

Enfermedad de Huntington y panorama actual de las estrategias terapéuticas.

Huntington's disease and the current panorama of therapeutic management.

Jaime Alberto Herrera^{1,a}, Nicolas Laverde-Sudupe^{1,a}, Sofía Gómez-González^{2,a}, Sara Castro-Sandino^{2,a}, Angela Lizeth Giraldo-Serna^{2,a}, Elizabeth Londoño-Velasco^{3,a}.

1. Médico.
 2. Médica.
 3. Bióloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctora (c) en Educación, Profesora del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jaime Alberto Herrera
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0009-4016-8012>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: jaimeherrerab@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 23 de octubre de 2025.

ACEPTADO: 03 de febrero de 2026.

RESUMEN

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo con patrón de herencia autosómico dominante y una prevalencia mundial de 4,88 por cada 100.000 personas. El gen asociado es HTT, que codifica la proteína huntingtina. La mutación consiste en una expansión de trinucleótidos en HTT, que produce la huntingtina mutada (mHtt), la cual, mediante diferentes mecanismos moleculares, induce la muerte neuronal y la neurodegeneración. Por ello, la mHtt se ha convertido en un blanco de la terapéutica actual para la EH. Entre las principales estrategias se encuentran los moduladores del splicing, el ARN de interferencia y los oligonucleótidos antisentido. Otras terapias buscan modificar el ambiente intra y extracelular, el ADN y el reemplazo celular; entre estas se incluyen la terapia redox, la terapia dirigida por anticuerpos neutralizantes, los dedos de zinc, CRISPR, la reparación del ADN y la inducción de células pluripotenciales. El objetivo de esta revisión es abordar las terapias emergentes para el tratamiento de la EH, según su mecanismo fisiopatológico. Actualmente existe un panorama adecuado sobre las terapias modificadoras de la EH; sin embargo, es necesario avanzar en sus estudios para llevarlas a un contexto clínico seguro y confiable, de modo que los pacientes puedan beneficiarse.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington, huntingtina, terapia molecular dirigida, enfermedad neurodegenerativa, HTT, exón.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder with an autosomal dominant inheritance pattern and a global prevalence of 4.88 per 100,000 people. The associated gene is HTT, which encodes the huntingtin protein. The mutation consists of a trinucleotide expansion in HTT that produces mutant huntingtin (mHtt), which, through different molecular mechanisms, induces neuronal death and neurodegeneration. Therefore, mHtt has become a target of current therapeutic approaches for HD. The main strategies include splicing modulators, RNA interference, and antisense oligonucleotides. Other therapies aim to modify the intra- and extracellular environment, DNA, and cell replacement; these include redox therapy, therapy using neutralizing antibodies, zinc finger technologies, CRISPR, DNA repair, and the induction of pluripotent cells. The objective of this review is to address emerging therapies for the treatment of HD, according to its pathophysiological mechanism. Currently, there is an adequate overview of disease-modifying therapies for HD; however, it is necessary to advance their study to bring them into a safe and reliable clinical context, so that patients can benefit.

Key words: Huntington's disease, huntingtin, molecular targeted therapy, neurodegenerative disease, HTT, exon.

Herrera JA, Laverde-Sudupe N, Gómez-González S, Castro-Sandino S, Giraldo-Serna AL, Londoño-Velasco E. Enfermedad de Huntington y panorama actual de las estrategias terapéuticas. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(1):59-69.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa, con patrón de herencia autosómico dominante, inicio en la adultez y síntomas progresivos.^{1,2} En 2022, se estimó que la prevalencia mundial sería de 4,88 casos por 100.000 personas, pero esta va en ascenso, debido a la aplicación de los nuevos métodos diagnósticos.³ Se ha reportado que la población con mayor número de diagnósticos es la caucásica (6,73/100.000 individuos), seguida de la afrodescendiente (5,65/100.000 individuos), hispana (2,93/100.000 individuos), y asiática (2,08/100.000 individuos).⁴ Según el SIVIGILA en Colombia, se reportaron 32 casos para el sexto periodo epidemiológico del 2022, representando el 0,48% de las enfermedades raras que se notificaron a esa fecha.⁵ Mientras que, en Cali, Colombia, para el séptimo boletín epidemiológico del 2023 se registraron siete casos de personas mayores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad de Huntington, representando el 1,82% de las enfermedades raras en mayores de 18 años.⁶

Respecto al panorama genético, el gen asociado al desarrollo de la EH es el HTT (4p16.3). Este cuenta con 67 exones y transcribe para dos tipos de mRNA. El primero se expresa en el cerebro fetal y, el segundo está distribuido ampliamente en otros tejidos en el adulto, y codifica para la Huntingtina. Esta es una proteína que cumple funciones importantes en las neuronas, relacionadas al transporte mitocondrial, transcripción mitocondrial y síntesis de ATP para su uso a nivel de la cadena de fosforilación oxidativa.^{7,8} Luego, la mutación asociada al desarrollo de la EH, es la expansión de trinucleótidos CAG en el exón 1 del gen HTT. Esta favorece la codificación de la poliglutamina (polyQ) en la Huntingtina, lo que conlleva a que se generen agregados insolubles intracelulares de esta proteína mutante relacionado con neurotoxicidad, muerte celular y neurodegeneración.¹ Respecto al grado de penetrancia de la enfermedad, de acuerdo con el Colegio Americano de Genética Médica y la Sociedad Americana de Genética Humana, no todos los rangos de expansión de trinucleótidos van a presentar una penetrancia completa. En este sentido, y considerando que el rango normal de repeticiones de CAG se encuentra entre 10 y 35 repeticiones, pacientes entre 36 a 39 repeticiones presentan baja penetrancia, mientras que los pacientes con 40 o más repeticiones probablemente manifestarán la enfermedad.⁹ Cabe aclarar que, aunque los síntomas suelen aparecer en la cuarta década de la vida, hay una correlación inversa entre el número de repeticiones y la edad de inicio. Por lo que pacientes con un inicio de síntomas antes de los 21 años son clasificados como enfermedad de Huntington juvenil (JHD) y, aproximadamente, el 50% de estos casos presentan expansiones de CAG ≥ 60 .¹⁰

Dentro de los efectos en el sistema nervioso central (SNC), la principal alteración se da en los núcleos de la base, específicamente en el cuerpo estriado, a nivel del núcleo caudado. Este participa de la vía indirecta la cual se encarga de recibir información de la

corteza, tálamo y la sustancia nigra, y hacer la retroalimentación positiva, estimulando al tálamo para permitir el movimiento ante un estímulo externo, y regular el movimiento ante estímulos de la corteza. A medida que se acumula la Huntingtina, se empiezan a perder las poblaciones de neuronas espinales de mediano tamaño, provocando disminución de la vía indirecta, lo que con el tiempo conduce al desarrollo de las manifestaciones clínicas que van desde la corea hasta la acinesia.¹¹ Por ende, la mayoría de las terapias se han encaminado a atenuar las manifestaciones clínicas de la EH. Actualmente dado a los avances en el reconocimiento de las vías moleculares y celulares afectadas en la EH, se han logrado identificar diferentes blancos terapéuticos. Por lo anterior, en este artículo se revisará cuáles son las terapias moleculares actuales o prometedoras en la modificación del curso de la EH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión temática de la literatura, en la cual se analizaron artículos científicos obtenidos de diferentes bases de datos, tales como *SCOPUS*, *MEDLINE*, *Google Scholar*, *Elsevier*, *Web of Science* y *Genome Browser*, utilizando los términos “*Huntington Disease*”, “*Huntingtin*”, “*Molecular Targeted Therapy*”, “*Neurodegenerative Disease*”, “*HTT*” y “*Exon*”, con el fin de describir la fisiopatología, los tratamientos y las posibles terapias génicas y moleculares.

Se incluyeron artículos de investigación original, metaanálisis, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas y narrativas publicados desde el año 2015 hasta el presente. Asimismo, se excluyeron artículos sobre técnicas moleculares que correspondieran a reportes de caso, series de casos y revisiones de tema publicadas antes de 2015; no obstante, se utilizaron referencias anteriores a este año únicamente para la descripción de algunos aspectos de los mecanismos fisiopatológicos de la EH, así como artículos originales y ensayos clínicos relevantes. De acuerdo con los idiomas de búsqueda, se seleccionaron artículos publicados en inglés y español.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fisiopatología de la EH

Durante años, la EH se ha asociado principalmente con la expansión de trinucleótidos en el gen HTT; sin embargo, recientemente se han identificado variantes o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en otros genes, como *UCHL1* y *PGC1*, los cuales se asocian con muerte neuronal,^{12,13} así como *HIP1* y *TBP*, relacionados con la generación de agregados insolubles en células neuronales, y *ZDHHC17*, que afecta el transporte neuronal mediante su interacción con la mHtt. Adicionalmente, se han reconocido polimorfismos del tipo repetición polimórfica de trinucleótidos en *GRIK2*, los cuales se asocian con un retraso en

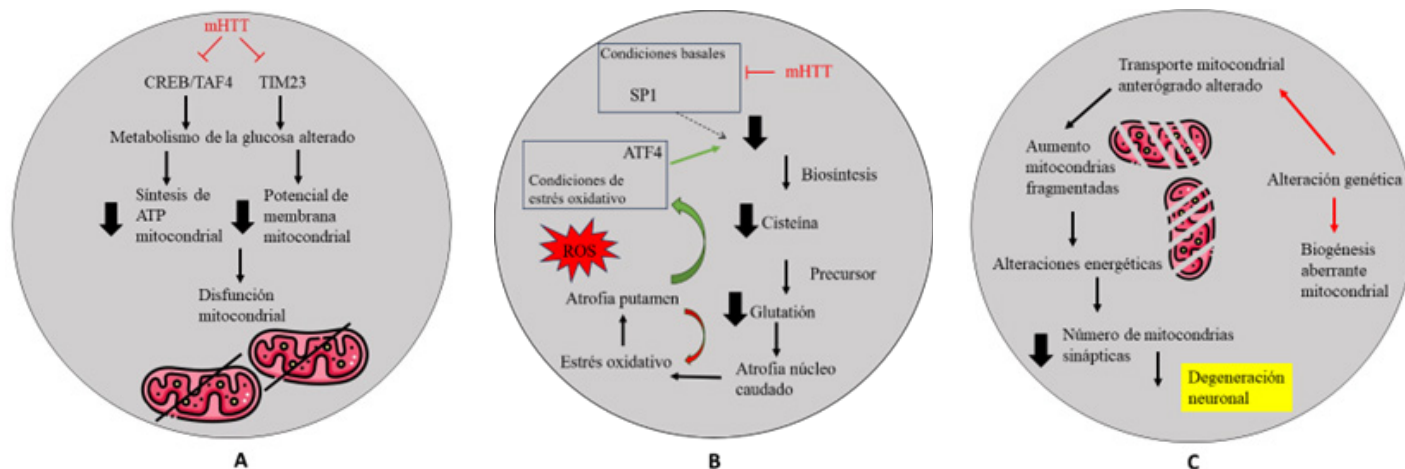


Figura 1. Alteraciones mitocondriales asociadas a la EH. A. La mHTT inhibe el complejo CREB/TAF4 y TIM 23 afectando el metabolismo de la glucosa, disminuyendo la síntesis de ATP mitocondrial y el potencial de membrana mitocondrial, generando disfunción mitocondrial. B. La mHTT disminuye la expresión de la SP1, lo que en consecuencia disminuye la expresión de CSE, llevando a disminución de glutatión y daño neuronal en el núcleo caudado y en el putamen. C. Afectación del transporte de mitocondrias en las células neuronales, hace que las mitocondrias fragmentadas se acumulen, ocasionando alteraciones energéticas y degeneración neuronal. ATF4: Factor de transcripción activador 4, CSE: cistationina gamma liasa, CREB: proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc, mHtt: Huntingtina mutante, SP1: proteína de especificidad 1, TAF4: factor 4 asociado a la proteína de unión a caja TATA de Homo Sapiens, TIM23: translocasa de membrana interna. Fuente: Autores a partir de Šonský *et al* (2026).²³

la edad de inicio de la EH.^{12,13} Se ha identificado que la expansión de trinucleótidos en el exón 1 del gen HTT afecta la región promotora del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual codifica para el BDNF, una proteína asociada con la plasticidad neuronal, la supervivencia celular, la angiogénesis y que participa en el procesamiento y la maduración proteica.^{14,15}

La acumulación de mHtt ha demostrado interferir negativamente con los procesos celulares asociados al BDNF, debido a la modificación de la vía de señalización de la MAP cinasa (MAPK), lo que produce la inhibición del transporte axonal rápido y de la actividad neuroprotectora del BDNF, provocando apoptosis neuronal, neurotoxicidad y alteraciones en el neurodesarrollo.¹⁵ Asimismo, se ha identificado la hiperactivación del gen HDAC4, el cual codifica para la proteína desacetilasa 4 de histonas (Hdac4); su aumento en la expresión genera un incremento de la mHtt por mecanismos epigenéticos, exacerbando el deterioro sináptico y favoreciendo la progresión de la EH. En condiciones normales, Hdac4 actúa a nivel del cuerpo estriado mejorando el desarrollo y la función sináptica.^{14,16}

En estudios post mortem se ha encontrado que el fragmento N-terminal de la mHtt interactúa con el complejo de la proteína de unión a elementos sensibles al AMPc (CREB), el factor 4 asociado a la proteína de unión a la caja TATA de Homo sapiens (TAF4) y la membrana interna mitocondrial a través de TIM23.

Esta interacción impide la regulación adecuada del metabolismo de la glucosa y la síntesis normal de ATP mitocondrial debido a una alteración del gradiente electroquímico de la membrana mitocondrial. Dicha alteración interfiere con la capacidad de amortiguar el exceso de Ca^{2+} citosólico, promoviendo la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP) a bajas concentraciones de Ca^{2+} , lo que provoca la liberación de citocromo C y disfunción mitocondrial.¹⁷ Se ha demostrado que el nivel de inhibición sobre estos elementos está directamente relacionado con un mayor número de repeticiones de glutamina en la mHtt.¹⁷ Adicionalmente, esta interacción conduce a una regulación a la baja de la cadena de transporte de electrones y de los genes implicados en la respuesta antioxidante (Figura 1A).¹⁷ En condiciones basales, la expresión de la cistationina gamma liasa (CSE) está regulada por la proteína de especificidad 1 (SP1). En la EH, la SP1 es secuestrada por la mHtt, lo que genera una disminución drástica en la expresión de la CSE. En condiciones de estrés, la CSE es regulada por el factor de transcripción activador 4 (ATF4), el cual se ha observado disminuido en células con EH.

Como consecuencia, se reduce la expresión de la CSE, proteína encargada de la biosíntesis de cisteína, precursora del glutatión, lo que ocasiona una disminución en la síntesis de este antioxidante. En este contexto, la reducción del glutatión favorece la atrofia del núcleo caudado y el incremento del estrés oxidativo, comprometiéndolo el putamen y promoviendo el desbalance redox. Por otro

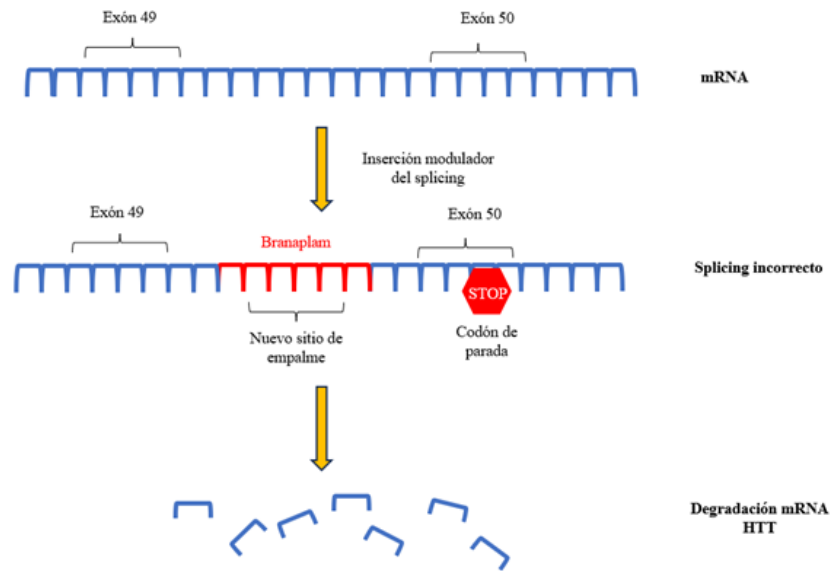


Figura 2. Mecanismo de acción del Branaplam. Favorece el empalme incorrecto de los exones 49 y 50. Fuente: Autores.

lado, cuando existen alteraciones en las moléculas asociadas a la cadena de fosforilación oxidativa, se ha demostrado mediante resonancia magnética un aumento de la expresión de lactato a nivel del estriado y la corteza, lo que conlleva a una disminución en la producción de ATP en estas regiones (Figura 1B).^{18,19}

En relación con la alteración del tráfico mitocondrial, se ha observado que esta conduce a la acumulación de mitocondrias fragmentadas, disminuyendo la cantidad de ATP disponible en las células, lo que provoca la pérdida de conexiones sinápticas y la degeneración neuronal. Este proceso se ha vinculado con una alteración genética de la proteína similar a la dinamia-1 (DPL1), la cual, al interactuar con la mHtt, sobreestimula su actividad enzimática, perdiéndose la capacidad bidireccional del transporte mitocondrial dependiente de la longitud de la poliglutamina. En consecuencia, el transporte mitocondrial anterógrado, que consiste en el desplazamiento de organelas desde el centro celular hacia la periferia, se ve alterado (Figura 1C).^{17,20}

De igual forma, se observa una disminución en el número de mitocondrias debido a una biogénesis mitocondrial aberrante, ya que la interacción de la mHtt con genes reguladores de este proceso, como el receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPAR γ) y su coactivador 1- α (PGC1 α), se encuentra afectada.^{14,21} A partir de la acumulación de factores nocivos para la actividad mitocondrial, se produce la activación de la vía de apoptosis dependiente de caspasas, con la liberación del factor inductor de apoptosis (SMAC/DIABLO), lo que fragmenta el ADN y conduce a la destrucción celular inminente (Figura 1C).¹⁷

La acumulación de la mHtt y los errores en su eliminación se deben a la saturación de los sistemas de ubiquitina-proteosoma y autofagia lisosomal, los cuales desempeñan un papel importante en el equilibrio de la autofagia mitocondrial.²² Esta acumulación favorece la capacidad de la mHtt para formar agregados insolubles que impiden la eliminación selectiva de mitocondrias aberrantes, proceso que se ha asociado con el tiempo de inicio de la EH y con otros trastornos neurodegenerativos, como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.²³

Moduladores de la expresión génica

Se han identificado diversas terapias para la EH, entre las que se destacan los moduladores del splicing, los ARN de interferencia y los oligonucleótidos antisentido. Es importante tener en cuenta que las terapias moleculares emplean vectores que favorecen el tratamiento y la prevención de la enfermedad, y pueden clasificarse en dos tipos: alelo selectivos y no selectivos. Las primeras son específicas para dirigirse a la mHtt, mientras que las segundas afectan tanto a la proteína mutada como a la silvestre.²⁴

En las terapias selectivas se aplica la medicina personalizada, ya que se consideran los SNP, por lo cual no pueden extrapolarse a la población general. Una complicación relevante es que las terapias dirigidas a la secuencia CAG del gen HTT no solo afectan a este gen, sino que también pueden interactuar con otras regiones del genoma que contienen estos tripletes; por ello, se desconoce cuál podría ser el efecto molecular asociado a esta interacción.²⁴

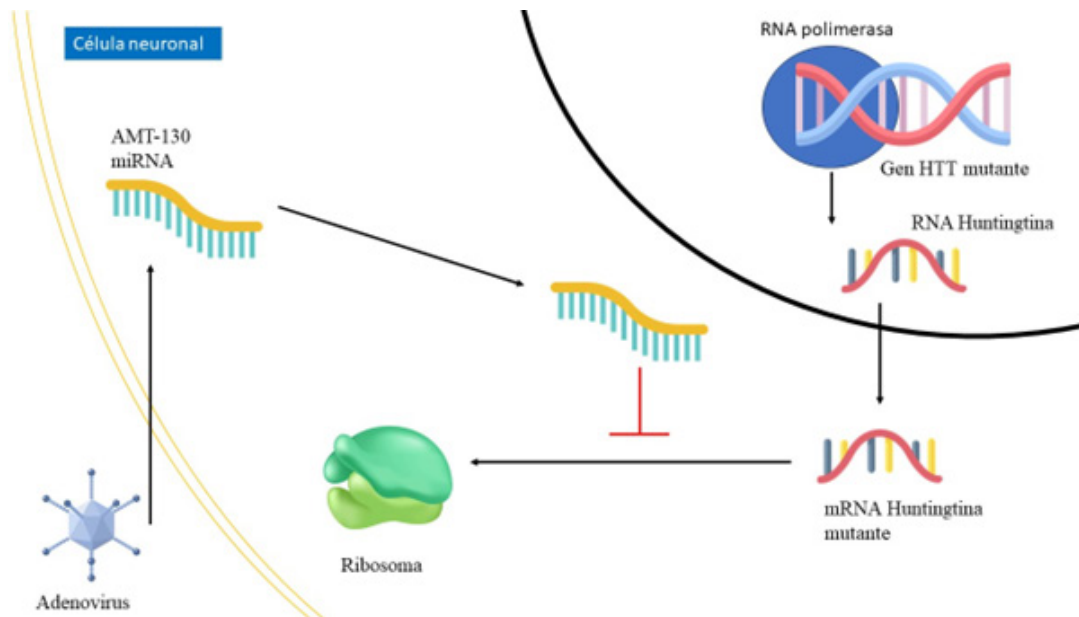


Figura 3. Mecanismo de acción micro RNA (miRNA) AMT-130. La Huntingtina mutante se transcribe y luego su mRNA se traduce con el ribosoma a la proteína mutante final. El AMT-130, es un miRNA, el cual es introducido por medio de Adenovirus como vehículo hasta la neurona. Este miRNA se une por medio de complementariedad al mRNA blanco para inhibir el proceso de traducción. HTT: huntingtina. Fuente: Autores.

Moduladores del splicing

El splicing canónico es un proceso que ocurre en el pre-mRNA, en el que se eliminan los intrones y se unen los exones adyacentes. El splicing alternativo es una variante fisiológica de este proceso que consiste en la inclusión o exclusión selectiva de exones, lo que genera isoformas a partir de un mismo pre-mRNA y, por consiguiente, una mayor variabilidad genética.²⁵ En la EH se ha identificado una desregulación del splicing, atribuida a la pérdida en la producción de algunas proteínas relacionadas con su maduración. Como resultado, los procesos fisiológicos de diferenciación celular y organogénesis pueden verse afectados de manera negativa y específica según el tejido.²⁶

Por esta razón, una de las terapias emergentes en la EH corresponde a los moduladores del splicing, como el Branaplam (LMI070, NCT05111249), el cual, en un estudio in vitro de fase II, demostró ser el primer fármaco identificado capaz de disminuir la expresión de la mHtt. (Figura 2). Este efecto se debe a su inserción entre el exón 49 y el exón 50, lo que genera un sitio de empalme que altera el marco de lectura o induce un codón de parada en el ARN y, en consecuencia, disminuye las concentraciones de los transcritos de mHtt en un 38,8 % en neuronas corticales derivadas de células madre pluripotenciales, así como una reducción del 21,8 % de la mHtt en células de pacientes con EH. La dosis utilizada no mostró toxicidad celular ni alteraciones en la proliferación celular.²⁷

RNA de interferencia

Los ARN de interferencia son moléculas encargadas de la inhibición directa del mRNA mediante la unión específica de bases complementarias. Dentro de los ARN de interferencia se incluyen los siRNA y los miRNA, los cuales promueven la degradación del ARN maduro de la mHtt, lo que conlleva a una disminución del producto proteico.²⁴ Además, esta terapia presenta una ventaja importante en comparación con el uso de fármacos dirigidos a la mHtt, ya que esta es una proteína compleja con múltiples interacciones proteicas, lo que la convierte en un blanco terapéutico difícil.²⁸ Por lo anterior, los ARN de interferencia han demostrado disminuir la cantidad de mHtt en el líquido cefalorraquídeo cuando se administran por vía intratecal. Esto representa una de las principales barreras en el desarrollo de nuevas terapias, dado que se requiere diseñar una vía de administración menos invasiva para estos compuestos.

Dentro de las estrategias basadas en ARN de interferencia se encuentra la terapia con adenovirus recombinante asociado (AAV), la cual ha sido utilizada en modelos no humanos y ha demostrado una disminución de los niveles de HTT y mHtt de aproximadamente 40% a 60%, sin presentar repercusiones en la sintomatología motora.^{29,30} Entre las terapias actualmente en estudios clínicos se encuentra el AMT-130 (NCT04120493), que consiste en un vector viral adenoasociado serotipo 5 dirigido contra la mHtt

(AAV5-miHTT) (Figura 3), el cual se administra por vía intratecal. En este estudio se evidenció que los pacientes presentaron reducciones en biomarcadores relevantes durante un periodo de seguimiento de un año. El ensayo incluyó a 26 pacientes con manifestaciones tempranas de EH, distribuidos en tres grupos según la dosis administrada: placebo, dosis baja y dosis alta. Se observó una mejoría a los 24 meses en el puntaje motor total y en la capacidad funcional total, especialmente en el grupo que recibió dosis bajas (6×10^{12} copias genómicas de AAV5-miHTT).³¹ Actualmente, existe otro ensayo clínico (VY-HTT01), el cual se encuentra en pausa, a la espera de mayor eficacia terapéutica para proceder con la aplicación del adenovirus en los individuos. Este miRNA se une al mRNA blanco mediante complementariedad de bases para inhibir el proceso de traducción. HTT: huntingtina.

Oligonucleótidos antisentido

Los oligonucleótidos antisentido (ASO) son moléculas sintéticas de ADN monocatenario, modificadas químicamente con el fin de conferirles mayor estabilidad y prolongar su vida media.³² Se administran por vía intratecal, ya que la mayoría de los ASO no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).³¹ Su función consiste en unirse al mRNA blanco y favorecer su degradación, lo que reduce los niveles de mHtt (Figura 4).²⁴ Este método se considera una forma de supresión génica, dado que utiliza el emparejamiento de bases para unirse al RNAm y catalizar los procesos de degradación.³² Estas moléculas tienen la capacidad de formar un heterodúplex ADN/ARN al unirse, lo que permite el reclutamiento de la ribonucleasa H (RNasa H), responsable de degradar el producto de la transcripción del mRNA mutado.³²

Los ASO presentan múltiples ventajas, entre ellas la capacidad de unirse tanto a mRNA como a pre-mRNA, una vida media prolongada y una amplia distribución en el sistema nervioso central (SNC), ya que pueden alcanzar la corteza, el cuerpo estriado, el cerebelo y el hipocampo.³³ Asimismo, son absorbidos libremente por neuronas, células gliales y células ependimarias.³² Actualmente, se ha desarrollado el Tominersen (RG6042), un ASO que llegó a fase III de ensayos clínicos, pero fue discontinuado. En este estudio se incluyeron dos grupos de pacientes que recibieron el medicamento cada 8 o 16 semanas, junto con un grupo placebo; sin embargo, aquellos que recibieron Tominersen cada 8 semanas presentaron resultados inferiores en la puntuación compuesta de la escala unificada de calificación de la enfermedad de Huntington (cUHDRS) y en la puntuación de capacidad funcional total (TFC).³⁴ No obstante, este enfoque presenta dos modalidades de silenciamiento génico. Por un lado, es posible silenciar específicamente el alelo mutante mediante una intervención dirigida a las repeticiones CAG del alelo afectado; por otro, puede realizarse un silenciamiento no específico que afecta ambos alelos y, por ende, toda la expresión del gen HTT. Esto ocurre debido a que

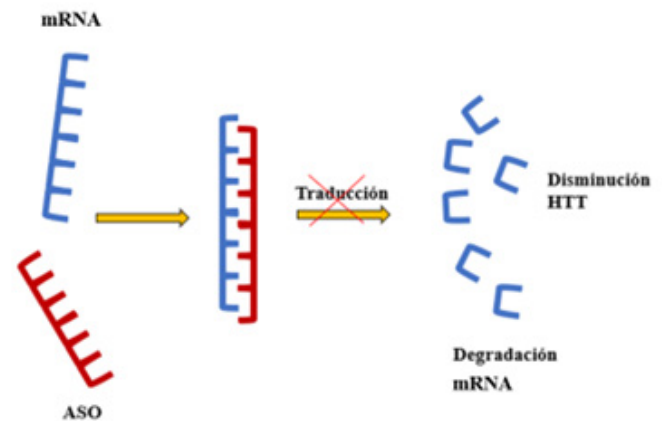


Figura 4. Mecanismo de acción de los oligonucleótidos antisentido (ASO). La función de los ASOs es unirse al mRNA y favorecer la degradación de este conllevando a una disminución de la mHtt por una regulación a la baja. Fuente: Autores.

ambos alelos contienen un número similar de repeticiones CAG, lo que dificulta la selectividad terapéutica.³³

Factores de transcripción dedos de zinc

Estas moléculas tienen como blanco directo el gen HTT y se postula que podrían revertir la fisiopatología previamente descrita mediante la inactivación de regiones específicas del ADN.²⁴ Los dedos de zinc (ZFNs) son factores de transcripción represores que se unen a sitios específicos del ADN mediante péptidos compuestos por múltiples dominios de dedos de zinc. Estas proteínas pueden presentar actividad nucleasa, actuando mediante la escisión del ADN, o bien unirse al ADN para impedir la transcripción génica (Figura 5).³⁵

En estudios en modelos animales, se ha observado que los ZFNs reducen los niveles de mHtt, disminuyen la agregación de la proteína mutada y mejoran el fenotipo conductual de la EH en modelos murinos. Sin embargo, presentan una limitación significativa, especialmente en su vía de administración, ya que requieren un vector viral para su entrega intracraneal, lo que podría inducir una respuesta inflamatoria y autoinmune.³⁶

Se realizó un estudio en células humanas (fibroblastos) que resalta la capacidad de los ZFN para suprimir de forma selectiva el alelo mutado del gen HTT (>99 %), con un impacto mínimo sobre el alelo normal, cuya expresión se conservó en un 86%. Se llevó a cabo una supresión selectiva de los alelos endógenos de HTT en fibroblastos de pacientes con genotipos CAG 15/67 y CAG 18/45. Se seleccionaron tres tipos de ZFN: ZFP-TF A, B y C. Los ZFN A y B lograron una regulación selectiva a la baja del mRNA y de la proteína en el alelo CAG 15/67, mientras que el ZFN tipo C reprimió de manera marcada la expresión en ambos alelos. Además,

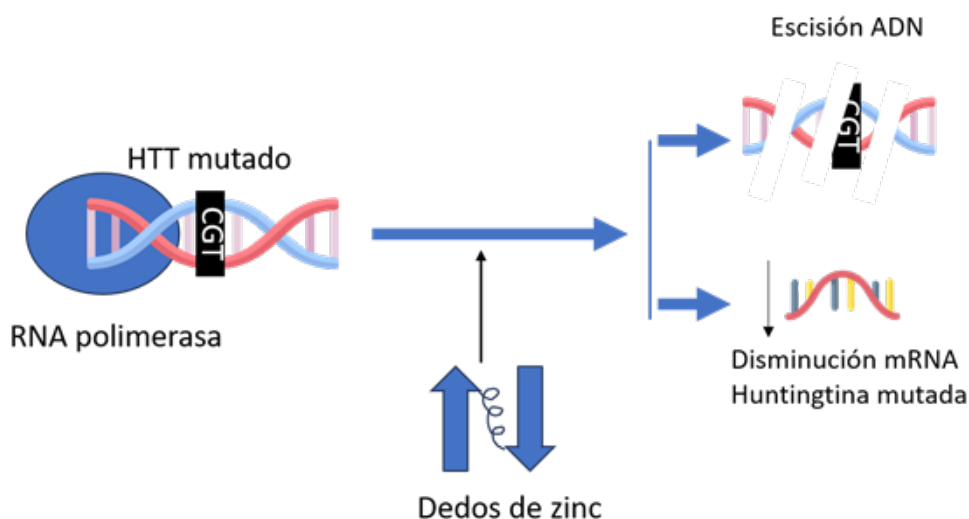


Figura 5. Mecanismo de acción de los factores de transcripción dedos de Zinc (ZFNs). Los ZFNs disminuyen la producción de MHTT al unirse directamente al HTT mutado y disminuir su producción por medio de la escisión de dicho ADN o disminuyendo la transcripción del mRNA. Fuente: Autores.

los resultados mostraron una relación inversamente proporcional entre la concentración de los ZFN y su respuesta inhibitoria.³⁷

Terapias modificadoras del ambiente intracelular y extracelular

Terapia redox:

Considerando que en la EH se presenta un aumento de la señalización redox asociado a una interrupción de los mecanismos de defensa antioxidantes, la disminución de antioxidantes como consecuencia de la alta tasa metabólica conduce a que el ADN sea más susceptible al daño, ya sea por especies reactivas de oxígeno (ROS), nitrógeno (RNS) o azufre (RSS). Esto favorece la oxidación de proteínas y la peroxidación lipídica, lo que a su vez incrementa las expansiones de repeticiones CAG, aumentando la inestabilidad tanto en la línea germinal como en las células somáticas.^{18,19}

Adicionalmente, los ROS y los RNS se asocian con la homeostasis de algunos iones metálicos, como hierro, cobre, zinc y magnesio. El desbalance de estos iones se vincula con procesos destructivos para las células neuronales y gliales. Por ejemplo, el desequilibrio del hierro se ha relacionado con un aumento de los agregados de mHtt.^{18,19,38} En consecuencia, se han explorado terapias dirigidas a reducir los efectos asociados a estos mecanismos. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado un efecto clínico beneficioso concluyente, dado que un solo tipo de antioxidante neutraliza únicamente un radical específico y no todas las especies oxidativas. Además, aún no se ha dilucidado con claridad si el estrés oxidativo es la causa primaria de la enfermedad. No obstante, se ha asociado con la exacerbación de la neurodegeneración, por lo

que se considera que la reducción de radicales libres podría tener un efecto beneficioso.¹⁸

En estudios realizados en pacientes humanos con Sativex (NCT01502046), un extracto botánico que contiene una combinación de delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol, se evidenció una reducción de la inflamación y del estrés oxidativo; sin embargo, se observó una baja mejoría en las características clínicas o en los biomarcadores de la EH.³⁹ En estudios con modelos murinos, se han empleado coenzima Q10 mitocondrial (NCT00608881), cistamina (NCT02101957) y ácido etil-eicosapentaenoico (NCT00146211), los cuales se encuentran en fases II y III. Estos estudios demostraron buena seguridad y tolerancia, pero no evidenciaron mejoras en las pruebas de capacidad funcional ni en las escalas de independencia funcional de los pacientes.^{40,41}

A pesar de la ausencia de beneficios clínicos claros en estudios previos, algunos ensayos han mostrado resultados prometedores. Un ejemplo es el estudio realizado en 1995 con vitamina E en combinación con alfa-tocoferol, en el que participaron 81 pacientes, de los cuales siete fueron excluidos sin afectar de manera significativa los resultados. Los hallazgos evidenciaron que los pacientes que recibieron la terapia activa y obtuvieron 45 puntos o menos en la evaluación neurológica mostraron una mejoría significativa en el rendimiento motor en comparación con el grupo placebo. El seguimiento se realizó durante un año.⁴²

Terapia dirigida por anticuerpos neutralizantes contra C1q:

El sistema del complemento forma parte de la respuesta inmune innata y se encarga del reconocimiento y la eliminación de pató-

genos, así como de restos celulares o tisulares. Además, influye en el metabolismo celular y es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis.⁴³ Este sistema cuenta con tres vías: la vía de la lectina, la vía clásica y las vías alternas, cada una activada por moléculas específicas. La vía clásica, alterada en la EH, está regulada por la molécula C1q.

Se ha descrito una interacción entre C1q y las sinapsis neuronales, donde una activación aberrante de esta subunidad incrementa la poda sináptica mediada por células gliales, conduciendo a la pérdida de la función sináptica. Este fenómeno se ha documentado en enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Guillain-Barré y la anemia autoinmune, así como en enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la EH.^{43,44} En la EH, estudios de inmunohistoquímica han demostrado la presencia de C1q unido a neuronas, astrocitos y vainas de mielina en núcleos de la base relevantes, como el núcleo caudado y el estriado.⁴⁵

Por lo tanto, se desarrolló una terapia denominada ANX005, un anticuerpo humanizado IgG4 anti-C1q capaz de unirse a esta subunidad e inhibir su interacción con múltiples sustratos, previniendo la activación de la vía clásica del complemento sin afectar las vías alternativa y de la lectina. Estudios en tejidos de ratas y primates no humanos han demostrado su efectividad y seguridad. Actualmente se dispone de resultados de un estudio abierto en fase II (NCT04514367), en el cual se observó una reducción de C1q en el líquido cefalorraquídeo y de YKL-40, un marcador de neuroinflamación,⁴⁶ manteniendo el estatus clínico de los pacientes por encima del grupo no tratado. Uno de los hallazgos más relevantes fue su mayor eficacia en pacientes con alta actividad del sistema del complemento, reflejada por una elevada proporción C4/C4a. Estos resultados se evidenciaron mediante la escala unificada de valoración de la enfermedad de Huntington, aplicada tras seis meses de tratamiento.⁴⁷

Los neurofilamentos de cadena liviana, biomarcadores de daño celular, se midieron en líquido cefalorraquídeo y sangre, manteniéndose estables durante todo el estudio. Los efectos adversos incluyeron reacciones relacionadas con la infusión y manifestaciones que imitaban procesos autoinmunes, con resultados positivos en anticuerpos antinucleares (ANAs), todos reversibles tras la suspensión del tratamiento.⁴⁷

Agonistas del receptor sigma e inductores de células pluripotenciales El receptor sigma actúa como agonista y promueve la muerte celular en células afectadas, así como la proliferación de células madre pluripotenciales (CMP) para restablecer la homeostasis de la plasticidad sináptica y la señalización del calcio en modelos murinos. Además, se ha demostrado que mejora la coordinación motora y reduce alteraciones en la expresión génica.²⁴ Esta estrategia propone que las CMP puedan diferenciarse en cual-

quiera de las tres capas germinales, con capacidad de división ilimitada y sin transformaciones anómalas. En la EH, esta técnica busca sustituir las células afectadas por células sin elongación de CAG en el gen HTT y realizar una corrección genética para generar células con un número normal de repeticiones.¹² Se han llevado a cabo ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo utilizando pridopidina en tres estudios: HART (NCT00724048, NCT01306929), MermaiHD (NCT00665223) y PRIDE-HD (NCT02006472, NCT02494778). Los dos primeros demostraron una disminución del efecto motor, mientras que el último, aunque no evidenció beneficios motores, mostró una mejoría en la escala de funcionalidad a la semana 52. Asimismo, los pacientes en etapas tempranas obtuvieron mayores beneficios que aquellos en fases avanzadas. Estos hallazgos permitieron avanzar a la fase III con el estudio PROOF-HD (NCT04556656), cuyo punto de corte es la escala de funcionalidad en EH.²⁴

Terapia de reemplazo celular:

Esta terapia busca restaurar la estructura y función de los circuitos neuronales mediante la sustitución de neuronas perdidas por otras células capaces de restablecer la función y la arquitectura tisular, utilizando injertos fetales de células estriatales, entre otras estrategias.²⁴ Actualmente se evalúa cuál de las siguientes terapias ofrece mejores resultados: injertos de tejido fetal, células madre pluripotentes, células madre neurales y reprogramación de células somáticas. Los injertos de tejido fetal se encuentran en fase preclínica en modelos de roedores y primates no humanos, mostrando una adecuada integración neuroanatómica y posibles mejoras en el movimiento motor fino; sin embargo, aunque se observan mejoras motoras, no evitan la progresión de la enfermedad ni mejoran la supervivencia de los pacientes con EH.⁴⁸

Las células madre pluripotentes presentan la dificultad de no diferenciar adecuadamente entre neuronas espinosas medianas (MSN) sanas y afectadas, lo que, al igual que los injertos fetales, incrementa el riesgo de formación tumoral, como teratomas en el SNC.⁴⁸ Por ello, las estrategias actuales buscan que estas células reconozcan únicamente las neuronas afectadas y disminuyan el riesgo tumoral. En modelos murinos, las terapias de reemplazo celular han demostrado restaurar la conectividad y la función sináptica, aunque aún se requiere mayor evidencia para confirmar su seguridad y eficacia en humanos. Asimismo, estudios con progenitores gliales en ratones han mostrado mejoras en la señalización de astrocitos y oligodendrocitos.²⁴

Edición génica con CRISPR-Cas:

El sistema CRISPR-Cas forma parte del sistema inmune bacteriano, donde se almacena información genética de invasores, confiriendo memoria inmunológica. Actualmente, se ha destacado por su capacidad de realizar ediciones genómicas precisas mediante el corte específico de secuencias de ADN. Este proceso requiere

un ARN guía de secuencia única (sgRNA) que se une a un motivo adyacente denominado protoespaciador asociado (PAM).⁴⁹ Es posible inactivar la mHtt en pacientes con SNP que afecten los PAM, siendo la secuencia más utilizada 5'-NGG-3'. Sin embargo, se ha demostrado que las rupturas de doble cadena (DSB) inducidas por CRISPR pueden provocar muerte celular mediada por p53.⁵⁰ Las DSB pueden repararse mediante recombinación homóloga directa (HDR) o unión no homóloga de extremos (NHEJ). La primera presenta baja eficiencia, especialmente en células postmitóticas, mientras que la segunda puede generar alteraciones como frameshift o codones de parada. Por ello, hasta el momento, esta tecnología se ha utilizado únicamente en modelos animales para el tratamiento de la EH.⁴⁹

Terapias para la reparación del ADN:

Las expansiones de CAG son inestables y aumentan con el tiempo, especialmente en células gliales, con mayor incremento en regiones estriatales y corticales. Estudios de asociación del genoma han demostrado que estas expansiones son determinantes en la progresión de la enfermedad y que la longitud de la expansión de CAG se relaciona más estrechamente con la edad de inicio de la EH que la cantidad de mHtt.^{24,51}

Se han estudiado múltiples genes involucrados en la reparación del ADN que podrían proteger contra el desarrollo de la EH al corregir eficazmente los desajustes en regiones de expansión patológica de CAG. Entre estos genes se incluyen FAN1, MLH1, MSH3, PMS1, PMS2 y LIG1. En contraste, genes como MSH3, MSH6 y PMS2 presentan una reparación ineficiente, favoreciendo la expansión de los tripletes CAG (24). De todos ellos, FAN1 ha sido el más ampliamente estudiado y se ha asociado con una reducción de la expansión de CAG, contribuyendo al retraso del inicio de la EH. FAN1 codifica una nucleasa involucrada en la reparación de enlaces cruzados interhebra, aunque no participa en la reparación de rupturas de doble cadena.⁵²

CONCLUSIÓN

La EH altera múltiples sistemas a nivel genético, molecular, celular y metabólico, siendo su origen una mutación dinámica caracterizada por la expansión de trinucleótidos CAG. En la actualidad, las terapias dirigidas a modificar el curso de la EH se enfocan en retrasar la aparición de la sintomatología mediante la modulación de la expresión génica del HTT, el entorno intra- y extracelular, la edición de la secuencia génica o la implementación de terapias de reemplazo celular. Además, si bien la terapéutica molecular para la EH aún no ha alcanzado etapas avanzadas de desarrollo clínico, ofrece un panorama prometedor en cuanto a la posible modificación del curso de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical features of huntington's disease. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2018. p. 1-28. DOI: 10.1007/978-3-319-71779-1_1
2. Arturo Cassiani-Miranda C, Pérez-Aníbal E, Camila Vargas-Hernández M, Darío Castro-Reyes E, Fernanda Osorio A, Fernanda Osorio Lesión cerebral A. Lesión cerebral posterior a paro cardiorrespiratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2013; 29.
3. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2022; 37(12):2327-2335. DOI: 10.1002/mds.29228
4. Bruzelius E, Scarpa J, Zhao Y, Basu S, Faghmous JH, Baum A. Huntington's disease in the United States: Variation by demographic and socioeconomic factors. *Movement Disorders*. 2019; 34(6):858-65. DOI: 10.1002/mds.27653
5. Sistema de vigilancia en salud pública (SIVIGILA). Enfermedades Huérfanas-Raras Colombia, 2022 (periodo epidemiológico VI [Internet]. 2022. Available from: www.ins.gov.co
6. Comportamiento en la notificación epidemiológico ¿CÓMO SE COMPORTA EL EVENTO? Boletín epidemiológico VII, Santiago de Cali, 2016-2023.
7. Bean L, Bayrak-Toydemir P. American college of medical genetics and genomics standards and guidelines for clinical genetics laboratories, 2014 edition: Technical standards and guidelines for huntington disease. *Genet Med*. 2014; 16(12):e2. DOI: 10.1038/gim.2014.146
8. Nopoulos PC. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016; 18. DOI: 10.31887/DCNS.2016.18.1/pnopoulos
9. Gusella F. A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes. *Cell*. 1993; 72(6):971-83. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90585-e
10. Donaldson J, Powell S, Rickards N, Holmans P, Jones L. What is the Pathogenic CAG Expansion Length in Huntington's Disease. Vol. 10, *Journal of Huntington's Disease*. IOS Press BV; 2021. p. 175-202. DOI: 10.3233/JHD-200445
11. Pandey M, Rajamma U. Huntington's disease: the coming of age. *J Genet*. 2018; 97(3):649-664.
12. Eileeng M, Camila H, Ledys M, Karin M, María M, Natalia DV, et al. Current knowledge and future directions in Huntington's disease. *Archivos de Neurociencias*. 2022; 27(4):31-43. DOI: 10.31157/an.v27i4.346n
13. Lee JH, Lee JM, Ramos EM, Gillis T, Mysore JS, Kishikawa S, et al. TAA repeat variation in the GRIK2 gene does not influence age at onset in Huntington's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 424(3):404-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.120
14. Lenoir S, Lahaye RA, Vitet H, Scaramuzzino C, Virlogeux A, Capellano L, et al. Pridopidine rescues BDNF/TrkB trafficking dynamics and synapse homeostasis in a Huntington disease brain-on-a-chip model. *Neurobiol Dis*. 2022; 173. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105857
15. Zhou Z et al. Functional analysis of brain derived neurotrophic

- factor (BDNF) in Huntington's disease. *Aging*. 2021; 6103-14. DOI: 10.18632/aging.202603
16. Federspiel JD, Greco TM, Lum KK, Cristea IM, Laboratory LT. Hdac4 interactions in Huntington's Disease viewed through the prism of multiomics. 2019; 22. DOI: 10.1074/mcp.RA118.001253
 17. Jurcau A, Jurcau CM. Mitochondria in Huntington's disease: Implications in pathogenesis and mitochondrial-targeted therapeutic strategies. Vol. 18, *Neural Regeneration Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2023. p. 1472-7. DOI: 10.4103/1673-5374.360289
 18. Paul BD, Snyder SH. Impaired redox signaling in Huntington's disease: Therapeutic implications. Vol. 12, *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2019. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00068
 19. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladăncenco O, Roza E, *et al.* An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(11):5938. DOI: 10.3390/ijms23115938
 20. Li C, Wang D, Wu W, Yang W, Ali Shah SZ, Zhao Y, *et al.* DLP1-dependent mitochondrial fragmentation and redistribution mediate prion-associated mitochondrial dysfunction and neuronal death. *Aging Cell*. 2018; 17(1). DOI: 10.1111/accel.12693
 21. Calvo-Serrano S, Gutiérrez-Tejedor D, Peracho-Benito L, Ramos-Hernández L, Serrano C, Tejedor G, *et al.* Búsqueda de agonistas de PPAR γ para el tratamiento de la enfermedad de Huntington [Internet]. 2018. Available from: <http://hdl.handle.net/10017/15181>
 22. Croce KR, Yamamoto A. A role for autophagy in Huntington's disease. Vol. 122, *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2019. p. 16-22. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.010
 23. Šonský I, Vodička P, Vodičková Kepková K, Hansíková H. Mitophagy in Huntington's disease. Vol. 149, *Neurochemistry International*. Elsevier Ltd; 2021. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105147
 24. Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, Scahill RI, Wild EJ, Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, *et al.* Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *Lancet Neurol*. 2022; 21(7):645-658. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00121-1
 25. Petasny M, Bentata M, Pawellek A, Baker M, Kay G, Salton M. Splicing to Keep Cycling: The Importance of Pre-mRNA Splicing during the Cell Cycle. *Trends Genet*. 2021; 37(3):266-278. DOI: 10.1016/j.tig.2020.08.013
 26. Tano V, Utami KH, Yusof NABM, Bégin J, Tan WWL, Pouladi MA, *et al.* Widespread dysregulation of mRNA splicing implicates RNA processing in the development and progression of Huntington's disease. *EBioMedicine*. 2023; 94. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104720
 27. Krach F, Stemick J, Boerstler T, Weiss A, Lingos I, Reischl S, *et al.* An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons. *Nat Commun*. 2022; 13(1). DOI: 10.1038/s41467-022-34419-x
 28. Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: The next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(1):9-21. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.148
 29. Drouet V, Perrin V, Hassig R, Dufour N, Auregan G, Alves S, *et al.* Sustained effects of nonallele-specific huntingtin silencing. *Ann Neurol*. 2009; 65(3):276-85. DOI: 10.1002/ana.21569
 30. Evers MM, Miniarikova J, Juhas S, Vallès A, Bohuslavova B, Juhasova J, *et al.* AAV5-miHTT Gene Therapy Demonstrates Broad Distribution and Strong Human Mutant Huntingtin Lowering in a Huntington's Disease Minipig Model. *Molecular Therapy*. 2018; 26(9):2163-77. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.06.017
 31. Rodrigues FB, Wild EJ. Huntington's Disease Clinical Trials Corner: April 2020. Vol. 9, *Journal of Huntington's Disease*. IOS Press; 2020. p. 185-97. DOI: 10.3233/JHD-200002
 32. Rook ME, Southwell AL. Antisense Oligonucleotide Therapy: From Design to the Huntington Disease Clinic. *BioDrugs*. 2022; 36(2):105-19. DOI: 10.1007/s40259-022-00519-9
 33. Imbert M, Blandel F, Leumann C, Garcia L, Goyenville A. Lowering Mutant Huntingtin Using Tricyclo-DNA Antisense Oligonucleotides As a Therapeutic Approach for Huntington's Disease. *Nucleic Acid Ther*. 2019; 29(5):256-65. DOI: 10.1089/nat.2018.0775
 34. Rook ME, Southwell AL. Antisense Oligonucleotide Therapy: From Design to the Huntington Disease Clinic. *BioDrugs*. 2022; 36(2):105-19. DOI: 10.1007/s40259-022-00519-9
 35. Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin Lowering Strategies for Disease Modification in Huntington's Disease. *Neuron*. 2019; 101(5):801-819. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.039
 36. Dash D, Mestre TA. Therapeutic Update on Huntington's Disease: Symptomatic Treatments and Emerging Disease-Modifying Therapies. Vol. 17, *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1645-59. DOI: 10.1007/s13311-020-00891-w
 37. Zeitler B, Froelich S, Marlen K, Shivak DA, Yu Q, Li D, *et al.* Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat Med*. 2019; 25(7):1131-42. DOI: 10.1038/s41591-019-0478-3
 38. Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, *et al.* Essential metals in health and disease. Vol. 367, *Chemico-Biological Interactions*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110173
 39. Fão L, Rego AC. Mitochondrial and Redox-Based Therapeutic Strategies in Huntington's Disease. Vol. 34, *Antioxidants and Redox Signaling*. Mary Ann Liebert Inc.; 2021. p. 650-73. DOI: 10.1089/ars.2019.8004
 40. López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MAA, *et al.* A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *J Neurol*. 2016; 263(7):1390-400. DOI: 10.1007/s00415-016-8145-9
 41. The Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease [Internet]. 2001 Aug. Available from: www.neurology.org. DOI:

- 10.1212/WNL.57.3.397
42. Peysers CE, Folstein M, Chase GA, et al. Trial of d-alpha-tocopherol in Huntington's disease. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(12):1771-1775. doi:10.1176/AJP.152.12.1771
 43. Lansita JA, Mease KM, Qiu H, Yednock T, Sankaranarayanan S, Kramer S. Nonclinical Development of ANX005: A Humanized Anti-C1q Antibody for Treatment of Autoimmune and Neurodegenerative Diseases. *Int J Toxicol.* 2017; 36(6):449-62. DOI: 10.1177/1091581817740873
 44. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, et al. The complement system and human autoimmune diseases. Vol. 137, *Journal of Autoimmunity.* Academic Press; 2023. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979
 45. Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic inhibition of the complement system in diseases of the central nervous system. *Front Immunol.* 2019; 10:362. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00362
 46. Llorens F, Thüne K, Tahir W, Kanata E, Diaz-Lucena D, Xanthopoulos K, et al. YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Mol Neurodegener.* 2017; 12(1). DOI: 10.1186/s13024-017-0226-4
 47. Rajeev Kumar MDOCMMAMPE al. A Phase 2 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous ANX005 in Patients With, or at Risk for, Manifest Huntington's Disease (HD). *Neurology.* 2023; 93(1). DOI: 10.1212/WNL.0000000000203217
 48. Crusio WE, Radeke HH. Stem Cell-based Therapy for Neurodegenerative Diseases [Internet]. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>. DOI: 10.1007/978-981-15-4370-8_1
 49. Babačić H, Mehta A, Merkel O, Schoser B. CRISPR-cas gene editing as plausible treatment of neuromuscular and nucleotide-repeat-expansion diseases: A systematic review. *PLoS One.* 2019; 14(2):e0212198. DOI: 10.1371/journal.pone.021219
 50. Seo JH, Shin JH, Lee J, Kim D, Hwang HY, Nam BG, et al. DNA double-strand break-free CRISPR interference delays Huntington's disease progression in mice. *Commun Biol.* 2023 Dec 1;6(1). DOI: 10.1038/s42003-023-04829-8
 51. Maiuri T, Suart CE, Hung CLK, Graham KJ, Barba Bazan CA, Truant R. DNA Damage Repair in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics.* 2019; 16(4):948-956. DOI: 10.1007/s13311-019-00768-7
 52. Lee JM, Wheeler VC, Chao MJ, Vonsattel JPG, Pinto RM, Lucente D, et al. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell.* 2015; 162(3):516-26. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.003