenport também popularizaram a ideia que doentes com Huntington teriam sido possuídos por espíritos ou vítimas de bruxaria, o que levou a discriminação e isolamento da sociedade, destes doentes.^{11,12}

A investigação da causa da doença aumentou consideravelmente em 1968, com a criação da “*Hereditary Disease Foundation*” (HDF) por Milton Wexler, um psicoanalista californiano, cuja esposa tinha sido recentemente diagnosticada com a doença. Os três irmãos da esposa também padeciam da mesma doença. Esta fundação, empenhada na investigação da causa da doença, recrutou mais de 100 cientistas para um projecto de Investigação em colaboração com a Venezuela (*Huntington’s Disease Collaborative Research Project*).¹³

Graças a este projecto da HDF, grandes avanços foram feitos sobre a causa da DH, com a descoberta, em 1983, da localização do gene envolvido, e em 1993 com o isolamento gene 4p16.3 como gene causal.^{1,3}

O uso de ratos transgénicos, permitiu rápidos avanços na investigação, designadamente nas proteínas envolvidas, potenciais tratamentos e no próprio gene responsável.⁶

A doença foi anteriormente chamada de “Coreia de Huntington”, mas o termo foi substituído por “Doença de Huntington” porque nem todos os pacientes desenvolvem coreia, e devido à importância dos distúrbios cognitivos e comportamentais.¹⁴

O início tardio dos sintomas da DH significa que normalmente não afecta a reprodução e a geração de descendência.⁴ A prevalência global da doença varia muito, tanto geograficamente, como em função da etnia e dos padrões de migração, local e entre regiões.^{15,16} Segundo Pringsheim et al. a prevalência global é de 5,7 casos por 100 000 pessoas entre pessoas da Europa Ocidental, América do Norte e Australianos, e de 0,40 casos por 100 000 entre asiáticos.¹⁵ Noutros estudos, já baseados em testes genéticos a prevalência foi de 10,6 casos por 100 000 pessoas.¹⁷ É semelhante entre homens e mulheres. A taxa de incidência é maior em descendentes da Europa Ocidental, América do Norte e Austrália, com 0,38 casos por 100 000 pessoas/ano, e menor no resto do mundo.¹⁵ Algumas áreas localizadas têm uma prevalência média muito superior à da região. Uma das prevalências mais elevadas é encontrada nas populações isoladas da região do Lago Maracaibo na Venezuela, onde a DH afecta cerca de 7000 pessoas por milhão.¹⁸ Outras áreas de alta prevalência incluem a Tasmânia¹⁹, áreas específicas da Escócia e Gales.²⁰ Nestas áreas, as taxas de prevalência elevadas parecem ser devidas ao efeito do fundador local, em que ocorre a migração de portadores para áreas de algum isolamento geográfico.^{19,20}

Até ao advento do teste genético, as estatísticas apenas incluíam indivíduos com diagnóstico clínico, nos quais existiam sintomas e história familiar de DH, excluindo assim aqueles que morriam por outras causas antes do diagnóstico. Neste momento, estes já fazem parte das estatísticas, e à medida que o teste se torna mais disponível, as estimativas da prevalência e incidência da doença irão, provavelmente, aumentar.¹⁷ Na realidade, em 2010, surgiram evidências no Reino Unido de que a prevalência de DH poderá ser o dobro daquela anteriormente estimada.²¹

Capítulo 3

Etiologia e Patogenia

As coreias podem ter causas genéticas ou não-genéticas (Anexo B). Coreias vasculares, auto-imunes, metabólicas, tóxicas e induzidas por medicamentos, são exemplos de coreias não-genéticas.²²

As coreias genéticas em regra são diagnosticadas com base em testes genéticos e podem ter origem autossômica, dominante ou recessiva, ou em cromossomas sexuais (Anexo C). Cerca de 99 % dos diagnósticos de DH, baseados nos sintomas típicos e história familiar de doença, são confirmados por teste genético, e revelam uma sequência de trinucleotídeos expandida. Os restantes são denominados “huntington disease-like” (HDL). A causa para a maioria destas doenças é desconhecida, mas aqueles com causas conhecidas são devidas a mutações no gene *prion protein* (HDL1), no gene *juntofilina 3* (HDL2), num gene *HTT* de herança recessiva (HDL3- apenas numa família e pouco compreendido), e no gene que codifica a proteína de ligação TATA box (HDL4/SCA17). Outras doenças autossômicas dominantes que podem confundir-se com DH, são a atrofia dentatorubro-palúdica e a neuroferritinopatia.²³

Também existem doenças autossômicas recessivas que se assemelham a casos esporádicos de DH, sendo os principais exemplos a coreia acantocitose, neurodegeneração associada à pantotenatoquinase e o Síndrome de McLeod ligado ao X.²³

A DH tem uma causa única em todos os pacientes, o que tem permitido aos investigadores centrarem-se unicamente no mecanismo fundamental da doença. Em 1993, foi identificada a localização do gene responsável pela doença.¹

Genética

Todos os indivíduos têm duas cópias do gene da Huntingtina (HTT), que codifica a proteína Huntingtina (Htt). O gene é também chamado “gene HD” e IT15 (do inglês *interesting transcript 15*). Parte deste gene consiste em repetições de trinucleotídeos, que, em extensão, variam entre indivíduos e podem variar entre gerações. Quando a extensão desta secção de repetições atinge um determinado comprimento, é produzida uma proteína de forma alterada, chamada de proteína da Huntingtina mutante (mHtt). Esta diferente forma proteica apresenta funções diferentes da proteína não mutada, sendo assim responsável pela patogenia da patologia. A mutação produzida é geneticamente dominante e com penetrância quase completa, o que significa que a herança do gene mutado de qualquer progenitor causa a doença.⁴

Não está ligada ao sexo, mas sim ao comprimento da secção repetida do gene, sendo que a sua gravidade pode ser influenciada pelo sexo do progenitor afectado. Como a existe maior instabilidade na espermatogénese que na oogénese, as maiores repetições podem acontecer no sexo masculino.²⁴

Mutação Genética

A DH é uma das doenças associadas à repetição de trinucleotídeos, causada por um excessivo comprimento da secção repetida. O gene da HTT está localizado no braço curto do cromossoma 4 (4p 16.3), e contem uma sequência de 3 bases de ADN - citosina-adenina-guanina (CAG), repetidas múltiplas vezes (CAGCAGCAGCAG...)¹

A sequência CAG codifica o aminoácido “glutamina”, logo, a repetição CAG resulta na produção de uma cadeia de glutamina conhecida como “*poliglutamin tract*” (ou poliQ tract), e a parte do gene repetida como “região poliQ”.²⁵

Normalmente, cada indivíduo tem menos que 36 repetições de glutamina na região poliQ que resulta na produção da proteína citoplasmática Huntingtina. No entanto, sequências de 36 ou mais glutaminas resultam na produção de uma proteína com características ligeiramente diferentes. Repetições entre 36 e 39 resultam numa forma de penetrância incompleta, com início de sintomas mais tardios e progressão mais lenta. Em alguns casos, o início pode ser tão tardio que os doentes nunca chegam a ter sintomas.⁴

Quando existe um grande número de repetições CAG, mais de 40, a doença de Huntington apresenta penetrância completa e pode ocorrer antes dos 20 anos de idade, sendo chamada de DH juvenil, “acinética-rígida” ou variante de Westphal. É responsável por cerca de 7% dos casos de Doença de Huntington.²⁶

O número de repetições CAG está relacionado com a extensão do dano, e explica a variação da idade de início dos sintomas em cerca de 40% dos doentes. O restante peso é atribuído ao ambiente e a outros genes que modificam os mecanismos da Doença de Huntington.²⁷ Repetições mais longas resultam em início mais precoce dos sintomas e maior rapidez de progressão.²⁵

Transmissão

A Doença de Huntington tem herança autossómica dominante, o que significa que um indivíduo afectado herda uma cópia do gene mutado (mHTT) de um progenitor afectado.²

Uma vez que a penetrância do gene é muito alta, os indivíduos que possuem o gene mutado terão a doença. Neste tipo de padrão de transmissão, cada filho tem 50% de probabilidade de herdar o gene mutado, e portanto de ter a doença. É independente do sexo, e o fenótipo não salta gerações.²⁸

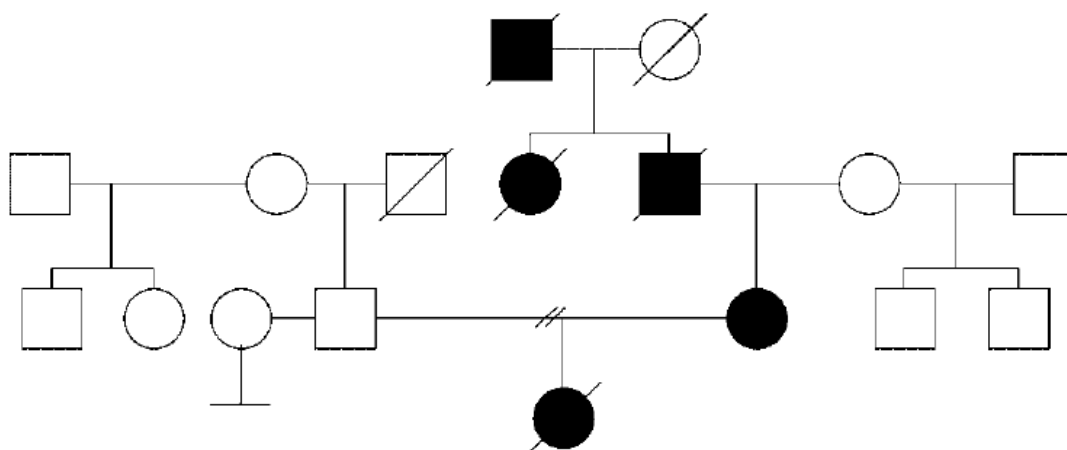


Figura 1- Exemplo de árvore genealógica de uma família com Doença de Huntington²⁹

As repetições com mais de 28 trinucleotídeos CAG são instáveis durante a replicação e a instabilidade aumenta com o número de repetições presentes. Este facto conduz a novas expansões ao longo das gerações (mutações dinâmicas), em vez de reproduzir uma cópia exacta da repetição trinucleotídica. Isto causa a mudança no número de repetições ao longo das gerações, de tal forma que um indivíduo não-afectado com um número “intermédio” de repetições (28-35), ou “penetrância reduzida” (36-40), pode transmitir uma cópia do gene com um número aumentado de repetições e produzir Doença de Huntington com “penetrância completa”. A esse aumento de repetições em gerações sucessivas, que conduz a uma idade de instalação mais precoce, dá-se o nome de “antecipação genética”.⁴

A instabilidade é maior na espermatogénese do que na oogénese. Assim, os alelos herdados do pai têm maior probabilidade de terem um maior número de repetições.²⁴

Em casos raros, a Doença de Huntington pode ser causada por uma nova mutação, em que nenhum dos progenitores tem mais que 36 repetições da sequência CAG.³⁰

Também são raros os casos em que ambos os progenitores têm um gene HTT expandido, e nesses casos o risco para a descendência sobe para 75%, enquanto que se qualquer um dos progenitores possuir duas cópias expandidas, esse mesmo risco é de 100%, ou seja, todos os descendentes serão afectados. Ainda mais raros, são os indivíduos em que ambos os genes estão afectados.

Durante algum tempo, pensou-se que a DH seria a única doença na qual um segundo gene afectado não influenciava os sintomas ou a progressão da doença³¹, no entanto, verificou-se que tanto o fenótipo como a taxa de progressão da doença são influenciados negativamente pela existência de homozigotia para o gene HTT.^{28,32}

Mecanismo

A proteína Huntingtina interage com mais de 100 outras proteínas, e parece ter múltiplas funções biológicas.³³ O comportamento da mHtt não é completamente compreendido, no entanto sabe-se que é tóxico para vários tecidos, particularmente o cérebro. Os danos mais precoces são mais evidentes no *striatum*, mas à medida que a doença progride, outras áreas do cérebro também são afectadas. Os primeiros sintomas são atribuíveis às funções do *striatum* e suas conexões corticais, nomeadamente as responsáveis pelo controlo dos movimentos, humor e funções cognitivas superiores.^{34,35}

Função da Huntingtina

A Htt é expressa nas células de todos os mamíferos. As concentrações mais altas são encontradas no cérebro e testículos, com concentrações moderadas no fígado, coração e pulmões.³⁶

A função da Htt ainda é incerta em humanos, mas parece Interagir com várias proteínas, as quais estão envolvidas na transcrição, sinalização celular e transporte intracelular.^{37,38}

Em animais geneticamente manipulados que apresentam Doença de Huntington, foram identificadas várias funções para a Htt. Nestes animais, a Htt desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário, uma vez que a sua ausência está relacionada com morte embrionária. Também parece actuar como agente anti-apoptótico prevenindo a morte celular programada e controla a produção do factor neurotrófico derivado-cerebral, uma proteína que protege os neurónios e regula a sua diferenciação durante a neurogénese. A Htt também facilita o transporte vesicular e as transmissões sinápticas, assim como controla a transcrição genética neuronal.³⁷

Caso a expressão da Htt esteja aumentada, dando origem a maior quantidade de Htt produzida, a sobrevivência das células cerebrais encontra-se aumentada e os efeitos da mHtt estão reduzidos. No entanto, se a expressão de Htt está reduzida, o fenótipo resultante é mais típico da presença de mHtt.³⁷

Supõe-se que a doença não seja causada pela produção inadequada da Htt, mas pelo efeito tóxico da mHtt.²

Alterações celulares

A função tóxica da mHtt pode manifestar-se e produzir Doença de Huntington através de múltiplas alterações celulares.³⁹ Durante o processo de modificação pos-transcricional da mHtt, a clivagem da proteína pode originar pequenos fragmentos constituídos por expansões poliglutamina. A natureza polar da glutamina causa interacções com outras proteínas, particularmente quando existe em excesso.³⁸

Assim, as cadeias de mHtt formam ligações de hidrogénio entre si e com outras proteínas, dando origem a agregados proteicos em vez de se dobrarem em proteínas funcionais.⁴⁰ Ao longo do tempo, esses agregados interferem com as funções normais dos neurónios, resultando em corpos de inclusão celulares.^{38,40} Os agregados proteicos em excesso, acumulam-se nos axónios e dendritos dos neurónios, e podem interromper a acção dos neurotransmissores, por impedir o movimento das vesículas no citoesqueleto. Em último caso, ao longo do tempo, cada vez menos neurotransmissores são libertados, ao mesmo tempo que as inclusões celulares aumentam.⁴⁰

Corpos de inclusão têm sido encontrados tanto no núcleo celular como no citoplasma. No cérebro, os corpos de inclusão, são uma das primeiras alterações, e alguns estudos indicam que poderão ser tóxicos para a célula, embora outros estudos demonstrem que estes fazem parte do mecanismo de defesa do organismo e auxiliam na protecção celular.³⁸

Diversas vias foram identificadas para a produção de morte celular. Estas incluem: efeitos nas chaperonas, que ajudam no processo de dobragem das proteínas; interacções com caspases, que desempenham funções na apoptose; efeitos tóxicos da glutamina nos neurónios, nomeadamente no mecanismo de produção energética; e alterações na expressão de outros genes.⁴⁰

Os efeitos citotóxicos da mHtt são ampliadas por uma proteína chamada *Rhes*, que é principalmente expressa no *striatum*. Esta proteína de ligação parece induzir a *sumoylation*² da mHtt, originando a desagregação.⁴¹

Outra teoria para explicar as alterações celulares na Doença de Huntington, propôs que os danos na mitocôndria das células estriadas e as interacções da mHtt com numerosas proteínas neuronais, conduzem a um aumento da vulnerabilidade da glutamina, que em grandes quantidades se provou ser uma excitotoxina. As excitotoxinas podem causar danos em várias estruturas celulares. Embora a glutamina não seja encontrada em quantidades excessivas, foi postulado que devido à maior vulnerabilidade, mesmo pequenas quantidades de glutamina podem originar a expressão de excitotoxinas.^{42,43} Também o excesso de glutamato extracelular parece estar associado à morte celular, devido à entrada excessiva de cálcio nas células nervosas.^{43,44}

A CREB-binding protein (CBP)³, é um factor de transcrição essencial para as funções celulares, uma vez que, actuando como coactivador, activa a transcrição de genes que promovem a

² SUMOylation consiste numa modificação pos-transcricional realizada por proteínas SUMO (*Small Ubiquitin-like Modifier*). Esta família de proteínas está envolvida em vários processos celulares como o transporte núcleo-citoplasma, regulação da transcrição, apoptose, estabilidade das proteínas, reposta ao stress e ciclo celular.

³ CREB - *cAMP responsive element binding protein*

sobrevivência celular.⁴² Evidências sugerem que a diminuição de função ou ausência desta proteína poderá estar envolvida na patogénia da DH.⁴⁵

O metabolismo do glutationo e enzimas dependentes parece estar afectado. Este constituinte essencial das células actua com tampão em reacções de oxidação-redução, e como cofactor na sinalização da transdução, e defesa antioxidante, especialmente no cérebro. Doentes com a DH têm níveis plasmáticos de glutationo diminuídos.⁴⁶

A huntingtina mutante causa disfunção celular através de mecanismos que envolvem o ganho de efeito tóxico da proteína mutante. No entanto, a perda de funções de protecção neuronal, proporcionada pela proteína normal, também poderá contribuir para o fenótipo da doença. Funções como a transcrição, metabolismo mitocondrial, degradação pelos proteossomas e cascatas de sinalização podem estar implicadas nos processos patológicos da Doença de Huntington.⁴⁷

Alterações Macroscópicas

A doença de Huntington afecta todo o cérebro, mas existem áreas mais vulneráveis que outras. Os primeiros efeitos são mais evidentes nos gânglios da base, em particular o *striatum*, que é composto pelo núcleo caudado e *putamen*. O *striatum* é a principal estrutura de *input* nos gânglios da base, a partir do córtex cerebral, tálamo e tronco cerebral. Os seus neurónios projectam-se para o globo pálido e *substantia nigra*. Estas duas estruturas, em conjunto, são os principais locais de *output* dos gânglios da base.⁴⁸

Outras áreas afectadas incluem a *substantia nigra*, as camadas 3,5 e 6 do córtex cerebral, o hipocampo, as células de purkinje no cerebelo, núcleo lateral tuberal do hipotálamo e partes do tálamo.³⁵

Estas áreas são afectadas de acordo com a sua estrutura e o tipo de neurónios que contém, diminuindo o seu tamanho à medida que vão perdendo células. Os neurónios espiculados do *striatum* são os mais vulneráveis, em especial aqueles com projecções para o globo pálido externo, enquanto que os interneurónios e células espiculadas com projecções para o globo pálido interno são menos afectados.³⁴

A doença também causa o aumento anormal de astrócitos e a activação das células imunitárias cerebrais, a microglia.⁴⁹

Os gânglios da base desempenham um papel fundamental no controlo do movimento e comportamento. As suas funções não estão inteiramente compreendidas mas as teorias actuais propõem estas estruturas, como parte do sistema cognitivo de execução⁵⁰ e do circuito motor.⁵¹

A sua função inibitória é exercida sobre um vasto conjunto de células, responsáveis por gerarem um movimento específico. Para iniciar um movimento em particular, o córtex cerebral envia um sinal aos gânglios da base, desactivando a inibição basal, permitindo assim a execução de um dado movimento. Qualquer dano nos gânglios da base pode causar distúrbios nestes mecanismos, resultando num início de movimentos desajeitados ou intencionais, ou alterações do movimento antes e depois da execução.³⁴

A acumulação de lesões nesta área causa o movimento errático característico, associado à Doença de Huntington.^{34,51}

Capítulo 4

Manifestações Clínicas

A clínica da Doença de Huntington normalmente torna-se evidente entre os 30 e os 50 anos de idade, mas pode aparecer a qualquer idade, desde a infância até à terceira idade. Nas fases iniciais existem alterações subtis da personalidade, cognição e aptidões físicas.⁵²

Os sintomas físicos geralmente são aqueles que aparecem mais precocemente, enquanto que as alterações cognitivas e os sintomas psiquiátricos não costumam ser graves o suficiente para aparecer nas primeiras fases da doença.³⁵

Quase todos os pacientes com Doença de Huntington apresentam sintomas físicos semelhantes, mas a instalação, progressão e extensão dos sintomas físicos e psiquiátricos variam significativamente entre indivíduos³⁵, não havendo qualquer correlação entre os sintomas psiquiátricos e a extensão da expansão das sequências CAG.⁵³

Movimentos involuntários arrítmicos e aleatórios, chamados de movimentos coreicos, são os sintomas físicos mais característicos. A coreia pode ser inicialmente exibida como inquietação geral, pequenos movimentos não intencionados ou incompletos, falta de coordenação ou movimentos oculares sacádicos mais lentos. Estas pequenas perturbações motoras usualmente precedem as alterações motoras óbvias em pelo menos três anos.⁴

Sintomas como rigidez, movimentos distónicos ou movimentos de torção, que podem gerar posturas anormais, surgem com a progressão da doença. Existem sinais de que os mecanismos nervosos responsáveis pelo movimento estão afectados.⁵⁰

As funções psicomotoras tornam-se cada vez mais comprometidas, de modo que qualquer acção que requeira o controlo muscular, se encontra afectada. Consequências comuns dessa alteração são instabilidade física, expressão facial anormal, e dificuldades em mastigar, engolir e falar.⁴ As dificuldades em comer podem causar perda de peso, e originar défices nutricionais.⁵⁴ Alterações do sono também podem estar associadas.⁵⁵

A DH juvenil apresenta-se de forma diferente, uma vez que geralmente progride mais rapidamente e a coreia, se existe, é breve, sendo a rigidez o sintoma dominante. Convulsões também são um sintoma comum desta forma de DH.²⁶

As capacidades cognitivas ficam comprometidas de forma progressiva, especialmente as funções de execução, e incluem o planeamento, flexibilidade cognitiva, pensamento abstracto, aquisição de regras, início apropriado de acções e inibição de acções inapropriadas. À medida que a doença progride, tendem a aparecer défices de memória.

Foram referidos perturbações da memória a curto e a longo prazo, incluindo défices esporádicos, de processos e memória de trabalho. Os problemas cognitivos tendem a piorar com o tempo, levando em última instância a demência. Este padrão de défices tem sido chamado de síndrome demencial subcortical, no sentido de o distinguir dos efeitos típicos das demências corticais, como na Doença de Alzheimer.⁵⁰

Ansiedade, depressão, irritabilidade, apatia, psicose e comportamento obsessivo-compulsivo, são as manifestações neuropsiquiátricas mais relatadas, sendo que a última pode conduzir ou agravar adições, incluindo o alcoolismo, o vício do jogo e a hipersexualidade. A prevalência destes sintomas é altamente variável entre estudos, com taxas estimadas entre os 33% e os 76%⁵⁶.

Tabela 1 - Prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Huntington⁵⁶

Irritabilidade	38-73%
Apatia	34-76%
Ansiedade	34-61%
Humor depressivo	33-69%
Obsessivo-Compulsivo	10-52%
Psicótico	3-11%

Para muitos doentes e suas famílias, estes sintomas são dos mais perturbadores da doença, afectando o dia-a-dia, e por vezes constituindo-se como razões para a institucionalização.⁵⁶ Pensamentos suicidas e tentativas de suicídio são mais comuns que na população em geral.^{57,58} Dificuldade em reconhecer as expressões negativas de outras pessoas também foi observada.⁵⁰

A huntingtina mutante é expressa por todo o corpo, e está, portanto, associada a anormalidades nos tecidos periféricos que a ela estão expostos. Essas anormalidades incluem atrofia muscular, alterações cardíacas, alterações na tolerância à glicose, perda de peso, osteoporose e atrofia testicular.⁵⁹

A expectativa de vida na DH é, geralmente, à volta de 15-20 anos após a instalação dos sintomas, com progressão particularmente rápida na variante juvenil de Westphal.²²

A maioria das complicações que põem em risco a vida do doente resulta da descoordenação muscular, e, em menor extensão, de alterações comportamentais induzidas pelo declínio das funções cognitivas. A pneumonia apresenta-se como a complicação mais importante, causando a morte em cerca de um terço dos doentes, devido à deterioração da capacidade de sincronização dos movimentos. A segunda maior complicação da DH é a doença cardíaca, que causa a morte a quase 25% destes doentes. O suicídio, com 7,3%, apresenta-se como a terceira causa de morte, enquanto que a forma tentada ocorre em 27%.^{22,58}

Capítulo 5

Diagnóstico

Actualmente, a definição do diagnóstico requer a presença de alterações do movimento sem outra explicação numa pessoa em risco de DH ou a confirmação do estado de portador do gene mutado.⁵

O teste genético pode ser usado para confirmar o diagnóstico na ausência de história familiar. Antes do início dos sintomas, o teste genético pode confirmar a presença de uma cópia expandida da repetição trinucleotídica no gene da HTT. Aconselhamento genético está disponível para esclarecimentos e orientação sobre os procedimentos de teste, assim como sobre as implicações da confirmação do diagnóstico. Estas implicações incluem o impacto psicológico no indivíduo, a sua carreira, planos para concepção, relações familiares e afectivas.⁶⁰

Apesar da disponibilidade deste teste pré-sintomático, apenas 5% daqueles em risco, optam por fazê-lo.⁶¹

Clínico

Por vezes, o exame físico, combinado com uma avaliação psicológica, pode determinar se a manifestação da doença já se iniciou. Movimentos involuntários excessivos de qualquer parte do corpo são, frequentemente, a razão para a procura de ajuda médica. Se forem de início abrupto, e com aparecimento e distribuição aleatórias, sugerem a presença de DH. Sintomas cognitivos e psiquiátricos raramente são aqueles que aparecem em primeiro lugar. Normalmente, apenas são detectados posteriormente ou quando são mais evidentes.⁴

A progressão da doença pode ser avaliada pela utilização da escala Unified Huntington's Disease Rating Scale - UHDRS (Anexo D), que fornece uma apreciação global, baseada em avaliações motora, comportamental, cognitiva e funcional.⁶²

O recurso à imagiologia, nomeadamente Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM), podem mostrar atrofia precoce do núcleo caudado, embora não sejam específicas da DH. Atrofia cerebral pode ser vista em estadios precoces da doença. Técnicas de neuro-imagem funcional como a RM funcional e a Tomografia de Emissão de Positrões (PET) podem demonstrar alterações na actividade cerebral antes do início dos sintomas, no entanto são consideradas ferramentas úteis em investigação, mas não do ponto de vista clínico.⁵⁰

Genético Pré-sintomático

A transmissão da DH segue um padrão autossômico dominante, pelo que motiva a procura do diagnóstico, por parte dos indivíduos em risco. O teste genético da DH consiste numa análise a células sanguíneas, baseado em PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para contagem do número de repetições CAG em cada alelo da HTT.⁶⁰

Um resultado positivo não é considerado diagnóstico da doença, uma vez que pode ser obtido décadas antes do início dos sintomas. Pelo contrário, um teste negativo, significa que o indivíduo não é portador da cópia expandida do gene e como tal não desenvolverá Doença de Huntington, não sendo, no entanto, de excluir a etiologia genética. É importante realçar que este teste de diagnóstico molecular poderá ter pesadas consequências no indivíduo e sua família, e deve ser feito apenas após cuidada consideração, e recurso a aconselhamento genético.⁶⁰

O teste pré-sintomático é um evento com elevado peso na vida do indivíduo e uma decisão muito pessoal. Mais de 95 % dos indivíduos em risco opta por não realizar o teste, principalmente devido à inexistência de tratamento.⁶¹

A principal razão para a escolha de fazer o teste é ajudar em decisões relacionadas com a carreira e a família. Um ponto essencial é a ansiedade causada pelo facto de não saber se é portador, comparada com o impacto da positividade do teste. A descoberta de que não é afectado, poderá gerar o chamado efeito “*survivor guilt*”, caracterizado por um sentimento de culpa em relação aos familiares afectados.⁴

Outros factores a ter em conta, quando se considera fazer o teste, são a possibilidade de discriminação, e as implicações de um resultado positivo na decisão de ter ou não filhos e o risco associado.⁴ O aconselhamento genético pode fornecer informação, conselhos e apoio no momento da decisão de fazer o teste, e após a opção de fazer, ao longo de todas as fases do processo do teste.⁶³

O aconselhamento e orientações dos testes genéticos na DH têm sido usados como modelos para outras doenças genéticas, especialmente as de transmissão autossômica dominante.^{60,64} O teste de diagnóstico pré-sintomático para a DH também influencia a abordagem aos testes de outras doenças genéticas, como a doença renal poliquística, a doença de Alzheimer e o cancro da mama.⁶⁴ Anualmente, a *European Molecular Genetics Quality Network* publica *guidelines* para o diagnóstico molecular da DH, que orientam no teste e na forma como é comunicado o resultado do teste.⁶⁵

Genético Pré-implantação

Os embriões produzidos com a técnica da fertilização *in vitro* podem ser geneticamente testados através do diagnóstico genético pré-implantação.

Esta técnica consiste na remoção de uma ou duas células, de um embrião típico com 4 ou 8 células, para posterior análise. Assim, pode-se garantir que embriões com alterações no gene da HTT não são implantados, e portanto, nenhuma da descendência será afectada.

Além disso, permitem que pessoas em risco possam ter descendência livre da doença, sem que eles próprios, por opção, possam não ver revelado o seu próprio genótipo parental, não sendo desta forma informados, se desenvolverão, ou não, a doença no futuro. O ADN do embrião é comparado com o dos progenitores e dos avós, para evitar a herança da região mutada. Apenas os embriões livres de doença são implantados, e o genótipo do progenitor e risco associado não são revelados.⁶⁶

Genético Pré-natal

Também é possível obter uma amostra de material genético de um embrião ou feto durante a gestação, através da recolha de vilosidades coriônicas. Neste caso, também se poderá não revelar o genótipo parental. O diagnóstico pré-natal poderá ser executado, na perspectiva de que se o resultado for positivo para a presença de um gene HTT expandido (mHTT), a gravidez deverá ser interrompida. No entanto esta abordagem é controversa.⁶⁷

Capítulo 6

Tratamento

Não existe cura para a DH, no entanto, existem vários tratamentos capazes de reduzir a gravidade dos sintomas⁵, que devem ser experimentados. Essa abordagem inclui a devida atenção a questões cognitivas, psiquiátricas e de apoio social.⁶⁸

Tratamento Farmacológico

A farmacoterapia pode ser desnecessária caso a sintomatologia seja ligeira ou não cause incómodo. No entanto, caso seja necessária, inclui a tetrabenazina, a amantadina e neurolépticos (primeira e segunda geração).⁶⁸ O acompanhamento por especialistas em psiquiatria poderá ser necessário à medida que a doença progride e quando existe a necessidade de uma terapia medicamentosa combinada de longa duração.⁴

A coreia é o sintoma motor mais evidente na Doença de Huntington e o seu tratamento tem sido alvo de inúmeros estudos comparativos.⁶⁹ A Tetrabenazina, aprovada em 2008 para comercialização pela FDA (*Food and Drugs Administration*), é um inibidor do transporte das monoaminas no cérebro, nomeadamente a dopamina, serotonina e noradrenalina, embora com mais efeito sobre a dopamina.⁷⁰ A aprovação foi baseada num único ensaio clínico com o uso de placebo, no qual a tetrabenazina demonstrou uma redução significativa dos sintomas coreicos, embora também tenha sido associada com alterações do sono e aumento do risco de suicídio.⁷¹

Outro estudo posterior, com um follow-up de 80 semanas, demonstrou efeito anticoreico mantido na maioria dos doentes tratados com doses de 50-75 mg/dia, no entanto com aumento da deterioração cognitiva, diminuição da capacidade funcional e aumento dos efeitos adversos, incluindo alterações do sono, depressão, ansiedade e acatísia.^{69,72}

De uma forma geral, no caso da tetrabenazina, o médico deverá ter sempre em consideração os potenciais ganhos e perdas associados à redução dos sintomas coreicos.⁶⁹

Para além da tetrabenazina, outros fármacos podem ser usados para o tratamento da coreia, particularmente neurolépticos como a sulpiride, tiapride e clozapina. Outros fármacos ainda têm sido testados, como amantadina, riluzole ou canabinóides, no entanto sem demonstração efectiva de benefício.⁶⁹

Quando existe psicose, agressividade ou depressão associada, os agentes antipsicóticos são claramente preferidos em detrimento da tetrabenazina.⁵

Os sintomas psiquiátricos podem ser tratados de forma similar à população em geral.⁴ Poucos estudos suportam o uso de qualquer antidepressivo em particular, no entanto estudos recentes realçam a depressão como um preditor de suicídio nestes doentes^{57,73}, com incidência de 40 % nestes doentes e aumento do risco de suicídio até oito vezes da população em geral⁷⁴, alertando assim para a necessidade de tratamento destes sintomas.

Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) estão recomendados na depressão⁶⁹, assim como a mirtazipina, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e terapia com electrochoques.⁶⁸ Estes fármacos também estão indicados no tratamento das psicoses e alterações comportamentais associadas.⁶⁸

A irritabilidade é um sintoma muito comum na DH, cuja gravidade e associação a comorbilidades, pode variar muito. Estudos recentes mostram que os antipsicóticos atípicos são os fármacos mais frequentemente usados no tratamento agudo ou quando a irritabilidade está associada a comportamentos agressivos.⁵ Apesar disso, não existem evidências que suportem qualquer opção terapêutica no tratamento da irritabilidade nos doentes com DH.⁶⁹

Estabilizadores de humor, como a carbamazepina, lamotrigina e ácido valpróico podem ser indicados para o controlo de impulsos.⁶⁸ Terapia cognitivo-comportamental também pode ser utilizada em fases precoces do comportamento obsessivo-compulsivo.⁵ ISRS, como a clomipramina como monoterapia, devem ser usados como primeira opção.

No que diz respeito à apatia, não existe tratamento com benefícios comprovados, no entanto podem ser usados os mesmos fármacos que são usados noutras doenças neurodegenerativas, como por exemplo os inibidores da colinesterase, bupropion, amantadina, levodopa, bromocriptina, metilfenidato ou antipsicóticos atípicos.⁵

Fármacos como o Donezepil, atomoxetina e modafinil, têm sido investigados para o uso em doentes com deterioração cognitiva, no entanto, nenhum tem demonstrado benefício comprovado.⁶⁹

Actualmente, não existe nenhum fármaco capaz de atrasar a progressão da doença, seja pelo atraso da instalação dos sintomas ou pelo atraso da sua progressão.⁷⁵

Encontram-se ainda a decorrer inúmeros ensaios clínicos no sentido de comprovar a eficácia de múltiplos fármacos no tratamento dos sintomas da DH, e apesar de muitos outros estudos já terem sido efectuados, nenhum fármaco se revelou como curativo, o que realça ainda mais a importância do tratamento sintomático destes doentes.

Tratamento Não-Farmacológico

Com a progressão da doença, a capacidade de auto-cuidado declina gradualmente, sendo necessário o recurso a equipas multi-disciplinares. As manifestações clínicas evoluem com o tempo, podendo progredir de hipercinésias, irritabilidade e distractibilidade, numa fase inicial, para outras manifestações mais tardias, como hipocinésia e apatia.⁶⁸

Desta forma os cuidados necessários também variam com a evolução da doença, podendo iniciar-se no controlo farmacológico e comportamental, e progredir para a necessidade de terapêuticas mais intensivas, acompanhamento em lares ou instituições de cuidados paliativos.⁷⁶

Em circunstâncias ideais, o médico serve não só como prescriptor de medicamentos, mas também como líder de equipa, antecipando problemas, referenciando adequadamente ao terapeuta de reabilitação, geneticista, enfermeiro, assistente social, psicólogo, neurofisiologista, e monitorizando a progressão do estado de saúde do doente.⁵

Pacientes com DH podem beneficiar dos cuidados de fisioterapeutas, com medidas não invasivas e formas não-farmacológicas de abordar os sintomas. Podem implementar medidas de avaliação e prevenção do risco de queda, assim como de reforço muscular, alongamentos e exercício cardiovascular. Exercícios respiratórios e de limpeza das vias aéreas, também estão indicados em pacientes que desenvolvem problemas respiratórios. O objectivo das intervenções de reabilitação precoces é a prevenção da perda de função. A participação em programas de reabilitação, numa fase precoce e intermédia da doença, pode ser benéfica, uma vez que se traduz numa manutenção mais prolongada da performance motora e funcional. A reabilitação em fases tardias pretende compensar as perdas motoras e funcionais.⁷⁷

Embora existam poucos estudos sobre o exercício e terapias de reabilitação cognitiva, existe alguma evidência da utilidade da fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala.⁴

A perda de peso e dificuldade em se alimentar, devido a disfagia e descoordenação muscular, são também comuns, tornando este problema progressivamente mais importante. Agentes espessantes podem ser adicionados aos líquidos, o que melhora a deglutição. Alertar o doente para comer calmamente e pequenos pedaços de cada vez, pode prevenir o engasgamento.⁷⁸

Tendo em conta que a Doença de Huntington é uma doença sem cura, fatal, progressiva e com instalação na meia-idade, Klager *et al.*⁷⁹ identificaram as áreas prioritárias em que se deve basear o tratamento nos estados avançados da doença, nomeadamente a autonomia, conforto, segurança, espiritualidade, prazer, entretenimento e bem-estar, nutrição e competências funcionais.

Capítulo 7

Questões Éticas

A Doença de Huntington, em particular a aplicação dos testes genéticos, tem levantado inúmeras questões éticas. Essas questões incluem: a definição do grau de maturidade a partir do qual um indivíduo será elegível para fazer o teste; a garantia de confidencialidade dos resultados; e a possibilidade das entidades empregadoras, seguradoras, e outras, poderem usar esses resultados para tomar decisões. Alguns autores propuseram que estes doentes deveriam ser sujeitos a esterilização compulsiva e a medidas de controlo da imigração. A fertilização “*in vitro*” levanta algumas questões relativas ao uso de embriões. Alguns investigadores questionam o uso de animais para teste e o uso de células estaminais.⁸⁰

O desenvolvimento de um teste de diagnóstico preciso e fiável para a Doença de Huntington, gera preocupações sociais, legais e éticas acerca do acesso e do uso dos resultados do teste.⁸¹ Muitas *guidelines* e procedimentos diagnósticos estabelecem regras estritas para a revelação e confidencialidade dos resultados, no sentido de proporcionar ao indivíduo a possibilidade de decidir quando e como receber essa informação, assim como a quem a fornecer.^{65,81}

Da mesma forma que noutras doenças genéticas incuráveis de instalação tardia, é eticamente questionável executar o teste pré-sintomático numa criança ou adolescente, uma vez que poderá não haver qualquer benefício médico para o doente. Existe um consenso para apenas os indivíduos considerados cognitivamente maduros serem submetidos a teste, embora existam outros que defendam que os pais têm direito a tomar decisões pelos seus filhos. Uma vez que não existe tratamento, na maioria dos casos é considerado pouco ético testar um indivíduo menor e que não é considerado competente.^{39,82}

Outras questões éticas são colocadas no que diz respeito ao teste pré-natal e ao diagnóstico genético pré-implantação, no sentido de decidir o não nascimento de uma criança com uma determinada doença. Por exemplo, o teste pré-natal levanta a questão do interrupção voluntária da gravidez, uma medida inaceitável para alguns. Sendo uma doença autossómica dominante, podem surgir outras questões quando os progenitores não querem saber o seu próprio diagnóstico.⁶⁷

Capítulo 8

Perspectivas futuras

A investigação do mecanismo da DH tem-se centrado na compreensão da função da Htt, na forma como a mHtt se distingue e interfere com a proteína normal, e nos efeitos patológicos produzidos no cérebro. A investigação tem sido conduzida “*in vitro*”, em modelos animais e em humanos voluntários. Os modelos animais são cruciais para a compreensão dos mecanismos fundamentais que causam a doença, assim como para o desenvolvimento de fármacos, em particular nas fases mais precoces dos estudos.⁶

Inicialmente usaram-se animais nos quais foi induzida, quimicamente, uma lesão cerebral, dando origem a sintomas semelhantes aos da DH. No entanto, estes modelos não simulam as características progressivas da doença.⁸³

A identificação do gene causal permitiu o desenvolvimento de animais transgénicos, como nemátodos, a mosca da fruta *Drosophila*, ratos, ovelhas, porcos e macacos, que expressam a proteína mutante e desenvolvem os sintomas da DH, assim como uma neurodegeneração progressiva.⁶

Actualmente, existem três grandes áreas de investigação, no sentido de atrasar a progressão da doença. Estas centram-se na redução da produção da huntingtina, no aumento da sobrevida celular e na substituição neuronal.

Redução da produção da Huntingtina

A DH é causada por um único gene dominante que codifica a proteína tóxica. Assim, a terapia de “*gene silencing*” tem como objectivo reduzir a produção da proteína mutante. Em experiências com modelos de ratos, a redução da expressão do gene revelou uma melhoria dos sintomas⁸⁴. Esta terapia tem-se demonstrado segura em primatas.⁸⁵

Em ratos, a terapia de “*gene silencing*” mostrou benefícios na coordenação motora e na sobrevida, no entanto, a inibição da expressão do gene HTT não foi completa. Esta inibição parcial não demonstrou efeitos nefastos observáveis, no entanto, as consequências de uma inibição completa ainda necessitam de intensa investigação.⁸⁶

Aumento da sobrevida celular

Entre as terapias com o objectivo de melhorar a sobrevida das células na presença de mHtt, estão: a regulação transcricional, através do uso de histona deacetilase; modulação da agregação da Htt, melhoramento do metabolismo e da função mitocondrial; e restauração da disfunção sináptica.⁸⁴

Tendo em conta que os efeitos da DH se fazem sentir também devido ao *stress* oxidativo causado pelas alterações celulares, as terapias que têm por base a redução dos radicais livres, apresentam-se como um alvo terapêutico valioso no desenvolvimento de tratamentos para a DH.^{46,87} O uso de antioxidantes apresenta-se como uma área de intensa investigação, e fármacos como o tocoferol, creatina, coenzima Q10 (CoQ10), idebenona e L-carnitina foram já estudados em humanos, assim como muitos outros em modelos animais (Anexo E).⁸⁸

A via das chaperonas também se apresenta como um alvo terapêutico importante, prevenindo o dobramento proteico inadequado e a agregação proteica, contribuindo assim para a homeostase proteica.⁸⁹

A apoptose está aumentada na DH, dessa forma, terapias que visam diminuir a apoptose também poderão ser potenciais tratamentos para a doença.⁹⁰

Substituição neuronal

A terapia com células estaminais consiste na substituição dos neurónios danificados, através do transplante de células estaminais para a região cerebral afectada. Estudos conduzidos com recurso a esta técnica, em modelos animais e ensaios clínicos preliminares em humanos, têm conduzido a resultados controversos⁹¹, no entanto com moderadas melhorias funcionais.⁹²

Num estudo desenvolvido por Gallina *et al.*⁹³ foi reportada a geração de novas estruturas anatómicas no corpo estriado, após substituição dos neurónios danificados por tecidos do corpo estriado de fetos. Outros trabalhos realizados por Sadan *et al.* relataram benefício no transplante de células estaminais induzidas para secretar factores neurotróficos.⁹⁴

Independentemente do seu potencial terapêutico futuro, o uso de células estaminais tornou-se uma ferramenta importantíssima para o estudo laboratorial da DH.⁹⁵

Ensaio clínico

Inúmeras drogas têm sido referidas como benéficas em animais, nomeadamente a creatina, coenzima Q10⁹⁶ e o antibiótico minociclina.⁹⁷

O efeito antioxidante e papel metabólico da CoQ10 e da creatina, mostraram resultados interessantes na extensão da sobrevida, melhoria motora e diminuição da atrofia cerebral na Doença de Huntington.⁹⁶

Em 2010, a minociclina, um antibiótico, com efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e anti-apoptóticos, revelou-se benéfica em humanos, embora estudos mais abrangentes ainda sejam necessários.⁹⁸

Muitos mais estudos estão neste momento a decorrer, no entanto ainda nenhum se mostrou como tratamento eficaz.

Grandes estudos observacionais, com voluntários humanos, têm revelado aspectos da fisiopatologia da DH e fornecido medidas de avaliação para ensaios clínicos futuros.

CONCLUSÃO

A Doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa progressiva, de transmissão autossómica dominante, caracterizada por movimentos coreicos, declínio cognitivo e alterações comportamentais, conduzindo inexoravelmente a incapacidade e em último caso à morte. É causada por uma expansão das repetições CAG no gene da huntingtina, que conduz a lesões em vários tecidos, em particular no cérebro, onde provoca a atrofia dos gânglios da base. A DH uma doença monogénica que resulta no ganho de função da forma mutante e na perda de função da forma selvagem, comprometendo a homeostasia celular de uma forma extremamente complexa.

A função da huntingtina normal não é clara, mas quando mutada conduz à formação de corpos de inclusão intracelulares, alterações no transporte celular, alterações da transcrição e apoptose.

A identificação do gene da huntingtina revelou-se um enorme contributo para o nosso conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos na patogenia da DH.

Até à data, não existe cura para a Doença de Huntington e a maioria dos tratamentos disponíveis apenas ajudam a aliviar os sintomas motores e psiquiátricos associados à doença. A terapia “gene silencing” parece não ser uma boa alternativa, no entanto, outras vias como a prevenção da formação de agregados proteicos representam uma alternativa encorajadora no tratamento desta doença neurodegenerativa.

Investigações nos mecanismos fisiopatológicos poderão ser um contributo essencial para o surgimento de novas terapias neuroprotectoras.

A natureza autossómica dominante da doença, progressão de sintomatologia e mortalidade associada, alertam para a necessidade de um aconselhamento genético cuidado das famílias afectadas.

Existe muita controvérsia acerca das questões éticas, e implicações associadas ao diagnóstico genético, seja ele pré-sintomático, pré-natal ou pré-implantação, no entanto, os doentes e famílias afectadas não deverão ser deixados sem informação e sem orientação.

Na sequência da pequena pesquisa efectuada na região da Cova da Beira, aquando do início deste trabalho, parece-nos essencial a realização de estudos de investigação mais aprofundados na região, no sentido de identificar os indivíduos em risco, conhecer as características fenotípicas desses indivíduos e melhorar a qualidade de vida dos doentes afectados.

Bibliografia

1. Group THsDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. . *Cell*. 1993 Mar 26;72(6):971-83. PubMed PMID: 8458085. Epub 1993/03/26. eng.
2. Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease: seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci*. 2006;31(9):533-40.
3. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983 Nov 17-23;306(5940):234-8. PubMed PMID: 6316146. Epub 1983/11/17. eng.
4. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. PubMed PMID: 17240289. Epub 2007/01/24. eng.
5. Nance MA. Therapy in Huntington's disease: where are we? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Aug;12(4):359-66. PubMed PMID: 22544535. Epub 2012/05/01. eng.
6. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):83-98.
7. Costa MC, Magalhaes P, Guimaraes L, Maciel P, Sequeiros J, Sousa A. The CAG repeat at the Huntington disease gene in the Portuguese population: insights into its dynamics and to the origin of the mutation. *J Hum Genet*. 2006;51(3):189-95. PubMed PMID: 16372132. Epub 2005/12/24. eng.
8. Huntington G. On chorea. George Huntington, M.D. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Winter;15(1):109-12. PubMed PMID: 12556582. Epub 2003/01/31. eng.
9. Lanska DJ. George Huntington (1850-1916) and Hereditary Chorea. *Journal of the History of the Neurosciences*. 2000;9(1):76-89.
10. Davenport CB. Huntington's Chorea in Relation to Heredity and Eugenics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1915 May;1(5):283-5. PubMed PMID: 16575999. Pubmed Central PMCID: 1090803. Epub 1915/05/01. eng.
11. Conneally PM. Huntington disease: genetics and epidemiology. *Am J Hum Genet*. 1984 May;36(3):506-26. PubMed PMID: 6233902. Pubmed Central PMCID: 1684448. Epub 1984/05/01. eng.
12. Wexler A. Stigma, history, and Huntington's disease. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):18-9. PubMed PMID: 20626094. Epub 2010/07/14. eng.
13. Pollard J. *A Caregiver's Handbook for Advanced-Stage Huntington Disease*. Pollard J, editor: Huntington Society of Canada; 1999.
14. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *The Lancet Neurology*. 2006;5(7):589-602.
15. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1083-91. PubMed PMID: 22692795. Epub 2012/06/14. eng.

16. Pringsheim T, Jette N. Reply to letter: Prevalence estimates of Huntington's disease in Caucasian populations are gross underestimates. *Mov Disord*. 2012 Nov;27(13):1708-9. PubMed PMID: 23192933. Epub 2012/11/30. eng.
17. Morrison PJ, Harding-Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet*. 2011 Sep;80(3):281-6. PubMed PMID: 20880124. Epub 2010/10/01. eng.
18. Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology*. 1986 Feb;36(2):244-9. PubMed PMID: 2935747. Epub 1986/02/01. eng.
19. Pridmore SA. The large Huntington's disease family of Tasmania. *Med J Aust*. 1990 Nov 19;153(10):593-5. PubMed PMID: 2146466. Epub 1990/11/19. eng.
20. Evans SJ, Douglas I, Rawlins MD, Wexler NS, Tabrizi SJ, Smeeth L. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Mar 29. PubMed PMID: 23482661. Epub 2013/03/14. Eng.
21. Morrison PJ. Accurate prevalence and uptake of testing for Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1147. PubMed PMID: 21087736. Epub 2010/11/23. eng.
22. Cardoso F. Huntington disease and other choreas. *Neurol Clin*. 2009 Aug;27(3):719-36, vi. PubMed PMID: 19555828. Epub 2009/06/27. eng.
23. Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Sep;3(9):517-25. PubMed PMID: 17805246. Epub 2007/09/07. eng.
24. Kremer B, Almqvist E, Theilmann J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, et al. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet*. 1995 Aug;57(2):343-50. PubMed PMID: 7668260. Pubmed Central PMCID: 1801544. Epub 1995/08/01. eng.
25. Harper PS. Huntington's disease: a clinical, genetic and molecular model for polyglutamine repeat disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999 Jun 29;354(1386):957-61. PubMed PMID: 10434293. Pubmed Central PMCID: 1692597. Epub 1999/08/06. eng.
26. Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):153-7. PubMed PMID: 11553930. Epub 2001/09/13. eng.
27. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, Gomez F, Moskowitz C, Shackell E, et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 9;101(10):3498-503. PubMed PMID: 14993615. Pubmed Central PMCID: 373491. Epub 2004/03/03. eng.
28. Passarge E. *Color atlas of genetics*. 2nd ed. Stuttgart ; New York: Thieme; 2001. xi, 457 p. p.
29. Nahhas FA, Garbern J, Krajewski KM, Roa BB, Feldman GL. Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. *Am J Med Genet A*. 2005 Sep 1;137A(3):328-31. PubMed PMID: 16096998. Epub 2005/08/13. eng.

30. Semaka A, Creighton S, Warby S, Hayden MR. Predictive testing for Huntington disease: interpretation and significance of intermediate alleles. *Clin Genet*. 2006 Oct;70(4):283-94. PubMed PMID: 16965319. Epub 2006/09/13. eng.
31. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, Travers H, Starosta-Rubinstein S, Penney JB, et al. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature*. 1987 Mar 12-18;326(6109):194-7. PubMed PMID: 2881213. Epub 1987/03/12. eng.
32. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, et al. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):946-55. PubMed PMID: 12615650. Epub 2003/03/05. eng.
33. Goehler H, Lalowski M, Stelzl U, Waelter S, Stroedicke M, Worm U, et al. A protein interaction network links GIT1, an enhancer of huntingtin aggregation, to Huntington's disease. *Mol Cell*. 2004 Sep 24;15(6):853-65. PubMed PMID: 15383276. Epub 2004/09/24. eng.
34. Hall WC, White LE. Modulation of Movement by the Basal Ganglia. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al., editors. *Neuroscience*. 4th ed. Sunderland, Mass.: Sinauer; 2008. p. 453-74.
35. Ropper AH, Brown RH. Degenerative Diseases of the Nervous System. In: Ropper AH, Adams RD, Victor M, Brown RH, editors. *Adams and Victor's principles of neurology*. 8th ed. New York ; London: McGraw-Hill Medical; 2005. p. 910-3.
36. Bano D, Zanetti F, Mende Y, Nicotera P. Neurodegenerative processes in Huntington's disease. *Cell Death Dis*. 2011;2:e228. PubMed PMID: 22071633. Pubmed Central PMCID: 3223696. Epub 2011/11/11. eng.
37. Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Dec;6(12):919-30. PubMed PMID: 16288298. Epub 2005/11/17. eng.
38. Harjes P, Wanker EE. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends Biochem Sci*. 2003;28(8):425-33.
39. Bloch M, Hayden MR. Opinion: predictive testing for Huntington disease in childhood: challenges and implications. *Am J Hum Genet*. 1990 Jan;46(1):1-4. PubMed PMID: 2136787. Pubmed Central PMCID: 1683548. Epub 1990/01/01. eng.
40. Arrasate M, Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease. *Exp Neurol*. 2012 Nov;238(1):1-11. PubMed PMID: 22200539. Epub 2011/12/28. eng.
41. Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, Snyder SH. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science*. 2009 Jun 5;324(5932):1327-30. PubMed PMID: 19498170. Pubmed Central PMCID: 2745286. Epub 2009/06/06. eng.
42. Sadri-Vakili G, Cha JH. Mechanisms of disease: Histone modifications in Huntington's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Jun;2(6):330-8. PubMed PMID: 16932577. Epub 2006/08/26. eng.
43. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol*. 2012 Oct 30. PubMed PMID: 23123057. Epub 2012/11/06. Eng.

44. Unschuld PG, Edden RA, Carass A, Liu X, Shanahan M, Wang X, et al. Brain metabolite alterations and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Mov Disord.* 2012 Jun;27(7):895-902. PubMed PMID: 22649062. Pubmed Central PMCID: 3383395. Epub 2012/06/01. eng.
45. Choi YS, Lee B, Cho HY, Reyes IB, Pu XA, Saido TC, et al. CREB is a key regulator of striatal vulnerability in chemical and genetic models of Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2009 Nov;36(2):259-68. PubMed PMID: 19632326. Pubmed Central PMCID: 2884277. Epub 2009/07/28. eng.
46. Johnson WM, Wilson-Delfosse AL, Mieyal JJ. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 2012;4(10):1399-440. PubMed PMID: 23201762. Pubmed Central PMCID: 3497002. Epub 2012/12/04. eng.
47. Miller JP, Yates BE, Al-Ramahi I, Berman AE, Sanhueza M, Kim E, et al. A Genome-Scale RNA-Interference Screen Identifies RRAS Signaling as a Pathologic Feature of Huntington's Disease. *PLoS Genet.* 2012 Nov;8(11):e1003042. PubMed PMID: 23209424. Pubmed Central PMCID: 3510027. Epub 2012/12/05. eng.
48. DeLong MR. The Basal Ganglia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of neural science.* 4th ed. New York, NY ; London: McGraw-Hill; 2000. p. 853-704.
49. Lobsiger CS, Cleveland DW. Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. *Nat Neurosci.* 2007 Nov;10(11):1355-60. PubMed PMID: 17965655. Pubmed Central PMCID: 3110080. Epub 2007/10/30. eng.
50. Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci.* 2006 Jan;31(1):21-9. PubMed PMID: 16496032. Pubmed Central PMCID: 1325063. Epub 2006/02/24. eng.
51. Crossman AR. Functional anatomy of movement disorders. *J Anat.* 2000 May;196 (Pt 4):519-25. PubMed PMID: 10923984. Pubmed Central PMCID: 1468094. Epub 2000/08/03. eng.
52. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):40. PubMed PMID: 21171977. Pubmed Central PMCID: 3022767. Epub 2010/12/22. eng.
53. Berrios GE, Wagle AC, Markova IS, Wagle SA, Ho LW, Rubinsztein DC, et al. Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Psychiatry Res.* 2001 Jul 24;102(3):217-25. PubMed PMID: 11440772. Epub 2001/07/07. eng.
54. Aziz NA, van der Marck MA, Pijl H, Olde Rikkert MG, Bloem BR, Roos RA. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2008 Dec;255(12):1872-80. PubMed PMID: 19165531. Epub 2009/01/24. eng.
55. Anderson K. Sleep disturbance and neurological disease. *Clin Med.* 2011 Jun;11(3):271-4. PubMed PMID: 21902084. Epub 2011/09/10. eng.
56. van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007 Fall;19(4):441-8. PubMed PMID: 18070848. Epub 2007/12/12. eng.
57. Fiedorowicz JG, Mills JA, Ruggle A, Langbehn D, Paulsen JS. Suicidal behavior in prodromal Huntington disease. *Neurodegener Dis.* 2011;8(6):483-90. PubMed PMID: 21659725. Pubmed Central PMCID: 3186721. Epub 2011/06/11. eng.

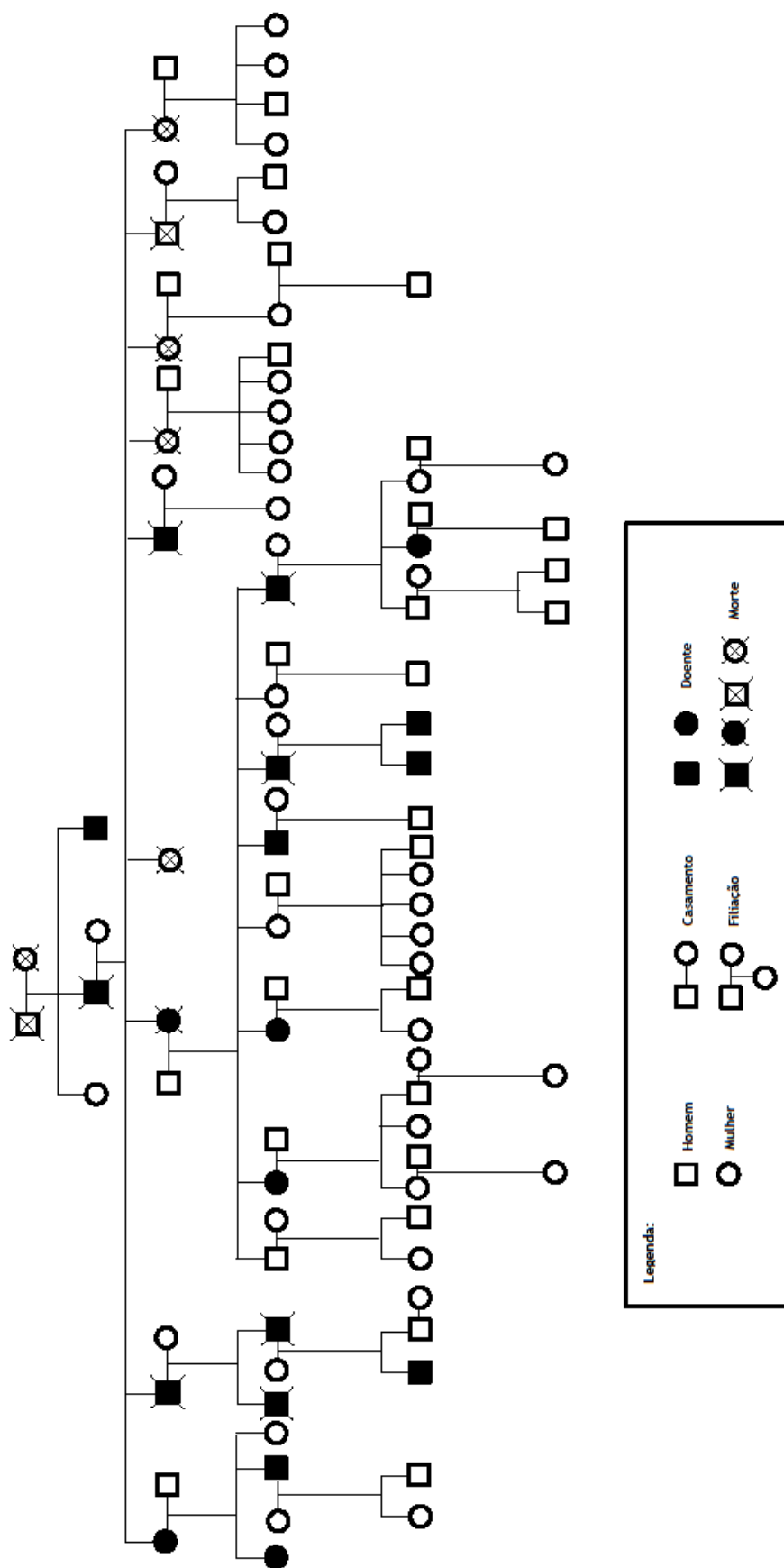
58. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet.* 1993 Apr;30(4):293-5. PubMed PMID: 8487273. Pubmed Central PMCID: 1016335. Epub 1993/04/01. eng.
59. van der Burg JMM, Björkqvist M, Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *The Lancet Neurology.* 2009;8(8):765-74.
60. Gasser T, Bressman S, Durr A, Higgins J, Klockgether T, Myers RH. State of the art review: molecular diagnosis of inherited movement disorders. Movement Disorders Society task force on molecular diagnosis. *Mov Disord.* 2003 Jan;18(1):3-18. PubMed PMID: 12518296. Epub 2003/01/09. eng.
61. Laccone F, Engel U, Holinski-Feder E, Weigell-Weber M, Marczinek K, Nolte D, et al. DNA analysis of Huntington's disease: five years of experience in Germany, Austria, and Switzerland. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):801-6. PubMed PMID: 10489044. Epub 1999/09/17. eng.
62. Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness. *Gait Posture.* 2009 Apr;29(3):433-6. PubMed PMID: 19111470. Epub 2008/12/30. eng.
63. Burson CM, Markey KR. Genetic counseling issues in predictive genetic testing for familial adult-onset neurologic diseases. *Semin Pediatr Neurol.* 2001 Sep;8(3):177-86. PubMed PMID: 11575847. Epub 2001/09/29. eng.
64. Hayden MR. Predictive testing for Huntington's disease: a universal model? *The Lancet Neurology.* 2003;2(3):141-2.
65. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet.* 2012 Sep 19. PubMed PMID: 22990145. Epub 2012/09/20. Eng.
66. Stern HJ, Harton GL, Sisson ME, Jones SL, Fallon LA, Thorsell LP, et al. Non-disclosing preimplantation genetic diagnosis for Huntington disease. *Prenat Diagn.* 2002 Jun;22(6):503-7. PubMed PMID: 12116316. Epub 2002/07/13. eng.
67. Braude PR, De Wert GM, Evers-Kiebooms G, Pettigrew RA, Geraedts JP. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn.* 1998 Dec;18(13):1422-6. PubMed PMID: 9949442. Epub 1999/02/09. eng.
68. Singer C. Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders. *Cleve Clin J Med.* 2012 Jul;79 Suppl 2:S30-4. PubMed PMID: 22761268. Epub 2012/07/13. eng.
69. Mestre TA, Ferreira JJ. An evidence-based approach in the treatment of Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 May;18(4):316-20. PubMed PMID: 22177624. Epub 2011/12/20. eng.
70. Frank S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2010;6:657-65. PubMed PMID: 20957126. Pubmed Central PMCID: 2951749. Epub 2010/10/20. eng.
71. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):366-72. PubMed PMID: 16476934. Epub 2006/02/16. eng.

72. Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. *BMC Neurol.* 2009;9:62. PubMed PMID: 20021666. Pubmed Central PMCID: 2804668. Epub 2009/12/22. eng.
73. Wetzel HH, Gehl CR, Dellefave-Castillo L, Schiffman JF, Shannon KM, Paulsen JS. Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 15;188(3):372-6. PubMed PMID: 21605914. Epub 2011/05/25. eng.
74. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Berkman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984 Dec;47(12):1283-7. PubMed PMID: 6239910. Pubmed Central PMCID: 1028135. Epub 1984/12/01. eng.
75. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (3):CD006455. PubMed PMID: 19588392. Epub 2009/07/10. eng.
76. Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord.* 2008 Aug 15;23(11):1491-504. PubMed PMID: 18581443. Epub 2008/06/27. eng.
77. Quinn L, Busse M. *Physiotherapy Guidance Document. First Edition ed.* Ulm, Germany: European Huntington's Disease Network; 2009.
78. Heemskerk AW, Roos RA. Dysphagia in Huntington's disease: a review. *Dysphagia.* 2011 Mar;26(1):62-6. PubMed PMID: 20838817. Epub 2010/09/15. eng.
79. Klager J, Duckett A, Sandler S, Moskowitz C. Huntington's disease: a caring approach to the end of life. *Care Manag J.* 2008;9(2):75-81. PubMed PMID: 18619087. Epub 2008/07/16. eng.
80. Doerflinger RM. The problem of deception in embryonic stem cell research. *Cell Prolif.* 2008 Feb;41 Suppl 1:65-70. PubMed PMID: 18181947. Epub 2008/01/10. eng.
81. Chapman MA. Predictive testing for adult-onset genetic disease: ethical and legal implications of the use of linkage analysis for Huntington disease. *Am J Hum Genet.* 1990 Jul;47(1):1-3. PubMed PMID: 2140926. Pubmed Central PMCID: 1683745. Epub 1990/07/01. eng.
82. Borry P, Goffin T, Nys H, Dierickx K. Predictive genetic testing in minors for adult-onset genetic diseases. *Mt Sinai J Med.* 2008 May-Jun;75(3):287-96. PubMed PMID: 18704981. Epub 2008/08/16. eng.
83. Turner C, Schapira AH. Mitochondrial matters of the brain: the role in Huntington's disease. *J Bioenerg Biomembr.* 2010 Jun;42(3):193-8. PubMed PMID: 20480217. Epub 2010/05/19. eng.
84. Munoz-Sanjuan I, Bates GP. The importance of integrating basic and clinical research toward the development of new therapies for Huntington disease. *J Clin Invest.* 2011 Feb;121(2):476-83. PubMed PMID: 21285520. Pubmed Central PMCID: 3026740. Epub 2011/02/03. eng.
85. McBride JL, Pitzer MR, Boudreau RL, Dufour B, Hobbs T, Ojeda SR, et al. Preclinical safety of RNAi-mediated HTT suppression in the rhesus macaque as a potential therapy for Huntington's disease. *Mol Ther.* 2011 Dec;19(12):2152-62. PubMed PMID: 22031240. Pubmed Central PMCID: 3242667. Epub 2011/10/28. eng.

86. Matsui M, Corey DR. Allele-selective inhibition of trinucleotide repeat genes. *Drug Discov Today*. 2012 May;17(9-10):443-50. PubMed PMID: 22285529. Pubmed Central PMCID: 3468950. Epub 2012/01/31. eng.
87. Choi YJ, Om JY, Kim NH, Chang JE, Park JH, Kim JY, et al. Heat shock transcription factor-1 suppresses apoptotic cell death and ROS generation in 3-nitropropionic acid-stimulated striatal cells. *Mol Cell Biochem*. 2012 Dec 6. PubMed PMID: 23225230. Epub 2012/12/12. Eng.
88. Johri A, Beal MF. Antioxidants in Huntington's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1822(5):664-74. PubMed PMID: 22138129. Pubmed Central PMCID: 3303936. Epub 2011/12/06. eng.
89. Neef DW, Jaeger AM, Thiele DJ. Heat shock transcription factor 1 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Dec;10(12):930-44. PubMed PMID: 22129991. Pubmed Central PMCID: 3518299. Epub 2011/12/02. eng.
90. Ma QL, Yang F, Frautschy SA, Cole GM. PAK in Alzheimer disease, Huntington disease and X-linked mental retardation. *Cellular logistics*. 2012 Apr 1;2(2):117-25. PubMed PMID: 23162743. Pubmed Central PMCID: 3490962. Epub 2012/11/20. Eng.
91. Clelland CD, Barker RA, Watts C. Cell therapy in Huntington disease. *Neurosurg Focus*. 2008;24(3-4):E9. PubMed PMID: 18341412. Epub 2008/03/18. eng.
92. Ritfeld GJ, Roos RA, Oudega M. Stem cells for central nervous system repair and rehabilitation. *PM R*. 2011 Jun;3(6 Suppl 1):S117-22. PubMed PMID: 21703567. Epub 2011/07/08. eng.
93. Gallina P, Paganini M, Lombardini L, Giordano G, Mascalchi M, Romoli AM, et al. Progress in restorative neurosurgery: human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. Review. *J Neurosurg Sci*. 2011 Dec;55(4):371-81. PubMed PMID: 22198589. Epub 2011/12/27. eng.
94. Sadan O, Shemesh N, Barzilay R, Dadon-Nahum M, Blumenfeld-Katzir T, Assaf Y, et al. Mesenchymal stem cells induced to secrete neurotrophic factors attenuate quinolinic acid toxicity: a potential therapy for Huntington's disease. *Exp Neurol*. 2012 Apr;234(2):417-27. PubMed PMID: 22285250. Epub 2012/01/31. eng.
95. Cundiff PE, Anderson SA. Impact of induced pluripotent stem cells on the study of central nervous system disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2011 Jun;21(3):354-61. PubMed PMID: 21277194. Epub 2011/02/01. eng.
96. Naia L, Ribeiro MJ, Rego AC. Mitochondrial and metabolic-based protective strategies in Huntington's disease: the case of creatine and coenzyme Q. *Rev Neurosci*. 2012;23(1):13-28. PubMed PMID: 22150069. Epub 2011/12/14. eng.
97. Orsucci D, Mancuso M, Filosto M, Siciliano G. Tetracyclines and neuromuscular disorders. *Current neuropharmacology*. 2012 Jun;10(2):134-8. PubMed PMID: 23204983. Pubmed Central PMCID: 3386503. Epub 2012/12/04. eng.
98. Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch Neurol*. 2010 Dec;67(12):1442-8. PubMed PMID: 20697034. Pubmed Central PMCID: 3127230. Epub 2010/08/11. eng.

**ANEXO A - Genograma de uma família residente
na área da Cova da Beira**

Anexo A - Genograma de uma família residente na área da Cova da Beira



ANEXO B - Causas de Coreia

Anexo B - Causas de Coreia²²

Genetic causes

Huntington disease
Huntington disease-like illnesses
Neuroacanthocytosis
McLeod syndrome
Wilson disease
Benign hereditary chorea
Spinocerebellar atrophy type 2
Spinocerebellar atrophy type 3
Spinocerebellar atrophy type 17
Dentatorubropallidoluysian degeneration
Ataxia-telangiectasia
Ataxia associated with oculomotor apraxia
Neuroferrotoxinopathy
Pantothenate kinase associated degeneration
Leigh disease and other mitochondrialopathies
Lesch-Nyhan disease

Immunologic

Sydenham chorea and variants (chorea gravidarum and contraceptive-induced chorea)
Systemic lupus erythematosus
Antiphospholipid antibody syndrome
Paraneoplastic syndromes
Acute disseminated encephalomyelopathy
Celiac disease

Drug-related

Amantadine
Amphetamine
Anticonvulsants
Carbon monoxide
Central nervous system stimulants (methylphenidate, pemoline, cyproheptadine)
Cocaine
Dopamine agonists
Dopamine-receptor blockers
Ethanol
Levofloxacin
Lithium
Sympathomimetics
Theophylline
Tricyclic antidepressants
Withdrawal emergent syndrome

Infection	AIDS-related (toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV encephalitis)
Bacteria	Diphtheria Scarlet fever Whooping Cough
Encephalitis	B19 parvovirus Japanese encephalitis Measles Mumps West Nile River encephalitis Others
Parasites	Neurocysticercosis
Protozoan	Malaria Syphilis
Endocrine-metabolic dysfunction	Adrenal insufficiency Hyper/hypocalcemia Hyper/hypoglycemia Hypomagnesemia Hypernatremia Liver failure
Vascular	Post-pump chorea (cardiac surgery) Stroke Subdural hematoma
Miscellaneous	Anoxic encephalopathy Cerebral palsy Kernicterus Multiple sclerosis Normal maturation (less than 12 months old) Nutritional (eg, B12 deficiency) Posttraumatic (brain injury)

ANEXO C - Coreias Autossômicas e Ligadas ao Cromossoma X

Anexo C- Coreias Autossômicas e Ligadas ao Cromossoma X²³

Autosomal Dominant Choreas

Huntington's disease (HD)
Huntington's disease-like (HDL1)
Huntington's disease-like (HDL2)
Huntington's disease-like (HDL4)
Spinocerebellar ataxia 1 (SCA1)
Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2)
Spinocerebellar ataxia 3 (SCA3)
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)
Neuroferritinopathy
Benign hereditary chorea

Autosomal Recessive Choreas

Huntington's disease-like (HDL3)
Chorea-acanthocytosis
Pantothenate-kinase-associated neurodegeneration
Wilson's disease

X-linked Choreas

McLeod syndrome

ANEXO D - Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)

Anexo D - Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)⁶²

This is a rating system to quantify the severity of Huntington's Disease. It is divided into multiple subsections: motor, cognitive, behavioral, functional. These scores can be calculated by summing the various questions of each section. Some sections (such as chorea and dystonia) require grading each extremity, face, bucco-oral-lingual, and trunk separately. Eye movements require both horizontal and vertical grades.

- * **Ocular Pursuit (horizontal)**
 - 0-complete
 - 1-jerky
 - 2-interrupted/full range
 - 3-incomplete range
 - 4-cannot pursue
- * **Ocular Pursuit (vertical)**
 - 0-complete
 - 1-jerky
 - 2-interrupted/full range
 - 3-incomplete range
 - 4-cannot pursue
- * **Saccade Initiation (horizontal)**
 - 0-normal
 - 1-increased latency
 - 2-suppressible blinks/head movements to initiate
 - 3-unsuppressible head movements
 - 4-cannot initiate
- * **Saccade Initiation (vertical)**
 - 0-normal
 - 1-increased latency
 - 2-suppressible blinks/head movements to initiate
 - 3-unsuppressible head movements
 - 4-cannot initiate
- * **Saccade Velocity (horizontal)**
 - 0-normal
 - 1-mild slowing
 - 2-moderate slowing
 - 3-severely slow, full range
 - 4-incomplete range
- * **Saccade Velocity (vertical)**
 - 0-normal
 - 1-mild slowing
 - 2-moderate slowing
 - 3-severely slow, full range
 - 4-incomplete range
- * **Dysarthria**
 - 0-normal
 - 1-unclear, no need to repeat
 - 2-must repeat
 - 3-mostly incomprehensible
 - 4-mute
- * **Tongue Protrusion**
 - 0-normal
 - 1-<10 seconds
 - 2-<5 seconds
 - 3-cannot fully protrude
 - 4-cannot beyond lips
- * **Finger Taps (right)**
 - 0-normal (15/5sec)
 - 1-mild slowing or reduction in amp.
 - 2-moderately impaired. may have occasional arrests (7- 10/15sec)
 - 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests
 - 4-can barely perform
- * **Finger Taps (left)**
 - 0-normal (15/5sec)
 - 1-mild slowing or reduction in amp.
 - 2-moderately impaired. may have occasional arrests (7- 10/15sec)
 - 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests
 - 4-can barely perform
- * **Pronate/Supinate (right)**
 - 0-normal
 - 1-mild slowing/irregular
 - 2-moderate slowing and irregular
 - 3-severe slowing and irregular
 - 4-cannot perform
- * **Pronate/Supinate (left)**
 - 0-normal
 - 1-mild slowing/irregular
 - 2-moderate slowing and irregular
 - 3-severe slowing and irregular
 - 4-cannot perform
- * **Fist-Hand-Palm Sequence**
 - 0->4 in 10 seconds without cues
 - 1-<4 in 10 sec. without cues
 - 2->4 in 10 sec. with cues
 - 3-<4 in 10 sec. with cues
 - 4-cannot perform

- * **Rigidity-arms (right)**
 - 0-absent
 - 1-slight or only with activation
 - 2-mild/moderate
 - 3-severe, full range of motion
 - 4-severe with limited range
- * **Rigidity-arms (left)**
 - 0-absent
 - 1-slight or only with activation
 - 2-mild/moderate
 - 3-severe, full range of motion
 - 4-severe with limited range
- * **Bradykinesia**
 - 0-normal
 - 1-minimally slow
 - 2-mildly but clearly slow
 - 3-moderately slow
 - 4-marked slowing, long delays in initiation
- * **Maximal Dystonia(trunk)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Dystonia(RUE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Dystonia(LUE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Dystonia(RLE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Dystonia(LLE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Chorea (Face)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Chorea (BOL)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Chorea (Trunk)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Chorea (RUE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Chorea (LUE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * **Maximal Chorea (LLE)**
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged

*** Maximal Chorea (RLE)**

- 0-absent
- 1-slight/intermittent
- 2-mild/common or moderate/intermittent
- 3-moderate/common
- 4-marked/prolonged

*** Gait**

- 0-normal narrow base
- 1-wide base, and/or slow
- 2-wide base, walks with difficulty
- 3-walks with assistance
- 4-cannot attempt

*** Tandem Walking**

- 0-normal for 10 steps
- 1-1-3 deviations
- 2->3 deviations
- 3-cannot complete
- 4-cannot attempt

*** Retropulsion**

- 0-normal
- 1-recovers spontaneously
- 2-would fall if not caught
- 3-falls spontaneously
- 4-cannot stand

**ANEXO E - Resumo de Estudos sobre o uso de
Antioxidantes na Doença de
Huntington**

Anexo E - Resumo de Estudos sobre o uso de Antioxidantes na Doença de Huntington

Antioxidants	Site/mechanism of antioxidant action	In HD patients	In transgenic HD mice	In chemically induced animal models of HD
α -tocopherol (Vitamin E)	A lipid soluble antioxidant; protects cell membranes from oxidation; acts via glutathione peroxidase pathway	+,+	nd	+,+ +,- (in combination with CoQ10)
Creatine	Major role in intracellular energy buffering in conjunction with phosphocreatine; effective against superoxide, peroxynitrite and hydroxyl radicals	+,+, fsp	+,+	+,+
CoQ10	Present on inner mitochondrial membrane, functions as electron carrier in ETC and effectively reduces singlet oxygen; prevents oxidation of bases in mitochondria and formation of lipid peroxyl radicals and protein oxidation in lipid membranes	+,+, fsp	+,+	+,+
CoQ10 + Creatine	A combination of CoQ10 and creatine is expected to have additive effects on bioenergetics and act as powerful antioxidants	nd	+,+	+,+
Idebenone	A synthetic analog of CoQ10, has antioxidant properties similar to CoQ10; recently shown to be a substrate of NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO)-1 and 2	+,-, nsp	nd	+,+
L-carnitine	Biologically active enantiomer of carnitine, involved in transport of fatty acids into mitochondria for production of energy; protects against lipid peroxidation of membranes	+,nsp (L-acetyl carnitine)	+,+	nd
Lipoic acid	An essential cofactor of mitochondrial enzyme complexes; catalyzes oxidative decarboxylation of pyruvate; has the ability to scavenge reactive oxygen and reactive nitrogen species (ROS/RNS), chelate metals, also called 'antioxidant of antioxidants'	nd	+,+	nd
Apocynin	An inhibitor of NADPH oxidase activity which reduces molecular oxygen to a superoxide radical	nd	nd	+,+
BN82451	A hybrid multi-targeting molecule designed as a neuroprotective disease modifying agent; reduces excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation, and is also a mitochondrial protective agent	nd	+,+	nd
FK-506	An immunosuppressive drug, a potent calcineurin (protein phosphatase 2B) inhibitor, has anti-inflammatory and anti-oxidant (modulation of nitric oxide synthase (NOS) and HO activities) properties	nd	nd	+,+
Grape seed phenolic extract (GSPE)	GSPE has high concentrations of Vitamin E, flavonoids, linoleic acid, polyphenols, such as resveratrol; limits lipid peroxidation and reduces inflammation	nd	+,+	nd
Kynurenine-3-monooxygenase (KMO) inhibitors	Inhibition of KMO in blood increases kynurenic acid in brain and reduces extracellular glutamate and free radical production	nd	+,+	nd
Lycopene	A phytochemical, found in red fruits and vegetables, exerts antioxidant effects by quenching singlet oxygen	nd	nd	+,+
Melatonin	Produced in the body by pineal gland, acts as a synchronizer of biological clock and also possesses a strong antioxidant activity by scavenging ROS/RNS and inhibiting NOS. Protects lipids in membranes, proteins in cytosol, DNA in nucleus and mitochondria from free radical damage	nd	nd	+,+
N-acetylcysteine (NAC)	A pharmaceutical drug and nutritional supplement, reduces oxidative stress by reducing ROS and lipid peroxidation and restoration of antioxidant enzymes.	nd	nd	+,+
Nordihydroguaiaretic acid (NDGA)	NDGA is a lignan found in leaves and twigs of the shrub <i>Larrea tridentate</i> , prevents lipid peroxidation and 4-hydroxynonenal adduct formation	nd	+,+	nd
Olive oil	Obtained from <i>Olea europea</i> , contains high levels of polyphenol antioxidants, CoQ10 and melatonin; displays antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory properties	nd	nd	+,+
Pyruvate	The carboxylate anion of pyruvic acid, is an important mediator in several metabolic pathways; acts by restoration of the glutathione antioxidant ratio, also shown to prevent lipid peroxidation and oxidative DNA damage	nd	+,+	+,+
Selenium	An essential biological trace element; biological effects are mainly due to the antioxidant function of selenoproteins, which help maintain the intracellular redox status and prevent cellular damage from free radicals	nd	nd	+,+
Synthetic triterpenoids	Triterpenoids (TPs), particularly those which are analogs of 2-Cyano-3,12-Dioxoooleana-1,9-Dien-28-oic acid (CDDO), have antioxidant and anti-inflammatory properties; act via Nrf2/ARE pathway	nd	+,+	+,+
Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA)	A hydrophilic bile acid, has anti-inflammatory and cytoprotective effects; also has antioxidant effects, mechanism of action not fully defined yet; known to act through protein kinase C/A	nd	+,+	+,+
<i>Withania somnifera</i> root extract	Contains alkaloids and steroidal lactones; shown to induce the expression of antioxidant enzymes and reduce oxidative stress markers	nd	nd	+,+

+,+ = tested, beneficial effects.

+,- = tested, no beneficial effects.

nd = not determined.

nsp = not sufficient power.

fsp = further studies in progress.

