



Mecanismos de señalización molecular y estrategias terapéuticas dirigidas a la proteína Huntingtina en la enfermedad de Huntington

Molecular signaling mechanisms and therapeutic strategies targeting the Huntingtin protein in Huntington's disease

Mecanismos de sinalização molecular e estratégias terapêuticas dirigidas à proteína Huntingtina na doença de Huntington

Zara Gallardo ^I

zaragallardo@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-7141-0865>

David Naranjo ^{II}

dnaranjo@clonallyxcorporation.org

<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 25 de julio de 2024 * **Aceptado:** 16 de agosto de 2024 * **Publicado:** 06 de septiembre de 2024

- I. Departamento de Biología Molecular, Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.
- II. Departamento de Biología Molecular, Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.

Resumen

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario que afecta al sistema nervioso central, se caracteriza por la pérdida progresiva de células nerviosas en áreas del cerebro, lo que provoca diversos síntomas. La causa subyacente de la EH es una expansión anormal del gen HTT, lo cual genera una versión mutada de la proteína Huntingtina (HTTp). A medida que la EH progresa, la degeneración neuronal impacta en los ganglios basales y corteza cerebral, resultando en una variedad de síntomas según la fase de la enfermedad. La HTTp desempeña un papel crucial en la señalización celular y la regulación génica, participa en vías como la del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y la insulina, influyendo en la supervivencia y diferenciación celular. Además, su mutación y las modificaciones post-traduccionales, contribuyen a la patogénesis de la EH. Estas modificaciones alteran la función y estructura de la HTTp, afectando la proliferación y diferenciación celular. Las estrategias terapéuticas para la EH incluyen la terapia génica, modulación de la expresión de HTTp, reducción de agregados proteicos y las terapias neuroreceptoras, buscando prevenir la formación de agregados tóxicos y mejorar la función de los receptores neuronales, ofreciendo diferentes tratamientos para esta grave enfermedad. El objetivo de la revisión es recabar información sobre la enfermedad de Huntington, los mecanismos de señalización de la proteína huntingtina y los avances tecnológicos para el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington; proteína huntingtina; degeneración neuronal; terapia génica; terapias neuroreceptoras.

Abstract

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder affecting the central nervous system, characterized by the progressive loss of nerve cells in areas of the brain, leading to a variety of symptoms. The underlying cause of HD is an abnormal expansion of the HTT gene, which generates a mutated version of the Huntingtin protein (HTTp). As HD progresses, neuronal degeneration impacts the basal ganglia and cerebral cortex, resulting in a variety of symptoms depending on the phase of the disease. HTTp plays a crucial role in cell signaling and gene regulation, participating in pathways such as brain-derived growth factor (BDNF) and insulin, influencing cell survival and differentiation. Furthermore, its mutation and post-translational

modifications contribute to the pathogenesis of HD. These modifications alter the function and structure of HTT_p, affecting cell proliferation and differentiation. Therapeutic strategies for HD include gene therapy, modulation of HTT_p expression, reduction of protein aggregates and neuroreceptor therapies, seeking to prevent the formation of toxic aggregates and improve the function of neuronal receptors, offering different treatments for this serious disease. The aim of the review is to gather information on Huntington's disease, the signaling mechanisms of the huntingtin protein and the technological advances for the treatment of this disease.

Keywords: Huntington's disease; huntingtin protein; neuronal degeneration; gene therapy; neuroreceptor therapies.

Resumo

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa hereditária que afeta o sistema nervoso central, caracterizada pela perda progressiva de células nervosas em zonas do cérebro, o que provoca vários sintomas. A causa subjacente da DH é uma expansão anormal do gene HTT, que gera uma versão mutada da proteína Huntingtin (HTT_p). À medida que a DH progride, a degeneração neuronal afeta os gânglios da base e o córtex cerebral, resultando numa variedade de sintomas, dependendo da fase da doença. O HTT_p desempenha um papel crucial na sinalização celular e na regulação genética, participando em vias como o fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF) e a insulina, influenciando a sobrevivência e diferenciação celular. Além disso, a sua mutação e modificações pós-traducionais contribuem para a patogénese da DH. Estas modificações alteram a função e a estrutura do HTT_p, afetando a proliferação e diferenciação celular. As estratégias terapêuticas para a DH incluem a terapia génica, a modulação da expressão de HTT_p, a redução de agregados proteicos e as terapias de neuroreceptores, procurando prevenir a formação de agregados tóxicos e melhorar a função dos recetores neuronais, oferecendo diferentes tratamentos para esta doença grave. O objetivo da revisão é reunir informação sobre a doença de Huntington, os mecanismos de sinalização da proteína Huntingtina e os avanços tecnológicos para o tratamento desta doença.

Palavras-chave: doença de Huntington; proteína Huntingtina; degeneração neuronal; terapia genética; terapias neuroreceptoras.

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario progresivo del sistema nervioso central que afecta principalmente a las estructuras cerebrales. Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de células nerviosas en áreas específicas del cerebro, lo que conlleva a síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos alterados (Rocío Sánchez Jorge et al., 2023). La EH se presenta de manera autosómica dominante y suele manifestarse entre los 30 y 50 años de edad, no obstante, se han determinado pacientes con el apareamiento de la enfermedad de forma temprana. Aunque se ha avanzado en la comprensión de la enfermedad, su mecanismo subyacente aún no está completamente claro (Neri-Nani et al., 2016).

La EH es un trastorno genético hereditario causado por una expansión anormal del triplete de CAG en el gen HTT (Huntingtina), ubicado en el cromosoma 4. Este aumento en la repetición del triplete CAG da lugar a una versión anormalmente larga de la proteína Huntingtina (HTTp) (Sanchez-Rojas et al., 2021). A medida que la enfermedad progresa, las células nerviosas en ciertas áreas del cerebro, como los ganglios basales y la corteza cerebral, comienzan a degenerarse y mueren causando los síntomas motores y cognitivos característicos de la enfermedad (Caron et al., 2020). Los síntomas varían dependiendo de la etapa en la que se encuentra, comenzando con movimientos anormales en extremidades y ojos, alucinaciones, dolores de cabeza y problemas de conducta, en la fase intermedia de la enfermedad se observan movimientos involuntarios más pronunciados, déficit en el equilibrio, debilidad general, tiempo de reacciones lentos y dificultades en el habla y en las fases más tardías se presenta la rigidez, dificultad para movilizarse, movimientos coreicos graves, incapacidad de caminar hablar tragar y moverse (Serbin, 2020).

La HTTp desempeña un papel crucial en la función celular normal, aunque su función exacta aún no se comprende por completo, se encuentra ampliamente distribuida en varias regiones del cuerpo, pero su expresión es especialmente alta en el cerebro. Además, esta proteína participa en la señalización celular, interacciones proteicas y regulación génica, entre otras funciones. La mutación del gen HTT y la consecuente producción de la forma anormal de la HTTp son los principales factores causantes de la enfermedad de Huntington. Por lo que, comprender los mecanismos de señalización de la proteína Huntingtina es esencial para esclarecer los procesos patológicos de la EH y desarrollar estrategias terapéuticas efectivas (Parsons & Raymond, 2023). Por esta razón, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo recabar información sobre la

EH, los mecanismos de señalización de la HTT_p y los avances tecnológicos para el tratamiento de esta grave enfermedad.

Mecanismos de señalización en la Enfermedad de Huntington

La EH es caracterizada por alteraciones en los mecanismos de señalización celular, lo cual contribuye a la progresión de la enfermedad. Estos mecanismos incluyen procesos como la transducción de señales y la comunicación intercelular (Singh et al., 2022). Se ha demostrado que la HTT_p juega un papel importante en la regulación de la señalización celular, ya que se encuentra involucrada en distintas vías de señalización intracelular. Además, las alteraciones en la señalización celular pueden tener impacto directo en la degeneración neuronal observada en la EH (Rabeea Banoon et al., 2022).

Papel de la proteína Huntingtina en la señalización celular

Las investigaciones han demostrado que la Huntingtina desempeña un papel esencial en la modulación de diversas vías de señalización intracelular. Una de estas es la vía del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), que está involucrada en la supervivencia neuronal y el crecimiento celular. La HTT_p interactúa con proteínas específicas dentro de esta vía para el transporte correcto de sustancias a las células nerviosas y también para la correcta sinapsis (Parsons & Raymond, 2023).

Por otra parte, se ha observado interacción de la HTT_p con el factor de crecimiento nervioso (NGF), así como también con el factor de supervivencia celular (IGF-1) y el receptor del glutamato, determinando que la proteína HTT_p desempeña un papel fundamental en el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular en el sistema nervioso (Islam et al., 2020). También, se indica su participación en la regulación de la comunicación neuronal y el funcionamiento adecuado del sistema nervioso (Elias et al., 2014), (Saudou & Humbert, 2016).

Otra ruta de señalización en la cual la HTT_p está involucrada es la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), la cual juega un papel fundamental en la transducción de señales dentro de la célula que regulan la proliferación y diferenciación celular (Marqués González et al., 2023), (Rocío Sánchez et al., 2023). La interacción de la Huntingtina con esta vía indica su potencial participación en la regulación de la proliferación y diferenciación celular en diversos tejidos y órganos. Además, se ha encontrado que la HTT_p interactúa con la vía de señalización de

la insulina, que regula el metabolismo y el crecimiento celular. Esta interacción indica que la HTTP podría desempeñar una función relevante en el equilibrio metabólico y la modulación del crecimiento celular en respuesta a la insulina (Saavedra Lanuza et al., 2023).

Modificación post-traducciona l de la Huntingtina

Además de la mutación a nivel del gen que codifica a la proteína, esta también sufre diversas modificaciones postraduccionales que pueden influir en sus funciones y contribuir a la patogénesis de la EH. Algunas de estas modificaciones incluyen la fosforilación, ubiquitinación, acetilación y muchos otros procesos bioquímicos y moleculares que pueden afectar su estructura y función (Gupta et al., 2021). La fosforilación de la HTTP puede regular su localización subcelular y su interacción con otras proteínas, creando una red compleja de interacciones que influyen en la cascada de eventos patológicos en la EH (Chiki, 2020). La ubiquitinación, por otro lado, está asociada con la formación de agregados proteicos y la degradación de la Huntingtina, lo que puede tener un impacto significativo en la acumulación de proteínas anormales en las células afectadas (Hakim-Eshed et al., 2020). Finalmente, la acetilación, junto con otras modificaciones postraduccionales, puede afectar la estabilidad y la función de la proteína, lo que lleva a disfunciones celulares y a la aparición de síntomas característicos de la EH (Tecalco-Cruz et al., 2021). Estas modificaciones postraduccionales son procesos dinámicos y complejos que pueden ser regulados por diversas enzimas, factores epigenéticos y mecanismos de señalización intracelular. La disfunción de estos procesos puede contribuir al desarrollo y progresión de la EH (Sanchez-Rojas et al., 2021).

Papel de la Huntingtina en la regulación génica

La HTTP, desempeña un papel crucial en la regulación génica la cual se ve fuertemente afectada en esta enfermedad neurodegenerativa, pues, interactúa con factores de transcripción y coactivadores, lo que le permite regular la actividad de los genes. Estudios han demostrado que la disminución de la HTTP conlleva a una disminución en la expresión de numerosos genes, lo que podría contribuir a la patología de la enfermedad (Machiela & Southwell, 2020).

Expresión génica alterada en la Enfermedad de Huntington

Uno de los principales efectos de la HTTP en la EH es la alteración de la expresión génica. Numerosos estudios han demostrado que la disfunción de la HTTP conduce a cambios en la actividad transcripcional de diversos genes alterando la expresión génica y afectando a múltiples vías celulares y procesos biológicos, lo que contribuye significativamente a la progresión de la enfermedad y a la aparición de los síntomas característicos de la misma (Gallardo Orihuela et al., 2022). La HTTP afecta genes neuronales, la respuesta al estrés y la señalización celular causando trastornos en la comunicación y señalización entre células nerviosas, contribuyendo a la degeneración celular en áreas clave del cerebro. La expresión de genes relacionados con el estrés celular y la respuesta inflamatoria también juega un papel en la enfermedad.

Además, se ha demostrado que la HTTP altera procesos biológicos esenciales y contribuye a la disfunción celular y la pérdida estructural y funcional de las células nerviosas (Rehman et al., 2023). La disfunción de la HTTP interrumpe los mecanismos celulares de defensa y reparación, lo que resulta en una mayor vulnerabilidad de las células nerviosas ante el estrés oxidativo y otros factores dañinos (Irfan et al., 2022). Esta vulnerabilidad incrementada contribuye a la acumulación de daño celular y al proceso degenerativo observado en la enfermedad. A su vez, es importante mencionar que algunos procesos biológicos esenciales son afectados como la función mitocondrial, el transporte de vesículas y la regulación de la síntesis proteica, lo cual contribuye a la disfunción celular y la pérdida de integridad estructural y funcional de las células nerviosas (Rehman et al., 2023), (Klemmensen et al., 2024).

Regulación de la transcripción de la proteína huntingtina

La interacción de la HTTP con varios factores de transcripción altamente específicos y coactivadores especializados modula eficientemente la actividad transcripcional de múltiples genes en una variedad amplia de contextos celulares (Machiela & Southwell, 2020). Estudios exhaustivos han demostrado que la HTTP tiene capacidad de influir tanto en la amplificación como en la reducción de la expresión de ciertos genes esenciales, lo cual es fundamental para el correcto funcionamiento celular y juega un papel crucial en numerosos procesos fisiológicos y patológicos (Heinz et al., 2021), (Klemmensen et al., 2024). El amplio espectro de genes regulados por la HTTP demuestra la diversidad de las interacciones que esta proteína única establece (Irfan et al., 2022). Además, se ha descubierto que las mutaciones en la secuencia de aminoácidos de la HTTP pueden

causar cambios profundos en su capacidad de unirse óptimamente a los factores de transcripción, lo cual tiene una influencia significativa en la regulación de los genes objetivo (Rehman et al., 2023). Este descubrimiento innovador revoluciona por completo nuestra comprensión de la función de la HTT_p como regulador transcripcional, proporcionando una valiosa visión sobre los mecanismos patogénicos subyacentes de la EH y su progresión (Heinz et al., 2021).

Mecanismos de neurodegeneración en la Enfermedad de Huntington

La neurodegeneración en la EH es un proceso complejo que implica múltiples mecanismos. Entre ellos, son relevantes el estrés oxidativo, el daño celular, disfunción mitocondrial y los agregados proteicos (Lee et al., 2019). El desarrollo de tratamientos efectivos para la EH es crucial para mejorar la calidad de vida de aquellos que la padecen.

Estrés oxidativo y daño celular

El estrés oxidativo y el daño celular son dos mecanismos importantes en la neurodegeneración de la EH. El estrés oxidativo se produce cuando hay un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad del cuerpo para neutralizarlas. Esto conduce a la acumulación de radicales libres y daño oxidativo en las células, lo que puede contribuir al deterioro progresivo de la función cerebral (A. Kumar & Ratan, 2016). Por otro lado, el daño celular se refiere a la alteración de la integridad y función de las células del sistema nervioso, causando disfunciones y finalmente la muerte celular. Este daño puede ser causado por el estrés oxidativo, pero también por otros factores como la disfunción mitocondrial y la acumulación de agregados proteicos (Guo et al., 2013).

Disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial desempeña un papel clave en la neurodegeneración en la EH. Las mitocondrias son las principales fuentes de energía en las células y están involucradas en diversos procesos biológicos. En la EH, se ha observado una disfunción mitocondrial caracterizada por un déficit en la producción de energía y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (Johri & Beal, 2012). Esto conduce a una alteración en el metabolismo energético celular y al estrés oxidativo y daño celular. Además, la disfunción mitocondrial también puede afectar la regulación

del calcio intracelular, la homeostasis del hierro y la activación de vías de señalización celular (Zheng et al., 2018).

Acumulación de agregados proteicos

La acumulación de agregados proteicos es una característica distintiva de la EH y está estrechamente vinculada a la neurodegeneración. Estos agregados pueden interferir con las funciones celulares normales y desencadenar respuestas inflamatorias y tóxicas, también, puede dar lugar a la formación de inclusiones citoplasmáticas, alterando la estructura y la función celular (Arrasate & Finkbeiner, 2012). Se ha sugerido que las interacciones entre la HTT_p mutada y otras proteínas son responsables de la formación de los agregados. Por lo tanto, la inhibición de la formación y promoción de la disolución de estos agregados es un objetivo terapéutico prometedor en la EH (Davis & Stroud, 2013).

Estrategias terapéuticas dirigidas a la proteína Huntingtina

Las estrategias terapéuticas dirigidas a la HTT_p se centran en abordar las alteraciones causadas por la mutación en el gen HTT que codifica esta proteína. Estas estrategias abarcan diferentes enfoques, incluyendo la terapia génica, la modulación de la expresión de la HTT_p, enfoques farmacológicos para reducir la agregación proteica y terapias neuroreceptoras (D. Kumar et al., 2023). Estos enfoques tienen como objetivo disminuir los niveles de proteína mutada, prevenir o reducir la formación de agregados proteicos y restaurar o mejorar la función de los receptores neuronales afectados. Cada una de estas estrategias terapéuticas representa una prometedora línea de investigación que busca desarrollar tratamientos efectivos para la EH (S. Tabrizi et al., 2020).

Terapia génica

La terapia génica es una estrategia terapéutica prometedora para la EH. Consiste en la introducción de un gen saludable en las células afectadas con la mutación en el gen HTT. Este gen saludable produce una versión funcional de la proteína Huntingtina, reemplazando la forma mutada y disminuyendo los efectos patológicos (Byun et al., 2022). Para llevar a cabo la terapia génica, se utilizan diferentes métodos de administración de genes, como virus modificados o vectores de entrega (Alkanli et al., 2023). Estos enfoques buscan restaurar los niveles normales de HTT_p y prevenir la neurodegeneración asociada a la enfermedad (Jarosińska & Rüdiger, 2021).

Modulación de la expresión de la proteína huntingtina

La modulación de la expresión de la HTT_p es otra estrategia terapéutica en desarrollo para la EH. Consiste en regular la producción de la HTT_p a nivel celular, ya sea disminuyendo su expresión o inhibiendo la traducción del ARN mensajero del gen HTT mutado. Para lograr esto, se utilizan diferentes enfoques, como la interferencia de ARN (ARNi) o la utilización de oligonucleótidos antisentido (S. J. Tabrizi et al., 2022). Estos métodos buscan reducir la cantidad de HTT_p mutada, disminuyendo así su toxicidad y los efectos patológicos asociados (Jurcau & Jurcau, 2022).

Enfoques farmacológicos para reducir la agregación proteica

Los enfoques farmacológicos para reducir la agregación proteica representan una estrategia terapéutica clave en la EH. Estos enfoques buscan prevenir la formación de agregados proteicos tóxicos o reducir su acumulación en las células (Kim & Kim, 2014). Se han identificado compuestos y moléculas que pueden interferir con los procesos de agregación de la HTT_p mutada, como inhibidores de chaperonas o fármacos que promueven la degradación de proteínas mal plegadas (Bard et al., 2014). Estos fármacos y compuestos pueden ser administrados de manera oral o por vía intravenosa, con el objetivo de impedir la formación de agregados y proteger las células neuronales de la enfermedad (Fecke et al., 2009).

Terapias neuroreceptoras

Las terapias neuroreceptoras representan una estrategia terapéutica innovadora para la EH. Estas terapias se enfocan en mejorar la transmisión de señales neuronales y restaurar el equilibrio de los neurotransmisores afectados por la presencia de la HTT_p mutada (Komatsu, 2021). Se exploran diferentes enfoques, como la administración de agonistas o antagonistas de los receptores neuronales implicados en la enfermedad. Además, se investiga la posibilidad de utilizar terapias génicas para optimizar la expresión y la función de los receptores neuronales (Ferguson et al., 2022). Estas terapias buscan mejorar los síntomas motores y cognitivos de los pacientes con EH, brindando una aproximación novedosa y complementaria a otras estrategias terapéuticas dirigidas a la proteína Huntingtina (Todd et al., 2014).

Conclusiones

La HTT_p desempeña un papel fundamental en la EH. A través de los mecanismos de señalización, la HTT_p puede influir en la señalización celular y las interacciones proteicas. Además, se ha observado que la Huntingtina también puede regular la expresión génica, lo que contribuye a la expresión alterada en la enfermedad. Estos mecanismos, combinados con el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la acumulación de agregados proteicos, llevan finalmente a la neurodegeneración característica de la enfermedad. Actualmente, se han propuesto varias estrategias terapéuticas dirigidas a la HTT_p, como la terapia génica, la modulación de su expresión, la reducción de la agregación proteica y las terapias neuroreceptoras. Comprender los mecanismos de señalización de la HTT_p es crucial para el desarrollo de enfoques terapéuticos efectivos y el avance en el tratamiento de la EH.

Referencias

1. Alkanli, S. S., Alkanli, N., Ay, A., & Albeniz, I. (2023). CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease. *Molecular Neurobiology*, 60(3), 1486. <https://doi.org/10.1007/S12035-022-03150-5>
2. Arrasate, M., & Finkbeiner, S. (2012). Protein aggregates in Huntington's disease. *Experimental Neurology*, 238(1), 1. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2011.12.013>
3. Bard, J., Wall, M. D., Lazari, O., Arjomand, J., & Munoz-Sanjuan, I. (2014). Advances in Huntington Disease Drug Discovery: Novel Approaches to Model Disease Phenotypes. *SLAS Discovery*, 19(2), 191–204. <https://doi.org/10.1177/1087057113510320>
4. Byun, S., Lee, M., & Kim, M. (2022). Gene Therapy for Huntington's Disease: The Final Strategy for a Cure? *Journal of Movement Disorders*, 15(1), 15. <https://doi.org/10.14802/JMD.21006>
5. Caron, N. S., Wright, G. E., & Hayden, M. R. (2020). Huntington Disease. *GeneReviews*®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
6. Chiki, A. (2020). Development of novel methods and tools to decipher the huntingtin post-translation modifications code. 7537.
7. Davis, M., & Stroud, C. (2013). Neurodegeneration: Exploring Commonalities Across Diseases: Workshop Summary. *Neurodegeneration: Exploring Commonalities Across Diseases: Workshop Summary*, 1–106. <https://doi.org/10.17226/18341>

8. Elias, S., Thion, M. S., Yu, H., Sousa, C. M., Lasgi, C., Morin, X., & Humbert, S. (2014). Huntingtin Regulates Mammary Stem Cell Division and Differentiation. *Stem Cell Reports*, 2(4), 491–506. <https://doi.org/10.1016/J.STEMCR.2014.02.011>
9. Fecke, W., Gianfriddo, M., Gaviraghi, G., Terstappen, G. C., & Heitz, F. (2009). Small molecule drug discovery for Huntington's Disease. *Drug Discovery Today*, 14(9–10), 453–464. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2009.02.006>
10. Ferguson, M. W., Kennedy, C. J., Palpagama, T. H., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., & Kwakowsky, A. (2022). Current and Possible Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *Journal of Central Nervous System Disease*, 14. <https://doi.org/10.1177/11795735221092517>
11. Gallardo Orihuela, A., Valor, L., & Arroba, A. (2022). Descripción de nuevos correlatos transcripcionales y de nuevas fuentes de biomarcadores en la enfermedad de huntington.
12. Guo, C. Y., Sun, L., Chen, X. P., & Zhang, D. S. (2013). Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 8(21), 2003. <https://doi.org/10.3969/J.ISSN.1673-5374.2013.21.009>
13. Gupta, R., Sahu, M., Srivastava, D., Tiwari, S., Ambasta, R. K., & Kumar, P. (2021). Post-translational modifications: Regulators of neurodegenerative proteinopathies. *Ageing Research Reviews*, 68, 101336. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101336>
14. Hakim-Eshed, V., Boulos, A., Cohen-Rosenzweig, C., Yu-Taeger, L., Ziv, T., Kwon, Y. T., Riess, O., Nguyen, H. H. P., Ziv, N. E., & Ciechanover, A. (2020). Site-specific ubiquitination of pathogenic huntingtin attenuates its deleterious effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(31), 18661–18669. https://doi.org/10.1073/PNAS.2007667117/SUPPL_FILE/PNAS.2007667117.SM01B.AVI
15. Heinz, A., Nabariya, D. K., & Krauss, S. (2021). Huntingtin and Its Role in Mechanisms of RNA-Mediated Toxicity. *Toxins* 2021, Vol. 13, Page 487, 13(7), 487. <https://doi.org/10.3390/TOXINS13070487>
16. Irfan, Z., Khanam, S., Karmakar, V., Firdous, S. M., El Khier, B. S. I. A., Khan, I., Rehman, M. U., & Khan, A. (2022). Pathogenesis of Huntington's Disease: An Emphasis on Molecular Pathways and Prevention by Natural Remedies. *Brain Sciences* 2022, Vol. 12, Page 1389, 12(10), 1389. <https://doi.org/10.3390/BRAINSKI12101389>

17. Islam, M. N., Maeda, N., Miyasato, E., Jahan, M. R., Tarif, A. M. M., Ishino, T., Nozaki, K., Masumoto, K. hei, Yanai, A., & Shinoda, K. (2020). Expression of huntingtin-associated protein 1 in adult mouse dorsal root ganglia and its neurochemical characterization in reference to sensory neuron subpopulations. *IBRO Reports*, 9, 258–269. <https://doi.org/10.1016/J.IBROR.2020.10.001>
18. Jarosińska, O. D., & Rüdiger, S. G. D. (2021). Molecular Strategies to Target Protein Aggregation in Huntington's Disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 769184. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2021.769184/BIBTEX>
19. Johri, A., & Beal, M. F. (2012). Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 342(3), 619. <https://doi.org/10.1124/JPET.112.192138>
20. Jurcau, A., & Jurcau, M. C. (2022). Therapeutic Strategies in Huntington's Disease: From Genetic Defect to Gene Therapy. *Biomedicines*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10081895>
21. Kim, S., & Kim, K.-T. (2014). Therapeutic Approaches for Inhibition of Protein Aggregation in Huntington's Disease. *Experimental Neurobiology*, 23(1), 36. <https://doi.org/10.5607/EN.2014.23.1.36>
22. Klemmensen, M. M., Borrowman, S. H., Pearce, C., Pyles, B., & Chandra, B. (2024). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*, 21(1), e00292. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROT.2023.10.002>
23. Komatsu, H. (2021). Innovative Therapeutic Approaches for Huntington's Disease: From Nucleic Acids to GPCR-Targeting Small Molecules. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2021.785703>
24. Kumar, A., & Ratan, R. R. (2016). Oxidative Stress and Huntington's Disease: The Good, The Bad, and The Ugly. *Journal of Huntington's Disease*, 5(3), 217. <https://doi.org/10.3233/JHD-160205>
25. Kumar, D., Hasan, G. M., Islam, A., & Hassan, M. I. (2023). Therapeutic targeting of Huntington's disease: Molecular and clinical approaches. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 655, 18–24. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2023.02.075>
26. Lee, J. M., Correia, K., Loupe, J., Kim, K. H., Barker, D., Hong, E. P., Chao, M. J., Long, J. D., Lucente, D., Vonsattel, J. P. G., Pinto, R. M., Abu Elneel, K., Ramos, E. M., Mysore,

- J. S., Gillis, T., Wheeler, V. C., MacDonald, M. E., Gusella, J. F., McAllister, B., ... Myers, R. H. (2019). CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell*, 178(4). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.036>
27. Machiela, E., & Southwell, A. L. (2020). Biological Aging and the Cellular Pathogenesis of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 9(2), 115–128. <https://doi.org/10.3233/JHD-200395>
 28. Marqués González, P., Benito de las Heras, M., & Guillén Viejo, C. (2023). El papel protector de la mitofagia y el enriquecimiento mitocondrial en los trastornos metabólicos.
 29. Neri-Nani, G., López-Ruiz, M., Estrada-Bellmann, I., Carrasco, H., Guillermo, E.-C., González-Usigli, H., Leal-Ortega, R., Otero-Cerdeira, E., Rodríguez Alejandro Aguilar Pedro, R., Velázquez-Osuna, S., Rodríguez-Violante Correspondencia, M., & Rodríguez Violante, M. (2016). Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington.
 30. Parsons, M. P., & Raymond, L. A. (2023). Huntington Disease. *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders, Second Edition*, 275–292. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85654-6.00042-3>
 31. Rabeea Banoon, S., Salih, T. S., & Ghasemian, A. (2022). Genetic Mutations and Major Human Disorders: A Review. *Egypt. J. Chem*, 65(2), 571–589. <https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2021.98178.4575>
 32. Rehman, M. U., Sehar, N., Dar, N. J., Khan, A., Arafah, A., Rashid, S., Rashid, S. M., & Ganaie, M. A. (2023). Mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and neuroinflammation as therapeutic targets for neurodegenerative diseases: An update on current advances and impediments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 144, 104961. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2022.104961>
 33. Rocío Sánchez Jorge, S., García Céspedes, D., & Alberto Estrada Illana, L. (2023). Bases genéticas de la enfermedad de hungtington y la transmisión hereditaria. Mecanismos moleculares. Revisión bibliográfica.
 34. Saavedra Lanuza, G., González Espinosa, C., & Pérez Seceriano, F. (2023). Caracterización del perfil transcripcional de citocinas expresadas en células cebadas estimuladas con la proteína S100B, un DAMP asociado a la neuroinflamación que se presenta en la enfermedad de Huntington.

35. Sanchez-Rojas, M., Puentes Roz, P., A. Pineda, D., Acosta-Lopez, J., Mejia-Segura, E., Cervantes-Henrriquez, M., Martinez-Banfi, M., Ahmad, M., Rosa Rios Anillo, M., Pineda-Alhucema, W., M. Noguera-Machacon, L., De la Hoz, M., Jimenez-Figueroa, G., Escudero-Cabarcas, J., Arcos-Burgos, M., I. Velez, J., Montoya Granjeda, J., Rodríguez Gomez, O., Medina, A., ... Sanchez-Barrios, C. (2021). Enfermedad de Huntington: una aproximación desde la investigación.
36. Saudou, F., & Humbert, S. (2016). The Biology of Huntingtin. *Neuron*, 89(5), 910–926. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2016.02.003>
37. Serbin, K. P. (2020). I'm a Huntingtin in a Huntington's disease gene carrier at age 60, so why has disease gene carrier at age 60, so why haven't I developed symptoms yet? University of San Diego.
38. Singh, S., Hema, Sharma, N., Sachdeva, M., Behl, T., Zahoor, I., Fuloria, N. K., Sekar, M., Fuloria, S., Subramaniyan, V., Alsubayiel, A. M., Dailah, H. G., Naved, T., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., & Aleya, L. (2022). Focusing the pivotal role of nanotechnology in Huntington's disease: an insight into the recent advancements. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(49), 73809–73827. <https://doi.org/10.1007/S11356-022-22830-2/METRICS>
39. Tabrizi, S., Flower, M., Ross, C., & Wild, E. (2020). Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nature Reviews. Neurology*, 16(10), 529–546. <https://doi.org/10.1038/S41582-020-0389-4>
40. Tabrizi, S. J., Estevez-Fraga, C., van Roon-Mom, W. M. C., Flower, M. D., Scahill, R. I., Wild, E. J., Muñoz-Sanjuan, I., Sampaio, C., Rosser, A. E., & Leavitt, B. R. (2022). Potential disease modifying therapies for Huntington's disease, lessons learned and future opportunities. *The Lancet. Neurology*, 21(7), 645. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00121-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00121-1)
41. Tecalco-Cruz, A. C., Macías-Silva, M., Ramírez-Jarquín, J. O., Ríos-López, D. G., & Zepeda-Cervantes, J. (2021). Mecanismos básicos en la modulación de la expresión génica: algunas implicaciones en el envejecimiento del cerebro. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 24. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2021.0.295>
42. Todd, D., Gowers, I., Dowler, S. J., Wall, M. D., McAllister, G., Fischer, D. F., Dijkstra, S., Fratantoni, S. A., Van De Bospoort, R., Veenman-Koepke, J., Flynn, G., Arjomand, J.,

- Dominguez, C., Munoz-Sanjuan, I., Wityak, J., & Bard, J. A. (2014). A monoclonal antibody TrkB receptor agonist as a potential therapeutic for Huntington's disease. *PloS One*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0087923>
43. Zheng, J., Winderickx, J., Franssens, V., & Liu, B. (2018). A Mitochondria-Associated Oxidative Stress Perspective on Huntington's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2018.00329>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).