



ISSN: 2595-1661

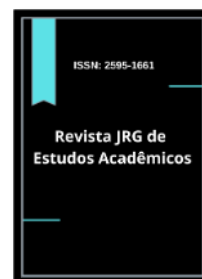
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Análise dos procedimentos e eficácia da terapia gênica AMT-130 para tratamento da doença de huntington: uma revisão sistemática

Analysis of the procedures and efficacy of AMT-130 gene therapy for the treatment of huntington's disease: a systematic review

DOI: 10.55892/jrg.v8i19.2640

ARK: 57118/JRG.v8i19.2640

Recebido: 29/10/2025 | Aceito: 04/11/2025 | Publicado on-line: 06/11/2025

Maria Eduarda Viana Lima¹

<https://orcid.org/0009-0001-4604-256X>

<http://lattes.cnpq.br/3058675865819173>

Centro Universitário CESMAC, AL, Brasil

E-mail: eduarda250204@outlook.com

Brendha Maria Viana de Siqueira²

<https://orcid.org/0009-0006-7245-293X>

<http://lattes.cnpq.br/7605267005178563>

Centro Universitário CESMAC, AL, Brasil

E-mail: brendha.mvsiqueira02@gmail.com

Leandro Maia Leão³

<https://orcid.org/0000-0002-8393-687X>

<http://lattes.cnpq.br/4285524447816279>

Centro Universitário CESMAC, AL, Brasil

E-mail: leandro-maia-@hotmail.com

Luciana da Silva Viana⁴

<https://orcid.org/0000-0002-2957-138X>

<http://lattes.cnpq.br/2301283189029196>

Centro Universitário CESMAC, AL, Brasil

E-mail: luciana.viana@cesmac.edu.br

João Paulo de Castro Marcondes⁵

<https://orcid.org/0000-0002-5116-2494>

<http://lattes.cnpq.br/2418929062718014>

Centro Universitário CESMAC, AL, Brasil

E-mail: joao.marcondes@cesmac.edu.br



¹Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário CESMAC.

²Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário CESMAC.

³Graduado em Enfermagem pelo Centro Universitário CESMAC; Pós-graduando (Lato Sensu) em Hemoterapia e Terapia Celular pela Faculdade Iguaçu.

⁴Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alagoas; Mestra em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas; Doutora em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas.

⁵Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; Mestre em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; Doutor em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Resumo

A Doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa fatal sem terapias que modifiquem seu curso, sendo o tratamento atual limitado ao manejo sintomático. A terapia gênica AMT-130 surge como uma abordagem promissora, utilizando um vetor de vírus adeno-associado (AAV5) para entregar um microRNA (miRNA) que visa o RNA mensageiro da huntingtina (HTT), buscando a supressão duradoura da proteína mutante (mHTT) após uma única administração neurocirúrgica. Objetivou-se analisar e sintetizar as evidências sobre os procedimentos, eficácia, segurança e desafios associados à terapia AMT-130 para o tratamento da DH. Realizou-se uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, Web of Science e em registros de ensaios clínicos nas plataformas ClinicalTrials.gov e EU Clinical Trials Register, seguindo as diretrizes PRISMA e SWiM para a síntese narrativa dos dados. A análise foi estruturada em eixos temáticos derivados da Análise de Conteúdo de Bardin. Estudos pré-clínicos em múltiplos modelos animais demonstraram ampla biodistribuição do vetor e redução significativa da mHTT, com consequente melhora funcional e de sobrevida. Dados clínicos preliminares de ensaios de Fase I/II, embora com amostra reduzida, mostraram uma redução no biomarcador de neurodegeneração neurofilamento de cadeia leve (NfL) e um abrandamento na progressão da doença em comparação com coortes de história natural. O perfil de segurança é considerado gerenciável, com a ocorrência de neuroinflamação dose-dependente sendo o principal evento adverso grave, mitigado com o uso de imunossupressão. Infere-se que a AMT-130 representa um avanço pioneiro, demonstrando benefício biológico e funcional. No entanto, desafios como a via de administração invasiva, a natureza irreversível da terapia e as incertezas sobre a supressão não seletiva da huntingtina selvagem exigem uma interpretação cautelosa dos resultados promissores.

Palavras-chave: Terapia Gênica; AMT-130; AAV5-miHTT; Doença de Huntington; Proteína Huntingtina.

Abstract

Huntington's disease (HD) is a fatal neurodegenerative disorder with no disease-modifying therapies, and current treatment is limited to symptomatic management. AMT-130 gene therapy emerges as a promising approach, using an adeno-associated virus (AAV5) vector to deliver a microRNA (miRNA) that targets huntingtin (HTT) messenger RNA, aiming for durable suppression of the mutant protein (mHTT) after a single neurosurgical administration. The objective was to analyze and synthesize the evidence on the procedures, efficacy, safety, and challenges associated with AMT-130 therapy for the treatment of HD. A systematic search was conducted in the PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science databases, and in clinical trial registries on the ClinicalTrials.gov and EU Clinical Trials Register platforms, following the PRISMA and SWiM guidelines for narrative data synthesis. The analysis was structured into thematic axes derived from Bardin's Content Analysis. Preclinical studies in multiple animal models demonstrated wide vector biodistribution and significant mHTT reduction, with consequent functional and survival improvement. Preliminary clinical data from Phase I/II trials, although from a small sample size, showed a reduction in the neurodegeneration biomarker neurofilament light chain (NfL) and a slowing of disease progression compared to natural history cohorts. The safety profile is considered manageable, with the occurrence of dose-dependent neuroinflammation being the main serious adverse event, mitigated by the use of immunosuppression. It

is inferred that AMT-130 represents a pioneering advancement, demonstrating biological and functional benefit. However, challenges such as the invasive route of administration, the irreversible nature of the therapy, and uncertainties regarding the non-selective suppression of wild-type huntingtin require a cautious interpretation of the promising results.

Keywords: Genetic Therapy; AMT-130; AAV5-miHTT; Huntington Disease; Huntingtin Protein.

1. Introdução

Esta revisão sistemática teve como objeto de estudo e análise a terapia gênica AMT-130, desde sua produção, perpassando a eficácia até os desafios e limitações para o tratamento da Doença de Huntington (DH). A justificativa desse estudo ocorreu pela necessidade de sintetizar e ampliar a evidência científica acerca essa abordagem terapêutica inovadora.

A DH é uma desordem neurodegenerativa progressiva, de herança autossômica dominante e invariavelmente fatal¹. A sua base genética reside em uma expansão instável da repetição do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) no éxon 1 do gene *huntingtina* (*HTT*), localizado no cromossomo quatro (4)¹. Essa mutação resulta na produção de uma proteína huntingtina mutante (mHTT) com uma cauda de poliglutamina expandida, que adquire uma conformação tóxica e desencadeia um ganho de função deletério¹⁻³. A mHTT interfere em múltiplos processos celulares, incluindo transcrição, transporte axonal e função mitocondrial, culminando na disfunção e morte neuronal seletiva, predominantemente nos neurônios espinhosos médios do estriado (caudado e putâmen) e, posteriormente, no córtex cerebral^{1,4}.

Clinicamente, a DH manifesta-se por uma tríade de sintomas: distúrbios do movimento, notavelmente a coreia; declínio cognitivo progressivo; e distúrbios psiquiátricos. Essa sintomatologia complexa leva a uma perda completa da autonomia e à morte, tipicamente 15 a 20 anos após o início dos sintomas¹. Apesar do conhecimento preciso da sua causa genética, o campo terapêutico enfrenta um vácuo crítico: até o momento, não existem terapias capazes de prevenir o início ou retardar a progressão da DH, com o tratamento atual limitado ao manejo sintomático¹. Esta lacuna representa uma necessidade médica não atendida de extrema urgência.

A natureza monogênica da DH, embora devastadora, torna-a uma candidata ideal para estratégias terapêuticas que visam a raiz molecular da doença: a expressão da mHTT^{1,3,5,6}. As terapias de silenciamento gênico, que buscam reduzir a produção da proteína tóxica, representam a abordagem mais promissora para modificar o curso da doença³. Dentre as modalidades de silenciamento, a interferência por RNA (RNAi) e os oligonucleotídeos antisense (ASOs) têm sido extensivamente investigados^{3,6-8}. A RNAi, em particular, utiliza pequenas moléculas de RNA para induzir a degradação do RNA mensageiro (mRNA) alvo, impedindo sua tradução em proteína⁹.

Neste contexto, a terapia gênica AMT-130 (também conhecida como AAV5-miHTT), desenvolvida pela uniQure, surge como uma das mais avançadas e inovadoras intervenções para a DH. A AMT-130 consiste em um vetor de vírus adeno-associado sorotipo 5 (AAV5), um vetor viral não patogênico com tropismo demonstrado por neurônios, que carrega um transgene codificador de um microRNA (miRNA) artificial¹⁰. Este miRNA é projetado para se ligar ao mRNA da *HTT*, tanto mutante quanto selvagem (não seletivo), e induzir sua degradação através da maquinaria celular de RNAi⁹. A terapia é concebida para ser administrada em um

único procedimento neurocirúrgico, com o objetivo de alcançar uma supressão duradoura e, potencialmente, permanente da produção de huntingtina nas regiões cerebrais mais afetadas, oferecendo a perspectiva de um tratamento definitivo^{9,10}.

Diante do avanço da AMT-130 para ensaios clínicos em humanos e da divulgação de dados preliminares promissores, torna-se imperativo consolidar e analisar criticamente as evidências disponíveis. A complexidade do procedimento de administração, a natureza permanente da intervenção e a novidade dos dados de eficácia e segurança exigem uma síntese estruturada para informar a comunidade científica e clínica.

Face ao exposto, é de suma relevância responder a seguinte questão norteadora: "Qual o modo de produção, eficácia, desafios e limitações da terapia gênica AMT-130 para o tratamento da Doença de Huntington?".

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é analisar e sintetizar, de acordo com a diretriz SWiM, as evidências científicas sobre os procedimentos de produção e administração, o mecanismo de ação, a eficácia clínica e biológica, o perfil de segurança e os desafios associados à terapia gênica AMT-130 para o tratamento da Doença de Huntington.

2. Métodos

O tipo de estudo realizado é uma revisão sistemática¹¹, que teve abordagem qualitativa¹² e de cunho bibliográfico¹³, conduzida e relatada por meio de alguns itens da diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, sendo a principal diretriz para estudos de revisões sistemáticas presente na Rede *EQUATOR*^{14,15}, transcorrendo as estratégias metodológicas, seus recursos e as limitações desse tipo de estudo^{16,17}.

As aplicações dos itens da diretriz *PRISMA* podem ser visualizadas completamente no Quadro 1.

Quadro 1. Checklist PRISMA: Itens utilizados e justificativas de suas aplicações.

ITEM	ITEM DO CHECKLIST	JUSTIFICATIVA DA APLICAÇÃO
1	Identificar o relatório como uma revisão sistemática.	Aplicado. O título inclui explicitamente o termo "Revisão Sistemática" para classificar adequadamente o tipo de estudo e garantir a transparência desde o início.
2	Fornecer um resumo estruturado.	Aplicado. O resumo é estruturado para apresentar de forma concisa a introdução, objetivos, métodos, resultados e conclusões, permitindo uma compreensão rápida do escopo e dos achados do estudo.
3	Descrever a justificativa para a revisão.	Aplicado. A introdução contextualiza a Doença de Huntington, a terapia AMT-130 como uma inovação promissora e a necessidade de consolidar as evidências científicas, justificando a relevância da revisão.
4	Fornecer um objetivo explícito.	Aplicado. O objetivo da revisão é claramente declarado no final da introdução, focando na análise e síntese das evidências sobre a terapia AMT-130.
5	Especificar os critérios de elegibilidade.	Aplicado. Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos a priori e são detalhados na seção de Métodos para garantir um processo de seleção de estudos transparente e replicável.
6	Especificar as fontes de informação.	Aplicado. As bases de dados (PubMed, Scopus, Embase, Web of Science) e os registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov, EU Register) são explicitamente nomeados, junto com o período da busca.
7	Apresentar a estratégia de busca completa.	Aplicado. As estratégias de busca detalhadas para cada base de dados e registro são apresentadas nos Quadros 1 e 2, permitindo a reprodutibilidade da pesquisa.



8	Especificar o processo de seleção dos estudos.	Aplicado. O método de seleção, envolvendo dois revisores independentes com o software Rayyan e um terceiro para resolver discrepâncias, é descrito para demonstrar rigor e mitigar viés.
9	Especificar o processo de extração de dados.	Aplicado. O uso de um formulário de extração de dados padronizado é mencionado para assegurar a consistência na coleta de informações dos estudos incluídos.
10	Listar e definir os desfechos.	Aplicado. Os desfechos de interesse (eficácia, segurança, etc.) são definidos e listados na estratégia PICO (Quadro 3), orientando a extração e a síntese dos dados.
11	Especificar os métodos para avaliar o risco de viés.	Não Aplicado. Uma avaliação formal do risco de viés com ferramentas padronizadas (ex: Cochrane RoB 2) não foi realizada. A justificativa é a heterogeneidade dos tipos de estudo incluídos (pré-clínicos, registros, revisões), para os quais uma única ferramenta seria inadequada. A qualidade foi inferida pela priorização de fontes revisadas por pares.
12	Especificar as medidas de efeito.	Não Aplicado. Por se tratar de uma revisão com síntese narrativa (SWiM) e não uma meta-análise, medidas de efeito quantitativas (como <i>odds ratio</i> ou risco relativo) não foram calculadas. A síntese é qualitativa.
13	Descrever os métodos para sintetizar os resultados.	Aplicado. A metodologia descreve claramente o uso da síntese narrativa guiada pela diretriz SWiM e da Análise de Conteúdo de Bardin para integrar e interpretar os achados de forma qualitativa.
14	Especificar os métodos para avaliar o risco de viés de relato.	Não Aplicado. A avaliação formal do viés de relato (ex: funil gráfico) é uma técnica para meta-análises. Para esta revisão narrativa, a limitação do potencial viés de publicação é reconhecida e discutida qualitativamente na seção de Discussão.
15	Descrever os métodos para avaliar a certeza da evidência.	Não Aplicado. Uma avaliação formal da certeza da evidência com ferramentas como o GRADE não foi conduzida. No entanto, a certeza da evidência é discutida qualitativamente no âmbito da diretriz SWiM (Quadro 4) e na seção de Discussão.
16	Descrever os resultados da busca e seleção.	Aplicado. O fluxograma PRISMA (Figura 1) e o texto na seção de Resultados apresentam numericamente todo o processo de seleção, desde a identificação inicial até a inclusão final dos estudos.
17	Apresentar as características dos estudos incluídos.	Aplicado. O Quadro 7 detalha as características de cada estudo incluído (autor, ano, tipo de estudo, resumo), fornecendo a base de evidências para a síntese da revisão.
18	Apresentar os resultados da avaliação de risco de viés.	Não Aplicado. Conforme justificado no item 11, uma avaliação formal do risco de viés não foi realizada, portanto, não há resultados a serem apresentados.
19	Apresentar os resultados para cada desfecho.	Aplicado. Os resultados para os desfechos de interesse são apresentados de forma narrativa e interpretativa na seção de Discussão, que é organizada por eixos temáticos, e resumidos no Quadro 7.
20	Apresentar a síntese dos resultados.	Aplicado. A seção de Discussão, organizada em quatro eixos temáticos, constitui a síntese interpretativa dos resultados, integrando os achados dos estudos incluídos.
21	Apresentar os resultados da avaliação de risco de viés de relato.	Não Aplicado. Conforme justificado no item 14, esta análise não foi realizada.
22	Apresentar os resultados da avaliação da certeza da evidência.	Não Aplicado. Conforme justificado no item 15, esta análise formal não foi realizada, mas a certeza é abordada qualitativamente.
23	Fornecer uma discussão geral dos resultados.	Aplicado. A seção de Discussão oferece uma interpretação aprofundada dos achados, contextualizando-os no cenário mais amplo da pesquisa sobre a Doença de Huntington e terapia gênica.

24	Discutir as limitações da evidência.	Aplicado. A discussão aborda explicitamente as limitações da evidência disponível, como o pequeno tamanho amostral dos ensaios e o uso de controles de história natural.
25	Discutir as limitações do processo de revisão.	Aplicado. As limitações metodológicas da própria revisão, como a exclusão de certos tipos de literatura e a ausência de avaliação formal de viés, são discutidas para garantir a transparência.
26	Fornecer informações sobre registro e protocolo.	Aplicado. A seção de Métodos informa que o protocolo da revisão foi registrado na plataforma ZENODO e fornece o número de registro.
27	Declarar fontes de financiamento e conflitos de interesse.	Aplicado. O artigo inclui uma declaração formal de ausência de conflitos de interesse. A ausência de financiamento específico é implicitamente declarada.

Fonte: Autores (2025).

Embora a seleção arbitrária da bibliografia apresente um risco conhecido de viés¹⁸, Optou-se deliberadamente pela não utilização de ferramentas para avaliação do risco de viés dos estudos, como o *AMSTAR 2* para revisões sistemáticas. Essa escolha se justifica porque o objetivo primário desta revisão não foi conduzir uma meta-análise ou uma avaliação comparativa da qualidade metodológica, mas sim realizar uma síntese narrativa do conteúdo e das recomendações de publicações já consolidadas e de alto impacto na área¹⁹, admite-se, portanto, a introdução de um viés de seleção na narrativa. Contudo, o método foi mantido por possibilitar a elucidação detalhada dos conceitos aplicados pelo objeto de estudo, que é o objetivo central desta revisão^{18,19}.

Dada a heterogeneidade dos desenhos dos estudos incluídos (diretrizes clínicas, revisões narrativas, estudos descritivos), que impossibilita uma meta-análise quantitativa, a síntese dos resultados foi estruturada com base no protocolo *Synthesis Without Meta-analysis (SWiM)*, que oferece uma abordagem transparente e rigorosa para a síntese narrativa de evidências²⁰. A aplicação dos itens da diretriz *SWiM* estão organizados e podem ser completamente visualizados no Quadro 2.

Quadro 2. Itens da diretriz SWiM aplicados na síntese.

ITEM SWIM	DESCRIÇÃO DA APLICAÇÃO NESTA REVISÃO
1. Agrupamento dos Estudos	Os estudos foram agrupados por tipo de evidência (pré-clínica, clínica) e os dados foram sintetizados em eixos temáticos derivados da Análise de Conteúdo, que estruturam a Discussão.
2. Métrica Padronizada	As métricas-chave foram os desfechos clínicos (cUHDS, TFC, TMS) e biomarcadores (NfL, mHTT). A síntese focou na descrição das mudanças nessas métricas em relação ao basal e aos grupos controle.
3. Métodos de Síntese	Utilizou-se uma síntese narrativa, informada pela Análise de Conteúdo, para integrar os achados qualitativos e quantitativos dos diferentes tipos de fontes.
4. Critérios de Priorização	Foram priorizados dados de ensaios clínicos registrados (NCT04120493, NCT05243017, 2020-001461-36) e estudos pré-clínicos publicados em periódicos revisados por pares.
5. Investigação da Heterogeneidade	A heterogeneidade nos resultados entre as coortes de baixa e alta dose foi explorada qualitativamente na Discussão, abordando a relação dose-resposta para eficácia e segurança.
6. Certeza da Evidência	A certeza da evidência geral é considerada baixa a moderada, devido ao estágio inicial dos ensaios clínicos, pequeno tamanho amostral e uso de controles não randomizados (história natural).
7. Apresentação dos Dados	Os dados foram estruturados em uma tabela detalhada (Quadro 7) para caracterizar as fontes. A análise foi apresentada de forma narrativa na Discussão.

8. Forma do Relato	Os resultados foram relatados objetivamente na seção de Resultados (Quadro 7). A interpretação e contextualização foram fornecidas na Discussão no formato narrativo.
9. Limitações da Síntese	As principais limitações incluem a natureza preliminar dos dados clínicos disponíveis e a ausência de publicações completas revisadas por pares dos ensaios clínicos.

Fonte: Autores (2025).

O presente estudo teve seu protocolo de pesquisa registrado *a priori* em site de pré-registros, tendo sido optado a realização desse registro na plataforma ZENODO, segue o DOI do registro **N. 10.5281/zenodo.17396724**²¹. O protocolo foi devidamente referenciado na lista de referências do presente artigo, enquanto era desenvolvido, foi salvo em formato *Save Draft* para ser publicado somente na data em que o artigo foi submetido para seu devido registro público na integra²¹.

As buscas foram realizadas entre julho e outubro de 2025 nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Scopus*, *Embase* e *Web of Science*. Adicionalmente, foram realizadas buscas nos registros de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* e *EU Clinical Trials Register* para identificar estudos em andamento ou parcialmente concluídos com resultados prévios em *status* de disponibilidade. A estratégia de busca foi construída utilizando uma combinação de termos controlados e personalizados advindos de plataforma específica em inglês (*MeSH*) e palavras-chave relacionadas a "*Huntington Disease*" e "*AMT-130*" ou "*AAV5-miHTT*", sem restrições de data ou idioma de publicação para que fosse capturado a maior quantidade de informações possíveis.

A seguir, os Quadros 3 e 4 apresentam de maneira completa as estratégias de busca empregadas em cada plataforma e os resultados dos achados, tanto de artigos científicos, quanto de registros de ensaios clínicos que foram utilizados para a presente revisão sistemática.

Quadro 3. Estratégias de busca para as bases de dados científicas.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	ARTIGOS ENCONTRADOS
PubMed	("Huntington Disease"[Mesh] OR "Huntington's Disease"[tiab]) AND ("AMT-130"[tiab] OR "AAV5-miHTT"[tiab] OR "uniQure"[tiab])	12
Scopus	(TITLE-ABS-KEY("Huntington's Disease") AND TITLE-ABS-KEY("AMT-130" OR "AAV5-miHTT"))	23
Embase	('huntington chorea'/exp OR 'huntington disease':ti,ab) AND ('amt 130':ti,ab OR 'aav5 mihtt':ti,ab)	46
Web of Science	(TS="Huntington's Disease" OR TS="Huntington Disease") AND (TS="AMT-130" OR TS="AAV5-miHTT")	33

Fonte: Autores (2025).

Quadro 4. Estratégias de busca para plataformas de registros de ensaios clínicos.

PLATAFORMA DE REGISTRO	ESTRATÉGIA DE BUSCA	REGISTROS ENCONTRADOS
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: Huntington Disease; Other terms: AMT-130 OR AAV5-miHTT	2
EU Clinical Trials Register	Huntington's disease; AMT-130	1

Fonte: Autores (2025).

A questão norteadora da pesquisa foi estruturada com base na estratégia metodológica do acrônimo *PICO* (População, Intervenção, Comparação, Desfecho/*Outcome*)^{22,23}, conforme detalhado no Quadro 5, visando guiar a estratégia de busca e garantir a relevância dos estudos incluídos.

Quadro 5. Detalhamento da estratégia *PICO* para desenvolvimento da questão norteadora.

COMPONENTE PICO	DESCRIÇÃO DO COMPONENTE
P (População/Paciente)	Pacientes com Doença de Huntington em estágio inicial (manifesta precoce).
I (Intervenção)	Terapia gênica AMT-130 (AAV5-miHTT) administrada por via intraestriatal.
C (Comparação)	Cirurgia simulada (sham) ou coortes de história natural da doença.
O (Desfecho/ <i>Outcome</i>)	Eficácia (alterações em biomarcadores como mHTT e NfL; desfechos clínicos como cUHDS, TFC, TMS), segurança (eventos adversos), biodistribuição e desafios da terapia.

Fonte: Autores (2025).

Os critérios de inclusão foram: (1) estudos originais (pré-clínicos e clínicos); (2) registros de ensaios clínicos com resultados preliminares ou finais publicados; (3) artigos de revisão. Os critérios de exclusão foram: (1) editoriais, cartas, comentários, resumos de conferências; (2) estudos que não abordassem especificamente a terapia AMT-130; (3) fontes não verificáveis ou sem dados primários (ex: notícias de mídia geral, websites institucionais).

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes utilizando o software *Rayyan*²⁴. Inicialmente, títulos e resumos foram triados. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram avaliados. Discrepâncias foram resolvidas por consenso ou com a avaliação de um terceiro revisor. A extração de dados foi realizada utilizando um formulário padronizado para coletar informações sobre autoria/fonte, ano, tipo de estudo/fonte, população, detalhes da intervenção (dose, via), desfechos de eficácia e segurança, e principais conclusões.

Para a análise qualitativa dos dados, foi empregado o método de Análise de Conteúdo, conforme proposto por Laurence Bardin²⁵. Este método permitiu a exploração sistemática do conteúdo textual para identificar padrões e categorias emergentes. A combinação explícita de *PRISMA*, *SWiM* e Análise de Conteúdo de Bardin foi deliberadamente escolhida para enfrentar o desafio de sintetizar um corpo de evidências caracterizado por sua alta heterogeneidade.

O Quadro 6 apresenta as fases da Análise de Conteúdo de Bardin que foram empregadas neste estudo.



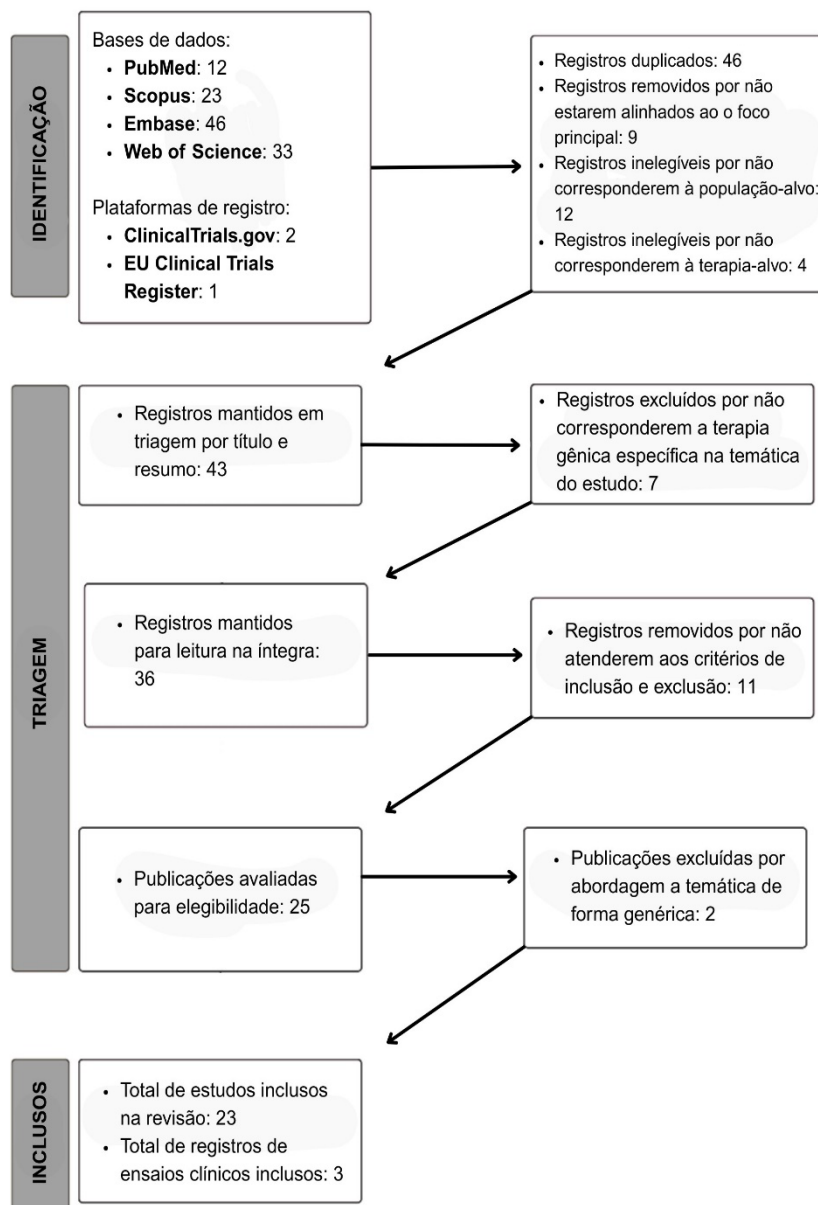
Quadro 6. Fases da Análise de Conteúdo de Laurence Bardin aplicadas nesta revisão.

FASE	ETAPA	DESCRIÇÃO DA APLICABILIDADE
1. Pré-análise	Leitura Flutuante e Formulação de Hipóteses	Realização de uma leitura exaustiva das fontes selecionadas para familiarização com o conteúdo. Formulação da hipótese de que a análise da AMT-130 se concentraria em eixos de mecanismo, eficácia, segurança e desafios.
2. Exploração do Material	Codificação e Categorização	Segmentação do texto em unidades de registro (ex: "vetor AAV5", "redução de NfL", "inflamação do SNC"). Agrupamento dos códigos em categorias temáticas com base na semelhança, resultando nos quatro eixos que estruturam a Discussão.
3. Tratamento dos Resultados, Inferência e Interpretação	Síntese e Análise Crítica	Os dados categorizados foram sintetizados de forma narrativa. A coocorrência de temas permitiu inferir a relação entre dose, eficácia e toxicidade, e construir uma argumentação coesa sobre o estado da arte da terapia AMT-130.

Fonte: Autores (2025).

3. Resultados

A estratégia de busca nas bases de dados identificou um total de 114 registros e 3 nas plataformas de registro de ensaios clínicos. Após a remoção de 46 artigos na identificação, 43 artigos foram triados por título e resumo. Desses, 18 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Os 25 textos completos restantes foram avaliados, resultando na inclusão de 23 artigos (estudos pré-clínicos, revisões, estudos de biomarcadores e observacionais). No total, 26 documentos foram incluídos na síntese qualitativa, sendo 23 artigos e 3 registros de ensaios clínicos. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos e registros.

Fonte: Autores (2025).

As 26 fontes selecionadas fornecem um panorama do desenvolvimento da AMT-130, desde a prova de conceito pré-clínica até o desenho dos ensaios clínicos de Fase I/II. O corpus documental é composto por estudos pré-clínicos em modelos animais, registros detalhados de ensaios clínicos e artigos de revisão que contextualizam a terapia. A análise de conteúdo permitiu a identificação de categorias temáticas centrais: o desenho molecular e o procedimento de administração da terapia, a avaliação da eficácia por meio de biomarcadores e desfechos clínicos, o perfil de segurança e tolerabilidade, e os desafios inerentes à abordagem.

O Quadro 7 apresenta as características detalhadas de cada uma das 26 fontes incluídas, servindo como a base de evidências para a análise subsequente.

Quadro 7. Características dos estudos e fontes de dados incluídos nesta Revisão Sistemática.

AUTOR, REGISTRO E ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	RESUMO	REVISTA OU FONTE	FATOR DE IMPACTO
NCT04120493 (2025)	Safety and Proof-of-Concept (POC) Study With AMT-130 in Adults With Early Manifest Huntington's Disease (NCT04120493)	Registro de Ensaio Clínico	Detalha o protocolo do ensaio clínico dos EUA, incluindo desenho, coortes, critérios de inclusão/exclusão, intervenções e desfechos primários e secundários	Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)	NÃO APLICÁVEL
NCT05243017 (2025)	Safety and Efficacy of AMT-130 in European Adults With Early Manifest Huntington's Disease (NCT05243017)	Registro de Ensaio Clínico	Descreve o protocolo do ensaio europeu, destacando seu desenho aberto (coortes 1 e 2) e o objetivo de expandir os dados de segurança e eficácia	Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)	NÃO APLICÁVEL
2020-001461-36 (2021)	A Phase Ib/II Randomised, Double-Blind Study to Explore Safety, Tolerability, and Efficacy Signals of Multiple Doses of Striataly-Administered rAAV5-miHTT Total Huntingtin Gene (HTT) Lowering Ther (2020-001461-36)	Registro de Ensaio Clínico	Fornecer o registro oficial do estudo europeu na base de dados da união europeia, confirmando o protocolo e os locais de estudo	EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu)	NÃO APLICÁVEL
Ross & Tabrizi (2011)	Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment	Artigo de Revisão	Detalha a patogênese molecular da DH, fornecendo o racional para terapias que visam a mHTT	The Lancet Neurology	45.5
Tabrizi et al (2009)	Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data	Estudo observacional, multicêntrico e longitudinal	Demonstrou que alterações biológicas e clínicas, incluindo atrofia cerebral e déficits motores sutis, são quantificáveis em portadores da mutação da DH anos antes do diagnóstico motor formal	The Lancet Neurology	45.5
Wild; Tabrizi (2017)	Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease	Artigo de Revisão	Fornecer o contexto científico para terapias de silenciamento gênico, como a abordagem de RNAi usada pela AMT-130	The Lancet Neurology	45.5
Byrne et al (2017)	Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis	Análise de coorte retrospectiva	Analisou a coorte TRACK-HD e demonstrou que a proteína de neurofilamento leve (NfL) no sangue está elevada na DH, podendo prever o início e a progressão futura da doença	The Lancet Neurology	45.5
Kordasiewicz et al (2012)	Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis	Estudo Pré-clínico	Demonstrou que a supressão transitória da síntese de huntingtina com oligonucleotídeos antisense (ASOs) em modelos de camundongos da DH resultou em uma reversão sustentada do fenótipo da doença. A eficácia da entrega de ASO também foi confirmada em primatas não humanos	Neuron	15

Barker et al (2020)	Huntingtin-lowering strategies for Huntington's disease	Artigo de Revisão	Revisa as estratégias para redução da huntingtina, com foco em ASOs e miRNAs em ensaios clínicos, e discute abordagens pré-clínicas como autofagia e PROTACs. Aborda os principais desafios, incluindo a via de administração, segurança e cobertura do SNC	Expert Opinion on Investigational Drugs	6.4
Spronck et al (2019)	AAV5-miHTT Gene Therapy Demonstrates Sustained Huntingtin Lowering and Functional Improvement in Huntington Disease Mouse Models	Estudo Pré-clínico	Demonstra a eficácia a longo prazo e a melhora funcional (motora e de sobrevivência) da terapia AAV5-miHTT nos modelos de camundongos Q175 e R6/2 da DH	Molecular Therapy: Methods & Clinical Development	4.7
Spronck et al (2021)	Intrastriatal Administration of AAV5-miHTT in Non-Human Primates and Rats Is Well Tolerated and Results in miHTT Transgene Expression in Key Areas of Huntington Disease Pathology	Estudo Pré-clínico	Estudo em ratos e primatas não humanos para avaliar a segurança, tolerabilidade e distribuição da AAV5-miHTT, demonstrando que a administração intracerebral foi bem tolerada e resultou em ampla expressão do transgene no cérebro	Brain Sciences	2.7
Evers et al (2018)	AAV5-miHTT Gene Therapy Demonstrates Broad Distribution and Strong Human Mutant Huntingtin Lowering in a Huntington's Disease Minipig Model	Estudo Pré-clínico	Demonstrou a viabilidade, ampla distribuição cerebral e eficácia da terapia AAV5-miHTT na redução da huntingtina mutante em um modelo de minipig, validando a abordagem para a translação clínica	Molecular Therapy	12
Thomson et al (2023)	AAV5-miHTT-mediated huntingtin lowering improves brain health in a Huntington's disease mouse model	Estudo Pré-clínico	Fornece evidências de que a redução da HTT pela AAV5-miHTT reverte parcialmente as alterações neuroquímicas e a desregulação transcricional no modelo de camundongo Q175FDN	Brain	11.7
Sogorb-Gonzalez et al (2024)	Exon 1-targeting miRNA reduces the pathogenic exon 1 HTT protein in Huntington's disease models	Estudo Pré-clínico	Demonstra que a AAV5-miHTT reduz os níveis tanto da proteína HTT de comprimento total quanto da proteína patogênica HTTexon1 (derivada de splicing aberrante) em modelos de camundongos da DH	Brain	11.7
Johnson et al (2018)	Neurofilament light protein in blood predicts regional atrophy in Huntington disease	Estudo de Biomarcador / Análise de coorte retrospectiva.	Correlaciona os níveis da proteína de neurofilamento leve (NFL) no plasma com a atrofia cerebral regional específica na DH, fortalecendo o seu papel como um marcador de dano neuronal	Neurology	8.4
Miniarikova et al (2016)	Design, Characterization, and Lead Selection of Therapeutic miRNAs Targeting Huntingtin for Development of Gene Therapy for Huntington's Disease	Estudo Pré-clínico	Detalha o processo de engenharia, otimização e seleção do microRNA (miHTT) específico usado na terapia AMT-130, analisando diferentes arcabouços para maximizar a eficácia e minimizar efeitos indesejados	Molecular Therapy Nucleic Acids	6.1

Miniarikova et al (2017)	AAV5-miHTT gene therapy demonstrates suppression of mutant huntingtin aggregation and neuronal dysfunction in a rat model of Huntington's disease	Estudo Pré-clínico	Demonstra a supressão da agregação de mHTT e a prevenção da disfunção neuronal em um modelo de ratos da DH, sem provocar resposta imune local	Gene Therapy	4
Tong et al (2024)	Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies	Artigo de Revisão	Fornece uma visão geral dos tratamentos atuais para DH, discute diferentes estratégias terapêuticas e visa facilitar futuros avanços terapêuticos na área	International Journal of Molecular Sciences	4.9
Pan; Feigin (2021)	Huntington's Disease: New Frontiers in Therapeutics	Artigo de Revisão	Descreve e discute novas terapias modificadoras da doença para DH que estão em ensaios clínicos, bem como terapias promissoras em desenvolvimento pré-clínico	Current Neurology and Neuroscience Reports	5.2
Howland et al (2020)	Large Animal Models of Huntington's Disease: What We Have Learned and Where We Need to Go Next	Artigo de Revisão	Revisa os modelos de grandes animais (ovelhas, miniporcos, primatas não humanos) para DH, discutindo suas vantagens e desvantagens para a pesquisa translacional	Journal of Huntington's Disease	3.1
Dong; Cong (2021)	MicroRNAs in Huntington's Disease: Diagnostic Biomarkers or Therapeutic Agents?	Artigo de Revisão	Revisa o papel emergente dos miRNAs desregulados na DH, descrevendo sua biologia, implicações fisiopatológicas e potencial como biomarcadores e agentes terapêuticos	Frontiers in Cellular Neuroscience	4
Jamwal et al (2020)	Gene Therapy and immunotherapy as promising strategies to combat Huntington's Disease associated neurodegeneration: Emphasis on recent updates and future perspectives	Artigo de Revisão	Foca no uso potencial da terapia gênica e da imunoterapia para tratar a DH, cobrindo o status atual, o racional e os dados pré-clínicos e clínicos de suporte	Expert Review of Neurotherapeutics	3.4
Kumar et al (2023)	Therapeutic targeting of Huntington's disease: Molecular and clinical approaches	Artigo de Revisão	Revisa as terapias modificadoras da doença em desenvolvimento clínico para a DH, examinando o cenário atual de terapias e os desafios para o sucesso terapêutico	Biochemical and Biophysical Research Communications	2.2
Keskin et al (2019)	AAV5-miHTT Lowers Huntingtin mRNA and Protein without Off-Target Effects in Patient-Derived Neuronal Cultures and Astrocytes	Estudo Pré-clínico	Confirma a eficácia da AAV5-miHTT na redução de HTT em culturas de neurônios derivados de iPSCs de pacientes com DH e demonstra a ausência de efeitos <i>off-target</i>	Molecular Therapy: Methods & Clinical Development	4.7
Morais et al (2022)	Functional Intercellular Transmission of miHTT via Extracellular Vesicles: An In Vitro Proof-of-Mechanism Study	Estudo Pré-clínico	Demonstra que a molécula de miHTT é empacotada em vesículas extracelulares e pode ser transferida entre células, permanecendo funcional para silenciar a HTT nas células receptoras	Cells	5.2
Farag; Tabrizi; Wild (2025)	Huntington's disease clinical trials update: March 2025	Artigo de Revisão	Discute os desenvolvimentos recentes na via regulatória da AMT-130, incluindo o alinhamento com o FDA para	Journal of Huntington's Disease	3.1



			uma potencial aprovação acelerada		
--	--	--	-----------------------------------	--	--

Fonte: Autores (2025).

4. Discussão

A síntese das evidências, estruturada pelos eixos temáticos derivados da Análise de Conteúdo²⁵, permitiu uma análise aprofundada da terapia gênica AMT-130. Esta discussão integra os achados desde a concepção molecular até os resultados clínicos preliminares, contextualizando a eficácia, a segurança e os desafios inerentes a esta abordagem pioneira para a Doença de Huntington.

4.1 Eixo 1: Fundamentos Moleculares e Procedimentos de Administração da AMT-130

A AMT-130 é um produto de terapia gênica de alta complexidade, cujo desenho reflete avanços significativos na engenharia de vetores virais e na biologia da RNAi. A sua produção e mecanismo de ação são fundamentais para compreender tanto o seu potencial terapêutico quanto os seus riscos intrínsecos.

O componente central da AMT-130 é um vetor viral recombinante baseado no sorotipo 5 do vírus adeno-associado (AAV5). A escolha do AAV5 não é arbitrária; este sorotipo exibe um tropismo favorável por células neuronais e tem um perfil de segurança bem estabelecido em aplicações no sistema nervoso central (SNC)²⁶. Dentro do capsídeo do AAV5 está contido um transgene de DNA que, sob o controle de um promotor, codifica um microRNA (miRNA) artificial. Este miRNA foi meticulosamente projetado e selecionado para ter uma sequência complementar específica ao mRNA do gene *HTT* humano⁹.

O mecanismo de ação da AMT-130 é o silenciamento gênico pós-transcricional. Após a administração, o vetor AAV5 transduz os neurônios do estriado e do córtex. Uma vez dentro da célula, o vetor libera seu DNA no núcleo, onde o transgene é transcrito, produzindo uma molécula precursora de miRNA. Esta molécula é processada e incorporada ao Complexo de Silenciamento Induzido por RNA (RISC). O complexo miRNA-RISC então se liga, por complementaridade de bases, ao mRNA alvo da *HTT*, levando à sua clivagem e degradação, o que impede a sua tradução em proteína. O resultado é uma redução na produção da proteína huntingtina^{9,10}. É crucial notar que esta abordagem é não alelo-seletiva, o que significa que silencia tanto o mRNA da *HTT* mutante (mHTT) quanto o da *HTT* selvagem (wtHTT)^{9,27}.

Adicionalmente, a escolha do éxon 1 como alvo terapêutico confere uma vantagem mecanicista significativa. Foi demonstrado que, no contexto da DH, o pré-mRNA da *HTT* pode sofrer um processamento alternativo aberrante, gerando um transcrito truncado (HTT1a) que codifica uma proteína altamente tóxica, a HTT exon1. Uma vez que o miHTT presente na AMT-130 tem como alvo uma sequência no éxon 1, ele é capaz de silenciar tanto o mRNA da *HTT* de comprimento total quanto o transcrito HTT1a, o que pode conferir um benefício terapêutico aditivo²⁸.

A entrega da AMT-130 ao cérebro é um dos aspectos mais desafiadores e invasivos da terapia. Existe uma cadeia causal direta que liga um obstáculo biológico fundamental ao perfil de risco-benefício da terapia. O obstáculo é a barreira hematoencefálica (BHE), que o vetor AAV5 não consegue cruzar eficientemente^{3,8,26,27}. Este único fato biológico dita a necessidade de uma administração direta ao cérebro por meio de neurocirurgia invasiva. Essa via de administração, por sua vez, gera uma cascata de consequências: cria um conjunto específico de riscos procedimentais (hemorragia, delírio pós-operatório, infecção),

impõe barreiras logísticas significativas (custo elevado, necessidade de centros altamente especializados, acesso limitado para pacientes) e inerentemente restringe a biodistribuição do vetor ao parênquima cerebral adjacente aos locais de infusão^{1,3}.

No entanto, para além do transporte axonal do próprio vetor AAV5, evidências sugerem um mecanismo complementar que contribui para a ampla biodistribuição do efeito terapêutico. A molécula de miHTT, devido ao seu arcabouço de miR-451, é preferencialmente carregada em vesículas extracelulares (EVs) e liberada por células transduzidas. Estudos *in vitro* demonstraram que essas EVs podem transferir a miHTT funcional para células vizinhas, onde ela permanece ativa e promove a degradação do mRNA da HTT²⁹.

A terapia é administrada em um único procedimento neurocirúrgico sob anestesia geral. Utilizando a técnica de entrega por convecção aumentada (*convection-enhanced delivery*) guiada por ressonância magnética (RM) em tempo real, a AMT-130 é infundida diretamente no parênquima cerebral, visando as regiões primariamente afetadas na DH: o caudado e o putâmen^{30,31}. O procedimento envolve a perfuração de pequenos orifícios no crânio para a inserção de microcateteres, através dos quais o vetor é lentamente infundido para maximizar a sua distribuição no tecido alvo.

4.2 Eixo 2: Análise da Eficácia Terapêutica a Partir de Evidências Pré-clínicas e Clínicas

A avaliação da eficácia da AMT-130 baseia-se em uma cascata de evidências, desde estudos pré-clínicos que estabeleceram a prova de conceito até os dados emergentes de ensaios clínicos em humanos, que combinam biomarcadores moleculares e desfechos funcionais.

Os estudos em modelos animais foram cruciais para validar a abordagem. No modelo de camundongo Q175FDN, a administração intraestriatal de AAV5-miHTT resultou em reduções dose-dependentes da mHTT e levou a uma reversão parcial de anormalidades neuroquímicas e da desregulação transcricional³². Adicionalmente, em um modelo de camundongo com progressão rápida da doença (R6/2), a terapia demonstrou um benefício funcional, com melhora significativa na coordenação motora e um aumento de quatro semanas na sobrevida mediana dos animais tratados^{2,7}. A translação de achados de modelos de roedores para humanos é um desafio significativo, e o uso de modelos animais de cérebro grande é considerado um passo crucial para validar a biodistribuição e segurança de terapias de entrega local^{33,34}.

O estudo no modelo de minipig transgênico foi um passo translacional fundamental, pois o cérebro de maior tamanho e complexidade representa um modelo mais rigoroso para a distribuição do vetor. Nesse modelo, a AAV5-miHTT demonstrou uma distribuição ampla e dose-dependente por todo o cérebro, com uma redução significativa tanto do mRNA quanto da proteína mHTT em todas as regiões transduzidas, fornecendo a confiança necessária para avançar para os ensaios clínicos³³. Em um modelo agudo de ratos, a AAV5-miHTT demonstrou suprimir a formação de agregados de mHTT e prevenir a disfunção neuronal associada, sem induzir ativação de microglia ou astrócitos³⁵.

A avaliação em humanos depende de biomarcadores mensuráveis no líquido cefalorraquidiano (LCR). Inicialmente, o foco lógico era o alvo direto da terapia, a mHTT. Os dados iniciais da coorte de baixa dose foram promissores, mostrando uma redução média de 53,8% nos níveis de mHTT no LCR em 12 meses. No entanto, a análise de dados posteriores revelou uma alta variabilidade, levando à ponderação de que os níveis de mHTT no LCR podem não refletir com precisão a redução da proteína

nos tecidos profundos do cérebro. Essa mudança na narrativa do ensaio reflete uma evolução crucial na estratégia do programa clínico e no entendimento do campo. A dificuldade em usar o mHTT no LCR como um biomarcador robusto de eficácia tecidual levou a um pivô estratégico para um marcador downstream que mede a *consequência* da doença: a neurodegeneração³⁶.

Nesse contexto, a cadeia leve de neurofilamentos (NfL) emergiu como o biomarcador mais robusto e convincente da atividade biológica da AMT-130. O NfL é uma proteína estrutural dos axônios liberada após dano neuronal, sendo um marcador bem validado de neurodegeneração na DH que aumenta à medida que a doença progride^{37,38}. Nos ensaios da AMT-130, após um pico transitório esperado devido ao trauma cirúrgico, os níveis de NfL diminuíram progressivamente. A análise de 24 meses mostrou uma redução média estatisticamente significativa de 11% em relação ao basal nos pacientes tratados. Este resultado contrasta fortemente com o aumento esperado nos níveis de NfL ao longo de 24 meses em coortes de história natural³⁶⁻³⁸.

A aceitação da redução de NfL como evidência de suporte para o benefício clínico solidifica seu papel como um desfecho secundário chave. Este pivô bem-sucedido serve como um caso de estudo em design de ensaio adaptativo e validação de biomarcadores em tempo real, ligando o sucesso da terapia à validação do NfL como um ponto final substituto para a neurodegeneração na DH³⁶.

Os dados mais impactantes vêm da análise dos desfechos funcionais, comparando os pacientes tratados com uma coorte de controle externo ponderada por escore de propensão, derivada de estudos de história natural como o TRACK-HD³⁹. Embora o uso de um controle externo seja uma limitação metodológica, os resultados foram encorajadores. Aos 24 meses, a coorte de alta dose demonstrou um abrandamento de 80% na progressão da doença, medido pela Escala de Avaliação Unificada da Doença de Huntington composta (cUHDRS), em comparação com o controle externo. A coorte de baixa dose mostrou um abrandamento não significativo de 30%. Tendências favoráveis também foram observadas em outras medidas, como a Capacidade Funcional Total (TFC) e o Escore Motor Total (TMS). Embora os números de pacientes sejam pequenos, esta é a primeira vez que uma terapia para a DH demonstrou um efeito estatisticamente significativo em um desfecho clínico composto, representando um marco no campo^{38,39}.

4.3 Eixo 3: Perfil de Segurança, Tolerabilidade e Eventos Adversos

A segurança de uma terapia gênica permanente e invasiva é de suma importância. A análise dos dados disponíveis revela um perfil de segurança que, embora gerenciável, não é isento de riscos significativos. Contudo, estudos pré-clínicos em culturas de neurônios e astrócitos derivados de células de pacientes com DH confirmaram que a AAV5-miHTT reduz eficientemente a HTT sem causar efeitos fora do alvo (*off-target*) em outros genes ou sobrecarregar a maquinaria de RNAi endógena⁴⁰.

De modo geral, a AMT-130 tem sido descrita como bem tolerada^{26,35}. A maioria dos eventos adversos (EAs) relatados está diretamente associada ao procedimento neurocirúrgico, incluindo cefaleia pós-procedimento, dor e casos de delírio pós-operatório transitório. No entanto, o sinal de segurança mais crítico que emergiu dos ensaios foi a ocorrência de eventos adversos graves (EAGs) em pacientes da coorte de alta dose. Foram relatados três casos de inflamação do SNC, representando uma resposta imune ao vetor viral ou à expressão do transgene. Esses eventos foram graves o suficiente para levar a uma pausa voluntária no recrutamento do estudo para investigação^{1,30}.

A relação dose-resposta observada nos ensaios apresenta o dilema clínico central da terapia. Os dados criam uma equação clara, mas desafiadora: a dose mais alta está associada tanto à maior eficácia (abrandamento de 80% na cUHDRS) quanto à maior toxicidade (inflamação do SNC). A resposta a esse dilema não foi reduzir a dose, mas sim mitigar a toxicidade. O protocolo do estudo foi modificado para incluir um regime de imunossupressão perioperatória com corticosteroides para as coortes subsequentes^{30,41}. Esta decisão revela um cálculo estratégico: o benefício clínico da dose alta foi considerado robusto o suficiente para justificar a adição de um tratamento sistêmico para controlar o risco. Isso transforma a intervenção de uma terapia gênica única em um "pacote de tratamento" (AMT-130 mais corticosteroides), adicionando uma nova camada de complexidade, custo e potenciais efeitos colaterais do próprio regime imunossupressor. Isso ilustra o delicado equilíbrio que os desenvolvedores de terapias gênicas para o SNC devem navegar entre maximizar o benefício terapêutico e garantir a segurança do paciente^{30,41}.

4.4 Eixo 4: Desafios, Limitações e Perspectivas Futuras

Apesar dos resultados promissores, a AMT-130 enfrenta desafios científicos, clínicos e logísticos significativos que moldarão seu futuro desenvolvimento e eventual aplicação clínica.

A necessidade de uma neurocirurgia estereotáxica invasiva é, talvez, o maior obstáculo à sua ampla utilização. O procedimento é complexo, caro e restrito a poucos centros especializados, limitando o acesso dos pacientes²⁶. Além disso, a imunogenicidade do vetor AAV, evidenciada pelos casos de inflamação, permanece uma preocupação, e a presença de anticorpos neutralizantes pré-existentes contra o AAV5 pode excluir uma parcela de pacientes do tratamento²⁶.

Uma das maiores preocupações conceituais é o silenciamento não seletivo, que resulta na redução tanto da mHTT quanto da huntingtina de tipo selvagem (wtHTT). A wtHTT desempenha funções vitais no desenvolvimento e na manutenção neuronal, e as consequências a longo prazo da sua supressão crônica em humanos são desconhecidas^{1,3,6,8,27}. A natureza irreversível da terapia agrava profundamente essa preocupação³. Diferente de um medicamento que pode ser descontinuado, esta é uma alteração genética permanente. Se toxicidades imprevistas decorrentes da supressão da wtHTT emergirem após 5, 10 ou 20 anos, não haverá recurso. Além disso, a resposta imune gerada por esta "injeção única" pode impedir que um paciente receba futuras terapias gênicas baseadas em AAV, potencialmente mais seguras ou eficazes, como uma versão alelo-seletiva. Isso levanta questões éticas significativas sobre o consentimento informado e a preservação de opções terapêuticas futuras para os pacientes³.

As limitações da evidência atual também devem ser consideradas. Os ensaios clínicos são de Fase I/II, com um número muito pequeno de participantes, o que limita o poder estatístico e a generalização dos resultados. O seguimento, embora se estenda para além de dois anos, ainda é curto para uma doença com décadas de progressão. Mais importante, a comparação com coortes de controle externas, em vez de um grupo de controle randomizado e concorrente, é uma limitação metodológica significativa que introduz incerteza sobre a verdadeira magnitude do efeito do tratamento^{30,36,39,41}.

Apesar desses desafios, o caminho à frente para a AMT-130 é promissor. A terapia recebeu múltiplas designações da FDA, incluindo *Fast Track*, *Orphan Drug*, *RMAT* e *Breakthrough Therapy*. Essas designações facilitam interações mais frequentes com a agência e abrem a porta para uma via de aprovação acelerada³⁶.

Recentemente, em discussões com a uniQure, o FDA alinhou-se com elementos-chave para uma potencial via de aprovação acelerada, concordando que os dados dos ensaios de Fase I/II, comparados a um controle de história natural, poderiam servir como evidência primária para uma submissão de BLA. A agência também endossou o uso da cUHDRS como desfecho intermediário e a redução de NfL como evidência de suporte, o que representa um marco regulatório significativo para a terapia³⁶.

5. Conclusão

Esta revisão sistemática consolida as evidências atuais sobre a terapia gênica AMT-130, posicionando-a como uma das abordagens mais avançadas e potencialmente transformadoras para o tratamento da Doença de Huntington. A síntese dos dados demonstra que a AMT-130, através de uma única administração neurocirúrgica, pode induzir uma redução duradoura da proteína huntingtina, resultando em um benefício biológico mensurável, evidenciado pela redução significativa do biomarcador de neurodegeneração NfL, e em um benefício clínico funcional, demonstrado pelo abrandamento dose-dependente da progressão da doença em comparação com a história natural.

O perfil de segurança, embora marcado por eventos inflamatórios graves que necessitaram de mitigação com imunossupressão, é considerado gerenciável. No entanto, a conclusão desta análise deve ser ponderada pela consideração dos desafios e limitações substanciais. A natureza invasiva e permanente da terapia, as incertezas sobre as consequências a longo prazo do silenciamento não seletivo da huntingtina selvagem, e as limitações metodológicas da evidência clínica atual — notadamente o pequeno número de pacientes e a ausência de um grupo de controle randomizado a longo prazo — exigem uma interpretação cautelosa dos resultados promissores.

Infere-se que a AMT-130 estabeleceu uma nova fronteira na busca por um tratamento modificador da doença para a DH. Ela forneceu a prova de conceito de que a terapia gênica pode impactar favoravelmente a trajetória da doença. O sucesso futuro dependerá da confirmação desses achados em um seguimento mais longo e, idealmente, em estudos de maior robustez, bem como da contínua vigilância e manejo dos seus riscos. Embora o caminho para a aprovação e implementação clínica seja complexo, a AMT-130 representa um avanço significativo e uma fonte promissora e tangível para pacientes e famílias afetadas por esta devastadora doença.

Declaração Formal de Conflito de Interesse

Os autores deste estudo, em sua totalidade, declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse.

Referências

1. TONG, H. et al. Huntington's disease: Complex pathogenesis and therapeutic strategies. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 7, p. 3845, 2024.
2. SPRONCK, E. A. et al. AAV5-miHTT gene therapy demonstrates sustained huntingtin lowering and functional improvement in Huntington disease mouse models. **Molecular therapy. Methods & clinical development**, v. 13, p. 334–343, 2019.
3. BARKER, R. A. et al. Huntingtin-lowering strategies for Huntington's disease. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 29, n. 10, p. 1125–1132, 2020.
4. ROSS, C. A.; TABRIZI, S. J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. **Lancet neurology**, v. 10, n. 1, p. 83–98, 2011.
5. WILD, E. J.; TABRIZI, S. J. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. **Lancet neurology**, v. 16, n. 10, p. 837–847, 2017.
6. JAMWAL, S. et al. Gene therapy and immunotherapy as promising strategies to combat Huntington's disease-associated neurodegeneration: emphasis on recent updates and future perspectives. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 20, n. 11, p. 1123–1141, 2020.
7. KORDASIEWICZ, H. B. et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. **Neuron**, v. 74, n. 6, p. 1031–1044, 2012.
8. KUMAR, D. et al. Therapeutic targeting of Huntington's disease: Molecular and clinical approaches. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 655, p. 18–24, 2023.
9. MINIARIKOVA, J. et al. Design, characterization, and lead selection of therapeutic miRNAs targeting huntingtin for development of gene therapy for Huntington's disease. **Molecular therapy. Nucleic acids**, v. 5, n. e297, p. e297, 2016.
10. DONG, X. CONG, S. MicroRNAs in Huntington's disease: Diagnostic biomarkers or therapeutic agents? **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 15, p. 705348, 2021.
11. ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007.
12. PEREIRA, A. S. et al. **Metodologia da pesquisa científica**. Santa Maria: UFSM, 2018.
13. SNYDER, H. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. **Journal of business research**, v. 104, p. 333–339, 2019.
14. MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

15. PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71, 2021.
16. UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57–59, 2011.
17. OWENS, J. K. Systematic reviews: Brief overview of methods, limitations, and resources. **Nurse author & editor**, v. 31, n. 3–4, p. 69–72, 2021.
18. CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 34, n. 6, p. 428–431, 2007.
19. CHANEY, M. A. So you want to write a narrative review article? **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 35, n. 10, p. 3045–3049, 2021.
20. CAMPBELL, M. et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 368, p. l6890, 2020.
21. LIMA, M. E. V. et al. PRÉ-REGISTRO DO PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA: ANÁLISE DOS PROCEDIMENTOS E EFICÁCIA DA TERAPIA GÊNICA AMT-130 PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE HUNTINGTON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA [Registro do Protocolo de Revisão Sistemática]. **Zenodo**. 2025. <http://doi.org/10.5281/zenodo.17396724>.
22. ERIKSEN, M. B.; FRANDSEN, T. F. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. **Journal of the Medical Library Association**, v. 106, n. 4, p. 420–431, 2018.
23. HOSSEINI, M. et al. Formulating research questions for evidence-based studies. **Journal of medicine, surgery, and public health**, v. 2, p. 100046, 2024.
24. OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.
25. BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2016.
26. SPRONCK, E. A. et al. Intrastratial administration of AAV5-miHTT in non-human primates and rats is well tolerated and results in miHTT transgene expression in key areas of Huntington disease pathology. **Brain sciences**, v. 11, n. 2, p. 129, 2021.
27. PAN, L.; FEIGIN, A. Huntington's disease: New frontiers in therapeutics. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 21, n. 3, p. 10, 2021.
28. SOGORB-GONZALEZ, M. et al. Exon 1-targeting miRNA reduces the pathogenic exon 1 HTT protein in Huntington's disease models. **Brain**, v. 147, n. 12, p. 4043–4055, 2024.

29. MORAIS, R. D. V. S. et al. Functional intercellular transmission of miHTT via extracellular vesicles: An in vitro proof-of-mechanism study. **Cells**, v. 11, n. 17, p. 2748, 2022.
30. UNIQUE BIOPHARMA B.V. Safety and Proof-of-Concept (POC) Study With AMT-130 in Adults With Early Manifest Huntington Disease. **ClinicalTrials.gov**, 2025. NCT04120493.
31. UNIQUE BIOPHARMA B.V. A Phase Ib/II Randomised, Double-Blind Study to Explore Safety, Tolerability, and Efficacy Signals of Multiple Doses of Striataly-Administered rAAV5-miHTT Total Huntingtin Gene (HTT) Lowering Ther. **EU Clinical Trials Register**, 2021. 2020-001461-36.
32. THOMSON, S. B. et al. AAV5-miHTT-mediated huntingtin lowering improves brain health in a Huntington's disease mouse model. **Brain**, v. 146, n. 6, p. 2298–2315, 2023.
33. EVERS, M. M. et al. AAV5-miHTT gene therapy demonstrates broad distribution and strong human mutant huntingtin lowering in a Huntington's disease minipig model. **Molecular therapy**, v. 26, n. 9, p. 2163–2177, 2018.
34. HOWLAND, D. et al. Large animal models of Huntington's disease: What we have learned and where we need to go next. **Journal of Huntington's disease**, v. 9, n. 3, p. 201–216, 2020.
35. MINIARIKOVA, J. et al. AAV5-miHTT gene therapy demonstrates suppression of mutant huntingtin aggregation and neuronal dysfunction in a rat model of Huntington's disease. **Gene therapy**, v. 24, n. 10, p. 630–639, 2017.
36. FARAG, M.; TABRIZI, S. J.; WILD, E. J. Huntington's disease clinical trials update: March 2025. **Journal of Huntington's disease**, v. 14, n. 2, p. 191–206, 2025.
37. BYRNE, L. M. et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. **Lancet neurology**, v. 16, n. 8, p. 601–609, 2017.
38. JOHNSON, E. B. et al. Neurofilament light protein in blood predicts regional atrophy in Huntington disease. **Neurology**, v. 90, n. 8, p. e717–e723, 2018.
39. TABRIZI, S. J. et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. **Lancet neurology**, v. 8, n. 9, p. 791–801, 2009.
40. KESKIN, S. et al. AAV5-miHTT lowers huntingtin mRNA and protein without off-target effects in patient-derived neuronal cultures and astrocytes. **Molecular therapy. Methods & clinical development**, v. 15, p. 275–284, 2019.
41. UNIQUE BIOPHARMA B.V. Safety and Efficacy of AMT-130 in European Adults With Early Manifest Huntington's Disease. **ClinicalTrials.gov**, 2025. NCT05243017.