

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA



**Estado del arte de la enfermedad de Huntington: Avances en
terapias génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas.**

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

Autor:

Vásquez Valdiviezo, Milagros Sofía

Código ORCID: 0009-0005-3093-0393

Asesor:

Neciosup Obando, Jorge Eduardo

Código ORCID: 0000-0002-4605-5475

CHIMBOTE – PERÚ
2025

Índice general

	Pág.
Índice general	i
Índice de tablas	ii
Índice de figuras	iii
Palabras clave	iv
Constancia de originalidad	v
Título	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
Introducción	1
Metodología	5
Resultados	8
Análisis y discusión	26
Conclusiones	29
Recomendaciones	30
Referencias bibliográficas	31
Anexos	66

Índice de tablas

	Pág.
TABLA 1: Artículos seleccionados mediante codificación para hacer el estudio de terapias génicas	9
TABLA 2: Artículos seleccionados mediante codificación para hacer el estudio de genética	14
TABLA 3: Artículos seleccionados mediante codificación para hacer el estudio de intervenciones clínicas	20

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1: Diagrama de selección (PRISMA 2020)	8

Palabras clave:

Tema	Enfermedad de Huntington Terapias génicas Genética Intervenciones clínicas
Especialidad	Medicina

Keywords:

Subject	Huntington's disease Gene therapy Genetics Clinical interventions
Specialty	Medicine

Línea de Investigación:

Línea de Investigación	Enfermedades emergentes y reemergentes
Área	Ciencias Médicas, Ciencias de la Salud
Subárea	Medicina Clínica
Disciplina	Medicina General, Medicina Interna



USP
UNIVERSIDAD SAN PEDRO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

El que suscribe, Vicerrector de Investigación de la Universidad San Pedro:

HACE CONSTAR

Que, de la revisión del trabajo titulado "Estado del arte de la enfermedad de Huntington: Avances en terapias génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas" del (a) estudiante: **VASQUEZ VALDIVIEZO MILAGROS SOFIA**, identificado(a) con Código N° **1116100507**, se ha verificado un porcentaje de similitud del **18%**, el cual se encuentra dentro del parámetro establecido por la Universidad San Pedro mediante resolución de Consejo Universitario N° 5037-2019-USP/CU para la obtención de grados y títulos académicos de pre y posgrado, así como proyectos de investigación anual Docente.

Se expide la presente constancia para los fines pertinentes.

Chimbote, 08 de julio de 2025

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Dr. JAVIER MARTÍNEZ CARRIÓN
VICERRECTOR



NOTA: Este documento carece de valor si no tiene adjunta el reporte del Software TURNITIN.

Título

Estado del arte de la enfermedad de Huntington: Avances en terapias
génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas

Resumen

Esta investigación sobre la enfermedad de Huntington (EH), de tipo documental y revisión sistemática narrativa, tuvo como objetivo analizar el estado actual del conocimiento científico sobre la EH, con énfasis en los avances en terapias génicas, descubrimientos genéticos y nuevas intervenciones clínicas. Se examinaron 57 estudios relevantes entre 2020 y 2025, correspondiente a artículos experimentales con enfoque cuantitativo. Los resultados evidencian que las terapias génicas como CRISPR/Cas9, RNAi y oligonucleótidos antisentido (ASO) han mostrado eficacia en modelos preclínicos, aunque enfrentan desafíos clínicos y éticos. En genética, se identificaron factores modificadores que influyen en la edad de inicio y progresión de la enfermedad, como los genes MSH3, MLH1 y FAN1. Así también, se destacaron nuevas intervenciones clínicas farmacológicas y no farmacológicas, junto con biomarcadores y neuroimagen, que permiten un abordaje integral y personalizado. Se concluye que, aunque aún no existe una cura definitiva, los avances recientes ofrecen un marco esperanzador para el manejo terapéutico y diagnóstico de la EH.

Abstract

This documentary and systematic narrative review on Huntington's disease (HD) aimed to analyze the current state of scientific knowledge about HD, with an emphasis on advances in gene therapies, genetic discoveries, and new clinical interventions. Fifty-seven relevant studies were examined between 2020 and 2025, corresponding to experimental articles with a quantitative approach. The results show that gene therapies such as CRISPR/Cas9, RNAi, and antisense oligonucleotides (ASOs) have shown efficacy in preclinical models, although they face clinical and ethical challenges. In genetics, modifying factors that influence the age of onset and progression of the disease were identified, such as the MSH3, MLH1, and FAN1 genes. Likewise, new pharmacological and non-pharmacological clinical interventions were highlighted, along with biomarkers and neuroimaging, which allow for a comprehensive and personalized approach. It is concluded that, although there is still no definitive cure, recent advances offer a hopeful framework for the therapeutic and diagnostic management of HD.

Introducción

La enfermedad de Huntington constituye un trastorno neurodegenerativo hereditario de curso progresivo, caracterizado por la expansión anormal del triplete CAG en el gen HTT, lo que genera una proteína huntingtina mutada (mHTT) con propiedades tóxicas que afectan principalmente a las neuronas del cuerpo estriado y la corteza cerebral (Dey et al., 2024). Este mecanismo genético desencadena un amplio espectro de síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos que impactan significativamente la calidad de vida de quienes la padecen, así como la de sus familias y cuidadores. A pesar de su reconocimiento desde hace más de un siglo, la EH continúa siendo incurable, con tratamientos que solo mitigan parcialmente sus síntomas (Chung et al., 2024; Ferguson et al., 2022).

A nivel internacional, múltiples investigaciones transforman la comprensión y abordaje de la EH. Lahue (2020) señala que mecanismos considerados protectores, como la reparación del ADN, pueden en realidad acelerar la enfermedad al fomentar la expansión somática del triplete CAG en el gen HTT. Dichas expansiones influyen directamente en la edad de inicio y la gravedad del cuadro clínico, especialmente por su acumulación en el cerebro. A partir de este hallazgo, se propone que las terapias futuras deben no solo reducir la expresión de la mHTT, sino también intervenir sobre la dinámica de estas expansiones somáticas. Por su parte, Abeyasinghe et al. (2021) demuestran que los volúmenes del putamen y el caudado, evaluados mediante neuroimagen estructural, son biomarcadores sensibles para rastrear la progresión de la EH. Esta evidencia refuerza la utilidad de las técnicas de imagen como medidas primarias en ensayos clínicos (Hobbs et al., 2024).

Dentro de los avances terapéuticos, destaca el desarrollo de terapias génicas como los oligonucleótidos antisentido (ASO), la interferencia por ARN (RNAi), los vectores virales y las herramientas de edición genética tipo CRISPR/Cas9, que permiten reducir o corregir la expresión del gen mutado HTT (Byun et al., 2021; Cheng et al., 2024; Alkanli et al., 2023). Estas estrategias muestran resultados prometedores en modelos

preclínicos, aunque su implementación clínica aún enfrenta desafíos técnicos, éticos y de seguridad, especialmente por la complejidad del sistema nervioso central. Asimismo, Shah et al. (2025) enfatizan el potencial de las terapias con células madre para lograr neuroprotección y regeneración neuronal, una línea que se encuentra en fases experimentales, pero con gran potencial translacional.

En el campo de la genética, investigaciones recientes subrayan la importancia de modificadores genéticos más allá del número de repeticiones CAG. Pengo y Squitieri (2024) señalan factores como la pérdida de interrupciones CAA y variantes en genes como FAN1, MSH3 y MLH1, los cuales modulan la progresión de la enfermedad. Este enfoque redefine a la EH como una enfermedad multifactorial, donde la genética influye no solo en el diagnóstico, sino también en la variabilidad clínica. Del mismo modo, estudios como el de Jiang et al. (2023) abordan la enfermedad desde una perspectiva multidimensional, destacando que su patogénesis involucra múltiples rutas, como la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico y la alteración de la autofagia.

En cuanto a las intervenciones clínicas, Ferguson et al. (2022) y Estevez-Fraga et al. (2024) documentan terapias emergentes como ASOs (ej. tominersen), inhibidores de la agregación proteica, anticuerpos y fármacos moduladores del empalme del ARNm. No obstante, algunas de estas opciones, como el branaplam, han sido suspendidas por efectos adversos (Estevez-Fraga et al., 2024). Otras alternativas, como PTC518 y AMT-130, aún se mantienen activas en ensayos clínicos. Adicionalmente, Achenbach et al. (2022) sugieren que los tratamientos inmunomoduladores podrían ralentizar la progresión de la EH, mientras que Reilmann et al. (2024) exploran la acción del laquinimod como modulador neuroinflamatorio.

Desde una perspectiva funcional, se han desarrollado nuevas herramientas digitales, como el Parkinson's KinetiGraph (PKG), adaptado para medir con precisión los movimientos involuntarios y la bradicinesia en la EH (Kotschet et al., 2023). Paralelamente, estudios como el de Nunes, Pawlik, et al. (2024) incorporan análisis

del habla mediante inteligencia artificial, detectando alteraciones tempranas asociadas con la progresión de la enfermedad. Además, Bamford et al. (2025) identifican biomarcadores neurodegenerativos en saliva, lo que abre posibilidades para el monitoreo no invasivo.

En el contexto nacional, Espinoza-Suárez et al. (2017) destacan que la prevalencia de la EH en el Valle de Cañete, Perú, es considerablemente más alta que el promedio mundial, lo que exige una mayor atención sanitaria. Cornejo-Olivas et al. (2023) resaltan los avances en genética poblacional peruana, pero también denuncian la falta de acceso a tecnologías de secuenciación y especialistas en bioinformática, lo que limita el diagnóstico oportuno y la implementación de terapias personalizadas.

Además, diversos estudios de revisión sistemática fortalecen la base científica de esta investigación. Soltani Khaboushan et al. (2023) identifican biomarcadores inflamatorios como herramienta diagnóstica y pronóstica, mientras que Eide et al. (2023) validan la interleucina-6 como marcador de progresión. Otros trabajos, como el de Fahy et al. (2023), abordan las decisiones reproductivas vinculadas al riesgo genético, y Matmati et al. (2022) subrayan la complejidad de la apatía como síntoma en la EH. En el ámbito del diagnóstico, Martínez Lozada et al. (2024) demuestran el valor de la espectroscopía por resonancia magnética para identificar cambios metabólicos precoces. Así mismo, García-González et al. (2024) abren el debate sobre terapias neuroquirúrgicas como la estimulación cerebral profunda, y Shah et al., (2025) consolidan la viabilidad de las células madre como intervención innovadora.

Frente a este panorama, surge la necesidad de una revisión sistemática que integre de forma crítica los avances recientes. Esta investigación parte del siguiente problema: a pesar de los numerosos estudios existentes, no se cuenta con una síntesis actualizada y organizada que permita comprender integralmente el estado del conocimiento sobre la EH en sus tres ejes más relevantes: terapias génicas, genética e intervenciones clínicas. Se plantea entonces la pregunta general: ¿Cuál es el estado del arte del

conocimiento científico sobre la enfermedad de Huntington en relación con los avances en terapias génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas?

La hipótesis implícita que guía esta revisión sostiene que el conocimiento científico actual ha alcanzado un grado de madurez suficiente como para permitir nuevas formas de diagnóstico y abordaje terapéutico de la EH. Para explorar esta premisa, se conceptualizan cuatro variables fundamentales: la EH como entidad nosológica; las terapias génicas orientadas al silenciamiento o corrección genética (Kim et al., 2021; Weng et al., 2024); los aspectos genéticos relacionados con mutaciones, modificadores y penetrancia (Pengo & Squitieri, 2024); y las intervenciones clínicas emergentes, tanto farmacológicas como tecnológicas (Chung et al., 2024).

En consecuencia, el objetivo general de este estudio es elaborar una narrativa sistemática del estado del arte sobre la EH, con énfasis en los avances recientes en terapias génicas, descubrimientos genéticos y nuevas intervenciones clínicas. Los objetivos específicos son: (1) clasificar y describir los enfoques terapéuticos actuales en terapias génicas; (2) identificar y analizar los hallazgos genéticos recientes y su impacto clínico; y (3) sistematizar las intervenciones clínicas emergentes con base en la evidencia científica.

Esta revisión sistemática, al articular conocimiento especializado y accesible, se convierte en un recurso útil para investigadores, profesionales de la salud y responsables de políticas públicas. Su alcance multidimensional no solo busca contribuir al avance científico, sino también responder a una problemática sanitaria concreta que requiere atención urgente.

I. METODOLOGÍA

1.1. Tipo de investigación: cuantitativo, de análisis documental, y alcance descriptivo-analítico, con un diseño descriptivo, transversal y retrospectivo, ya que se basa en la recopilación y análisis crítico de información científica existente sobre la enfermedad de Huntington. Se enmarca dentro de una revisión sistemática del estado del arte, enfocada en identificar avances en terapias génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas desarrolladas en los últimos años. Se seguirá la metodología PRISMA para garantizar el rigor en el proceso de búsqueda, selección y análisis de fuentes.

1.2. Población:

57 artículos científicos relacionados con la enfermedad de Huntington y sus tres ejes temáticos (terapias génicas, genética y avances en intervenciones clínicas), realizados a nivel internacional y comprendidos entre 2020 al 2025 las cuales fueron publicados en revistas indexadas en español, portugués e inglés, los cuales pasaron los criterios de inclusión y exclusión.

1.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Se consideró los siguientes:

- **Método de investigación:** artículos científicos de tipo cuantitativo (artículos que solo estudiaron genética e intervenciones clínicas y artículos de terapias génicas relacionadas con las otras).
- **Idiomas:** publicaciones en español, portugués e inglés.
- **Años de publicación:** estudios publicados en los últimos cinco años (2020–2025).

Criterios de exclusión:

- Artículos de investigación sin acceso al texto completo.

- Artículos duplicados.
- Artículos cuya muestra fueron animales
- Artículos que no fueran de estudios cuantitativos.
- Artículos de revisión sistemática.
- Artículos que no estudiaron solo genética en humanos.
- Artículos que no estudiaron solo Intervenciones Clínicas en humanos.

1.4. Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se consideraron los artículos en español, portugués e inglés de los años 2020 al 2025 de las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed
- EBSCO
- Semantic Scholar

1.5. Palabras clave y estrategias de búsqueda

Se utilizaron descriptores DeCS/MeSH en combinación con operadores booleanos. Así para la búsqueda se usaron:

- ("Huntington Disease"[MeSH]) AND ("Gene Therapy"[MeSH] OR "Genetic Therapy")
- ("Huntington" AND "intervenciones clínicas" OR "tratamiento")
- ("Huntington Disease")

1.6. Proceso de selección

El proceso de selección de los artículos científicos se desarrolló en las siguientes fases:

1. Cribado inicial (screening) de títulos y resúmenes para excluir los documentos irrelevantes.
2. Revisión a texto completo de los artículos seleccionados para confirmar que cumplen con los criterios de inclusión.

3. Elaboración de una matriz de análisis para sistematizar los datos de los estudios incluidos.
4. Aplicación del protocolo PRISMA para registrar el flujo de selección de documentos.

1.7. Instrumento de recolección

Se empleó una matriz de extracción de datos, que incluyeron los siguientes campos:

- Autor(es)
- Año de publicación
- País de procedencia
- Tipo de estudio
- Resultados (solo aportes relevantes en relación con terapias génicas, genética e intervenciones clínicas).

1.8. Análisis de la información

- Se aplicó un análisis temático y categorial, organizando los hallazgos en torno a los tres ejes del estudio (terapias génicas, genética e intervenciones clínicas).
- Además, se realizó un análisis comparativo para identificar similitudes, diferencias y tendencias entre estudios.

II. RESULTADOS (Tablas múltiples y narrativas)

Se obtuvieron 323 artículos a través de las bases de datos EBSCO, Semantic Scholar y PubMed. Después de eliminar duplicados y revisar los artículos, se seleccionaron 304 artículos en texto completo, de los cuales 57 cumplieron con los criterios de inclusión. El desarrollo de selección se muestra en la figura 1.

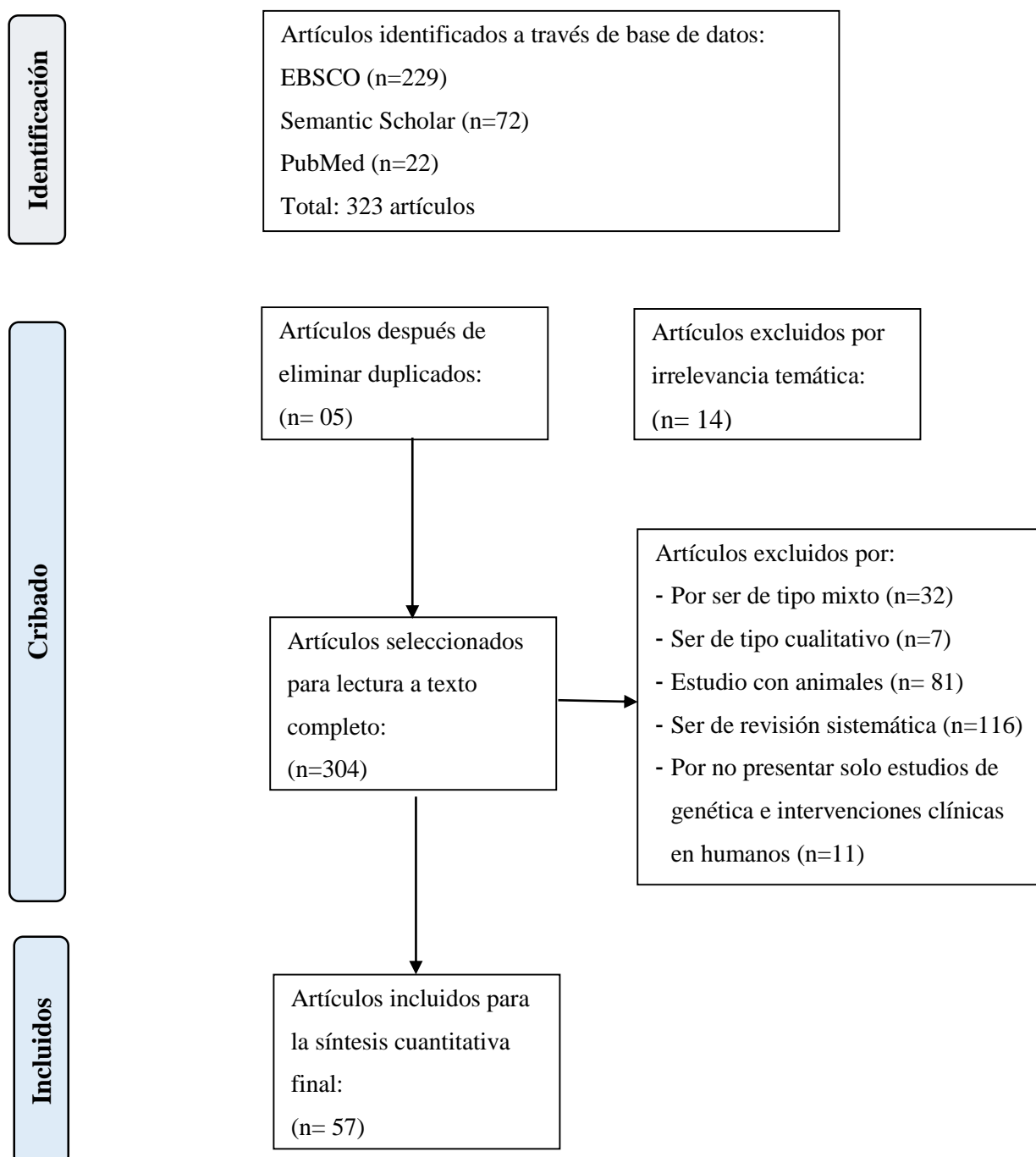


Figura 1: Diagrama de selección (PRISMA 2020)

Después de revisar los 57 artículos incluidos y de acuerdo con la codificación establecida, se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 1: Artículos seleccionados mediante codificación para hacer el estudio de terapias génicas.

Auto(es)/Año/País	Nombre Artículo	Tipo de estudio	Resultados
Bragina et al., (2023) Rusia	Apoptosis Genes as a Key to Identification of Inverse Comorbidity of Huntington's Disease and Cancer	Estudio transcriptómico y genético	Genes de apoptosis revelan comorbilidad inversa entre Huntington y cáncer.
Christodoulou y Papanicolaou (2023) Chipre	Integrated Bioinformatics Analysis of Shared Genes, miRNA, Biological Pathways and Their Potential Role as Therapeutic Targets in Huntington's Disease Stages	Análisis bioinformático integrado	Identificó genes, miRNA y vías compartidas como posibles objetivos terapéuticos.
H. Liu et al. (2021) EE. UU.	Huntingtin silencing delays onset and slows progression of Huntington's disease: a biomarker study	Estudio de biomarcadores	El silenciamiento de huntingtina retrasa el inicio y progresión de la enfermedad.
M. Liu et al. (2024) China	Uncovering the ferroptosis related mechanism of laduviglusib in the cell-type-specific targets of the striatum in Huntington's disease	Análisis de secuenciación de ARN de núcleo único	Laduviglusib ejerce efectos neuroprotectores relacionados con la ferroptosis en Huntington.
Petry et al. (2022) Canadá	Widespread alterations in microRNA biogenesis in human Huntington's disease putamen	Caracterización de componentes de la biogénesis de miRNA	Alteraciones generalizadas en la biogénesis de miRNA en el putamen con enfermedad de Huntington.
Salemi et al. (2025) Italia	Transcriptome Study in Sicilian Patients with Huntington's Disease	Estudio transcriptómico	Identificó genes diferencialmente expresados en pacientes sicilianos con Huntington.
Van Os et al. (2024) Países Bajos	Preferences for genetic interventions for SCA and Huntington's disease: results of a discrete choice experiment among patients	Experimento de elección discreta (DCE)	Pacientes prefieren intervenciones genéticas con alta eficacia y bajos riesgos.

La tabla 1, visualiza el proceso de evolución de los avances en terapias génicas comprendidas desde el 2021 al 2025. La investigación en terapias génicas para la enfermedad de Huntington ha experimentado un progreso significativo en los últimos años, con diversos enfoques metodológicos que han arrojado resultados prometedores y han contribuido a una comprensión más profunda de la enfermedad.

Liu et al. (2021) realizaron un estudio de biomarcadores en modelos preclínicos y clínicos de EH para evaluar el silenciamiento de la huntingtina mutante (HTT). Utilizaron resonancias magnéticas funcionales y estructurales, así como biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Sus resultados indicaron que el silenciamiento de la HTT mutante se asoció con un retraso en el inicio de la enfermedad y una ralentización de su progresión, evidenciado por la preservación del volumen cerebral y la mejora en biomarcadores de imagen y bioquímicos. Concluyeron que el silenciamiento de la huntingtina mutante es una estrategia terapéutica prometedora y que los biomarcadores de neuroimagen y sanguíneos son cruciales para evaluar la eficacia de estas intervenciones, especialmente en etapas presintomáticas.

Petry et al. (2022), por su parte, caracterizaron los componentes principales de la vía de biogénesis de microARN (miRNA) y productos de maduración de miRNA en el putamen y la corteza de cerebros humanos con EH. Encontraron alteraciones generalizadas en la biogénesis de miRNA en el putamen de pacientes con EH, incluyendo cambios en los niveles de Ago2, Drosha y Dicer. Sus conclusiones resaltaron que las alteraciones en la biogénesis de miRNA son una característica importante de la EH, sugiriendo que la modulación de las vías de miRNA podría ser una estrategia terapéutica prometedora. Aunque la metodología difiere de la de Liu et al., (2021) al enfocarse en el nivel molecular de miRNA, ambos estudios señalan la modulación genética como una vía terapéutica potencial.

Salemi et al. (2025) llevaron a cabo un estudio transcriptómico de pacientes sicilianos con EH, utilizando análisis de ARN de sangre entera con microarrays. Identificaron 36 genes diferencialmente expresados en pacientes con EH, involucrados en procesos como la respuesta inmune, el metabolismo de proteínas, la regulación de la expresión génica y el desarrollo, algunos de los cuales son objetivos potenciales para terapias génicas. Concluyeron que el perfil transcriptómico en sangre puede servir como un biomarcador potencial para la EH y ofrecer información sobre las vías moleculares alteradas y posibles objetivos terapéuticos. Este estudio complementa a los anteriores al identificar específicamente genes que podrían ser dianas terapéuticas, aunque desde una perspectiva transcriptómica.

Bragina et al. (2023), emplearon un análisis de redes de interacción proteína-proteína (PPI) de genes de apoptosis para identificar módulos funcionales asociados con la comorbilidad inversa entre la EH y el cáncer. Identificaron genes y vías relacionados con la apoptosis que pueden explicar esta comorbilidad y que podrían ser objetivos para el reposicionamiento de fármacos. Concluyeron que los genes de apoptosis juegan un papel clave y que comprender estos mecanismos puede conducir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para ambas enfermedades, incluyendo el reposicionamiento de fármacos. Aunque su metodología se centra en la comorbilidad, también resalta genes como posibles blancos de terapias génicas, aunque su enfoque de resultados es para el reposicionamiento de fármacos.

Christodoulou y Papanicolaou (2023) realizaron un análisis bioinformático integrado de datos ómicos (genes, miRNAs, vías biológicas) en diferentes etapas de la EH, buscando genes y vías compartidas que pudieran servir como biomarcadores o blancos terapéuticos. Identificaron genes, miRNAs y vías biológicas específicas desreguladas en las diferentes etapas de la EH, señalando posibles objetivos terapéuticos basados en estas alteraciones moleculares. Su conclusión enfatizó que la integración de datos ómicos puede

revelar biomarcadores y objetivos terapéuticos específicos para cada etapa de la EH, crucial para el desarrollo de intervenciones personalizadas. Este enfoque de integración de datos ómicos complementa los estudios individuales de genes y miRNA, proporcionando una visión más holística.

Van Os et al. (2024) utilizaron un experimento de elección discreta (DCE) en línea con pacientes para evaluar sus preferencias sobre diferentes características de las intervenciones genéticas. Sus resultados mostraron fuertes preferencias por intervenciones genéticas que ofrecen una alta probabilidad de beneficio, incluso si esto implica aceptar ciertos riesgos para obtener beneficios significativos. Concluyeron que las preferencias de los pacientes por las intervenciones genéticas se centran en el potencial beneficio clínico, crucial para el diseño de futuros ensayos clínicos y la implementación de terapias. Este estudio difiere en metodología al ser un estudio de preferencias de pacientes, pero sus resultados son fundamentales para la implementación clínica de las terapias génicas que los otros estudios buscan desarrollar.

Asimismo, Liu et al. (2024) emplearon datos de secuenciación de ARN de núcleo único del estriado de pacientes con EH para identificar genes diferencialmente expresados en tipos celulares distintos, integrando estos genes con genes diana de laduviglusib y genes relacionados con la ferroptosis. Los resultados indicaron que laduviglusib puede mitigar la ferroptosis en neuronas del estriado de pacientes con EH, particularmente en neuronas D1 y D2, mediante la modulación de genes clave relacionados con la ferroptosis. Concluyeron que laduviglusib presenta efectos neuroprotectores al dirigirse a vías relacionadas con la ferroptosis, convirtiéndolo en un candidato prometedor para el tratamiento de la EH. Este estudio se suma a la línea de investigación de terapias génicas al identificar un compuesto con potencial neuroprotector, si bien su metodología es más específica a un compuesto.

Por lo consiguiente, la diversidad de metodologías que van desde el análisis de biomarcadores y transcriptómica hasta la bioinformática integrada y la evaluación de preferencias de pacientes ha contribuido al avance en el conocimiento de la EH y al desarrollo de terapias génicas. Aunque con enfoques distintos, todos los estudios convergen en la identificación de dianas moleculares, la comprensión de mecanismos patogénicos y la evaluación de estrategias terapéuticas, evidenciando el potencial de las terapias génicas en la EH.

TABLA 2: Artículos seleccionados mediante codificación para hacer el estudio de Genética

Auto(es)/Año/País	Nombre Artículo	Tipo de estudio	Resultados
Ahmad et al. (2023) Colombia	Uncovering the Genetic and Molecular Features of Huntington's Disease in Northern Colombia	Estudio genético y molecular	Caracterización genética y molecular de la enfermedad de Huntington en Colombia.
Bøstrand et al. (2024) Noruega	Mapping the glial transcriptome in Huntington's disease using snRNAseq: selective disruption of glial signatures across brain regions	Secuenciación de ARN de núcleo único (snRNAseq)	Disrupción selectiva de firmas gliales en regiones cerebrales afectadas por Huntington.
Boulos et al. (2024) Israel	Peripheral sequestration of huntingtin delays neuronal death and depends on N-terminal ubiquitination	Microscopía de lapso de tiempo y mutagénesis	La ubiquitinación N-terminal retrasa la muerte neuronal secuestrando huntingtina periféricamente.
Christodoulou et al. (2020) Chipre	Investigating the Transition of Pre-Symptomatic to Symptomatic Huntington's Disease Status Based on Omics Data	Análisis ómico integrado	Identificó cambios moleculares que marcan la transición a la enfermedad sintomática.
Dalene Skarping et al. (2024) Suecia	Attenuated huntingtin gene CAG nucleotide repeat size in individuals with Lynch syndrome	Estudio genético y de cohortes	La haploinsuficiencia del gen MMR atenúa el tamaño de la repetición CAG.
De Luca et al. (2021) Italia	A Novel Triplet-Primed PCR Assay to Detect the Full Range of Trinucleotide CAG Repeats in the Huntingtin Gene (HTT)	Desarrollo de ensayo molecular (PCR)	Nuevo ensayo PCR detecta el rango completo de repeticiones CAG en HTT.
Despotov et al. (2021) Hungría	Genetic epidemiological characteristics of a Hungarian subpopulation of patients with Huntington's disease	Estudio genético-epidemiológico retrospectivo	Caracterizó población húngara de pacientes con Huntington y portadores asintomáticos.
Estevez-Fraga et al. (2023) Reino Unido	Genetic topography and cortical cell loss in Huntington's disease link development and neurodegeneration	Resonancia magnética volumétrica y de difusión	La topografía genética se relaciona con la pérdida celular cortical en Huntington.
Gantley et al. (2023) Australia	Functional Characterisation of the Circular RNA, circHTT(2-6), in Huntington's Disease	Caracterización funcional de ARN circular	circHTT(2-6) tiene un papel funcional en la patología de la enfermedad de Huntington.

Gao et al. (2024) China	Leveraging explainable deep learning methodologies to elucidate the biological underpinnings of Huntington's disease using single-cell RNA sequencing data	Aprendizaje profundo y secuenciación de ARN de célula única	Modelado de células HD identifica genes influyentes mediante aprendizaje profundo.
Gaudet et al. (2024) Canadá	Elevated SLC7A2 expression is associated with an abnormal neuroinflammatory response and nitrosative stress in Huntington's disease	Estudio de expresión génica y bioquímica	Mayor expresión de SLC7A2 ligada a neuroinflamación y estrés nitrosativo.
Hickman et al. (2022) EE. UU.	The distribution and density of Huntingtin inclusions across the Huntington disease neocortex: regional correlations with Huntingtin repeat expansion independent of pathologic grade	Estudio inmunohistoquímico	Inclusiones de huntingtina se distribuyen heterogéneamente en la neocorteza.
Hong et al. (2021) EE. UU.	Association Analysis of Chromosome X to Identify Genetic Modifiers of Huntington's Disease	Análisis de asociación genética	Identificó modificadores genéticos en el cromosoma X para la enfermedad.
Johnson et al. (2021) Reino Unido	Altered iron and myelin in premanifest Huntington's Disease more than 20 years before clinical onset: Evidence from the cross-sectional HD Young Adult Study	Estudio transversal (resonancia magnética)	Alteraciones de hierro y mielina 20 años antes del inicio clínico.
Ozisk et al. (2025) Turquía	A collaborative network analysis for the interpretation of transcriptomics data in Huntington's disease	Análisis de red colaborativo (bioinformática)	Análisis de red revela mecanismos patogénicos subyacentes a partir de transcriptómica.
Phillips et al. (2022) Australia	Phospholipid Profiles Are Selectively Altered in the Putamen and White Frontal Cortex of Huntington's Disease	Perfiles de fosfolípidos y cromatografía de líquidos	Perfiles de fosfolípidos alterados selectivamente en putamen y corteza frontal.
Podvin et al. (2023) EE. UU.	Dysregulation of Human Juvenile Huntington's Disease Brain Proteomes in Cortex and Putamen Involves Mitochondrial and Neuropeptide Systems	Análisis proteómico cuantitativo	Proteomas disfuncionales en Huntington juvenil afectan sistemas mitocondriales y neuropéptidos.
Saiz-Rodríguez et al. (2022) España	Polymorphisms in the oxytocin receptor and their association with apathy and impaired social cognition in Huntington's disease	Estudio de polimorfismos y evaluación cognitiva	Polimorfismos OXTR asociados con apatía y cognición social alterada.
Scahill et al. (2020) Reino Unido	Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis	Análisis transversal de cohortes	Características biológicas y clínicas en portadores asintomáticos con años de anticipación.

Seefeldler y Kochanek, (2021) Alemania	A meta-analysis of transcriptomic profiles of Huntington's disease patients	Metaanálisis de perfiles transcriptómicos	Identificó genes diferencialmente expresados clave en cerebros de pacientes.
Stanisławska-Sachadyn et al. (2024) Polonia	Sex contribution to average age at onset of Huntington's disease depends on the number of (CAG) repeats	Estudio de regresión y análisis de varianza factorial	El sexo influye en la edad de inicio según el número de repeticiones CAG.
Stöberl et al. (2023) Reino Unido	Mutant huntingtin confers cell-autonomous phenotypes on Huntington's disease iPSC-derived microglía	Estudio in vitro (células iPSC-microgliales)	La huntingtina mutante causa disfunción microglial intrínseca en Huntington.
Vastrad y Vastrad (2025) India	Identification of key genes and signaling pathway in the pathogenesis of Huntington's disease via bioinformatics and next generation sequencing data analysis	Análisis bioinformático y de secuenciación de próxima generación	Identificó genes clave y vías de señalización en la patogénesis de Huntington.
Warner et al. (2022) EE.UU.	Standardizing the CAP Score in Huntington's Disease by Predicting Age-at-Onset	Estudio de validación de biomarcadores	Estandarización del puntaje CAP para predecir la edad de inicio en Huntington.

La investigación reciente sobre la Enfermedad de Huntington ha logrado avances significativos en la comprensión de su genética y patogénesis, empleando una variedad de metodologías tal como se muestra en la tabla 2, que van desde el análisis ómico hasta estudios de asociación genética y el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas.

Numerosos estudios han utilizado análisis ómicos y transcriptómicos para identificar cambios moleculares clave. Christodoulou et al. (2020) observaron cambios significativos en la expresión génica y de miRNA durante la transición de la fase pre-sintomática a sintomática de la EH, señalando vías biológicas específicas asociadas a la neurodegeneración. De manera similar, un metaanálisis de Seefelder y Kochanek (2021) identificó genes y vías diferencialmente reguladas, incluyendo disfunción sináptica, inflamación y metabolismo energético. Recientemente, Vastrad y Vastrad (2025) emplearon bioinformática para identificar genes y vías de señalización alteradas en la EH, proponiendo microARNs y genes clave como objetivos potenciales. Ozisik et al. (2025) confirmaron estas disregulaciones de vías mediante análisis de red, destacando la señalización de Rho GTPasas y la activación de la respuesta inmune adaptativa. Estos estudios, a pesar de sus distintas metodologías, convergen en la identificación de la disfunción de vías moleculares fundamentales en la EH.

La investigación también se ha centrado en los modificadores genéticos que influyen en la edad de inicio de la EH. Hong et al. (2021) identificaron loci significativos en el cromosoma X que modifican la edad de inicio de la EH, específicamente en los genes *MSN* y *PIK3CG*. Despotov et al. (2021) reiteraron que el número de repeticiones CAG es un predictor significativo de la edad de inicio. Además, Warner et al. (2022) estandarizaron la puntuación CAP (CAG-Age-Product) para mejorar la precisión en la predicción de la edad de inicio y progresión de la enfermedad. Ahmad et al. (2023) no solo confirmaron la expansión de CAG, sino que también asociaron el polimorfismo *CCL2*

rs1024611 con la edad de inicio en una población colombiana, sugiriendo la necesidad de enfoques de tratamiento personalizados.

Se han logrado avances en la detección temprana y la comprensión de los cambios biológicos pre-manifiestos. Scahill et al. (2020) identificaron cambios biológicos y clínicos sutiles en portadores del gen de la EH antes del inicio de los síntomas. Johnson et al. (2021) encontraron alteraciones tempranas en los niveles de hierro cerebral y mielina en individuos pre-manifiestos, correlacionadas con el número de repeticiones CAG, sugiriéndolos como biomarcadores prometedores. En el ámbito diagnóstico, De Luca et al. (2021) desarrollaron un ensayo de PCR cebada por tripletes (TP-PCR) eficaz y preciso para la detección de repeticiones CAG en el gen *HTT*. A nivel celular, Phillips et al. (2022) observaron alteraciones en los perfiles de fosfolípidos en el cerebro de pacientes con EH, indicando disfunción metabólica y de membrana. Hickman et al. (2022) correlacionaron la densidad de inclusiones de HTT en el neocórtex con el grado patológico estriatal y el número de repeticiones CAG. Estevez-Fraga et al. (2023) vincularon la pérdida de células corticales con la expresión de genes implicados en el desarrollo cortical y la función neuronal. En la EH juvenil, Podvin et al. (2023) identificaron disfunción mitocondrial y alteración de los sistemas de neuropéptidos como eventos patogénicos clave.

El papel de la glía y la neuroinflamación ha emergido como un área crucial. Stöberl et al. (2023) demostraron que la huntingtina mutante afecta directamente la función microglial, causando una producción elevada de citoquinas proinflamatorias. Gaudet et al. (2024) asociaron la expresión elevada de *SLC7A2* con neuroinflamación y estrés nitrosativo. Bøstrand et al. (2024) mapearon el transcriptoma glial, revelando disrupciones selectivas en subtipos de células gliales en la EH. Nuevos descubrimientos incluyen la caracterización de un ARN circular (circHTT(2-6)) derivado del gen *HTT* que puede regular su expresión (Gantley et al., 2023), y el hallazgo de que el secuestro periférico de la mHTT por ubiquitinación retrasa la muerte neuronal

(Boulos et al., 2024). La haploinsuficiencia de genes MMR puede atenuar el tamaño de las repeticiones CAG (Dalene Skarping et al., 2024). Así como, Stanisławska-Sachadyn et al. (2024) demostraron que el sexo influye en la edad de inicio de la EH, y Gao et al. (2024) aplicaron aprendizaje profundo para identificar genes clave y mecanismos biológicos subyacentes a nivel de célula única.

Las investigaciones en EH está desentrañando la complejidad genética de la enfermedad a través de diversas metodologías. Los hallazgos subrayan la importancia de los biomarcadores tempranos, los modificadores genéticos, la disfunción glial y los mecanismos moleculares subyacentes, allanando el camino para futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas más efectivas.

TABLA 3: Artículos seleccionados mediante codificación para el estudio de Intervenciones Clínicas

Auto(es)/Año/País	Nombre Artículo	Tipo de estudio	Resultados
Abeyasinghe et al. (2021) Australia, EE. UU., Reino Unido	Tracking Huntington's disease progression using motor, functional, cognitive and imaging markers	Estudio longitudinal, análisis combinado de datos clínicos y de imagen	Identificó los mejores marcadores para seguir la progresión de la enfermedad de Huntington.
Achenbach et al. (2022) Alemania	Positive effect of immunomodulatory therapies on disease progression in Huntington's disease? Data from a real-world cohort	Análisis longitudinal y transversal de datos de un registro mundial	Las terapias inmunomoduladoras pueden tener efectos beneficiosos en la neurodegeneración.
Bilal et al. (2024) Australia	Associations of inflammatory cytokines and cortisol with nonmotor features of Huntington's disease	Estudio transversal con cuantificación de cortisol y citoquinas	La inflamación periférica se asocia con depresión y deterioro cognitivo.
Cao et al. (2024) China, Australia	Identifying and verifying Huntington's disease subtypes: Clinical features, neuroimaging, and cytokine changes	Estudio observacional con análisis de componentes principales y agrupamiento k-means	Se identificaron tres subtipos distintos de la enfermedad de Huntington.
Ghazaleh et al. (2021) Suiza, Reino Unido, EE. UU.	Ranking the Predictive Power of Clinical and Biological Features Associated With Disease Progression in Huntington's Disease	Estudio observacional prospectivo, modelo de regresión de bosques aleatorios	Se identificaron predictores nuevos y establecidos para la progresión de la enfermedad.
Gil-Salcedo et al. (2024) Francia	Modifiable factors associated with Huntington's disease progression in presymptomatic participants	Estudio de cohorte observacional prospectivo, bosque aleatorio de efectos mixtos	Identificó factores modificables como educación y estilo de vida que ralentizan la progresión.
Haase et al. (2024) Alemania	External evaluation of a deep learning-based approach for automated brain volumetry in patients with huntington's disease	Estudio retrospectivo, comparación de volumetría automatizada y métodos manuales	La volumetría cerebral automatizada se correlaciona fuertemente con las mediciones manuales.
Hassan et al. (2022) Reino Unido	Lumbar puncture safety and tolerability in premanifest and manifest Huntington's disease: a multi-analysis cross-sectional study	Análisis transversal de múltiples estudios	La punción lumbar es segura y tolerable en pacientes con enfermedad de Huntington.

Kotschet et al. (2023) Australia	Measurement of bradykinesia and chorea in Huntington's Disease using ambulatory monitoring	Estudio observacional, escalas de calificación y un sistema de sensor portátil	Los sensores portátiles muestran buena correlación con las puntuaciones de UHDRS.
Long et al. (2023) EE. UU., Reino Unido	Applying the Huntington's Disease Integrated Staging System (HD-ISS) to Observational Studies	Estudios observacionales, algoritmo de aprendizaje automático para imputación	Las etapas imputadas del HD-ISS concuerdan bien con las etapas observadas.
Martinez-Horta et al. (2023) España	Theta/Alpha Band Suppression and Clinical Outcomes During Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease	Observacional, longitudinal	La supresión de la banda theta/alpha se correlaciona con la mejora clínica.
McGarry y Moaddel (2025) USA	A Pilot Proteomic Analysis of Huntington's Disease by Functional Capacity	Piloto, proteómico	Correlaciones entre la progresión de la enfermedad y la inflamación y el metabolismo.
Nunes et al. (2024) USA	Digital assessment of speech in Huntington disease	Original Research	El análisis digital del habla puede evaluar la disfunción vocal en la EH.
Nunes, Potter, et al. (2024) USA	Using Wearable Sensors and Machine Learning to Assess Upper Limb Function in Huntington's Disease	Preimpresión (no revisado por pares)	Sensores corporales y ML evalúan la función del miembro superior en la EH.
Oh et al. (2021) Taiwán	Fixel-Based Analysis Effectively Identifies White Matter Tract Degeneration in Huntington's Disease	Original Research	El análisis basado en fixel identifica eficazmente la degeneración de la sustancia blanca.
Pino et al. (2025) España	Characterization of visual cognition in pre-manifest, manifest and reduced penetrance Huntington's disease	Original Research	Se observaron diferencias significativas en la memoria visual en la EH.
Polosecki et al. (2020) USA	Resting-state connectivity stratifies premanifest Huntington's disease by longitudinal cognitive decline rate	Observacional, longitudinal	La conectividad en estado de reposo estratifica el deterioro cognitivo en EH pre-manifiesta.
Reilmann et al. (2024) Canadá, República Checa, Alemania, Italia, Países Bajos,	Safety and efficacy of laquinimod for Huntington's disease (LEGATO-HD): a multicentre,	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Laquinimod no mostró eficacia significativa en la mejora motora o volumen caudado.

Portugal, Rusia, España, Reino Unido, EE. UU.	randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study		
Riad et al. (2022) Francia	Predicting clinical scores in Huntington's disease: a lightweight speech test	Original Communication	Un breve test de habla predice puntuaciones clínicas de la EH.
Scheid et al. (2022) USA	Predicting Severity of Huntington's Disease With Wearable Sensors	Original Research	Sensores corporales predicen la gravedad de la EH.
Vicente et al. (2021) España	Validation of diagnostic codes and epidemiologic trends of Huntington disease: a population-based study in Navarre, Spain	Estudio poblacional	Validación de códigos de diagnóstico de EH en sistemas de salud.
Sexton et al. (2021) Australia	Suicide in frontotemporal dementia and Huntington disease: analysis of family-reported pedigree data and implications for genetic healthcare for asymptomatic relatives	Análisis de datos de genealogía familiar	Análisis de suicidio en demencia frontotemporal y EH mediante datos de genealogía familiar.
Schmid et al. (2022) Suiza, Alemania	No optical coherence tomography changes in premanifest Huntington's disease mutation carriers far from disease onset	Investigación de espesores de capas retinianas maculares en cohorte pre-EH.	No se encontraron cambios en OCT en portadores pre-manifiestos lejos del inicio.
Van Der Zwaan et al. (2024) Países Bajos	Huntington's disease at work: The effect of profession-specific requirements as related to clinical characteristics on work outcome	Estudio de cohorte	Síntomas de burnout y requisitos de profesión no impactan capacidad laboral en EH.
Watson et al. (2023) USA	Intrapersonal and Interpersonal Disengagement Coping: Associations with Emotions of Youth At-Risk for Huntington's Disease	Observacional	Afrontamiento desvinculado no se relaciona con dificultades emocionales en jóvenes en riesgo.
Sweidan et al. (2020) USA	White and Gray Matter Abnormalities in Manifest Huntington's Disease: Cross-Sectional and Longitudinal Analysis	Análisis transversal y longitudinal	Anomalías significativas de materia blanca y gris en EH se correlacionan con síntomas.

En la Tabla 3, se muestra los diversos estudios realizados sobre intervenciones clínicas de la enfermedad de Huntington así como diversas metodologías para comprender su progresión y desarrollo. Los estudios de neuroimagen han sido fundamentales: Polosecki et al. (2020) utilizaron la conectividad de la red funcional en estado de reposo (rs-fMRI) para estratificar a individuos con EH pre-manifiesta según la tasa de deterioro cognitivo, sugiriéndola como un biomarcador de progresión. Sweidan et al. (2020) investigaron alteraciones en la sustancia blanca y gris mediante resonancia magnética, identificando adelgazamiento cortical y reducción de la anisotropía fraccional (FA) correlacionados con el deterioro motor y cognitivo. Abeyasinghe et al. (2021) encontraron que la combinación de biomarcadores motores, funcionales, cognitivos y de neuroimagen (volúmenes de putamen y caudado) es efectiva para rastrear la progresión. Oh et al. (2021) emplearon el análisis basado en fíxeles (FBA) para identificar degeneración de la sustancia blanca incluso en etapas tempranas. Más recientemente, Haase et al. (2024) evaluaron software de aprendizaje profundo para volumetría cerebral, confirmando su potencial, pero destacando la necesidad de validación precisa. Schmid et al. (2022) no encontraron cambios tempranos en la retina mediante OCT en portadores presintomáticos, sugiriendo que las alteraciones retinianas ocurren más tarde.

En el ámbito de los biomarcadores moleculares, Ghazaleh et al. (2021) identificaron la edad de inicio, las repeticiones CAG y los niveles de neurofilamento de cadena ligera (NfL) como fuertes predictores de la progresión. McGarry y Moaddel (2025) realizaron análisis proteómicos del LCR, correlacionando la progresión con inflamación y metabolismo de NAD⁺. Bilal et al. (2024) asociaron niveles elevados de IL-6 con peor función ejecutiva en EH manifiesta. Cao et al. (2024) identificaron subtipos de EH con características clínicas, de neuroimagen y de citoquinas distintivas, lo que apoya la personalización de terapias.

La evaluación de la progresión y el monitoreo objetivo también son áreas clave. Kotschet et al. (2023) validaron el uso de sensores portátiles (PKG) para medir bradicinesia y corea. Scheid et al. (2022) demostraron que los sensores corporales predicen la gravedad de la EH. Nunes et al. (2024) exploraron herramientas digitales para la evaluación del habla y la función del miembro superior, respectivamente, ofreciendo métodos objetivos y no invasivos de monitoreo. Riad et al. (2022) también utilizaron muestras de habla para predecir el rendimiento clínico.

En cuanto a las intervenciones, Achenbach et al. (2022) observaron una progresión más lenta de los síntomas en pacientes con EH y enfermedades desmielinizantes autoinmunes que recibieron terapias inmunomoduladoras. Hassan et al. (2022) confirmaron la seguridad de las punciones lumbares para la recolección de LCR y la administración de terapias. Martinez-Horta et al. (2023) identificaron la supresión de la banda theta/alpha en el GPi como un biomarcador prometedor de la respuesta terapéutica a la estimulación cerebral profunda (DBS). Reilmann et al. (2024) llevaron a cabo un estudio de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia de la quinimod en la EH.

Además, estudios adicionales abordaron el impacto más amplio de la EH: Long et al. (2023) aplicaron el Sistema de Estadificación Integrado de la Enfermedad de Huntington (HD-ISS) para caracterizar la progresión. Sexton et al. (2021) destacaron las elevadas tasas de suicidio en familias con EH, subrayando la necesidad de apoyo psicológico. Vicente et al. (2021) validaron códigos de diagnóstico y observaron una mortalidad creciente. Watson et al. (2023) vincularon estrategias de afrontamiento de desconexión con emociones negativas en jóvenes en riesgo. Gil-Salcedo et al. (2024) identificaron factores modificables (IMC, tabaquismo) asociados con la progresión en individuos presintomáticos. Van Der Zwaan et al. (2024) investigaron el impacto de la EH en la capacidad laboral, señalando la influencia de la disfunción cognitiva y los síntomas psiquiátricos. Pino et al. (2025) observaron déficits tempranos en la

cognición visual, especialmente en la memoria visual. La diversidad metodológica y los hallazgos convergentes en la investigación de la EH son cruciales para la estratificación de pacientes, el desarrollo de terapias dirigidas y el manejo integral de la enfermedad.

III. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta investigación permiten trazar un panorama actual y profundo sobre la EH, centrado en tres ejes fundamentales: terapias génicas, avances en genética y nuevas intervenciones clínicas. Cada uno de estos componentes ha mostrado progresos significativos en los últimos años, lo que permite aproximarse al cumplimiento del objetivo general del estudio: elaborar un estado del arte actualizado de la EH.

Así tenemos que los avances en terapias génicas se alinean con la tendencia identificada en diversas revisiones, donde las estrategias de silenciamiento génico mediante oligonucleótidos antisentido (ASOs), RNAi y CRISPR/Cas13d destacan por su especificidad y potencial terapéutico. Esta investigación confirmó que ensayos clínicos como el uso de tominersen han mostrado resultados mixtos pero prometedores, en sintonía con lo expuesto por Cheng et al. (2024), quienes señalan que, si bien estas terapias aún enfrentan desafíos clínicos, representan una esperanza real hacia tratamientos modificadores de la enfermedad.

Asimismo, el uso de sistemas CRISPR/Cas9 con edición alelo-específica ha sido objeto de validación en modelos animales, con resultados alentadores que también fueron reportados por Alkanli et al. (2023). Esto refuerza la validez de las terapias dirigidas al HTT mutado como estrategias fundamentales, una conclusión también respaldada por Soltani Khaboushan et al. (2023), quienes destacan que el conocimiento de biomarcadores inflamatorios puede potenciar la efectividad de estas terapias al permitir un monitoreo más preciso.

Los descubrimientos genéticos recientes destacan el papel de genes modificadores como MLH1, MSH3 y FAN1, responsables de modular la expansión somática de las repeticiones CAG en el gen HTT. Esta evidencia

coincide con lo señalado por Pengo y Squitieri (2024), quienes sostienen que la EH no es exclusivamente causada por la longitud de la repetición CAG, sino también por otros factores cis y trans que influyen en la edad de inicio. El presente estudio contribuye con una sistematización clara de estos elementos, reafirmando la necesidad de un abordaje genético integral y personalizado, como lo sugieren Nowak et al. (2024), al postular que enfermedades neurodegenerativas comparten mecanismos genéticos comunes que deben considerarse en el diseño terapéutico.

Por otro lado, el presente informe reafirma la utilidad de la genética predictiva, cuyos hallazgos se ven fortalecidos por la validación de biomarcadores como el NfL y la tau total, también reportados por Bamford et al. (2025) como fluidos biológicos no invasivos útiles en etapas preclínicas. Este enfoque, además de ser coherente con lo encontrado en Tang et al. (2021), refuerza la pertinencia del desarrollo de estrategias diagnósticas más accesibles y eficientes.

El análisis de intervenciones clínicas emergentes permitió identificar tanto estrategias farmacológicas como no farmacológicas con evidencia creciente. Fármacos como Beditin o terapias con péptidos inhibidores de agregación se encuentran en fases preclínicas avanzadas, hallazgos que coinciden con las conclusiones de Ferguson et al. (2022), quienes destacan que, si bien no existe aún un tratamiento curativo, las terapias dirigidas al gen mutado HTT representan un eje crucial de innovación clínica.

Asimismo, se confirmó el valor de intervenciones no farmacológicas, como la rehabilitación cognitiva y física, realidad virtual, e incluso monitoreo digital de la actividad motora y del habla. Estos hallazgos refuerzan las conclusiones de (Nunes et al. (2024) y Kotschet et al. (2023), quienes identifican herramientas

digitales como el análisis de voz o el Parkinson's KinetiGraph (PKG) como tecnologías de apoyo para el seguimiento de la progresión de la enfermedad.

Al contrastar estos resultados con revisiones sistemáticas realizadas, como las de Eide et al. (2023), Matmati et al. (2022) y Van Der Zwaan et al. (2022), se evidencian tanto coincidencias como nuevos aportes. Así, mientras Eide et al. destacan a la interleucina-6 como biomarcador de progresión, este informe amplía el espectro de biomarcadores potenciales útiles para la medicina personalizada. También se profundiza en el abordaje de síntomas menos explorados, como la apatía o el impacto laboral, enriqueciendo el campo de intervenciones clínicas integrales.

Por lo tanto, los resultados de esta investigación no solo confirman los avances más relevantes en la EH, sino que además ofrecen una visión crítica y comparativa que permite visualizar vacíos del conocimiento, desafíos técnicos y áreas prometedoras para la futura investigación.

IV. CONCLUSIONES

La investigación evidenció que las terapias génicas, especialmente los oligonucleótidos antisentido (ASO), CRISPR/Cas9 y RNAi, representan avances significativos y prometedores para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Aunque aún se encuentran en etapas preclínicas o en ensayos clínicos tempranos, estas estrategias demuestran eficacia en modelos animales para reducir la expresión de la proteína huntingtina mutada (mHTT), mejorando la sintomatología motora y la integridad neuronal.

Además de la expansión del triplete CAG en el gen HTT, existen múltiples factores genéticos modificadores (como MSH3, MLH1, FAN1 y LOI-CAA) que influyen significativamente en la edad de aparición, progresión y expresión clínica de la EH. Esta complejidad genética obliga a replantear las estrategias de diagnóstico predictivo y la necesidad de implementar herramientas genéticas más completas, precisas y adaptadas a la diversidad poblacional.

Las intervenciones clínicas emergentes abarcan tanto enfoques farmacológicos como terapias no farmacológicas. Los nuevos fármacos orientados a la agregación proteica, el estrés oxidativo y la inflamación, junto con programas de rehabilitación física, cognitiva y uso de tecnologías como la realidad virtual y la inteligencia artificial, refuerzan la necesidad de una atención multidisciplinaria y personalizada en el manejo de la EH.

La identificación de biomarcadores como el neurofilamento de cadena ligera (NfL), interleucina-6 y otros indicadores salivales o plasmáticos, así como el uso de neuroimagen avanzada (MRI estructural y funcional), ha permitido mejorar la detección precoz y el seguimiento clínico. Estos avances aportan herramientas fundamentales para evaluar la efectividad de terapias modificadoras.

V. RECOMENDACIONES

A las instituciones clínicas:

Se recomienda fomentar estudios de cohorte multicéntricos con mayor diversidad genética y cultural, para validar terapias génicas y biomarcadores en diferentes contextos clínicos y poblacionales, incluyendo América Latina.

Es urgente incorporar en la práctica clínica herramientas genéticas que no solo detecten repeticiones CAG, sino también otras variantes modificadoras, como la pérdida de interrupciones CAA y SNPs alelo-específicos. Esto permitirá una predicción más exacta y personalizada del curso de la enfermedad.

Herramientas como el análisis automatizado del habla, dispositivos de monitoreo motriz y plataformas de seguimiento remoto deben ser incorporadas en los protocolos de atención médica, ya que permiten un control continuo, objetivo y menos invasivo de los síntomas.

Es fundamental conformar unidades especializadas que integren neurólogos, genetistas, psiquiatras, terapeutas físicos y ocupacionales, psicólogos y trabajadores sociales para ofrecer un tratamiento integral al paciente con EH.

Por último, dada la alta carga emocional y económica de la EH, especialmente en países en desarrollo, se recomienda que las autoridades de salud formulen políticas que garanticen el acceso a intervenciones clínicas, terapias emergentes y cuidados paliativos de calidad.

7. Referencias bibliográficas

Abeyasinghe, P. M., Long, J. D., Razi, A., Pustina, D., Paulsen, J. S., Tabrizi, S. J.,

Poudel, G. R., & Georgiou-Karistianis, N. (2021). Tracking Huntington's Disease Progression Using Motor, Functional, Cognitive, and Imaging Markers. *Movement Disorders*, 36(10), 2282–2292.

<https://doi.org/10.1002/mds.28650>

Achenbach, J., Saft, C., Faissner, S., & Ellrichmann, G. (2022). Positive effect of immunomodulatory therapies on disease progression in Huntington's disease? Data from a real-world cohort. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15, 17562864221109750.

Disorders, 15, 17562864221109750.

<https://doi.org/10.1177/17562864221109750>

Ahmad, M., Ríos-Anillo, M. R., Acosta-López, J. E., Cervantes-Henríquez, M. L.,

Martínez-Banfi, M., Pineda-Alhucema, W., Puentes-Rozo, P., Sánchez-Barros, C., Pinzón, A., Patel, H. R., Vélez, J. I., Villarreal-Camacho, J. L.,

Pineda, D. A., Arcos-Burgos, M., & Sánchez-Rojas, M. (2023). Uncovering the Genetic and Molecular Features of Huntington's Disease in Northern Colombia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16154.

<https://doi.org/10.3390/ijms242216154>

Ahmed, M., & Mridha, D. (2023). Unraveling Huntington's Disease: A Report on Genetic Testing, Clinical Presentation, and Disease Progression. *Cureus*, 15.

<https://doi.org/10.7759/cureus.43377>

Alkanli, S. S., Alkanli, N., Ay, A., & Albeniz, I. (2023). CRISPR/Cas9 Mediated

Therapeutic Approach in Huntington's Disease. *Molecular Neurobiology*,

60(3), 1486–1498. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03150-5>

- Ancasi, R. M., & García, T. A. M. (2019). OLIGOMERIZACIÓN DEL VDAC-1: APOPTOSIS MITOCONDRIAL. *Revista Médica Basadrina*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.33326/26176068.2019.1.776>
- Bachman, A., Deng, P., Nelson, H., Fink, K., Dahlenburg, H., Nolta, J., Pollock, K., Cary, W., White, J., Yang, S., Hendrix, K., Anderson, J. S., Pham, M. T., & Cameron, D. (2021). A novel Huntington's disease mouse model to assess the role of neuroinflammation on disease progression and to develop human cell therapies. *Stem Cells Translational Medicine*, 10, 1033–1043. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0431>
- Bamford, A. R., Parkin, G. M., Corey-Bloom, J., & Thomas, E. A. (2025). Comparisons of neurodegenerative disease biomarkers across different biological fluids from patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 272(2), 158. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12785-4>
- Baykal, A., Sahin, B., Uras, I., Karayel-Basar, M., Kiris, I., & Akgun, E. (2022). Spatial proteomic alterations detected via MALDI-MS imaging implicate neuronal loss in a Huntington's disease mouse (YAC128) brain. *Molecular Omics*. <https://doi.org/10.1039/d1mo00440a>
- Bhuiyan, A. (2024). Therapeutic approaches for repeat expansion diseases: A comprehensive review. *Exploration of Neuroprotective Therapy*. <https://doi.org/10.37349/ent.2024.00095>
- Bilal, H., McDonald, S. J., Stout, J. C., & Harding, I. H. (2024). Associations of inflammatory cytokines and cortisol with nonmotor features of Huntington's

disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 11(4), 989–999.

<https://doi.org/10.1002/acn3.52016>

Bongiovanni, A., & Lee, I. (2023). Motivation vs. Hopelessness: The Well-Being Following Predictive Testing for Huntington’s Disease. *Journal of Student Research*. <https://doi.org/10.47611/jsrhs.v12i4.5783>

Bøstrand, S. M. K., Seeker, L. A., Bestard-Cuche, N., Kazakou, N.-L., Jäkel, S., Kenkhuis, B., Henderson, N. C., De Bot, S. T., Van Roon-Mom, W. M. C., Priller, J., & Williams, A. (2024). Mapping the glial transcriptome in Huntington’s disease using snRNAseq: Selective disruption of glial signatures across brain regions. *Acta Neuropathologica Communications*, 12(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01871-3>

Böttcher, C., Matute, E., Harms, C., Ouk, K., Lyras, E.-M., Rolfes, S., Munro, D. A. D., & Priller, J. (2020). Lentiviral delivery of human erythropoietin attenuates hippocampal atrophy and improves cognition in the R6/2 mouse model of Huntington’s disease. *Neurobiology of Disease*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105024>

Boulos, A., Maroun, D., Ciechanover, A., & Ziv, N. E. (2024). Peripheral sequestration of huntingtin delays neuronal death and depends on N-terminal ubiquitination. *Communications Biology*, 7(1), 1014. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06733-1>

Bragina, E. Yu., Gomboeva, D. E., Saik, O. V., Ivanisenko, V. A., Freidin, M. B., Nazarenko, M. S., & Puzyrev, V. P. (2023). Apoptosis Genes as a Key to Identification of Inverse Comorbidity of Huntington’s Disease and Cancer.

International Journal of Molecular Sciences, 24(11), 9385.

<https://doi.org/10.3390/ijms24119385>

Brieger, P., Hoffmann, R., Marziniak, M., Pozzi, N. G., Priller, J., Mühlbäck, A., & Dose, M. (2024). Psychiatrische Symptome der Huntington-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 95, 871–884. <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01728-z>

Brown, T. G., Cvetanovic, M., Jiang, K., Gomez-Pastor, R., Larson, S. N., Nichols-Meade, T., Zarate, N., Benneyworth, M., Gundry, K., Yu, D., Öz, G., Cuccu, F., Tsai, A., Nanclares, C., Araque, A., Zhang, Y., Mansky, R., Yue, J. S., & Kim, H. (2020). Protein kinase CK2 alpha prime and alpha-synuclein constitute a key regulatory pathway in Huntington’s disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.359380>

Buijsen, R., Maguin, C., Kuijper, E., Overzier, M., Weerd, L., Ariyurek, Y., Pérot, J.-B., Flament, J., Dzyubachyk, O., Roon-Mom, W. V., Mei, H., & Suidgeest, E. (2023). Antisense oligonucleotide-mediated disruption of HTT caspase-6 cleavage site ameliorates the phenotype of YAC128 Huntington disease mice. *Neurobiology of Disease*, 190. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106368>

Byun, S., Lee, M., & Kim, M. (2021). Gene Therapy for Huntington’s Disease: The Final Strategy for a Cure? *Journal of Movement Disorders*, 15, 15–20. <https://doi.org/10.14802/jmd.21006>

Calabrò, R. S., Quartarone, A., Cardile, D., Maggio, M., & Billeri, L. (2023). The Role of Innovation Technology in the Rehabilitation of Patients Affected by Huntington’s Disease: A Scoping Review. *Biomedicines*, 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010039>

- Camara, E., Sanz, F., Furlong, L. I., Paepe, A. E. D., & Giannoula, A. (2025). Identifying time patterns in Huntington's disease trajectories using dynamic time warping-based clustering on multi-modal data. *Scientific Reports*, *15*.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-86686-5>
- Cao, L.-X., Yin, J.-H., Du, G., Yang, Q., & Huang, Y. (2024). Identifying and verifying Huntington's disease subtypes: Clinical features, neuroimaging, and cytokine changes. *Brain and Behavior*, *14*(3), e3469.
<https://doi.org/10.1002/brb3.3469>
- Carlozzi, N., Hahn, E., Ready, R., Paulsen, J. S., Lai, J., & Boileau, N. R. (2020). Understanding domains that influence perceived stigma in individuals with Huntington disease. *Rehabilitation Psychology*.
<https://doi.org/10.1037/rep0000311>
- Caron, N., Wright, G. E. B., Black, H. F., Hayden, M., Collins, J., Pearson, C. E., & Gall-Duncan, T. (2020). Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: Clinical implications and emerging therapies. *The Lancet Neurology*, *19*, 930–939. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30343-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30343-4)
- Cepeda, C., & Levine, M. (2020). Synaptic Dysfunction in Huntington's Disease: Lessons from Genetic Animal Models. *The Neuroscientist*, *28*, 20–40.
<https://doi.org/10.1177/1073858420972662>
- Cheng, Y., Zhang, S., & Shang, H. (2024). Latest advances on new promising molecular-based therapeutic approaches for Huntington's disease. *Journal of*

Translational Internal Medicine, 12(2), 134–147.

<https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0142>

Christodoulou, C. C., & Papanicolaou, E. Z. (2023). Integrated Bioinformatics Analysis of Shared Genes, miRNA, Biological Pathways and Their Potential Role as Therapeutic Targets in Huntington's Disease Stages. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4873.

<https://doi.org/10.3390/ijms24054873>

Christodoulou, C. C., Zachariou, M., Tomazou, M., Karatzas, E., Demetriou, C. A., Zamba-Papanicolaou, E., & Spyrou, G. M. (2020). Investigating the Transition of Pre-Symptomatic to Symptomatic Huntington's Disease Status Based on Omics Data. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7414. <https://doi.org/10.3390/ijms21197414>

Christofolini, D. M., Barbosa, C. P., Bianco, B. A. V., & Ceroni, J. R. M. (2024). PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS FOR HUNTINGTON'S DISEASE - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *Revista de Epidemiologia e Saúde Pública - RESP*. <https://doi.org/10.59788/resp.v2i1.63>

Chung, S. J., Ahn, J. H., Shin, J., Jo, S., Kim, M., Lee, J.-Y., Kim, H. S., & Yang, H.-J. (2024). Evidence-Based Review on Symptomatic Management of Huntington's Disease. *Journal of Movement Disorders*, 17, 369–386. <https://doi.org/10.14802/jmd.24140>

Ciaccio, M. X., & Dumaine, D. (2021). Huntington's Disease Testing in a Nonideal World. *Philosophy and Medicine*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-72503-7_18

- Cordeiro, T., Vieira, T. H. F., Guatimosim, C., Valadão, P., Teixeira, A., Miranda, A. S., & Santos, K. (2020). Inflammation in Huntington's disease: A few new twists on an old tale. *Journal of Neuroimmunology*, *348*.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577380>
- Cornejo-Olivas, M., Sarapura-Castro, E., & Illanes-Manrique, M. (2023). Avances y retos en la genética de enfermedades neurodegenerativas en el Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, *86*(4), Article 4.
<https://doi.org/10.20453/rnp.v86i4.5186>
- Coupland, L., Flower, M., Ferguson, R., Tabrizi, S. J., & Goold, R. (2024). Therapeutic validation of MMR-associated genetic modifiers in a human ex vivo model of Huntington disease. *American Journal of Human Genetics*, *111*, 1165–1183. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2024.04.015>
- Dalene Skarping, K., Arning, L., Petersén, Å., Nguyen, H. P., & Gebre-Medhin, S. (2024). Attenuated huntingtin gene CAG nucleotide repeat size in individuals with Lynch syndrome. *Scientific Reports*, *14*(1), 4300.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-54277-5>
- Danielyan, L., Melkonyan, M., Singer, E., Weber, J., Hunanyan, L., & Nguyen, H. (2021). The Novel Alpha-2 Adrenoceptor Inhibitor Beditin Reduces Cytotoxicity and Huntingtin Aggregates in Cell Models of Huntington's Disease. *Pharmaceuticals*, *14*. <https://doi.org/10.3390/ph14030257>
- Dash, D., & Mestre, T. A. (2020). Therapeutic Update on Huntington's Disease: Symptomatic Treatments and Emerging Disease-Modifying Therapies.

Neurotherapeutics, 17(4), 1645–1659. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00891-w>

- Datta, N. (2024). Molecular Mechanisms and Clinical Features of Huntington Disease: A Fatal Neurodegenerative Disorder with Autosomal Dominant Inheritance. *Columbia Undergraduate Science Journal*.
<https://doi.org/10.52214/cusj.v17i1.10288>
- De Luca, A., Morella, A., Consoli, F., Fanelli, S., Thibert, J. R., Statt, S., Latham, G. J., & Squitieri, F. (2021). A Novel Triplet-Primed PCR Assay to Detect the Full Range of Trinucleotide CAG Repeats in the Huntingtin Gene (HTT). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1689.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041689>
- Despotov, K., Zádori, D., Veres, G., Jakab, K., Gárdián, G., Tóth, E., Kincses, T. Z., Vécsei, L., Ajtay, A., Bereczki, D., & Klivényi, P. (2021). Genetic epidemiological characteristics of a Hungarian subpopulation of patients with Huntington’s disease. *BMC Neurology*, 21(1), 79.
<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02089-9>
- Dey, S., Mishra, J., Katta, S., & Suresh, S. (2024). A Journey through Huntington’s Disease: Exploring Genetics, Neurobiology, and Therapeutic Advances. *International Journal For Multidisciplinary Research*.
<https://doi.org/10.36948/ijfmr.2024.v06i03.19194>
- Dhar, S., Ghosh, S., Talukder, P., & Jana, A. (2021). Huntington’s Chorea—a Rare Neurodegenerative Autosomal Dominant Disease: Insight into Molecular

- Genetics, Prognosis and Diagnosis. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 193, 2634–2648. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03523-x>
- Dumitru, A., & Anastasia, A. (2024). Huntington’s Disease—Challenges in Early Diagnosis and Screening. *Recent Advances in Clinical Trials*. <https://doi.org/10.33425/2771-9057.1046>
- Eide, S., Misztal, M., & Feng, Z.-P. (2023). Interleukin-6 as a marker of Huntington’s disease progression: Systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 30, 100635. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100635>
- Espinoza-Suárez, N. R., Palacios-García, J., & Morante-Osores, M. del R. (2017). Cuidados paliativos en la enfermedad de Huntington: Perspectivas desde la atención primaria de salud. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 79(4), Article 4. <https://doi.org/10.20453/rnp.v79i4.2977>
- Estevez-Fraga, C., Altmann, A., Parker, C. S., Scahill, R. I., Costa, B., Chen, Z., Manzoni, C., Zarkali, A., Durr, A., Roos, R. A. C., Landwehrmeyer, B., Leavitt, B. R., Rees, G., Tabrizi, S. J., & McColgan, P. (2023). Genetic topography and cortical cell loss in Huntington’s disease link development and neurodegeneration. *Brain*, 146(11), 4532–4546. <https://doi.org/10.1093/brain/awad275>
- Estévez-Fraga, C., Flower, M., & Tabrizi, S. (2020). Therapeutic strategies for Huntington’s disease. *Current Opinion in Neurology*. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000835>

- Estévez-Fraga, C., & Tabrizi, S. (2022). Disentangling the Connection Between Neurodevelopment and Neurodegeneration in Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 37. <https://doi.org/10.1002/mds.29267>
- Estevez-Fraga, C., Tabrizi, S. J., & Wild, E. J. (2024). Huntington's Disease Clinical Trials Corner: March 2024. *Journal of Huntington's Disease*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.3233/JHD-240017>
- Fahy, N., Rice, C., Lahiri, N., Desai, R., & Stott, J. (2023). Genetic risk for Huntington Disease and reproductive decision-making: A systematic review. *Clinical Genetics*, 104(2), 147–162. <https://doi.org/10.1111/cge.14345>
- 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, 11795735221092517. <https://doi.org/10.1177/11795735221092517>
- Furby, H., Schobel, S., Arridge, M., Alexander, D., Johnson, E., Scahill, R., Tabrizi, S., Ghazaleh, N., Wild, E., Vita, E. de, Tortelli, R., Zetterberg, H., Wijeratne, P., Byrne, L., Houghton, R., Rodrigues, F. B., & Heslegrave, A. (2020). Mutant huntingtin and neurofilament light have distinct longitudinal dynamics in Huntington's disease. *Science Translational Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc2888>
- Gantley, L., Stringer, B. W., Conn, V. M., Ootsuka, Y., Holds, D., Slee, M., Aliakbari, K., Kirk, K., Ormsby, R. J., Webb, S. T., Hanson, A., Lin, H., Selth, L. A., & Conn, S. J. (2023). Functional Characterisation of the Circular

RNA, circHTT(2-6), in Huntington's Disease. *Cells*, 12(9), 1337.

<https://doi.org/10.3390/cells12091337>

Gao, S., Wang, Y., Wang, J., & Dong, Y. (2024). Leveraging explainable deep learning methodologies to elucidate the biological underpinnings of Huntington's disease using single-cell RNA sequencing data. *BMC Genomics*, 25(1), 930. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10855-5>

García-González, N., Gonçalves-Sánchez, J., Gómez-Nieto, R., Gonçalves-Estella, J. M., & López, D. E. (2024). Advances and Challenges in Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 12485. <https://doi.org/10.3390/ijms252312485>

Gaudet, I. D., Xu, H., Gordon, E., Cannestro, G. A., Lu, M. L., & Wei, J. (2024). Elevated SLC7A2 expression is associated with an abnormal neuroinflammatory response and nitrosative stress in Huntington's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 21(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03038-2>

Ghazaleh, N., Houghton, R., Palermo, G., Schobel, S. A., Wijeratne, P. A., & Long, J. D. (2021). Ranking the Predictive Power of Clinical and Biological Features Associated With Disease Progression in Huntington's Disease. *Frontiers in Neurology*, 12, 678484. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678484>

Gillis, T., Murtha, R., Gusella, J., Vitalo, A., Riggs, M. J., Pinto, R. M., Shibata, S., Oliver, E., Correia, K., Elezi, E., Ulloa, J., Kesavan, M., Crescenti, S., Macdonald, M. E., Wheeler, V., Azevedo, A., Burch, Z. N., Mota-Silva, E.,

- Kovalenko, M., ... Demelo, B. (2025). In vivo CRISPR–Cas9 genome editing in mice identifies genetic modifiers of somatic CAG repeat instability in Huntington’s disease. *Nature Genetics*, *57*, 314–322.
<https://doi.org/10.1038/s41588-024-02054-5>
- Gil-Salcedo, A., Massart, R., De Langavant, L. C., & Bachoud-Levi, A. (2024). Modifiable factors associated with Huntington’s disease progression in presymptomatic participants. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *11*(7), 1930–1941. <https://doi.org/10.1002/acn3.52120>
- Goldman, S., & Khakh, B. (2023). Astrocytic contributions to Huntington’s disease pathophysiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1522*, 42–59.
<https://doi.org/10.1111/nyas.14977>
- Gonzalez-Baez Ardisana, P., Solís-Mata, J. S., & Carrillo-Ruiz, J. D. (2024). Neurosurgical therapy possibilities in treatment of Huntington disease: An update. *Parkinsonism & Related Disorders*, *125*, 107048.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107048>
- Haase, R., Lehnen, N. C., Schmeel, F. C., Deike, K., Rüber, T., Radbruch, A., & Paech, D. (2024). External evaluation of a deep learning-based approach for automated brain volumetry in patients with huntington’s disease. *Scientific Reports*, *14*(1), 9243. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59590-7>
- Hall, D. A., Hawkins, J., Cooper, C., Patel, N., Ouyang, B., & Rosenbaum, M. (2024). Randomized Trial of Telegenetic Counseling for Gene Testing in Huntington Disease. *Neurology: Clinical Practice*, *15*.
<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200394>

- Hassan, Y. R., Brogueira Rodrigues, F., Zeun, P., Byrne, L. M., Estevez-Fraga, C., Tortelli, R., Scahill, R. I., Wild, E. J., & Tabrizi, S. J. (2022). Lumbar puncture safety and tolerability in premanifest and manifest Huntington's disease: A multi-analysis cross-sectional study. *Scientific Reports*, *12*(1), 18377. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21934-6>
- Hickman, R. A., Faust, P. L., Marder, K., Yamamoto, A., & Vonsattel, J.-P. (2022). The distribution and density of Huntingtin inclusions across the Huntington disease neocortex: Regional correlations with Huntingtin repeat expansion independent of pathologic grade. *Acta Neuropathologica Communications*, *10*(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01364-1>
- Hobbs, N. Z., Papoutsis, M., Delva, A., Kinnunen, K. M., Nakajima, M., Van Laere, K., Vandenberghe, W., Herath, P., & Scahill, R. I. (2024). Neuroimaging to Facilitate Clinical Trials in Huntington's Disease: Current Opinion from the EHDN Imaging Working Group. *Journal of Huntington's Disease*, *13*(2), 163–199. <https://doi.org/10.3233/JHD-240016>
- Holm, S. P., Wolfer, A. M., Pointeau, G. H. S., Lipsmeier, F., & Lindemann, M. (2022). Practice effects in performance outcome measures in patients living with neurologic disorders—A systematic review. *Heliyon*, *8*(8), e10259. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10259>
- Hong, E. P., Chao, M. J., Massey, T., McAllister, B., Lobanov, S., Jones, L., Holmans, P., Kwak, S., Orth, M., Ciosi, M., Monckton, D. G., Long, J. D., Lucente, D., Wheeler, V. C., MacDonald, M. E., Gusella, J. F., & Lee, J.-M. (2021). Association Analysis of Chromosome X to Identify Genetic

- Modifiers of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 10(3), 367–375. <https://doi.org/10.3233/JHD-210485>
- Hussain, A., Yadav, D. K., Hassan, M. I., Alajmi, M., Khan, S., & Mohammad, T. (2025). Seven Hub Genes Associated with Huntington's Disease and Diagnostic and Therapeutic Potentials Identified by Computational Biology. *Omics : A Journal of Integrative Biology*. <https://doi.org/10.1089/omi.2025.0006>
- Jardim, L., Miglorini, E., Donis, K., Saraiva-Pereira, M., & Castilhos, R. (2021). G01 Molecular testing for huntington disease and the risk of disclosure of unsolicited pre-symptomatic status: A recurring theme. *G: Genetic Testing and Counselling*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-ehdn.98>
- Jiang, A., Handley, R. R., Lehnert, K., & Snell, R. G. (2023). From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 13021. <https://doi.org/10.3390/ijms241613021>
- Johnson, E. B., Parker, C. S., Scahill, R. I., Gregory, S., Papoutsis, M., Zeun, P., Osborne-Crowley, K., Lowe, J., Nair, A., Estevez-Fraga, C., Fayer, K., Rees, G., Zhang, H., & Tabrizi, S. J. (2021). Altered iron and myelin in premanifest Huntington's Disease more than 20 years before clinical onset: Evidence from the cross-sectional HD Young Adult Study. *EBioMedicine*, 65, 103266. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103266>
- Jones, K. L., Morelli, K. H., Duan, W., Huang, M. Y., Gosztyla, M. L., Li, A., Wu, Q., Smith-Geater, C., Zhang, C., Thompson, L., Lee, K.-H., Marina, R. J.,

- Yao, M., Liu, H., Chen, J., & Yeo, G. W. (2022). An RNA-targeting CRISPR–Cas13d system alleviates disease-related phenotypes in Huntington’s disease models. *Nature Neuroscience*, 26, 27–38. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01207-1>
- Kesari, H. V., & Ravi, R. (2021). Novel Study Designs in Precision Medicine—Basket, Umbrella and Platform Trials. *Current Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.2174/1574884716666210316114157>
- Khan, S., Bhat, S., Ahamad, S., Bano, N., & Hussain, M. K. (2024). Unraveling the Puzzle of Therapeutic Peptides: A Promising Frontier in Huntington’s Disease Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01131>
- Killoran, A. (2021). Biomarkers in Huntington’s. *Neurodegenerative Diseases Biomarkers*. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1712-0_10
- Kim, A., Hyeon, J., & Yano, H. (2021). Epigenetic regulation in Huntington’s disease. *Neurochemistry International*, 148. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105074>
- Kim, H. S., Chung, S. S., Kim, S., Ryu, K. H., Kim, J., Sim, H., Ha, N., Li, E., Jun, J. H., Song, J., Seol, W., Lee, S., Choi, J., & Kyung, J. (2023). A novel HDAC6 inhibitor, CKD-504, is effective in treating preclinical models of huntington’s disease. *BMB Reports*, 56, 178–183. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022-0157>

- Kim, K.-H., & Song, M.-K. (2023). Update of Rehabilitation in Huntington's Disease: Narrative Review. *Brain & NeuroRehabilitation*, 16. <https://doi.org/10.12786/bn.2023.16.e28>
- Kim, M., Lee, M., & Byun, S. (2021). Gene Therapy for Huntington's Disease: The Final Strategy for a Cure? *Journal of Movement Disorders*, 15, 15–20. <https://doi.org/10.14802/jmd.21006>
- King, A. C., Rallapalle, V., & Gray, M. (2021). BACHD Mice Recapitulate the Striatal Parvalbuminergic Interneuron Loss Found in Huntington's Disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.673177>
- Komal, P., Stellwagen, D., Valade, S., Bistami, N. A., Chambon, J., Kemp, G. M., Lewitus, G., & Adairi, H. (2022). Early TNF-Dependent Regulation of Excitatory and Inhibitory Synapses on Striatal Direct Pathway Medium Spiny Neurons in the YAC128 Mouse Model of Huntington's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 43, 672–680. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1655-22.2022>
- Kotschet, K., Osborn, S., & Horne, M. (2023). Measurement of bradykinesia and chorea in Huntington's Disease using ambulatory monitoring. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 8, 100179. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100179>
- Lahue, R. S. (2020). New developments in Huntington's disease and other triplet repeat diseases: DNA repair turns to the dark side. *Neuronal Signaling*, 4(4), NS20200010. <https://doi.org/10.1042/NS20200010>

- Lee, K.-H., Marina, R. J., Gosztyla, M. L., Morelli, K. H., Chen, J., Jones, K. L., Yeo, G. W., Wu, Q., Duan, W., Liu, H., & Zhang, C. (2022). RNA-Targeting CRISPR/Cas13d System Eliminates Disease-Related Phenotypes in Pre-clinical Models of Huntington's Disease. *bioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2022.01.23.477417>
- Li, S., Yang, S., Li, X.-J., & Qin, Y. (2022). CRISPR-Based Genome-Editing Tools for Huntington's Disease Research and Therapy. *Neuroscience Bulletin*, 38, 1397–1408. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00880-3>
- Li, X., Tong, H., Xu, S., Zhou, G., Yang, T., Yin, S., Yang, S., Li, X., & Li, S. (2024). Neuroinflammatory Proteins in Huntington's Disease: Insights into Mechanisms, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11787. <https://doi.org/10.3390/ijms252111787>
- Li, X.-Y., Wu, Z.-Y., Gao, B., Bao, Y., Dong, Y., & Xie, J.-J. (2021). The clinical, imaging and biological features of psychosis in Han Chinese patients with Huntington's disease. *Journal of Psychiatric Research*, 141, 333–338.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.024>
- Li, Y., Li, X.-J., Wang, Q., Guo, T., Duan, X., Zhu, W., Chen, L., Song, J., Qin, Y., Yin, P., Ruan, E., Li, S., Yang, S., Li, B., Song, X., Zhang, Y., Xing, T., Yan, X.-X., Lin, J., ... Yang, W. (2024). TRIM37 is a primate-specific E3 ligase for Huntingtin and accounts for the striatal degeneration in Huntington's disease. *Science Advances*, 10. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adl2036>
- Liu, H., Zhang, C., Xu, J., Jin, J., Cheng, L., Miao, X., Wu, Q., Wei, Z., Liu, P., Lu, H., Van Zijl, P. C. M., Ross, C. A., Hua, J., & Duan, W. (2021). Huntingtin

silencing delays onset and slows progression of Huntington's disease: A biomarker study. *Brain*, *144*(10), 3101–3113.

<https://doi.org/10.1093/brain/awab190>

Liu, K., Zang, Y., Wang, Z., Qin, B.-D., Duan, X., & Jiao, X. (2024). New clinical trial design in precision medicine: Discovery, development and direction.

Signal Transduction and Targeted Therapy, *9*.

<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01760-0>

Liu, M., Zhao, J., Xue, C., Yang, J., & Ying, L. (2024). Uncovering the ferroptosis related mechanism of laduviglusib in the cell-type-specific targets of the striatum in Huntington's disease. *BMC Genomics*, *25*(1), 633.

<https://doi.org/10.1186/s12864-024-10534-5>

Long, J. D., Gantman, E. C., Mills, J. A., Vaidya, J. G., Mansbach, A., Tabrizi, S. J., & Sampaio, C. (2023). Applying the Huntington's Disease Integrated Staging System (HD-ISS) to Observational Studies. *Journal of Huntington's Disease*, *12*(1), 57–69. <https://doi.org/10.3233/JHD-220555>

Lu, H., Zijl, P. C. M. van, Cheng, L., Liu, H., Xu, J., Miao, X., Zhang, C., Ross, C., Wu, Q., Duan, W., Jin, J., Wei, Z., Liu, P., & Hua, J. (2021). Huntingtin silencing delays onset and slows progression of Huntington's disease: A biomarker study. *Brain : A Journal of Neurology*.

<https://doi.org/10.1093/brain/awab190>

Martínez Lozada, P. S., Duque Perez, J., Celi Salinas, R., Miranda Morales, B., Pazmiño Mesías, J. F., García Ríos, C. A., Rodas, J. A., & Leon-Rojas, J. E. (2024). Early Diagnosis of Huntington Disease: Insights from Magnetic

- Resonance Spectroscopy-A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6390. <https://doi.org/10.3390/jcm13216390>
- Martinez-Horta, S., Aracil-Bolaños, I., Perez-Perez, J., Perez-Carasol, L., Garcia-Cornet, J., Campolongo, A., Aibar-Duran, J. A., Rodriguez-Rodriguez, R., Pascual-Sedano, B., & Kulisevsky, J. (2023). Theta/Alpha Band Suppression and Clinical Outcomes During Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 10(3), 518–520. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13644>
- Matmati, J., Verny, C., & Allain, P. (2022). Apathy and Huntington's Disease: A Literature Review Based on PRISMA. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 34(2), 100–112. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21060154>
- Maurino, J., Painous, C., Querol-Pascual, M. R., Diago, E. B., Valle, T. F., Garride, M. C., García-López, S., Delgado, E. C., Santana, I. M., Pérez-Pérez, J., Prado, A. de, Ribera, P. M., Álvarez, C., Villaplana, M. C. P., Pastor, B. V., Estrada, M. B., López-Sendón, J., & Ruiz, P. J. G. (2024). Huntington Disease Health Related Quality of Life, Function and Well Being: The Patient's Perspective. *Neurology and Therapy*, 14, 99–115. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00655-0>
- Maxwell, A., Krause, A., Dawson, J., Baine-Savanhu, F., Ciosi, M., & Monckton, D. (2022). A probable cis-acting genetic modifier of Huntington disease frequent in individuals with African ancestry. *Human Genetics and Genomics Advances*, 3. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100130>

McAdam, R., Alterman, J., Khvorova, A., Cousin, M., Smillie, K. J., Morton, A., & Gordon, S. (2020). Loss of huntingtin function slows synaptic vesicle endocytosis in striatal neurons from the httQ140/Q140 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, 134.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104637>

McAllister, B., Holmans, P., Lee, J.-M., Rosser, A., Group, P. I. O. T. H. S., Williams, N., Orth, M., Long, J., McDade-Kumar, M., Gusella, J., Massey, T. H., Ryten, M., Paulsen, J. S., Lobanov, S., Landwehrmeyer, G., Network, R. I. of the E. H. disease, MacDonald, M., & Jones, L. (2021). Huntington's disease age at motor onset is modified by the tandem hexamer repeat in TCERG1. *NPJ Genomic Medicine*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00317-w>

McGarry, A., & Moaddel, R. (2025). A Pilot Proteomic Analysis of Huntington's Disease by Functional Capacity. *Brain Sciences*, 15(1), 76.

<https://doi.org/10.3390/brainsci15010076>

Medina, A., Mahjoub, Y., Shaver, L., & Pringsheim, T. (2022). Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 37(12), 2327–2335. <https://doi.org/10.1002/mds.29228>

Nowak, I., Paździor, M., Sarna, R., & Madej, M. (2024). Molecular Mechanisms in the Design of Novel Targeted Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(6), 5436–5453.

<https://doi.org/10.3390/cimb46060325>

- Nunes, A. S., Pawlik, M., Mishra, R. K., Waddell, E., Coffey, M., Tarolli, C. G., Schneider, R. B., Dorsey, E. R., Vaziri, A., & Adams, J. L. (2024). Digital assessment of speech in Huntington disease. *Frontiers in Neurology, 15*, 1310548. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1310548>
- Nunes, A. S., Potter, Í. Y., Mishra, R. K., Casado, J., Dana, N., Geronimo, A., Tarolli, C. G., Schneider, R. B., Dorsey, E. R., Adams, J. L., & Vaziri, A. (2024). Using Wearable Sensors and Machine Learning to Assess Upper Limb Function in Huntington's Disease. *Research Square*, rs.3.rs-4355136. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4355136/v1>
- Oh, S. L., Chen, C.-M., Wu, Y.-R., Valdes Hernandez, M., Tsai, C.-C., Cheng, J.-S., Chen, Y.-L., Wu, Y.-M., Lin, Y.-C., & Wang, J.-J. (2021). Fixel-Based Analysis Effectively Identifies White Matter Tract Degeneration in Huntington's Disease. *Frontiers in Neuroscience, 15*, 711651. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.711651>
- Osawa, H., Torishima, M., Haruyama, S., Wada, T., Matsukawa, M., Kosugi, S., Yoshida, A., & Murakami, H. (2024). Psychosocial impact on individuals who received negative test results from predictive testing for Huntington's disease: An exploratory qualitative study. *Journal of Genetic Counseling, 34*. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1981>
- Ozisik, O., Kara, N. S., Abbassi-Daloui, T., Térézol, M., Kuijper, E. C., Queralt-Rosinach, N., Jacobsen, A., Sezerman, O. U., Roos, M., Evelo, C. T., Baudot, A., Ehrhart, F., & Mina, E. (2025). A collaborative network analysis for the

- interpretation of transcriptomics data in Huntington's disease. *Scientific Reports*, *15*(1), 1412. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85580-4>
- Paepe, A. E. D., Calopa, M., García-Gorro, C., Camara, E., Diego-Balaguer, R. de, Vaquer, I., Rodríguez-Dechicha, N., & Plana-Alcaide, Y. (2024). Cognitive engagement may slow clinical progression and brain atrophy in Huntington's disease. *Scientific Reports*, *14*. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76680-8>
- Pengo, M., & Squitieri, F. (2024). Beyond CAG Repeats: The Multifaceted Role of Genetics in Huntington Disease. *Genes*, *15*(6), 807. <https://doi.org/10.3390/genes15060807>
- Perry, S. E., Troche, M., Huber, J. E., Curtis, J., Kiefer, B., Sevitz, J., Dennard, Q., Borders, J., Browy, J. R., Dakin, A., Gonzalez, V., Chapman, J., Wu, T., Katz, L., & Britton, D. (2024). Behavioral Management of Respiratory/Phonatory Dysfunction for Dysarthria Associated With Neurodegenerative Disease: A Systematic Review. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *33*(2), 1069–1097. https://doi.org/10.1044/2023_AJSLP-23-00274
- Petry, S., Keraudren, R., Nateghi, B., Loïselle, A., Pircs, K., Jakobsson, J., Sephton, C., Langlois, M., St-Amour, I., & Hébert, S. S. (2022). Widespread alterations in microRNA biogenesis in human Huntington's disease putamen. *Acta Neuropathologica Communications*, *10*(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01407-7>
- Phillips, G. R., Hancock, S. E., Jenner, A. M., McLean, C., Newell, K. A., & Mitchell, T. W. (2022). Phospholipid Profiles Are Selectively Altered in the

- Putamen and White Frontal Cortex of Huntington's Disease. *Nutrients*, 14(10), 2086. <https://doi.org/10.3390/nu14102086>
- Piao, X., Li, D., Liu, H., Guo, Q., & Yu, Y. (2024). Advances in gene and cellular therapeutic approaches for Huntington's disease. *Protein & Cell*, pwae042. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae042>
- Pignolo, L., Paolucci, S., Ciancarelli, M. G. T., Iosa, M., Cerasa, A., Tonin, P., Ciancarelli, I., & Morone, G. (2022). Rehabilitation outcomes in Huntington disease patients with low body mass index. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 22, 79–86.
- Pino, R. D., Acera, M. Á., De Echevarría, A. O., Tijero, B., Ruiz-Lopez, M., Somme, J., Ruiz-Martínez, J., Gabilondo, A., Croitoru, I. M., Pardina, L., Ayo-Mentxakatorre, N., Murueta-Goyena, A., Gabilondo, I., Sanchez-Pernaute, R., Fernández-Valle, T., & Esteban, J. C. G. (2025). Characterization of visual cognition in pre-manifest, manifest and reduced penetrance Huntington's disease. *Scientific Reports*, 15(1), 4707. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88406-5>
- Plácido, E., Gil-Mohapel, J., Wink, A., Brocardo, P., Karasiak, G. D., Welter, P. G., Dafre, A., & Outeiro, T. (2023). Beyond Motor Deficits: Environmental Enrichment Mitigates Huntington's Disease Effects in YAC128 Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms241612607>
- Podvin, S., Mosier, C., Poon, W., Wei, E., Rossitto, L.-A., & Hook, V. (2023). Dysregulation of Human Juvenile Huntington's Disease Brain Proteomes in

Cortex and Putamen Involves Mitochondrial and Neuropeptide Systems.

Journal of Huntington's Disease, 12(4), 315–333.

<https://doi.org/10.3233/JHD-230577>

Polosecki, P., Castro, E., Rish, I., Pustina, D., Warner, J. H., Wood, A., Sampaio, C.,

& Cecchi, G. A. (2020). Resting-state connectivity stratifies premanifest

Huntington's disease by longitudinal cognitive decline rate. *Scientific*

Reports, 10(1), 1252. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58074-8>

Poudel, G., Bartlett, D. M., Teo, W., Ziman, M., Georgiou-Karistianis, N., Feindel,

K., Lampit, A., Rankin, T., Govus, A., Cruickshank, T., & Lo, J. (2020). The

effects of multidisciplinary rehabilitation on neuroimaging, biological,

cognitive and motor outcomes in individuals with premanifest Huntington's

disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 416.

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117022>

Quinn, L., Kegelmeyer, D., Kloos, A., Rao, A. K., Busse, M., & Fritz, N. E. (2020).

Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington

disease. *Neurology*, 94(5), 217–228.

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008887>

Ram, V., Rajasekaran, R., & Srinivasan, E. (2022). A review on Huntington protein

Insight into protein aggregation and therapeutic interventions. *Current Drug*

Metabolism. <https://doi.org/10.2174/1389200223666220321103942>

Ratna, N., Purushottam, M., Nadella, R., Pasupulati, S., & Jain, S. (2022).

Complexities in Genetic Counseling and Testing of Huntington's Disease: A

Perspective from India. *Neurology India*, 70 5, 2141–2144.

<https://doi.org/10.4103/0028-3886.359184>

- Reilmann, R., Anderson, K. E., Feigin, A., Tabrizi, S. J., Leavitt, B. R., Stout, J. C., Piccini, P., Schubert, R., Loupe, P., Wickenberg, A., Borowsky, B., Rynkowski, G., Volkinshtein, R., Li, T., Savola, J.-M., Hayden, M., Gordon, M. F., Guttman, M., Raymond, L., ... Klempir, J. (2024). Safety and efficacy of laquinimod for Huntington's disease (LEGATO-HD): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Neurology*, 23(3), 243–255. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00454-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00454-4)
- Riad, R., Lunven, M., Titeux, H., Cao, X.-N., Hamet Bagnou, J., Lemoine, L., Montillot, J., Sliwinski, A., Youssov, K., Cleret de Langavant, L., Dupoux, E., & Bachoud-Lévi, A.-C. (2022). Predicting clinical scores in Huntington's disease: A lightweight speech test. *Journal of Neurology*, 269(9), 5008–5021. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11148-1>
- Ribeiro, F., Gonçalves, A., Olmo, R. P., Marques, J., Olmo, I. G., & Pires, R. G. W. (2021). High-Throughput Sequencing of BACHD Mice Reveals Upregulation of Neuroprotective miRNAs at the Pre-Symptomatic Stage of Huntington's Disease. *ASN NEURO*, 13. <https://doi.org/10.1177/17590914211009857>
- Riccò, M., Vezzosi, L., Balzarini, F., Gualerzi, G., & Ranzieri, S. (2020). Prevalence of Huntington Disease in Italy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 91(3-S), 119–127. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3-S.9441>

- Richards, D., Presseau, J., Carroll, K., Fergusson, D., Hudek, N., Bénard, A., Brehaut, J., Susan, M., Graham, I., & Mestre, T. (2022). Supporting Trial Participation in People with the Huntington's Gene: A Patient-Centered, Theory-Guided Survey of Barriers and Enablers. *Journal of Huntington's Disease, 11*, 421–434. <https://doi.org/10.3233/JHD-220541>
- Rinaldi, C., Goedert, T., Speciale, A. A., & Ellerington, R. (2020). Modelling Neuromuscular Diseases in the Age of Precision Medicine. *Journal of Personalized Medicine, 10*. <https://doi.org/10.3390/jpm10040178>
- Roche, J., Macleod, R., Spiers, J., Smith, J. A., Ferrer-Duch, M., & Moldovan, R. (2020). Evaluating a genetic counseling narrative group session for people who have tested positive for the Huntington's disease expansion: An interpretative phenomenological analysis. *Journal of Genetic Counseling, 29*, 1015–1025. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1229>
- Rodrigues, A., Bem, A. D. de, Brocardo, P., Nascimento-Castro, C. de P., Winkelmann-Duarte, E., Mancini, G., Farina, M., Gil-Mohapel, J., Plácido, E., & Welter, P. G. (2022). Temporal Characterization of Behavioral and Hippocampal Dysfunction in the YAC128 Mouse Model of Huntington's Disease. *Biomedicines, 10*. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061433>
- Roon-Mom, W. V. van, Roos, M., Tsonaka, R., Toonen, L., Hettne, K., Overzier, M., Mina, E., & Kuijper, E. (2022). Huntington Disease Gene Expression Signatures in Blood Compared to Brain of YAC128 Mice as Candidates for Monitoring of Pathology. *Molecular Neurobiology, 59*, 2532–2551. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02680-8>

- Rüdiger, S., & Jarosińska, O. D. (2021). Molecular Strategies to Target Protein Aggregation in Huntington's Disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.769184>
- Saiz-Rodríguez, M., Gil-Polo, C., Diez-Fairen, M., Martínez-Horta, S.-I., Sampedro Santalo, F., Calvo, S., Alonso-García, E., Riñones-Mena, E., Aguado, L., Mariscal, N., Muñoz-Siscart, I., Piñeiro, D., Rivadeneyra, J., & Cubo, E. (2022). Polymorphisms in the oxytocin receptor and their association with apathy and impaired social cognition in Huntington's disease. *Neurological Sciences*, 43(10), 6079–6085. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06226-1>
- Salemi, M., Di Stefano, V., Schillaci, F. A., Marchese, G., Salluzzo, M. G., Cordella, A., De Leo, I., Perrotta, C. S., Nibali, G., Lanza, G., & Ferri, R. (2025). Transcriptome Study in Sicilian Patients with Huntington's Disease. *Diagnostics*, 15(4), 409. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040409>
- Sampaio, C., Leavitt, B., Scahill, R., Flower, M., Wild, E., Estévez-Fraga, C., Muñoz-Sanjuán, I., Tabrizi, S., Roon-Mom, W. V., & Rosser, A. (2022). Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: Lessons learned and future opportunities. *The Lancet Neurology*, 21, 645–658. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00121-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00121-1)
- Scahill, R. I., Zeun, P., Osborne-Crowley, K., Johnson, E. B., Gregory, S., Parker, C., Lowe, J., Nair, A., O'Callaghan, C., Langley, C., Papoutsis, M., McColgan, P., Estevez-Fraga, C., Fayer, K., Wellington, H., Rodrigues, F. B., Byrne, L. M., Heselgrave, A., Hyare, H., ... Tabrizi, S. J. (2020). Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's

- disease Young Adult Study (HD-YAS): A cross-sectional analysis. *The Lancet. Neurology*, *19*(6), 502–512. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30143-5)
- Scheid, B. H., Aradi, S., Pierson, R. M., Baldassano, S., Tivon, I., Litt, B., & Gonzalez-Alegre, P. (2022). Predicting Severity of Huntington’s Disease With Wearable Sensors. *Frontiers in Digital Health*, *4*, 874208. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2022.874208>
- Schmid, R. D., Remlinger, J., Abegg, M., Hoepner, R., Hoffmann, R., Lukas, C., Saft, C., & Salmen, A. (2022). *No optical coherence tomography changes in premanifest Huntington’s disease mutation carriers far from disease onset.*
- Sebastián, D., Martínez-Vicente, M., Franco-Iborra, S., Plaza-Zabala, A., Vila, M., & Montpeyo, M. (2020). Mutant HTT (huntingtin) impairs mitophagy in a cellular model of Huntington disease. *Autophagy*, *17*, 672–689. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1728096>
- Seefeldter, M., & Kochanek, S. (2021). A meta-analysis of transcriptomic profiles of Huntington’s disease patients. *PLOS ONE*, *16*(6), e0253037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253037>
- Seong, I., Shin, J. W., Lee, J.-M., Whittaker, M. N., Hong, E., Park, S. S., Kleinstiver, B., Choi, D. E., & Chen, R. Z. (2022). Allele-specific silencing of the gain-of-function mutation in Huntington’s disease using CRISPR/Cas9. *JCI Insight*, *7*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141042>
- Sewell, M., Fialova, N., & Montagne, A. (2025). Unraveling the transcriptomic landscape of brain vascular cells in dementia: A systematic review.

Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 21(2), e14512. <https://doi.org/10.1002/alz.14512>

Sexton, A., West, K., Gill, G., Wiseman, A., Taylor, J., Purvis, R., Fahey, M., Storey, E., Walsh, M., & James, P. (2021). Suicide in frontotemporal dementia and Huntington disease: Analysis of family-reported pedigree data and implications for genetic healthcare for asymptomatic relatives. *Psychology & Health*, 36(11), 1397–1402. <https://doi.org/10.1080/08870446.2020.1849700>

Shafie, A., Ashour, A. A., Anjum, F., Shamsi, A., & Hassan, Md. I. (2024). Elucidating the Impact of Deleterious Mutations on IGHG1 and Their Association with Huntington's Disease. *Journal of Personalized Medicine*, 14(4), 380. <https://doi.org/10.3390/jpm14040380>

Shah, A., Mehta, R., Vijayvargia, R., Paneri, J., Dabhi, R., Singh, S., & Kakadiya, D. (2023). Determination of neuroprotective effects of medium chain fatty acids and their derivatives on mutant huntingtin aggregates, oxidative stress and ATP levels in HD150Q cell line model of Huntington's disease. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. <https://doi.org/10.56042/ijbb.v60i9.4047>

Shah, S., Mansour, H. M., & Lucke-Wold, B. (2025). Advances in Stem Cell Therapy for Huntington's Disease: A Comprehensive Literature Review. *Cells*, 14(1), 42. <https://doi.org/10.3390/cells14010042>

- Shen, Y., & Tang, Y. (2022). Analysis of the Epigenetic Mechanism and Treatment of Huntington's Disease. *Proceedings of Anticancer Research*.
<https://doi.org/10.26689/par.v6i6.4512>
- Sheng, H., Hu, X., Yao, J., Wang, Y., Li, X., Hao, L., Liu, T., Chen, Z., & Zhao, H. (2024). An insight into allele-selective approaches to lowering mutant huntingtin protein for Huntington's disease treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 180.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117557>
- Silva-Bullón, M., Toledo-Pacheco, B., Illanes-Manrique, M., Cubas-Montecino, D., & Cornejo-Olivas, M. (2023). Huntington juvenil y fenocopia intrafamiliar a propósito de dos casos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 86(2), Article 2.
<https://doi.org/10.20453/rnp.v86i3.4560>
- Sivaramakrishnan, V., Rao, K. R., Choudhary, B., Saiswaroop, R., Phalguna, K. S., Manjunath, M., Pradhan, S., & Patnana, D. (2023). Vitamin B6, B12 and folate modulate deregulated pathways and protein aggregation in yeast model of Huntington disease. *3 Biotech*, 13, 1–24. <https://doi.org/10.1007/s13205-023-03525-y>
- Solis Chiriboga, A., & Bustillos, A. (2024). Review of the Use of Antisense Oligonucleotides as Therapy for Huntington's Disease. *Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias*, 3, 923.
<https://doi.org/10.56294/sctconf2024923>
- Soltani Khaboushan, A., Moeinafshar, A., Ersi, M. H., Teixeira, A. L., Majidi Zolbin, M., & Kajbafzadeh, A.-M. (2023). Circulating levels of inflammatory

biomarkers in Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis.

Journal of Neuroimmunology, 385, 578243.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578243>

Southwell, A. L., Ko, S., Hayden, M., Caron, N., Anderson, L. M., Potluri, N., Black, H. F., Gordon, B., Baños, R., Aly, A., Anderson, C., & Xie, Y. (2022).

Cerebrospinal fluid mutant huntingtin is a biomarker for huntingtin lowering in the striatum of Huntington disease mice. *Neurobiology of Disease*, 166.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105652>

Stahl, C. M., & Feigin, A. (2020). Medical, Surgical, and Genetic Treatment of Huntington Disease. *Neurologic Clinics*, 38 2, 367–378.

<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.010>

Stanisławska-Sachadyn, A., Krzemiński, M., Zielonka, D., Krygier, M., Ziętkiewicz, E., Sławek, J., & Limon, J. (2024). Sex contribution to average age at onset of Huntington's disease depends on the number of (CAG)_n repeats. *Scientific Reports*, 14(1), 15729. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64105-5>

Staples, R., Oakley, L., Cutting, E., Andresen, K., Barker, R. A., Rubinsztein, D., Apostolopoulos, D., Demiris, N., Evans, A. H., Gooding, W., Bongaerts, K., & Dayimu, A. (2024). Trial to assess the tolerability of using felodipine to upregulate autophagy as a treatment of Huntington's disease (FELL-HD): A phase II, single-centre, open-label, dose-finding trial protocol. *BMJ Open*, 14. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087983>

Stati, S., Sabir, M., Belakbir, O., Khallouk, A., Rhaouti, A., Boukdir, A., & Boukidi, H. (2025). When Psychiatric Symptoms Reveal Huntington's disease: An

Illustrative Case Study. *Scholars Journal of Medical Case Reports*.

<https://doi.org/10.36347/sjmcr.2025.v13i01.022>

- Stöberl, N., Donaldson, J., Binda, C. S., McAllister, B., Hall-Roberts, H., Jones, L., Massey, T. H., & Allen, N. D. (2023). Mutant huntingtin confers cell-autonomous phenotypes on Huntington's disease iPSC-derived microglia. *Scientific Reports*, *13*(1), 20477. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46852-z>
- Stott, J., Fahy, N., Lahiri, N., Rice, C., & Desai, R. (2023). Genetic risk for Huntington Disease and reproductive decision-making: A systematic review. *Clinical Genetics*, *104*, 147–162. <https://doi.org/10.1111/cge.14345>
- Sweidan, W., Bao, F., Bozorgzad, N.-S., & George, E. (2020). White and Gray Matter Abnormalities in Manifest Huntington's Disease: Cross-Sectional and Longitudinal Analysis. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, *30*(3), 351–358. <https://doi.org/10.1111/jon.12699>
- Szkwarek, M. G., Stilger, M., Shirguppe, S., Lim, C. K., Gosstola, N., Elias, G., Winter, J., Acharya, P., Gapinske, M., Woods, W. S., Gaj, T., Perez-Pinera, P., Anand, D., Bhattacharjee, A., Swami, D., Joulani, D., & Miskalis, A. (2024). In vivo CRISPR base editing for treatment of Huntington's disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.07.05.602282>
- Szymuś, K., Bystrzyński, A., Kwaśniak-Butowska, M., Konkel, A., Leśnicka, A., Nowacka, M., & Sławek, J. (2020). Sexual dysfunction in Huntington's Disease—A systematic review. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, *54*(4), 305–311. <https://doi.org/10.5603/JNNS.a2020.0025>

- Tang, H., van Eimeren, T., Sampaio, C., & Mestre, T. A. (2021). Validation of biomarkers in Huntington disease to support the development of disease-modifying therapies: A systematic review and critical appraisal scheme. *Parkinsonism & Related Disorders*, *93*, 89–96.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.10.013>
- Torres, L., Troncoso-Escudero, P., Rojas, P., Court, F., Vicencio, I., Lara, M., Mayorga-Weber, G., Castro, M. A., Papic, E., Rivera, F. J., Paredes-Martínez, C., Silva-Januário, M. E., Villalobos-González, J., Rojas, A., Valdivia, S., Rosas-Arellano, A., Beltrán, F. A., Covarrubias-Pinto, A., Bátiz, F., & daSilva, L. L. P. (2024). Distinct roles of ascorbic acid in extracellular vesicles and free form: Implications for metabolism and oxidative stress in presymptomatic Huntington's Disease. *Free Radical Biology & Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.001>
- Trujillo-Del Río, C., Tortajada-Pérez, J., Gómez-Escribano, A. P., Casterá, F., Peiró, C., Millán, J. M., Herrero, M. J., & Vázquez-Manrique, R. P. (2022). Metformin to treat Huntington disease: A pleiotropic drug against a multi-system disorder. *Mechanisms of Ageing and Development*, *204*, 111670.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111670>
- Tur, E. K. (2023). Evaluation of Cognitive Disorders in Huntington's Disease and Their Relationship with Motor Symptoms and Trinucleotide Repeat Expansion. *BOĞAZIÇI TIP DERGİSİ*.
<https://doi.org/10.14744/bmj.2023.49389>

- Valor, L. M., & Martí-Martínez, S. (2022). A Glimpse of Molecular Biomarkers in Huntington's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23105411>
- Van Der Zwaan, K. F., Jacobs, M., Roos, R. A. C., & De Bot, S. T. (2024). Huntington's disease at work: The effect of profession-specific requirements as related to clinical characteristics on work outcome. *Journal of Huntington's Disease*, 13(4), 547–555. <https://doi.org/10.1177/18796397241288161>
- Van Der Zwaan, K. F., Mentink, M. D. C., Jacobs, M., Roos, R. A. C., & De Bot, S. T. (2022). Huntington's disease influences employment before and during clinical manifestation: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 96, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.02.022>
- Van Os, N. J. H., Oosterloo, M., Grutters, J. P. C., Essers, B. A. B., & Van De Warrenburg, B. P. C. (2024). Preferences for genetic interventions for SCA and Huntington's disease: Results of a discrete choice experiment among patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 398. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03408-2>
- Vastrad, B., & Vastrad, C. (2025). Identification of key genes and signaling pathway in the pathogenesis of Huntington's disease via bioinformatics and next generation sequencing data analysis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 26(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s43042-025-00660-4>
- Vicente, E., Ruiz De Sabando, A., García, F., Gastón, I., Ardanaz, E., & Ramos-Arroyo, M. A. (2021). Validation of diagnostic codes and epidemiologic

trends of Huntington disease: A population-based study in Navarre, Spain.

Orphanet Journal of Rare Diseases, 16(1), 77.

<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01699-3>

- Wang, K. Q., Poon, W., Geller, N., Reyes-Ortiz, A., Miramontes, R., Michael, N., Blurton-Jones, M., Lau, A. L., Thompson, L., Schulz, C., Miyoshi, E., Abud, E., Lim, R. G., Reidling, J. C., Burns, M. S., Swarup, V., Hernandez, S. J., Wu, J., & Vactor, D. V. (2022). Integrated transcriptome analysis of Huntington's disease iPSC-derived and mouse astrocytes implicates dysregulated synaptogenesis, actin, and astrocyte maturation. *bioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2022.07.28.501170>
- Warner, J. H., Long, J. D., Mills, J. A., Langbehn, D. R., Ware, J., Mohan, A., & Sampaio, C. (2022). Standardizing the CAP Score in Huntington's Disease by Predicting Age-at-Onset. *Journal of Huntington's Disease*, 11(2), 153–171.
<https://doi.org/10.3233/JHD-210475>
- Watson, K. H., Ciriegio, A. E., Pfalzer, A. C., Snow, A., Hale, L., Diehl, S., McDonell, K. E., Claassen, D. O., & Compas, B. E. (2023). Intrapersonal and Interpersonal Disengagement Coping: Associations with Emotions of Youth At-Risk for Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 12(3), 305–312. <https://doi.org/10.3233/JHD-230566>
- Weng, D., Zhang, Q., & Huang, S. (2024). Spliceosome-mediated RNA trans-splicing: A strategy for Huntington's disease gene therapy. *BIOCELL*.
<https://doi.org/10.32604/biocell.2024.053794>

- Yuksel, R., Karadag, Y., & Cavdarli, B. (2020). Huntington's disease in Turkey: Genetic counseling, clinical features, and outcome. *Neurological Research*, *43*, 381–386. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1866355>
- Zeitlin, S., Carroll, J., Federspiel, J. D., Cristea, I., Pérez, A. M., Liu, J.-P., Greco, T., Secker, C., Ramos, E. S., Al-Ramahi, I., Cattle, J., Wanker, E., & Botas, J. (2022). Dynamics of huntingtin protein interactions in the striatum identifies candidate modifiers of Huntington disease. *Cell Systems*. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2022.01.005>
- Zhang, S., Lin, J., Cheng, Y., Hou, Y., & Shang, H. (2023). Aberrant resting-state brain activity in Huntington's disease: A voxel-based meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, *14*, 1124158. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1124158>

ANEXOS

ANEXO 1: GLOSARIO TERAPIAS GÉNICAS

- **EH:** Enfermedad de Huntington
- **HTT:** Huntingtina Mutante
- **miRNA:** microARN
- **PPI:** Protein-Protein Interaction (Interacción Proteína-Proteína)
- **SCA:** Ataxia Espinocerebelosa
- **DCE:** Discrete Choice Experiment (Experimento de Elección Discreta)

ANEXO 2: GLOSARIO GENÉTICA

- **GEO:** Gene Expression Omnibus (Base de datos de expresión génica)
- **HD-YAS:** Huntington's Disease Young Adult Study (Estudio en Adultos Jóvenes con Enfermedad de Huntington)
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa
- **TP-PCR:** Triplet-Primed PCR (PCR Cebada por Tripletes)
- **HTT:** Gen de la Huntingtina
- **CAG:** Repetición de trinucleótidos citosina-adenina-guanina
- **MSN:** Moesin
- **PIK3CG:** Phosphoinositide-3-kinase gamma
- **LC-MS/MS:** Cromatografía Líquida acoplada a Espectrometría de Masas en Tándem
- **OXTR:** Receptor de Oxitocina
- **HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión)
- **PBA:** Problem Behaviors Assessment (Evaluación de Comportamientos Problemáticos)
- **CAP:** CAG-Age-Product (Producto CAG-Edad)
- **mHTT:** Huntingtina mutante
- **CCL2:** Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (Chemokine (C-C motif) ligand 2)

- **JHD:** Juvenile Huntington's Disease (Enfermedad de Huntington Juvenil)
- **circHTT:** ARN circular del gen HTT
- **SLC7A2:** Solute Carrier Family 7 Member 2
- **RNA-seq:** RNA sequencing (Secuenciación de ARN)
- **qRT-PCR:** quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (PCR cuantitativa con transcriptasa inversa)
- **EHDN:** European Huntington's Disease Network (Red Europea de la Enfermedad de Huntington)
- **ANOVA:** Análisis de Varianza
- **MMR:** Mismatch Repair (Reparación de Errores de Emparejamiento del ADN)
- **ResNet:** Residual Neural Network (Red Neuronal Residual)
- **SHAP:** SHapley Additive exPlanations (Explicaciones Aditivas de Shapley)
- **snRNAseq:** single-nucleus RNA sequencing (Secuenciación de ARN de núcleo único)
- **iPSC:** Induced Pluripotent Stem Cells (Células Madre Pluripotentes Inducidas)
- **sNFL:** Neurofilamento de Cadena Ligera Sérica
- **sGFAP:** Proteína Ácida Fibrilar Glial Sérica
- **DEG:** Genes Diferencialmente Expresados
- **GO:** Gene Ontology (Ontología Génica)
- **REACTOME:** Base de datos de vías biológicas
- **PPI:** Protein-Protein Interaction (Interacción Proteína-Proteína)
- **AO:** Edad de inicio (Age at Onset)

ANEXO 3: GLOSARIO INTERVENCIONES CLÍNICAS

- **ADD-CNS:** Autoimmune Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (Enfermedades Desmielinizantes Autoinmunes del Sistema Nervioso Central).
- **DBS:** Deep Brain Stimulation (Estimulación Cerebral Profunda).
- **ECM:** Extracellular Matrix (Matriz Extracelular).
- **FA:** Fractional Anisotropy (Anisotropía Fraccional).

- **FBA:** Fixel-Based Analysis (Análisis Basado en Fíxeles).
- **HD-ISS:** Huntington's Disease Integrated Staging System (Sistema de Estadificación Integrado de la Enfermedad de Huntington).
- **HDEGC:** Huntington's Disease Expanded Gene Carriers (Portadores del Gen Expandido de la EH).
- **IMC:** Body Mass Index (Índice de Masa Corporal).
- **LFP:** Local Field Potentials (Potenciales de Campo Locales).
- **LCR:** Cerebrospinal Fluid (Líquido Cefalorraquídeo).
- **NfL:** Neurofilament Light chain (Neurofilamento de Cadena Ligera).
- **OCT:** Optical Coherence Tomography (Tomografía de Coherencia Óptica).
- **PKG:** Parkinson's Kinetigraph (Parkinson's Kinetigraph).
- **PL:** Lumbar Puncture (Punción Lumbar).
- **rs-fMRI:** Resting-state functional Magnetic Resonance Imaging (Conectividad de la Red Funcional en Estado de Reposo).
- **UHDRS:** Unified Huntington's Disease Rating Scale (Escalas de Calificación Unificada de la EH).
- **UHDRS-TMS:** Unified Huntington's Disease Rating Scale - Total Motor Score (Puntuación Total Motora Unificada de la EH).

REPOSITORIO INSTITUCIONAL DIGITAL

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE DOCUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

1. Información del Autor			
VÁSQUEZ VALDIVIEZO MILAGROS SOFÍA	74077364	vasquezvaldiviezomilagros20@gmail.com	
Apellidos y Nombres		DNI	Correo Electrónico
2. Tipo de Documento de Investigación			
<input checked="" type="checkbox"/> Tesis	<input type="checkbox"/> Trabajo de Suficiencia Profesional	<input type="checkbox"/> Trabajo Académico	<input type="checkbox"/> Trabajo de Investigación
3. Grado Académico o Título Profesional ¹			
<input type="checkbox"/> Bachiller	<input checked="" type="checkbox"/> Título Profesional	<input type="checkbox"/> Título Segunda Especialidad	<input type="checkbox"/> Maestría <input type="checkbox"/> Doctorado
4. Título del Documento de Investigación			
Estado del arte de la enfermedad de Huntington: Avances en terapias génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas			
5. Programa Académico			
Programa de estudio de medicina			
6. Tipo de Acceso al Documento			
<input checked="" type="checkbox"/> Abierto o Público * (info:eu-repo/semantics/openAccess)	<input type="checkbox"/> Acceso restringido * (info:eu-repo/semantics/restrictedAccess) ^(*)		
(*) En caso de restringido sustentar motivo			

A. Originalidad del Archivo Digital

Por el presente dejo constancia que el archivo digital que entrego a la Universidad, es la versión final del trabajo de investigación sustentado y aprobado por el Jurado Evaluador y forma parte del proceso que conduce a obtener el grado académico o título profesional.

B. Otorgamiento de una licencia CREATIVE COMMONS⁵

El autor, por medio de este documento, autoriza a la Universidad, publicar su trabajo de investigación en formato digital en el Repositorio Institucional Digital, al cual se podrá acceder, preservar y difundir de forma libre y gratuita, de manera íntegra a todo el documento.⁶

Huella Digital		
		Firma

Lugar	Día	Mes	Año
Chimbote	<u>17</u>	<u>07</u>	<u>25</u>

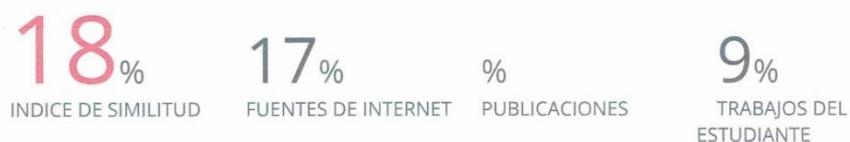
Importante

- Según Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU-CD, Reglamento del Registro Nacional de Trabajos de Investigación para optar Grados Académicos y Títulos Profesionales, Art. 8, inciso 8.2.
- Ley N° 30028, Ley que regula el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto y D.S. 006-2015-PCM.
- Si el autor eligió el tipo de acceso abierto a público, otorga a la Universidad San Pedro una licencia no exclusiva, para que se pueda hacer arreglos de forma en la obra y difundir en el Repositorio Institucional Digital, respetando siempre los Derechos de Autor y Propiedad Intelectual de acuerdo y en el Marco de la Ley 822.
- En caso de que el autor elija la segunda opción, únicamente se publicará los datos del autor y resumen de la obra, de acuerdo a la directiva N° 004-2016-CD/NCYTEC-DEGC (Numerales 5.2 y 6.7) que norma el funcionamiento del Repositorio Nacional Digital.
- Las licencias Creative Commons (CC) es una organización internacional sin fines de lucro que pone a disposición de los autores un conjunto de licencias flexibles y de herramientas tecnológicas que facilitan la difusión de información, recursos educativos, obras artísticas y científicas, entre otros. Estas licencias también garantizan que el autor obtenga el crédito por su obra.
- Según el inciso 19.2, del artículo 19° del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos de Investigación para optar grados académicos y títulos profesionales-RENATI, las universidades, instituciones y escuelas de educación superior tienen como obligación registrar todos los trabajos de investigación y proyectos, incluyendo los metadatos en sus repositorios institucionales precisando si son de acceso abierto o restringido, los cuales serán posteriormente recolectados por el Repositorio Digital RENATI, a través del Repositorio ALICIA.

Nota: - En caso de falsedad en los datos, se procederá de acuerdo a ley (Ley 27644, art. 32, n.º m. 32.2)

Estado del arte de la enfermedad de Huntington: Avances en terapias génicas, genética y nuevas intervenciones clínicas

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
2	ehdn.org Fuente de Internet	1%
3	www.mdpi.com Fuente de Internet	1%
4	www.frontiersin.org Fuente de Internet	1%
5	ouci.dntb.gov.ua Fuente de Internet	1%
6	www.nature.com Fuente de Internet	1%
7	enroll-hd.org Fuente de Internet	1%
8	www.biorxiv.org Fuente de Internet	1%
	www.jove.com	

9	Fuente de Internet	<1 %
10	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1 %
11	doaj.org Fuente de Internet	<1 %
12	checkorphan.org Fuente de Internet	<1 %
13	Submitted to St George's Hospital Medical School Trabajo del estudiante	<1 %
14	Submitted to New York Institute of Technology Trabajo del estudiante	<1 %
15	jmhg.springeropen.com Fuente de Internet	<1 %
16	repositorio.utfpr.edu.br Fuente de Internet	<1 %
17	Submitted to Cardiff University Trabajo del estudiante	<1 %
18	epub.ub.uni-muenchen.de Fuente de Internet	<1 %
19	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %

20	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
21	Submitted to Monash University Trabajo del estudiante	<1 %
22	Submitted to University of Central Lancashire Trabajo del estudiante	<1 %
23	Submitted to University of Edinburgh Trabajo del estudiante	<1 %
24	eprints.whiterose.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
25	pmc.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1 %
26	www.ibanezyplaza.com Fuente de Internet	<1 %
27	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
28	discovery.researcher.life Fuente de Internet	<1 %
29	ddd.uab.cat Fuente de Internet	<1 %
30	orca.cardiff.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
31	real-j.mtak.hu Fuente de Internet	<1 %

32	wjgnet.com Fuente de Internet	<1 %
33	www.coffeeandhealth.org Fuente de Internet	<1 %
34	www.medrxiv.org Fuente de Internet	<1 %
35	www.wjgnet.com Fuente de Internet	<1 %
36	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
37	Submitted to National University of Singapore Trabajo del estudiante	<1 %
38	Submitted to Universidad Tecnica De Ambato- Direccion de Investigacion y Desarrollo , DIDE Trabajo del estudiante	<1 %
39	www.clinicaltrialsregister.eu Fuente de Internet	<1 %
40	Submitted to Middlesex University Trabajo del estudiante	<1 %
41	Submitted to Universidad de Deusto Trabajo del estudiante	<1 %
42	eprints.lanacs.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
Submitted to UNIBA		

43	Trabajo del estudiante	<1 %
44	digital.library.adelaide.edu.au Fuente de Internet	<1 %
45	recyt.fecyt.es Fuente de Internet	<1 %
46	repositorio.uncp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
47	www.medicinainformacion.com Fuente de Internet	<1 %
48	es.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
49	repositorio.uam.es Fuente de Internet	<1 %
50	Submitted to Universidad Nacional Mayor de San Marcos Trabajo del estudiante	<1 %
51	consumer.healthday.com Fuente de Internet	<1 %
52	digibug.ugr.es Fuente de Internet	<1 %
53	investigacion.hubu.es Fuente de Internet	<1 %
54	journals.lww.com Fuente de Internet	<1 %

		<1 %
55	minerva.usc.es Fuente de Internet	<1 %
56	repositorio.uchile.cl Fuente de Internet	<1 %
57	www.aciprensa.com Fuente de Internet	<1 %
58	www.consorci.org Fuente de Internet	<1 %
59	www.fundarfenix.com.br Fuente de Internet	<1 %
60	dergipark.org.tr Fuente de Internet	<1 %
61	ebuah.uah.es Fuente de Internet	<1 %
62	ibima.eu Fuente de Internet	<1 %
63	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %
64	ojs.unipamplona.edu.co Fuente de Internet	<1 %
65	repositorio.unbosque.edu.co Fuente de Internet	<1 %

66	revistas.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1%
67	revneuro.sld.cu Fuente de Internet	<1%
68	riubu.ubu.es:8080 Fuente de Internet	<1%
69	www.alvago.com.ar Fuente de Internet	<1%
70	www.digitaliapublishing.com Fuente de Internet	<1%
71	www.neurociencias.ub.edu Fuente de Internet	<1%
72	www.rheumatology.org Fuente de Internet	<1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 6 words

Excluir bibliografía

Activo