

NEUROPLASTICIDADE HIPOCAMPAL EM MODELOS ANIMAIS DA DOENÇA DE HUNTINGTON: REVISÃO INTEGRATIVA

HIPPOCAMPAL NEUROPLASTICITY IN ANIMAL MODELS OF HUNTINGTON'S DISEASE: INTEGRATIVE REVIEW

NEUROPLASTICIDAD HIPOCAMPAL EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: REVISIÓN INTEGRATIVA

Pamela Sophya Costa Ribeiro¹
Claudia Daniele Bianco²
Patricia de Souza Brocardo³

Resumo: A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa genética causada por uma repetição do trinucleotídeo CAG no gene codificador da proteína huntingtina. Entre os sintomas destacam-se déficits motores, depressão e déficits cognitivos. Pesquisas pré-clínicas e clínicas buscam compreender os mecanismos patológicos associados aos fatores genéticos para poder propor estratégias terapêuticas para o controle da DH. O estriado é a região cerebral mais estudada na DH. No entanto, sabe-se que o hipocampo também está envolvido nesta doença. Portanto, este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre pesquisas que estudaram a relação entre a DH e o hipocampo.

Palavras-chave: Doença de Huntington. Hipocampo. Neurogênese. Neuroplasticidade.

Abstract: Huntington's disease (HD) is a genetic neurodegenerative disease caused by a CAG trinucleotide repeats in the gene encoding the huntingtin protein. Symptoms include motor deficits, depression, and cognitive deficits. Pre-clinical and clinical research seeks to understand the pathological mechanisms associated with genetic factors to propose therapeutic strategies for HD control. The striatum is the brain region most studied in HD. However, it is known that the hippocampus is also involved in this disease. Therefore, this study aimed to review the literature on research that studied the relationship between HD and the hippocampus.

Key words: Huntington's disease. Hippocampus. Neurogenesis. Neuroplasticity.

¹ Graduanda do curso de Psicologia. Universidade Federal de Santa Catarina. sophyacostaribeiro@gmail.com

² Mestra em Neurociências. Universidade Federal de Santa Catarina. cacau.bianco@gmail.com

³ Professora Doutora em Neurociências. Universidade Federal de Santa Catarina. patricia.brocardo@ufsc.br

Resumen: La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa genética causada por una repetición del trinucleótido CAG en el gen que codifica la proteína huntingtina. Los síntomas incluyen déficits motores, depresión y déficits cognitivos. La investigación preclínica y clínica busca comprender los mecanismos patológicos asociados con los factores genéticos para proponer estrategias terapéuticas para el control de la EH. El cuerpo estriado es la región del cerebro más estudiada en HD. Sin embargo, se sabe que el hipocampo también está involucrado en esta enfermedad. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo revisar la literatura sobre la investigación que estudió la relación entre la EH y el hipocampo.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington. Hipocampo. Neurogenesis. Neuroplasticidad.

Submetido 29/07/2020 Aceito 29/11/2021 Publicado 09/12/2021

Introdução

Em 1842, Charles Waters descreveu os primeiros relatos conhecidos sobre a ainda não nomeada doença de Huntington (DH), mencionando as alterações musculares que se agravavam ao longo do tempo e culminavam em demência (Waters, 1842). Entretanto, apenas em 1872 o médico norte-americano George Huntington, em sua publicação intitulada “One chorea”, descreveu doença com maior precisão clínica, discorrendo sobre o caráter hereditário, o curso progressivo, o declínio mental e os movimentos involuntários, dançantes, classificados como “coreia” e que seriam os marcadores clínicos desta doença que posteriormente recebeu seu sobrenome (Bates, 2005).

O termo “chorea”, etimologicamente oriundo do grego, quer dizer “dança”, e representa com seus movimentos involuntários arrítmicos uma característica marcante da DH (Vale, 2015). Estes movimentos, bem como a perda de coordenação motora, tremores, lentidão, distonia e hipercinesia, são alguns dos sintomas presentes na DH. Além deles, condições psicológicas e psiquiátricas também ocorrem na grande maioria dos casos, sendo a depressão, apatia, ansiedade e irritabilidade manifestações comuns em pacientes com a DH (Van Duijn, et al., 2014). O declínio cognitivo observado nos pacientes revela-se na alteração da memória de trabalho, dificuldades em mudanças de estratégias, falta de iniciativa, organização e planejamento (Paulsen, et al., 2008).

As causas da DH estão relacionadas a uma expressão mutante do gene codificador da proteína huntingtina que leva a uma expansão da repetição da sequência CAG (citosina, adenina e guanina) no terminal amino dessa proteína (Guo, 2018). Sabe-se que a huntingtina está relacionada ao transporte vesicular, autofagia e funções sinápticas, entretanto, a desregulação na expressão de poliglutaminas acaba alterando suas propriedades e funcionalidades (Saudou, 2016).

Muito da pesquisa em Huntington tem focado na degeneração estriatal que está relacionada ao componente motor da DH. Enquanto outras regiões cerebrais têm recebido menos atenção, no entanto, pacientes com a DH apresentam perda celular em regiões não estriatais, incluindo o hipocampo (Rosas et al., 2003; Spargo et al., 1993; Vonsatell & DiFiglia, 1998). O hipocampo está localizado no lobo temporal e faz parte do sistema límbico, o qual exerce papel importante na regulação de respostas emocionais. Está relacionado à

memória declarativa (longa duração), à localização e aprendizagem espacial (Yassa, 2011), e está envolvido na plasticidade sináptica e na neurogênese adulta (Bettio, et al., 2020).

A neuroplasticidade é a capacidade de modificação e adaptação do sistema nervoso e pode ocorrer através do nascimento de novos neurônios (neurogênese adulta), remodelamento das sinapses (Chakraborty et al 2007) e alterações funcionais nas células neuronais (Gage et al., 2004). O giro dentado (GD) hipocampal é uma das duas regiões conhecidas do encéfalo em que ocorre a neurogênese adulta, ou seja, o contínuo nascimento de novos neurônios durante toda a vida. Este processo pode ser influenciado negativamente por diversos fatores como envelhecimento (Apple et al., 2017), estresse (Schoenfeld et al., 2017; Vasic & Schmidt, 2017) e inflamação (Chesnokova et al., 2016; Vasic & Schmidt, 2017).

Estudos pré-clínicos têm relatado alterações na plasticidade hipocampal em diferentes modelos da DH (Nithianantharajah et al., 2008; Zuccato et al., 2010) e essas alterações são acompanhadas por comprometimento na performance cognitiva (Hickey et al., 2002) e no desenvolvimento do fenótipo depressivo. Uma redução na neurogênese hipocampal está presente muito antes do aparecimento dos sintomas motores em diferentes modelos transgênicos da DH (Lazic et al., 2004; Simpson et al., 2011). Esta redução parece ter um impacto funcional uma vez que a recuperação dos déficits neurogênicos com inibidores seletivos da recaptção de serotonina como a fluoxetina (Grote et al., 2005) e sertralina (Peng et al., 2008) melhora o fenótipo característico de vários modelos transgênicos das linhagens R6/1 (Grote et al., 2005), R6/2 (Peng et al., 2008), e N171-82Q (Duan et al., 2008) da DH.

Ainda, existem outras evidências de alterações estruturais relacionadas ao hipocampo na DH, com reduções tanto na neurogênese quanto na dendritogênese (Gil et al., 2005; Lazic et al., 2006; Kohl et al., 2007; Fedele et al., 2011; Ovoen et al., 2012) e níveis reduzidos da proteína PSD95 (do inglês *postsynaptic density protein 95*), que participa no processo de sinaptogênese (Murphy et al., 2000; Nithianantharajah et al., 2008; Zuccato et al., 2010). Além disso, existem evidências de alterações hipocampais funcionais, como déficits na potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) (Murphy et al., 2000).

Esta revisão de literatura investigou o papel do hipocampo na DH, concentrando-se nos aspectos bioquímicos e morfológicos.

Materiais e métodos

Este estudo é uma revisão integrativa com busca sistemática na literatura sobre as alterações na neuroplasticidade hipocampal relacionadas à DH. Duas revisoras trabalharam de forma independente na condução do trabalho. O relato da presente revisão está em consonância com a recomendação da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Galvão et al., 2015).

Busca nas bases de dados

As estratégias de busca foram desenvolvidas individualmente para duas bases de dados: PubMed e Science Direct. Para a elaboração da estratégia de busca em cada base de dados (Apêndice 1), foram utilizados os descritores Medical Subject Headings (MeSH). O primeiro componente de pesquisa foi composto por termos relacionados à DH; o segundo componente de pesquisa incluiu o tipo de estudo de interesse para esta revisão, neuroplasticidade hipocampal. Todos os itens em nossa estratégia de pesquisa estão escritos em língua inglesa e conectados pelos operadores booleanos OR/AND para garantir que todos os documentos relevantes fossem recuperados. As pesquisas foram realizadas no dia 19 de abril de 2020. As referências foram gerenciadas e os itens duplicados removidos usando o software End-Note X7® (Thomson Reuters, Filadélfia, EUA).

Seleção dos Estudos

A seleção das pesquisas de interesse ocorreu em duas fases. Fase 1: os estudos identificados foram submetidos a um processo de triagem por meio da leitura dos títulos e resumos. Fase 2: os registros elegidos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, procedendo-se a leitura e a análise criteriosa do texto completo.

Foram incluídos nesta revisão, (i) materiais apenas em língua inglesa, (ii) apenas estudos primários, (iii) artigos que analisaram a neuroplasticidade hipocampal na DH a nível morfológico e bioquímico, (iv) manuscritos completos disponíveis eletronicamente.

Foram eliminados (i) registros em idiomas diferentes do inglês, (ii) artigos de meta-análise, revisão sistemática, revisão de literatura, trabalhos de conclusão de curso, dissertações, teses e resumos de anais de congressos, (iii) pesquisas que avaliaram apenas

comportamento, (iv) estudos que focaram em outras doenças neurodegenerativas, (v) trabalhos que avaliaram hipocampo na DH mas não focaram em morfologia ou bioquímica.

Extração dos Dados

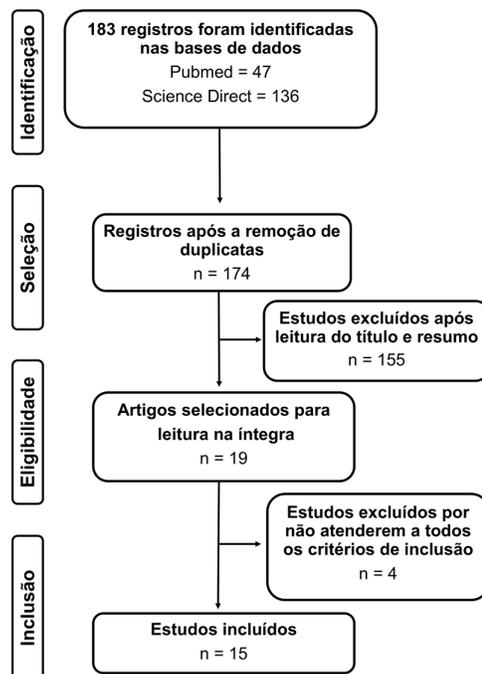
As informações extraídas dos artigos para essa análise foram: autores e ano de publicação; modelo animal utilizado, estágios da doença dos modelos animais utilizados; análises realizadas; testes comportamentais; intervenções farmacológicas e principais achados da pesquisa. As informações extraídas de cada estudo individual foram agrupadas em quadros e discutidas de maneira descritiva.

Resultados

Busca na literatura

A estratégia da pesquisa recuperou 183 registros, dos quais 09 estavam duplicados. Após triagem do título e resumo, selecionaram-se 19 artigos para leitura de texto completo. Destes, 15 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para extração dos dados. Os detalhes do processo de seleção estão ilustrados na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma das fases de identificação, triagem e seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria

Modelos animais para estudar a doença de Huntington

Dos 15 artigos selecionados, 11 utilizaram o camundongo R6/1 que possui aproximadamente 116 repetições CAG e início dos sintomas motores por volta das 18 semanas de vida (Mangiarini et al., 1996; Hodges et al., 2008). Três artigos utilizaram o modelo R6/2 que possui aproximadamente 150 repetições CAG e início dos sintomas motores por volta das 6 semanas de vida (Mangiarini et al., 1996; Carter et al., 1999). Um artigo utilizou o modelo YAC128, um camundongo com aproximadamente 120 repetições CAG e início dos sintomas motores por volta dos 6 meses de vida (Slow et al., 2003; Pouladi et al., 2009). Um artigo usou o modelo N171-82Q, um camundongo com 82 repetições CAG e início dos sintomas motores por volta dos 3 meses de vida (Shilling et al., 1999; 2004). Quatro artigos usaram o modelo HdhQ111, um camundongo com aproximadamente 109 repetições e início dos sintomas motores por volta dos 24 meses de vida (Wheeler et al., 1999; 2002). Um artigo usou o modelo HdhQ140, modelo com 14 repetições CAG e início dos sintomas motores por volta de 4 meses de idade (Menalled et al., 2003; Hickey et al., 2008).

O quadro 1 apresenta as referências que utilizaram cada modelo animal, bem como as principais características dos modelos encontrados nesta revisão, destacando que alguns estudos utilizaram mais de um tipo de modelo animal.

Quadro 1. Referências e principais características dos modelos animais de DH encontrados nesta revisão

Referências	Modelo Animal	Característica Genética	Linhagens animais usadas como <i>Background</i>	Nº de repetições CAG	Início dos sintomas motores	Tempo de vida	Referências vinculadas ao desenvolvimento do modelo
Nithianantharajah et al., 2008; Giralt et al., 2009; Zhang et al., 2013; Saavedra et al., 2013; Mo et al., 2014; Anglada et al., 2015; Tyebji et al., 2015; Dallérac et al., 2016; Giralt et al., 2017; Cabezas-Llobet et al., 2018; Zhang et al., 2018	R6/1	Expressa fragmento (exon 1) do gene HTT humano	C57BL/6xCBA ou C57BL/6	116	18 semanas	32-40 semanas	Mangiarini et al., 1996 Hodges et al., 2008
Murphy et al., 2000; Gil et al., 2005; Saavedra et al., 2013	R6/2	Expressa fragmento (exon 1) do gene HTT humano	C57BL/6xCBA	~150	06 semanas	10-13 semanas	Mangiarini et al., 1996 Carter et al., 1999
Potter et al., 2010	N171-82Q	Expressa fragmento do gene HTT humano	C57BL/6xC3H/He	82	3 meses	16-22 semanas	Shilling et al., 1999 e 2004
Simpson et al., 2011	YAC128	Expressa o comprimento total do gene HTT humano	FVB/N	120	4-6 meses	Normal da espécie	Slow et al., 2003 Pouladi et al., 2009
Saavedra et al., 2013; Tyebji et al., 2015; Cabezas-Llobet et al., 2018; Zhang et al., 2018	HdhQ111	Inserção do exon 1 do gene HTT quimérico murino/humano	Misto 129Sv, CD1	109	24 meses	Normal da espécie	Wheeler et al., 1999 e 2002
Zhang et al., 2018	HdhQ140	Inserção do exon 1 do gene HTT quimérico murino/humano	Misto 129Sv, C57B176	140	4 meses	Normal da espécie	Menalled et al., 2003 Hickey et al., 2008

Fonte: adaptado de Crook & Housman, 2011.

Análise Comportamental em modelos animais da doença de Huntington

Dentre as avaliações comportamentais encontradas nos estudos analisados, de interesse para esta revisão estão os testes que avaliam parâmetros dependentes do hipocampo, tanto a nível cognitivo quanto emocional.

Déficits de aprendizado e memória foram detectados no modelo R6/1 em animais avaliados na fase pré-sintomática e sintomática motora da DH (Nithianantharajah et al, 2008; Giralt et al., 2009; Saavedra et al, 2013, Zhang et al., 2013; Mo et al., 2014; Anglada et al., 2015; Tyebji et al, 2015; Giralt et al., 2017; Cabezas-Llobet et al., 2018; Zhang et al, 2018). Além disso, foram encontrados déficits de aprendizagem espacial em camundongos N171-82Q no estágio sintomático da doença (Potter et al, 2010), déficits cognitivos no modelo R6/2 em idade sintomática (Murphy et al., 2000) e aumento nos comportamentos tipo-ansioso e tipo-depressivo em idade pré-sintomática no modelo HdhQ140 (Zhang et al, 2018).

As características de cada estudo e os principais achados referentes às análises de comportamento são apresentados no Quadro 2.

Avaliação da neuroplasticidade hipocampal na doença de Huntington

Alterações na neurogênese hipocampal foram demonstradas em diversos modelos animais da DH. Gil e colaboradores (2005) encontraram menor proliferação celular e neurogênese hipocampal e essas reduções foram observadas já nos estágios iniciais da doença, em camundongos R6/2, e se agravaram ao longo do tempo. Potter e colaboradores (2010) também observaram redução na neurogênese, redução no volume da camada de células granulares e redução na complexidade dendrítica de neurônios imaturos no modelo sintomático N171-82Q. Ainda, Simpson e colaboradores (2011), usando o modelo YAC128 da DH, encontraram redução no número de neurônios imaturos no GD em animais jovens e pré-sintomáticos, redução no número de novos neurônios maduros no GD ao longo da vida, menor proliferação e diferenciação celular aos 18 meses e menor neurogênese hipocampal. Além disso, Mo e colaboradores (2014) encontraram menor proliferação celular e redução nos níveis de BDNF em camundongos R6/1 que receberam corticosterona (CORT) oralmente.

A plasticidade sináptica, que é a capacidade de sinapses se fortalecerem ou enfraquecerem ao longo do tempo, em resposta a aumentos ou diminuições em sua atividade, também está comprometida na DH. Murphy e colaboradores (2000) utilizaram o modelo animal R6/2 em estágio sintomático da doença, e observaram que há uma redução na plasticidade sináptica do hipocampo, onde as sinapses dos animais transgênicos mostram redução na LTP e exibem depressão sináptica dependente de atividade (despotenciação) do campo de potencial pós-sináptico excitatório (EPSP). Esses prejuízos na região CA1 surgem mais cedo em relação ao GD. Giralt e colaboradores (2009) cruzaram o modelo animal de DH R6/1 com um modelo transgênico que expressa níveis reduzidos do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), com intuito de observar os possíveis prejuízos relacionados aos déficits de BDNF na DH em animais pré-sintomáticos e sintomáticos. Tanto no modelo R6/1 típico quanto R6/1 com BDNF reduzido foram observadas reduções na LTP, concomitante com redução na atividade da fosfolipase C e nos níveis de fosfolipase C γ (PLC γ) fosforilada.

Tyebji e colaboradores (2015), usando o modelo R6/1 no estágio pré-sintomático da DH, analisaram o envolvimento da atividade da PKA na LTP. Os resultados mostraram que os camundongos R6/1 apresentaram redução da LTP *in vivo*, quando induzidos por estímulos de alta frequência (HFS) na via colateral de Schaffer. Por outro lado, a transmissão sináptica basal foi semelhante em todos os grupos analisados. A partir disso, concluem que a atividade da PKA não está envolvida na regulação da transmissão sináptica do hipocampo nos animais R6/1 em condições basais. Dallérac e colaboradores (2016) observaram aumento na indução de depressão de longa duração (LTD) no modelo pré-sintomático e sintomático do animal R6/1. Giralt e colaboradores (2017) observaram redução de LTP no modelo R6/1 na fase sintomática, e Zhang e colaboradores (2018) encontraram redução de LTP tanto no modelo R6/1 quanto em HdhQ111 em idade assintomática.

Substâncias endógenas importantes para a formação hipocampal adequada também foram avaliadas em alguns modelos de DH, como as neurotrofinas, que são proteínas envolvidas na sobrevivência, desenvolvimento e função neuronal, por exemplo o BDNF. Também algumas proteínas relacionadas à formação e remodelamento das sinapses, como a PSD95 e a sinaptofisina. Dentre as pesquisas analisadas observou-se redução nos níveis de PSD 95 no modelo R6/1 em estágio pré-sintomático e sintomático (Nithianantharajah et al., 2008; Anglada et al., 2015; Giralt et al., 2017; Cabezas-Llobet et al, 2018), redução nos níveis e na expressão de BDNF no modelo R6/1 em idade pré-sintomática e sintomática (Giralt et al., 2009; Mo et al., 2014; Anglada et al., 2015; Tyebji et al., 2015; Cabezas-Llobet et al, 2018) e redução nos níveis do fator de crescimento do nervo (NGF) no modelo R6/1 em estágio sintomático (Zhang et al., 2013). Além disso, Zhang e colaboradores (2018) encontraram redução nos níveis de BDNF tanto no modelo R6/1 quanto no modelo HdhQ111 na fase pré-sintomática.

Os níveis e a expressão de receptores e transportadores também estão envolvidos no funcionamento normal e em prejuízos relacionados à DH e hipocampo. Nithianantharajah e colaboradores (2008) relataram redução nos níveis de GluR1 (subtipo de receptor AMPA de glutamato) no modelo R6/1 em estágio pré-sintomático. Giralt e colaboradores (2009) observaram diminuição na expressão de diferentes subtipos de receptores de glutamato (NR1, NR2A e GluR1), nas fases sintomáticas e assintomáticas da DH, no modelo R6/1 com níveis de BDNF reduzidos. Angdala e colaboradores (2015) encontraram redução nos níveis de

VGluT1 (transportador vesicular de glutamato subtipo 1) no estágio pré-sintomático do modelo R6/1. Tyebji e colaboradores (2015) observaram aumento na densidade e eficiência funcional de D1R (receptor de dopamina subtipo 1) e A2AR (receptor de adenosina subtipo A2), no modelo R6/1 pré-sintomático.

Dallérac e colaboradores (2016), usando o modelo R6/1, observaram aumento nos níveis de receptores de dopamina subtipo D1 na fase pré-sintomática, e subtipo D2 em ambas as fases pré-sintomática e sintomática. Giralt e colaboradores (2017) observaram, no modelo R6/1 pré-sintomático da DH, redução na fosforilação de GluN2A e GluN2B (subunidades de receptores de glutamato do tipo NMDA) e redução nos níveis de GluN2A. Cabezas-Llobet e colaboradores (2018), encontraram redução nos níveis de GluT1 no modelo R6/1 no estágio pré-sintomático e redução nos níveis de receptores (PAC1, VPAC1 e VPAC2) do polipeptídeo ativador de adenilato hipofisário (PCAP), um neuropeptídeo com ações neuroprotetoras, tanto no modelo R6/1 (estágio sintomático e pré-sintomático) quanto no modelo HdhQ111 (estágio pré-sintomático).

Os principais achados de cada artigo com relação à neuroplasticidade hipocampal são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Características dos estudos hipocampus na DH e principais achados - Continua

Referência	Modelo Animal	Período da análise	Principais achados
Murphy et al., 2000	R6/2	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático: ↑ NIIs em CA1 Estágio sintomático: ↑ déficit cognitivos; ↑ NIIs em GD; ↓ plasticidade sináptica de maneira dependente da idade (aparecendo nas sinapses CA1 várias semanas antes do que no GD)
Gil et al., 2005	R6/2	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático e sintomático: ↓ proliferação celular no GD; ↓ neurogênese hipocampal
Nithianantharajah et al, 2008	R6/1	Estágio pré-sintomático	↓ memória espacial; ↓ níveis de GluR1; ↓ níveis de PSD95
Giralt et al., 2009	R6/1 R6/1: BDNF	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático: <i>Modelo R6/1:</i> ↓ aprendizado e memória Estágio pré-sintomático e sintomático: <i>Modelo R6/1:BDNF:</i> ↑ déficits cognitivos precocemente; ↓ aprendizado de discriminação; ↓ aprendizado processual; ↓ aprendizado alternado; ↓ expressão de NR1, NR2A e GluR1 <i>Modelos R6/1 e R6/1:BDNF:</i> ↓ LTP; ↓ atividade da fosfolipase C; ↓ níveis e expressão de BDNF; ↓ PLCγ fosforilada
Potter et al, 2010	N171-82Q	Estágio sintomático	↓ aprendizagem espacial; ↓ neurogênese; ↓ volume da camada de células granulares; ↓ complexidade dendrítica de neurônios imaturos
Simpson et al., 2011	YAC128	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático ↓ nº de neurônios imaturos no GD Estágio sintomático: ↓ nº de novos neurônios maduros no GD ao longo da vida; ↓ neurogênese hipocampal; ↓ proliferação celular ↓ diferenciação celular
Saavedra et al, 2013	R6/1, R6/2 e HdhQ111	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático <i>Modelo R6/1:</i> ↓ níveis de cGMP; ↓ regulação nNOS Estágio sintomático:

Legenda: BDNF, fator neurotrófico derivado do encéfalo. CA, corno de Ammon. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico. GD, giro dentado. GluR1, subtipo de receptor AMPA de glutamato. LTP, potenciação de longa duração. NIIs, inclusões intranucleares neuronais. nNOS, óxido nítrico sintase. NR1 e NR2A, receptores de glutamato. PDE5, fosfodiesterase 5. PLCγ, fosfolipase Cγ. PSD95, proteína de densidade pós-sináptica.

Fonte: autoria própria

Quadro 2. Características dos estudos hipocampus na DH e principais achados – Continuação

Referência	Modelo Animal	Período da análise	Principais achados
Zhang et al., 2013	R6/1	Estágio sintomático	↓ níveis de NGF; ↓ memória espacial
Mo et al., 2014	R6/1 R6/1 + ↑ CORT (via oral de 6 a 14 sem)	Estágio pré-sintomático	↑ locomoção em fêmeas; ↓ níveis de BDNF em machos e fêmeas; ↓ expressão de mRNA para BDNF em machos; ↓ níveis de MR em machos e fêmeas; ↓ proliferação celular em machos Modelo R6/1 com níveis de CORT ↑: ↑ déficits de memória em machos; ↑ níveis de TrkB fosforilado em machos; ↓ proliferação celular
Anglada et al., 2015	R6/1	Estágio pré-sintomático	↓ memória de longo prazo; ↓ níveis de BDNF; ↓ níveis de PSD95; ↓ níveis de VGluT1; ↑ número de NIIs
Tyebji et al., 2015	R6/1 e HdhQ111	Estágio pré-sintomático	<i>Modelo R6/1:</i> ↑ densidade e eficiência funcional de D1R e A2AR; ↓ níveis de BDNF; ↓ níveis de nNOS; ↑ níveis cAMP; ↑ sinalização de PKA; ↓ LTP; ↓ aprendizagem e memória
Dallérac et al., 2016	R6/1	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático: ↑ níveis de receptor D1R; ↑ níveis de receptor D2R Estágio Sintomático: ↑ níveis de receptor D2R; ↑ indução de LTD
Giralt et al., 2017	R6/1	Estágio pré-sintomático	↓ memória e aprendizagem; ↓ níveis de Pyk2 no núcleo e citoplasma; ↓ níveis de PSD95; ↓ níveis de GluN2A; ↓ fosforilação de GluN2A e GluN2B; ↓ LTP; ↓ densidade de espinhos dendríticos
Cabezas-Llobet et al., 2018	R6/1 e HdhQ111	Estágio pré-sintomático e sintomático	Estágio pré-sintomático: <i>Modelo R6/1:</i> ↑ déficits de memória; ↓ níveis de GluT1; ↓ níveis de PSD95; ↓ níveis de c-fos e CBP; ↓ níveis de BDNF <i>Modelo HdhQ111:</i> ↓ níveis de receptores de PACAP (PAC1, VPAC1 e VPAC2) Estágio pré-sintomático e sintomático: <i>Modelo R6/1:</i> ↓ níveis de receptores de PACAP (PAC1, VPAC1 e VPAC2)
Zhang et al., 2018	R6/1, HdhQ111 e HdhQ140	Estágio pré-sintomático	<i>Modelo R6/1:</i> ↑ déficit memória espacial <i>Modelo R6/1 e HdhQ111:</i> ↓ níveis de BDNF; ↓ LTP

Legenda: A2AR, receptor de adenosina A2. BDNF, fator neurotrófico derivado do encéfalo. cAMP, monofosfato de adenodina cíclico. C-fos e CBP, proteínas associadas com a atividade sináptica. CORT, corticosterona. D1R, receptor de dopamina D1. D2R, receptor de dopamina D2. GluN2A e GluN2B, subunidades de receptores de glutamato do tipo NMDA. GluT1, subtipo de transportador vesicular de glutamato. LTD, depressão de longa duração. LTP, potenciação de longa duração. MR, receptor de mineralocorticoides. mRNA, RNA mensageiro. NGF, fator de crescimento do nervo. NIIs, inclusões intranucleares neuronais. nNOS, óxido nítrico sintase. PACAP, polipeptídeo ativador de adenilato hipofisário. PKA, proteína quinase A. PSD95, proteína de densidade pós-sináptica. Pyk2, tirosina quinase 2 rica em prolina que pode ser ativada por Ca²⁺. TrkB, receptor de tropomiosina quinase B. VGluT1, transportador vesicular de glutamato 1.

Fonte: autoria própria

Intervenções farmacológicas e não farmacológicas

Dentre os trabalhos analisados, sete utilizaram algum tipo de intervenção farmacológica. Saavedra e colaboradores (2013) realizaram tratamento com injeção

intraperitoneal (i.p.) de Sildenafil, um inibidor seletivo de fosfodiesterases (PDEs), enzimas responsáveis pela hidrólise de cGMP (Costa, 2011), com foco na PDE5 (fosfodiesterase 5). Os autores observaram aumento nos níveis de cGMP, e uma melhora na memória dependente do hipocampo. Zhang e colaboradores (2013) administraram infusão intracerebroventricular (i.c.v.) de NGF, uma proteína essencial para a sobrevivência neuronal e neurotransmissão no SNC e periférico. Observaram maior expressão de marcadores colinérgicos, maior neurogênese hipocampal, e melhora na memória espacial.

Anglada e colaboradores (2015), utilizaram administração i.p. com Misoprostol, um antagonista dos receptores EP de prostaglandina E2 (PGE2 e EP2), envolvidos na transmissão sináptica excitatória e plasticidade a longo prazo no hipocampo. Os autores observaram, dentre outras coisas, que o tratamento melhorou déficits de memória, promoveu a expressão de BDNF hipocampal e reduziu o número de NIIs. Tyebji e colaboradores (2015) realizaram tratamento com antagonistas dos receptores de adenosina e dopamina (D1R e A2AR) e observaram um aumento das funções de D1R e A2AR, queda nos níveis de cAMP, menores déficits cognitivos e normalização da atividade de PKA e aumento na LTP. Considerando que indivíduos com DH apresentam níveis reduzidos de Pyk2 (tirosina quinase 2 rica em prolina que pode ser ativada por Ca^{2+}) no hipocampo, Giralt e colaboradores (2017) aumentaram a expressão de Pyk2 por meio de injeção estereotáxica de vírus adeno-associado (AAV) expressando Pyk2, e observaram melhora nos déficits relacionados à memória e aprendizagem, aumento nos níveis de Pyk2 e PSD95, e aumento parcial na densidade de espinhos dendríticos. Os resultados sugerem que estratégias para melhorar a expressão ou atividade de Pyk2 podem ter um potencial interesse terapêutico na DH.

Cabezas-Llobet e colaboradores (2018) utilizaram administração intranasal com PACAP, peptídeo neuroprotetor e demonstraram um aumento no número de VGluT1 e PSD-95, restauração dos receptores PAC1, aumento da expressão de genes envolvidos na plasticidade sináptica, maior expressão de BDNF e menor número de NIIs. Zhang e colaboradores (2018) administraram tianeptina, um antidepressivo atuante na recaptção de serotonina e encontraram um aumento na LTP e nos níveis de BDNF através da via BDNF-TrkB nos modelos de DH R6/1 e HdhQ111. Além disso, relataram aumento na memória dependente de LTP em R6/1 e redução nos comportamentos tipo-ansioso e tipo-depressivo no modelo HdhQ140.

Dois estudos utilizaram intervenção não farmacológica. Nithianantharajah e colaboradores (2008) investigaram o enriquecimento ambiental (EA) como estratégia terapêutica. Os autores observaram que o EA reduz déficits de aprendizado e memória, aumenta os níveis de sinaptofisina (proteína envolvida na sinaptogênese) e retarda o início de um déficit nos níveis de PSD95. Outra estratégia terapêutica não farmacológica usada por Potter e colaboradores (2010) foi o exercício físico voluntário, alojando os animais individualmente e disponibilizando uma roda de corrida em cada caixa gaiola. Interessantemente, os resultados observados são opostos ao que era esperado. Neste caso, o exercício físico acelerou o início da doença, aumentou déficits motores e não alterou déficits na neurogênese, na morfologia neuronal imatura, nos NIIs e no comprometimento cognitivo.

Os detalhes de cada estudo e os principais achados com relação às intervenções utilizadas são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Características dos estudos hipocampus na DH e principais achados com intervenção.

Referência	Modelo Animal	Intervenção	Principais achados da intervenção
Nithianantharajah et al, 2008	R6/1	4-10 semanas Enriquecimento Ambiental	↓ déficit de memória; ↑ aprendizado espacial ↑ níveis sinaptofisina; ↓ déficit nos níveis da PSD-95
Potter et al, 2010	N171-82Q	~50 dias Exercício físico voluntário	↑ déficits motores; ↓ aprendizado espacial ↓ volume estriado e do giro denteado
Saavedra et al, 2013	R6/1	Tto. agudo Sildenafil (inibidor da PDE5)	↑ memória; ↑ níveis de cGMP
Zhang et al, 2013	R6/1	Infusão i.c.v de NGF (fator de crescimento do nervo) por 2 semanas	↑ níveis de marcadores colinérgicos (VAcHt e ChAT) ↑ expressão de VAcHt ↑ neurogênese hipocampal; ↑ memória espacial
Anglada et al, 2015	R6/1	Tto. agudo e crônico Misoprostol (agonista do receptor de PGE2 EP2)	Intervenção aguda: ↑ ativação dos receptores PGE2 EP2; ↑ ativação da via cAMP/PKA/CREB; ↑ níveis de pCREB; ↑ níveis de pPKA Intervenção crônica: ↑ memória de longo prazo; ↑ níveis BDNF ↑ níveis de PSD-95; ↑ níveis de VGluT1 ↑ níveis de cAMP no GD; ↓ número de NIIs
Tyebji et al, 2015	R6/1	SCH23390 (antagonista D1R) SCH58261 (antagonista A2AR) por 19 dias	Tratamento combinado crônico com antagonista D1R+A2AR: ↓ sinalização PKA elevada; ↓ níveis de cAMP ↑ LTP; ↓ disfunção cognitiva
Giralt et al, 2017	R6/1	Aumento na expressão de Pyk2	↓ déficits de memória, ↓ patologia dos espinhos dendríticos e a localização da proteína PSD-95
Cabezas-Llobet et al, 2018	R6/1	Adm. Intranasal de PACAP38 (neuropeptídeo com ações neuroprotetoras) por 7 dias	↓ déficits de memória; ↑ número de VGluT1 e PSD95; ↑ níveis de receptores PAC1; ↑ expressão de BDNF; ↑ níveis de c-fos e CBP; ↓ NIIs
Zhang et al, 2018	R6/1, HdhQ111 e HdhQ140	Tianeptina (antidepressivo) 4 dias consecutivos	↑ níveis de BDNF e ↑ LTP em R6/1 e HdhQ111; ↑ memória dependente de LTP em R6/1 ↓ comportamento tipo-ansioso e tipo-depressivo em HdhQ140

Legenda: A2AR, receptor de adenosina A2. Adm., administração. BDNF, fator neurotrófico derivado do encéfalo. cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. C-fos e CBP, proteínas associadas com a atividade sináptica. cGMP, monofosfato de guanossina cíclico. ChAT, colina acetiltransferase. CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP. D1R, receptor de dopamina D1. i.c.v., intra-cerebroventricular. LTP, potenciação de longa duração. NGF, fator de crescimento do nervo. NIIs, inclusões intranucleares neuronais. PACAP, polipeptídeo ativador de adenilato hipofisário. PDE5, fosfodiesterase 5. PGE2 EP2, receptor EP de prostaglandina E2. PKA, proteína quinase A. pPKA e pCREB, proteínas fosforiladas. PSD95, proteína de densidade pós-sináptica. Pyk2, tirosina quinase 2 rica em prolina que pode ser ativada por Ca^{2+} . Tto., tratamento. VACHT, transportador vesicular de acetilcolina. VGluT1, transportador vesicular de glutamato 1.

Discussão

O hipocampo é uma região encefálica envolvida nos processos de cognição, em particular com vários aspectos de aprendizagem e memória (Collingridge et al., 2010; Leuner & Gould, 2010). Já está bem estabelecido que alterações estruturais nesta região, como atrofia e perda de volume, contribuem para o declínio cognitivo em doenças degenerativas (Gurvits et al., 1996; McEwen, 2000; Boyle et al., 2010; Jaroudi et al., 2017). Além disso, sabe-se que intervenções que evitam ou reduzem estas alterações estruturais estão acompanhadas de melhorias nos déficits de aprendizagem e memória (Erickson et al., 2011, Jaroudi, 2017). Existem na literatura, evidências de alterações na plasticidade sináptica hipocampal em vários modelos transgênicos da DH (Murphy et al., 2000; Gibson et al., 2005; Pang et al., 2006), podendo estar acompanhadas por um decréscimo da capacidade cognitiva (Murphy et al., 2000).

A análise dos artigos selecionados para este trabalho permitiu um “panorama geral” no que diz respeito à pesquisa com modelos animais da DH e a avaliação da neuroplasticidade hipocampal. Os achados bioquímicos e morfológicos, o prejuízo na plasticidade sináptica, a menor proliferação celular, os baixos níveis de BDNF associados com déficits cognitivos e de aprendizagem, e as alterações de receptores e proteínas em modelos com DH, são coerentes com a sintomatologia e progressão da doença.

A redução na neurogênese hipocampal pode ser associada com baixos níveis de BDNF (Zhao, et al., 2008). O BDNF é membro da família das neurotrofinas e tem como função manter a sobrevivência e a diferenciação neuronal no sistema nervoso central e periférico, modular o crescimento e a morfologia dendrítica durante o desenvolvimento e é importante para a aprendizagem e memória em adultos (Maisonpierre et al., 1990; Islam et al., 2009). O BDNF parece ter participação na patologia da DH. Estudos *post mortem* em humanos com a DH mostraram a redução na expressão de BDNF nos núcleos putâmen e caudado (Ferrer et

al., 2000; Seo et al., 2004), no córtex cerebral (Seo et al., 2004; Zuccato et al., 2008), no estriado, cerebelo e substância negra (Seo et al., 2004). Em modelos animais da DH também foram encontradas alterações relacionadas ao BDNF. Pesquisas relataram uma diminuição da expressão de BDNF no córtex cerebral no modelo R6/2 (Zuccato et al., 2005; Giralt et al., 2011) e estriado no modelo R6/1 (Spires, Grote, Varshney, et al., 2004). Além disso, tratamento com o antidepressivo sertralina aumentou os níveis de BDNF no hipocampo e estriado, além de elevar o desempenho motor e reduzir a atrofia cerebral no modelo genético de camundongos R6/2 para a DH (Spires, Grote, Varshney, et al., 2004). Adicionalmente, a administração de BDNF intranasal aliviou comportamentos anedônicos e depressivos no modelo animal YAC128 para a DH (Da Fonsêca et al, 2018).

Dentre os estudos selecionados nesta revisão, seis artigos encontraram alterações nos níveis de BDNF no hipocampo na DH (Giralt, et al., 2009; Mo et al., 2014; Anglada, et al., 2015; Tyebji et al, 2015; Cabezas-Llobet, et al., 2018; Zhang, et al., 2018). Diminuição de BDNF no hipocampo, tanto em síntese como no transporte (Zhang, et al., 2018), também associando essa redução com severos déficits de aprendizagem e cognição (Giralt, et al., 2009) foi relatada. Além disso, alguns estudos demonstraram aumento nos níveis de BDNF em resposta a tratamentos com Misoprostol (Anglada, et al., 2015), infusão da proteína PACAP (Cabezas-Llobet, et al., 2018) e Tianeptina (Zhang, et al., 2018).

Esses resultados nos permitem concluir que o hipocampo é uma estrutura encefálica envolvida na patogênese da DH e estudos que investigam a neuroplasticidade hipocampal nessa patologia podem ajudar na busca de intervenções terapêuticas. Nesse sentido, um dos objetivos desta revisão, foi elencar quais os modelos de intervenções (farmacológicas ou não farmacológicas), estavam presentes nos artigos analisados. No que diz respeito às intervenções farmacológicas, os artigos constataram melhora nos déficits de memória, melhora na neuroplasticidade, e diminuição dos déficits cognitivos. Quanto à intervenção não farmacológica que teve efeito positivo, representada pelo AE, constatou-se melhora nos déficits de aprendizagem.

Os resultados encontrados nesta revisão permitem concluir que ainda existem poucos estudos avaliando a neuroplasticidade hipocampal na DH. Dentre os estudos avaliados nesta revisão, cabe destacar a importância de relacionar os achados morfológicos, bioquímicos e funcionais com as manifestações clínicas da DH.

Apêndice 1 – Dados da estratégia de busca

Base de Dados	Componentes da Pesquisa 19 de Abril de 2020
PubMed	(("huntington disease"[MeSH Terms] OR ("huntington"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "huntington disease"[All Fields] OR ("huntington's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "huntington's disease"[All Fields]) OR ("huntington disease"[MeSH Terms] OR ("huntington"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "huntington disease"[All Fields] OR ("huntington's"[All Fields] AND "chorea"[All Fields]) OR "huntington's chorea"[All Fields])) AND (hippocampal[All Fields] AND ("neuronal plasticity"[MeSH Terms] OR ("neuronal"[All Fields] AND "plasticity"[All Fields]) OR "neuronal plasticity"[All Fields] OR "neuroplasticity"[All Fields]))
Science Direct	((Huntington's disease) OR Huntington's chorea) AND hippocampal neuroplasticity Filtro selecionado: RESEARCH ARTICLES

Referências

ANGLADA-HUGUET, M.; VIDAL, L.; GIRALT, A. et al. Prostaglandin E2 EP2 activation reduces memory decline in R6/1 mouse model of Huntington's disease by the induction of BDNF-dependent synaptic plasticity. **Neurobiology of Disease**, 2015.

APPLE, D. M.; SOLANO-FONSECA, R.; KOKOVAY, E. Neurogenesis in the Aging Brain. **Biochem Pharmacol.**, v. 1, n. 141, p. 77-85, out 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2686327/pdf/cia-2-605.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

BARDE, Y.-A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO journal**, v. 1, n. 5, p. 549, 1982. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC553086/pdf/emboj00297-0025.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

BATES, G. P. History of genetic disease: the molecular genetics of Huntington disease - a history. **Nat. Rev. Genet.**, v. 6, n. 10, p. 766-73, Out 2005.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4ª ed., 1016 p., 2017.

BETTIO, L. E. B.; THACKERA, J. S.; RODGERS, S. P. et al. Interplay between hormones and exercise on hippocampal plasticity across the lifespan. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 8, 2020.

BOYLE, L.L., LYNESS, J.M, DUBERSTEIN et. al. Trait neuroticism, depression, and cognitive function in older primary care patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 305–312, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865852/pdf/nihms161226.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

CABEZAS-LLOBET, N.; VIDAL-SANCHO, L.; MASANA, M. et al. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) Enhances Hippocampal Synaptic Plasticity and Improves Memory Performance in Huntington's Disease. *Molecular Neurobiology*, v. 55, n. 11, p. 8263-8277, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12035-018-0972-5.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

CARTER, R. J. et al. Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J. Neurosci.*, v. 19, n. 8, p. 3248-57, 15 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6782264/pdf/ns003248.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

CHESNOKOVA, V.; PECHNICK, R. N.; WAWROWSKYA, K. Chronic Peripheral Inflammation, Hippocampal Neurogenesis, and Behavior. *Brain Behav Immun.*, v. 58, p. 1–8, Nov 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956598/pdf/nihms758258.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

COLLINGRIDGE, G. L. et al. Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 11, n. 7, p. 459-473, 2010.

COSTA, A. P. A. Inibidores da Fosfodiesterase tipo V: aspectos clínicos e farmacológicos. Seminários Aplicados. 2011. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/semi2011_Ana_Paula_1c.pdf. Acesso em 27 jul 2020.

CROOK, Z. R.; HOUSMAN, D. Huntington's disease: can mice lead the way to treatment? *Neuron*, v. 69, n. 3, p. 423-35, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685469/pdf/nihms591484.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

DA FONSECA, V. S. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Prevents Depressive-Like Behaviors in Early-Symptomatic YAC128 Huntington's Disease Mice. *Mol. Neurobiol.*, v. 55, n. 9, p. 7201-7215, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12035-018-0890-6.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

DALLÉRAC, G. M.; CUMMINGS, D. M.; HIRST, M. C. Changes in Dopamine Signalling Do Not Underlie Aberrant Hippocampal Plasticity in a Mouse Model of Huntington's Disease. *Neuromol. Med.*, v. 18, p. 146–153, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12017-016-8384-z.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

DUAN, W.; PENG, Q.; MASUDA, N. et al. Sertraline slows disease progression and increases neurogenesis in N171-82Q mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis.*, v. 30, n. 3, p. 312-322, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683653/pdf/nihms53194.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

ERICKSON, K.I., VOSS, M.W., PRAKASH, R.S. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 108, p. 3017-3022, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041121/pdf/pnas.201015950.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

FEDELE, V. et al. Neurogenesis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease is impaired at the level of NeuroD1. **Neuroscience**, v. 173, p. 76-81, Jan 2011.

FERRER, I. et al. Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. **Brain Research**, v. 866, n. 1, p. 257-261, 2000.

GAGE, F. H. Structural plasticity of the adult brain. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 6, n. 2, p. 135, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181802/pdf/DialoguesClinNeurosci-6-135.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

GALVÃO, T. F; PANSANI, T. S. A. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, jun. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

GHILAN, M.; BOSTROM, C. A.; HRYCIW, B. N. et al. YAC128 Huntington's disease transgenic mice show enhanced short-term hippocampal synaptic plasticity early in the course of the disease. **Brain Research**, v. 1581, p. 117-128, 2014.

GIBSON, H. E. et al. A similar impairment in CA3 mossy fibre LTP in the R6/2 mouse model of Huntington's disease and in the complexin II knockout mouse. **European Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 7, p. 1701-1712, 2005.

GIL, J. M. et al. Reduced hippocampal neurogenesis in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. **Neurobiol. Dis.**, v. 20, n. 3, p. 744-51, 2005.

GIRALT, A. et al. Conditional BDNF release under pathological conditions improves Huntington's disease pathology by delaying neuronal dysfunction. **Molecular Neurodegeneration**, v. 6, n. 1, p. 71, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205049/pdf/1750-1326-6-71.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

GIRALT, A.; RODRIGO, T.; MARTÍN, E. D. et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates the severity of cognitive alterations induced by mutant huntingtin: involvement of phospholipase activity and glutamate receptor expression. **Neuroscience**, v. 158, p. 1234–1250, 2009.

GIRALT, A.; BRITO, V.; CHEVY, Q. et al. Pyk2 modulates hippocampal excitatory synapses and contributes to cognitive deficits in a Huntington's disease model. **Nature Communications**, v. 8, n. 15592, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459995/pdf/ncomms15592.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

GROTE, H.E.; BULL, N. D.; HOWARD, M. L. et al. Cognitive disorders and neurogenesis deficits in Huntington's disease mice are rescued by fluoxetine. **Eur J Neurosci**. v. 22, n.8, p. 2081-2088, 2005.

GUO, Q.; BIN, H.; CHENG, J. et al. The cryo-electron microscopy structure of huntingtin. **Nature**, v. 555, p. 117-120, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature25502.pdf?origin=ppub>. Acesso em: 27 jul 2020.

GURVITS, T.V., SHENTON, M.E., HOKAMA, H. et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 40, p. 1091–1099, 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910907/>. Acesso em: 27 jul 2020.

HALBACH, O. B. Immunohistological markers for staging neurogenesis in adult hippocampus. **Cell Tissue. Res.**, v. 329, n. 3, p. 409-420, 2007. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00441-007-0432-4.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

HICKEY, M.A.; REYNOLDS, G.P.; MORTON, A.J. The role of dopamine in motor symptoms in the R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease. **J Neurochem**. v. 81, n.1, p.46-59, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1471-4159.2002.00804.x>. Acesso em: 27 jul 2020.

HICKEY, M. A.; KOSMALSKA, A.; ENAYATI, J.; et al. Extensive early motor and non-motor behavioral deficits are followed by striatal neuronal loss in knock-in Huntington's disease mice. **NSC**. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665298/pdf/nihms78827.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

ISLAM, O.; LOO, T. X.; HEESE, K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has proliferative effects on neural stem cells through the truncated TRK-B receptor, MAP kinase, AKT, and STAT-3 signaling pathways. **Current neurovascular research**, v. 6, n. 1, p. 42-53, 2009.

JAROUDI, W.; GARAMI, J.; GARRIDO, S. et al. Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. **Rev. Neurosci.**, v. 28, n. 7, p. 705-714, 2017.

KOHL, Z. et al. Physical activity fails to rescue hippocampal neurogenesis deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. **Brain. Res.**, v. 1155, p. 24-33, 2007.

LAZIC, S.E.; GROTE, H; ARMSTRONG, R.J. et al. Decreased hippocampal cell proliferation in R6/1 Huntington's mice. **Neuroreport**. 2004; v. 15, n. 5, p. 811-813. 2004.

LAZIC, S. E. et al. Neurogenesis in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease: effects of environmental enrichment. **Eur. J. Neurosci.**, v. 23, n. 7, p. 1829-38, 2006.

LEUNER, B.; GOULD, E. Structural plasticity, and hippocampal function. **Annual Review of Psychology**, v. 61, p. 111-140, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012424/pdf/nihms-259849.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

MANGIARINI, L. et al. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. **Cell**, v. 87, n. 3, p. 493-506, 1996. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2800%2981369-0>. Acesso em: 27 jul 2020.

MAISONPIERRE, P. C. et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. **Neuron**, v. 5, n. 4, p. 501-509, 1990.

McEWEN, B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. **Brain Res.**, v. 886, p. 172-189, 2000.

MENALLED, L. B. et al. Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington's disease with 140 CAG repeats. **J. Comp. Neurol.**, v. 465, n. 1, p. 11-26, 2003.

MO, C.; PANG, T. Y.; RANSOME, M. I. et al. High stress hormone levels accelerate the onset of memory deficits in 2 male Huntington's disease mice. **Neurobiology of Disease**, v. 69, p. 248-62, 2014.

MURPHY, K. P. et al. Abnormal synaptic plasticity and impaired spatial cognition in mice transgenic for exon 1 of the human Huntington's disease mutation. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 13, p. 5115-23, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6772265/pdf/ns005115.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

NITHIANANTHARAJAH, J. et al. Gene-environment interactions modulating cognitive function and molecular correlates of synaptic plasticity in Huntington's disease transgenic mice. **Neurobiol. Dis.**, v. 29, n. 3, p. 490-504, 2008.

ORVOEN, S. et al. Huntington's disease knock-in male mice show specific anxiety-like behaviour and altered neuronal maturation. **Neurosci. Lett.**, v. 507, n. 2, p. 127-32, 2012.

PANG, T. et al. Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington's disease transgenic mice. **Neuroscience**, v. 141, n. 2, p. 569-584, 2006.

PAULSEN, J. et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 8, p. 874-880, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2569211/pdf/JNN-79-08-0874.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

PENG, Q.; MASUDA, N.; JIANG, M. et al. The antidepressant sertraline improves the phenotype, promotes neurogenesis and increases BDNF levels in the R6/2 Huntington's disease mouse model. **Exp Neurol**. v. 210, n. 1, p. 154-163, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278120/pdf/nihms42162.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

POTTER, M. C.; YUAN, C.; OTTENRITTER, C. et al. Exercise is not beneficial and may accelerate symptom onset in a mouse model of Huntington's disease. **PLoS Curr**. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998194/>. Acesso em: 27 jul 2020.

POULADI, M. A. et al. Prevention of depressive behaviour in the YAC128 mouse model of Huntington disease by mutation at residue 586 of huntingtin. **Brain**, v. 132, n. Pt 4, p. 919-32, 2009. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/132/4/919/286052>. Acesso em: 27 jul 2020.

REINER, A. et al. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, n. 15, p. 5733-5737, 1988. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC281835/pdf/pnas00294-0397.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

ROSAS, HD; KOROSHETZ, WJ; CHEN YI. et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. **Neurology**. v.60, n.10, p. 1615-1620, 2003.

SAAVEDRA, A.; GIRALT1, A.; ARUMÍ1, H. et al. Regulation of Hippocampal cGMP Levels as a Candidate to Treat Cognitive Deficits in Huntington's Disease. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3764028/pdf/pone.0073664.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

SAUDOU, F.; HUMBERT, S. The Biology of Huntingtin. **Neuron**, v. 89, n. 5, p. 910-26, 2016. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0896-6273%2816%2900096-9>. Acesso em: 27 jul 2020.

SCHILLING, G. et al. Intranuclear inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. **Hum. Mol. Genet.**, v. 8, n. 3, p. 397-407, 1999. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/8/3/397/599046>. Acesso em: 27 jul 2020.

SCHILLING, G. et al. Environmental, pharmacological, and genetic modulation of the HD phenotype in transgenic mice. **Exp. Neurol.**, v. 187, n. 1, p. 137-49, 2004.

SCHOENFELD, T. J.; McCAUSLAND, H. C.; MORRIS, H. D. et al. Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume. **Biol Psychiatry**, v. 82, n. 12, p. 914-923, dez 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5683934/pdf/nihms878713.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

SEO, H.; SONNTAG, K. C.; ISACSON, O. Generalized brain and skin proteasome inhibition in Huntington's disease. **Annals of neurology**, v. 56, n. 3, p. 319-328, 2004.

SIMPSON, J. M.; GIL-MOHAPEL, J.; POULADI, M. A. et al. Altered adult hippocampal neurogenesis in the YAC128 transgenic mouse model of Huntington disease. **Neurobiology of Disease**, v. 41, p. 249-260, 2011.

SLOW, E. J. et al. Selective striatal neuronal loss in a YAC128 mouse model of Huntington disease. **Hum. Mol. Genet.**, v. 12, n. 13, p. 1555-67, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/12/13/1555/554880>. Acesso em: 27 jul 2020.

SPARGO, E; EVERALL, IP & LANTOS, PL. Neuronal loss in the hippocampus in Huntington's disease: a comparison with HIV infection. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 56, n. 5, p. 487-491, 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1015006/pdf/jnnpsyc00478-0055.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

SPIRES, T. L. et al. Environmental enrichment rescues protein deficits in a mouse model of Huntington's disease, indicating a possible disease mechanism. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 9, p. 2270-2276, 2004. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6730435/pdf/0242270.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

TYEBJI, S.; SAAVEDRA, A.; CANAS, P. M. et al. Hyperactivation of D1 and A2A receptors contributes to cognitive dysfunction in Huntington's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 74, p. 41-57, 2015.

VALE, T. C. & CARDOSO, F. Chorea: A Journey through History. **Tremor Other Hyperkinet Mov.**, v. 5, p. tre-5-296, 2015. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454991/pdf/tre-5-296.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

VAN DUIJN, E. et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 85, n. 12, p. 1411-8, 2014. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/85/12/1411.full.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

VASIC, V. & SCHMIDT, M. H. H. Resilience and Vulnerability to Pain and Inflammation in the Hippocampus. **Int J Mol Sci.**, v. 18, n. 4, p. 739, abr 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412324/pdf/ijms-18-00739.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

VONSATTEL, JP & DIFIGLIA, M. Huntington disease. **J Neuropathol Exp Neurol.**

57(5):369-384, 1998. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article/57/5/369/2610067>. Acesso em: 27 jul 2020.

WATERS, C. **Description of chorea.** Practice of medicine. Philadelphia: Lea & Blanchard, 1842.

WHEELER, V. C. et al. Length-dependent gametic CAG repeat instability in the Huntington's disease knock-in mouse. **Hum. Mol. Genet.**, v. 8, n. 1, p. 115-22, Jan 1999. Disponível em:

<https://academic.oup.com/hmg/article/8/1/115/2356046>. Acesso em: 27 jul 2020.

WHEELER, V. C. et al. Early phenotypes that presage late-onset neurodegenerative 131 disease allow testing of modifiers in Hdh CAG knock-in mice. **Hum. Mol. Genet.**, v. 11, n. 6, p. 633-40, 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/11/6/633/2901611>.

Acesso em: 27 jul 2020.

YASSA, M. A.; MATTFELD, A. T.; STARK, S. M. et al. Age-related memory deficits linked to circuit-specific disruptions in the hippocampus. **PNAS**, v. 108. n. 21, p. 8873-8878, 2011. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102362/pdf/pnas.201101567.pdf>. Acesso em: 27 jul 2020.

ZHANG, H.; PETITA, G. H.; GAUGHWINA, P. M. NGF Rescues Hippocampal Cholinergic Neuronal Markers, Restores Neurogenesis, and Improves the Spatial Working Memory in a Mouse Model of Huntington's Disease. **Journal of Huntington's Disease**, v. 2 p. 69–82, 2013.

ZHANG, T. Y. et al. Environmental enrichment increases transcriptional and epigenetic differentiation between mouse dorsal and ventral dentate gyrus. **Nat. Commun.**, v. 9, n. 1, p. 298, 2018. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775256/pdf/41467_2017_Article_2748.pdf.

Acesso em: 27 jul 2020.

ZHAO, C.; DENG, W.; GAGE, F. H. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. **Cell**, v.132, n. 4, p. 645-60, 2008. Disponível em:

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(08\)00134-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867408001347%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(08)00134-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867408001347%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 27 jul 2020.

ZUCCATO, C. et al. Progressive loss of BDNF in a mouse model of Huntington's disease and rescue by BDNF delivery. **Pharmacological research**, v. 52, n. 2, p. 133-139, 2005.

ZUCCATO, C. et al. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. **Brain pathology**, v. 18, n. 2, p. 225-238, 2008.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1750-3639.2007.00111.x>. Acesso em: 27 jul 2020.

ZUCCATO, C.; VALENZA, M.; CATTANEO, E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. **Physiol. Rev.**, v. 90, n. 3, p. 905-81, 2010.

Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physrev.00041.2009>. Acesso em: 27 jul 2020.