



Departamento de Genética
USP Ribeirão Preto-FMRP



ERRO INATO DO METABOLISMO

Aparecida Maria Fontes

Ribeirão Preto – Outubro/ 2018

NIGEL
HAWTHORNE

HELEN
MIRREN

IAN
HOLM

His Majesty was
all powerful and all knowing.
But he wasn't quite all there.

THE MADNESS OF KING GEORGE

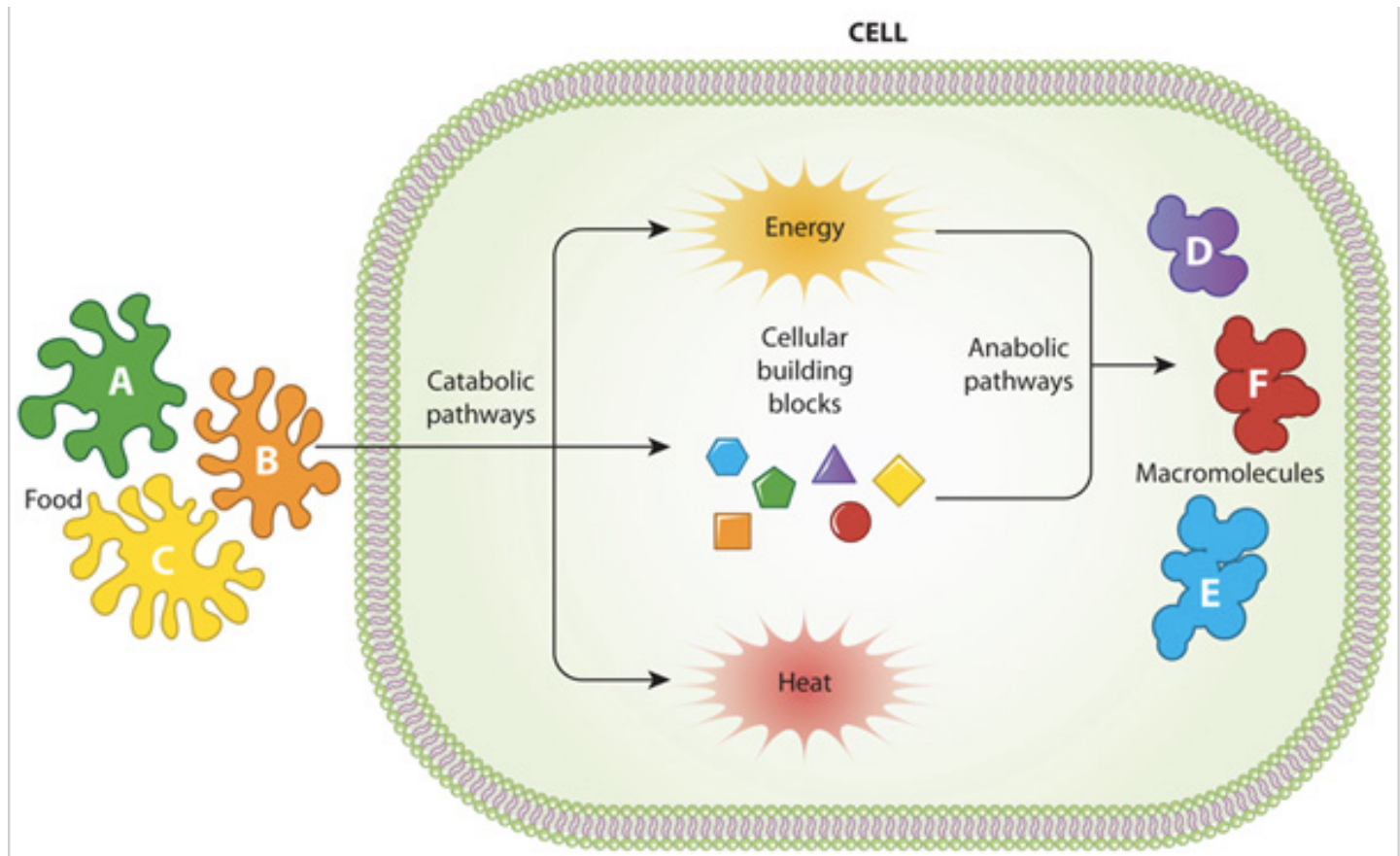
THE SAMUEL GOLDWYN COMPANY and CHANNEL FOUR FILMS Present
A FILM BY NIGEL HAWTHORNE "THE MADNESS OF KING GEORGE"
CASTING BY RUPERT GRAVES and RUPERT EVERETT as The Prince of Wales GEORGE FENTON as MARK THURGOOD
DIRECTOR OF PHOTOGRAPHY TARIQ ANWAR EDITOR KEN ADAM EXECUTIVE PRODUCERS ANDREW BURN, B.S.C. PRODUCED BY ALAN BENNETT
SCREENPLAY BY STEPHEN EVANS and DAVID PEARCE BASED UPON THE PLAY BY NICHOLAS RAYNER

Conceitos Associados com Erro Inato do Metabolismo



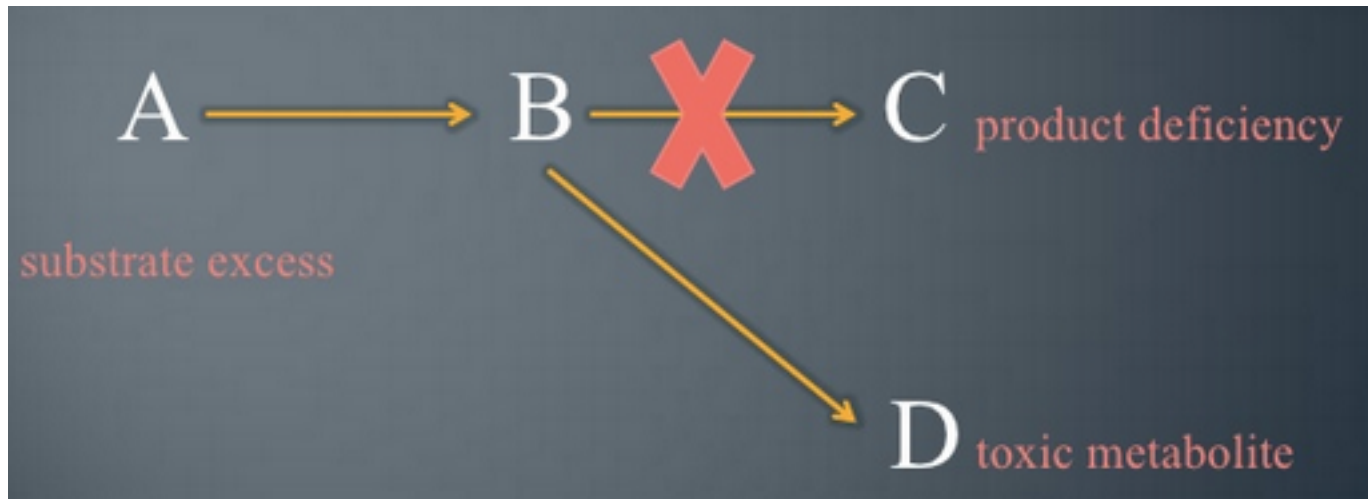
Definição

- ❑ Grupo de doenças geneticamente determinadas, decorrente da deficiência em alguma via metabólica que está envolvida na síntese (anabolismo), transporte ou na degradação (catabolismo) de uma substância.



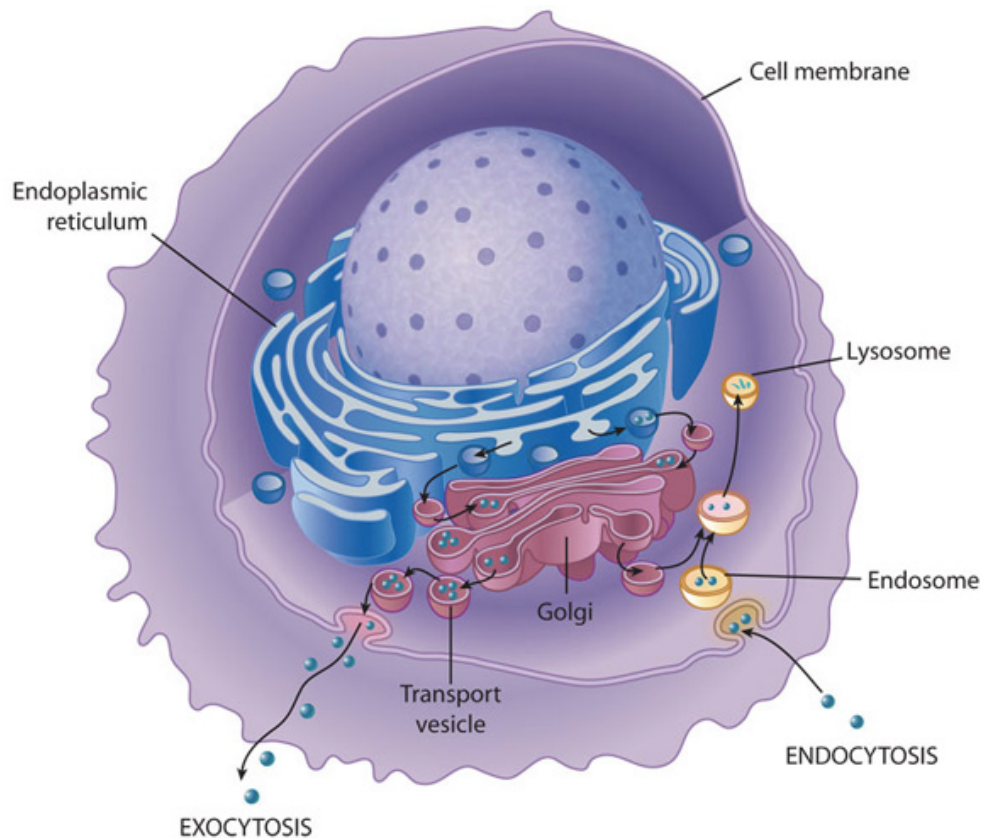
Reações metabólicas

Quais as consequências das doenças de EIM?



- ❑ Na maioria das vezes, são devido a mutações em genes únicos que codificam enzimas que facilitam a conversão de várias substâncias (substratos) em outras (produtos) .
- ❑ Em geral, nessas doenças o problema surge devido o acúmulo de substâncias que são tóxicas ou interferem com a função normal.
- ❑ Outras vezes, o problema surge devido a capacidade reduzida de sintetizar componentes essenciais.

Locais das reações bioquímicas

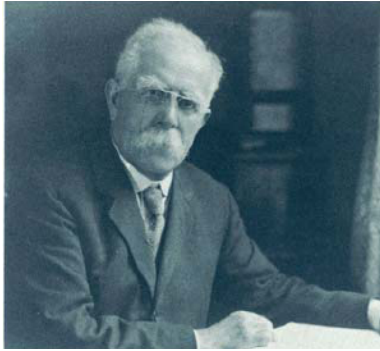


As células possuem um conjunto extenso de membranas intracelulares que se interconectam, mas que constituem compartimentos separados com funções específicas.

No RE são sintetizados lipídeos de membrana e proteínas e então transportadas para seu destino final em vesículas associadas a membranas.

Doenças do EIM há a disfunção de moléculas sintetizadas em diversas organelas levando prejuízo no equilíbrio Catabolismo: Anabolismo.

Primeira Doença do Erro Inato do Metabolismo



Archibald E. Garrod
(1857 – 1936)

INBORN ERRORS OF METABOLISM

The Croonian Lectures delivered before
the Royal College of Physicians
of London, in June, 1908

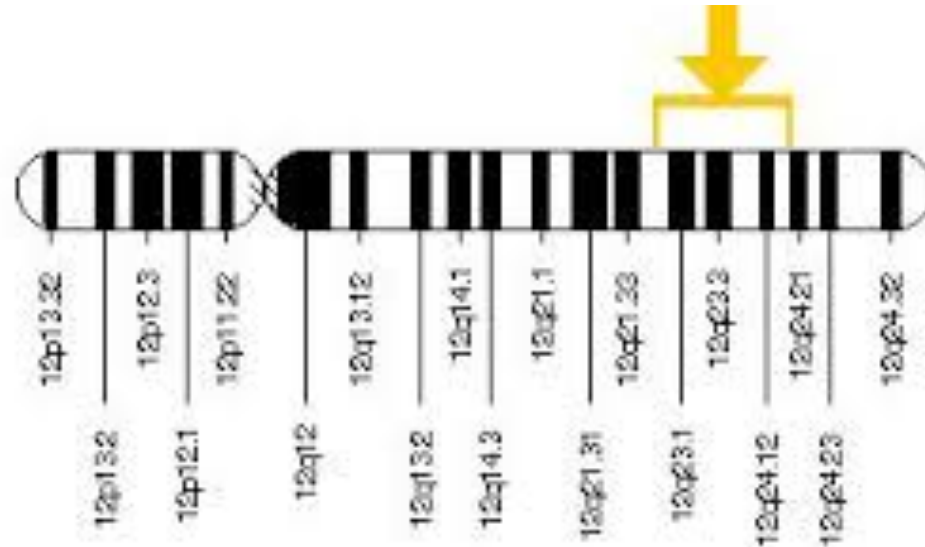
By
ARCHIBALD E. GARROD
D.M., M.A. OXON,
Fellow of the Royal College of Physicians.
Assistant Physician to, and Lecturer on Chemical Pathology
at St. Bartholomew's Hospital.
Physician to the Hospital for Sick Children,
Great Ormond Street

- Descoberta: **1904. Acaptonúria**: alteração química congênita.
- **Mutação no gene que codifica a enzima**: ácido homogentísico oxidase e introduziu o termo: “**Erros Inatos do Metabolismo**”.
- **Fenótipo**: acúmulo de ácido homogentísico, o qual adquire **coloração preta** ao oxidar na urina.
- **Padrão de herança**: autossômica recessiva.

➤ Postula a existência da: “individualidade química”.

Alcaptonúria

- Localização: 12q22-24. + 500 mutações descritas.

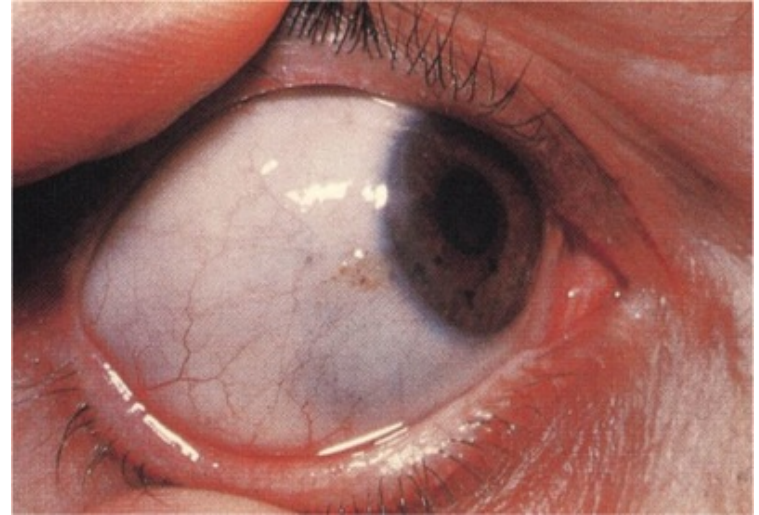


- Métodos de diagnóstico:** espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa, testes enzimáticos e fluorímetros.

Alcaptonúria



Fralda de uma criança com alcaptonúria



Pigmento ocrónico na esclera



Pigmento ocrónico na cartilagem da orelha



Relação entre aspectos bioquímicos e genéticos

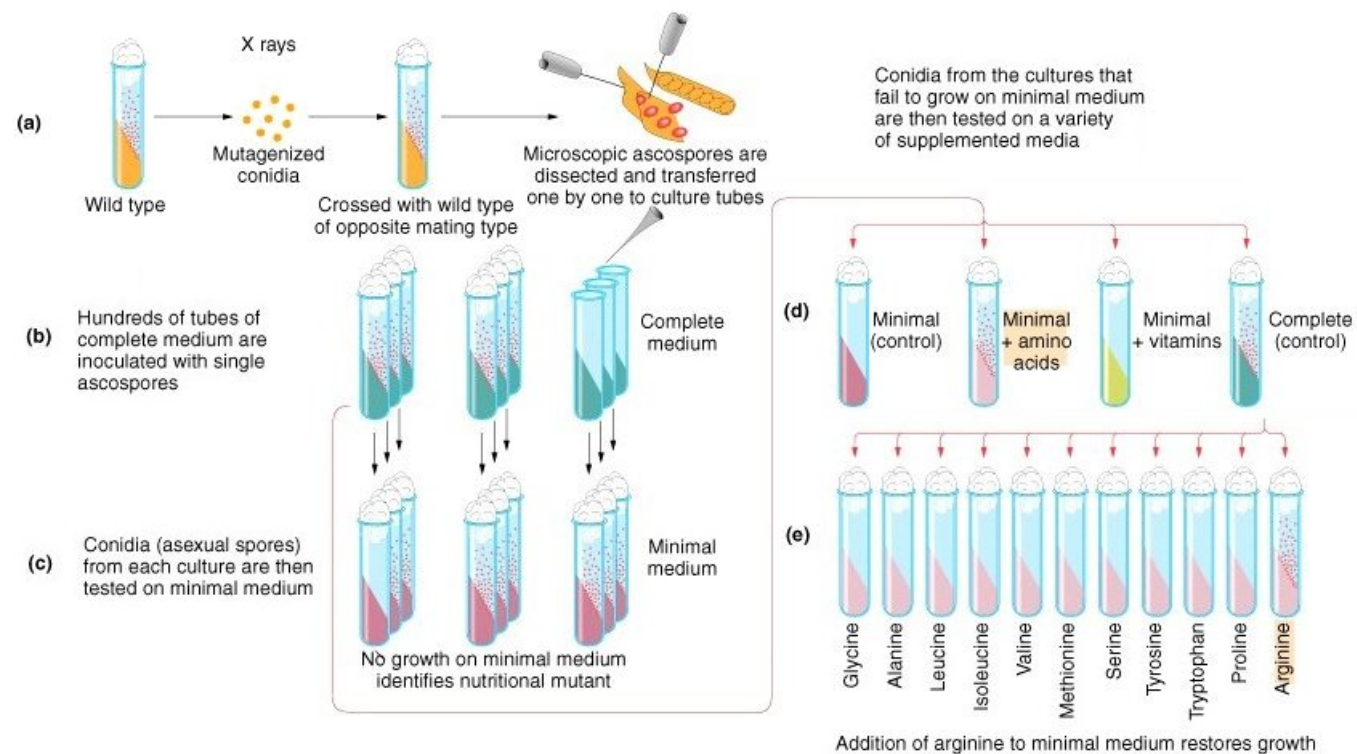


George Wells Beadle
(1903 - 1989)

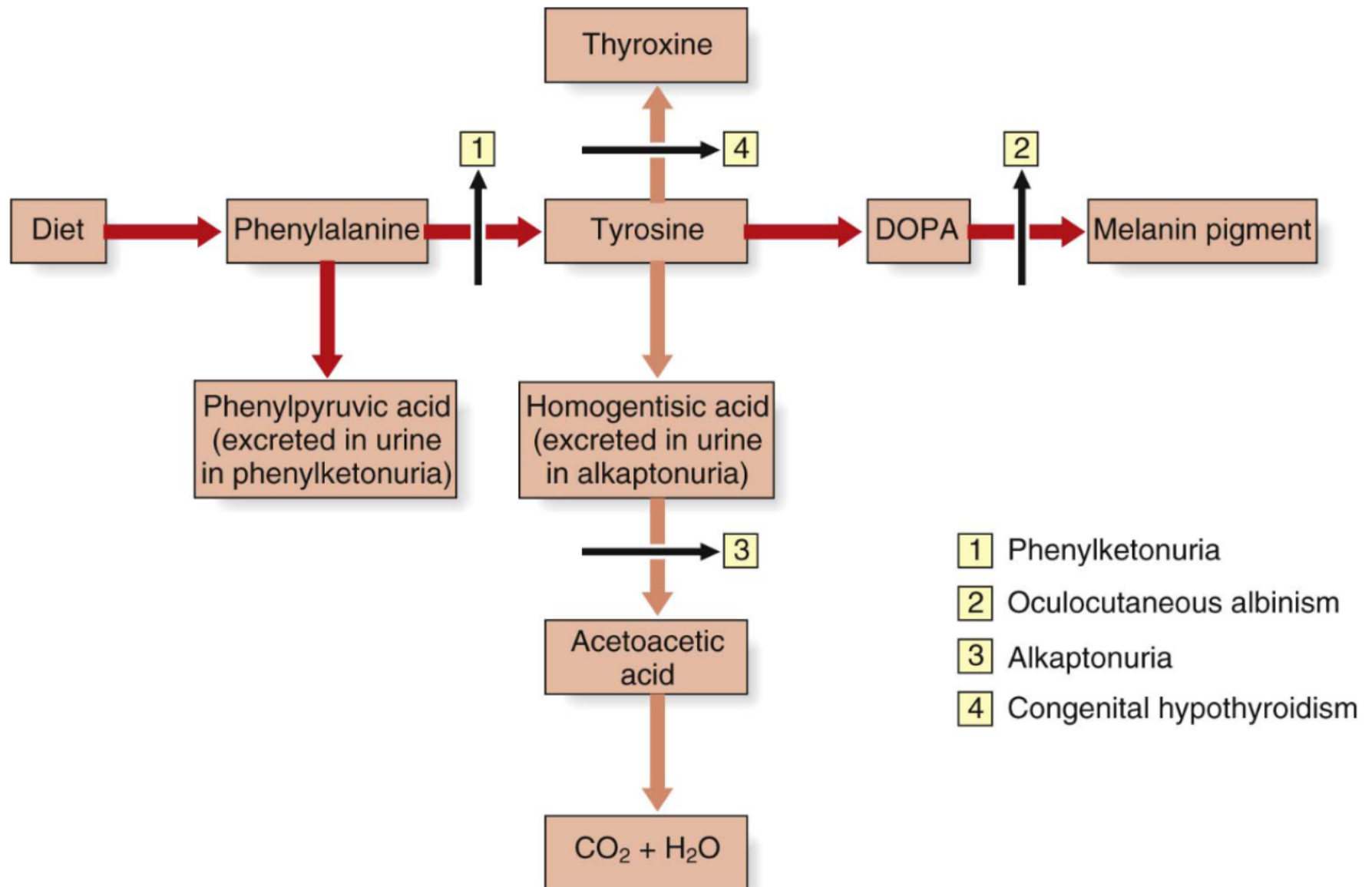
Edward Lawrie Tatum
(1909 - 1975)



➤ Estabeleceram o conceito: um gene – uma enzima (proteína)



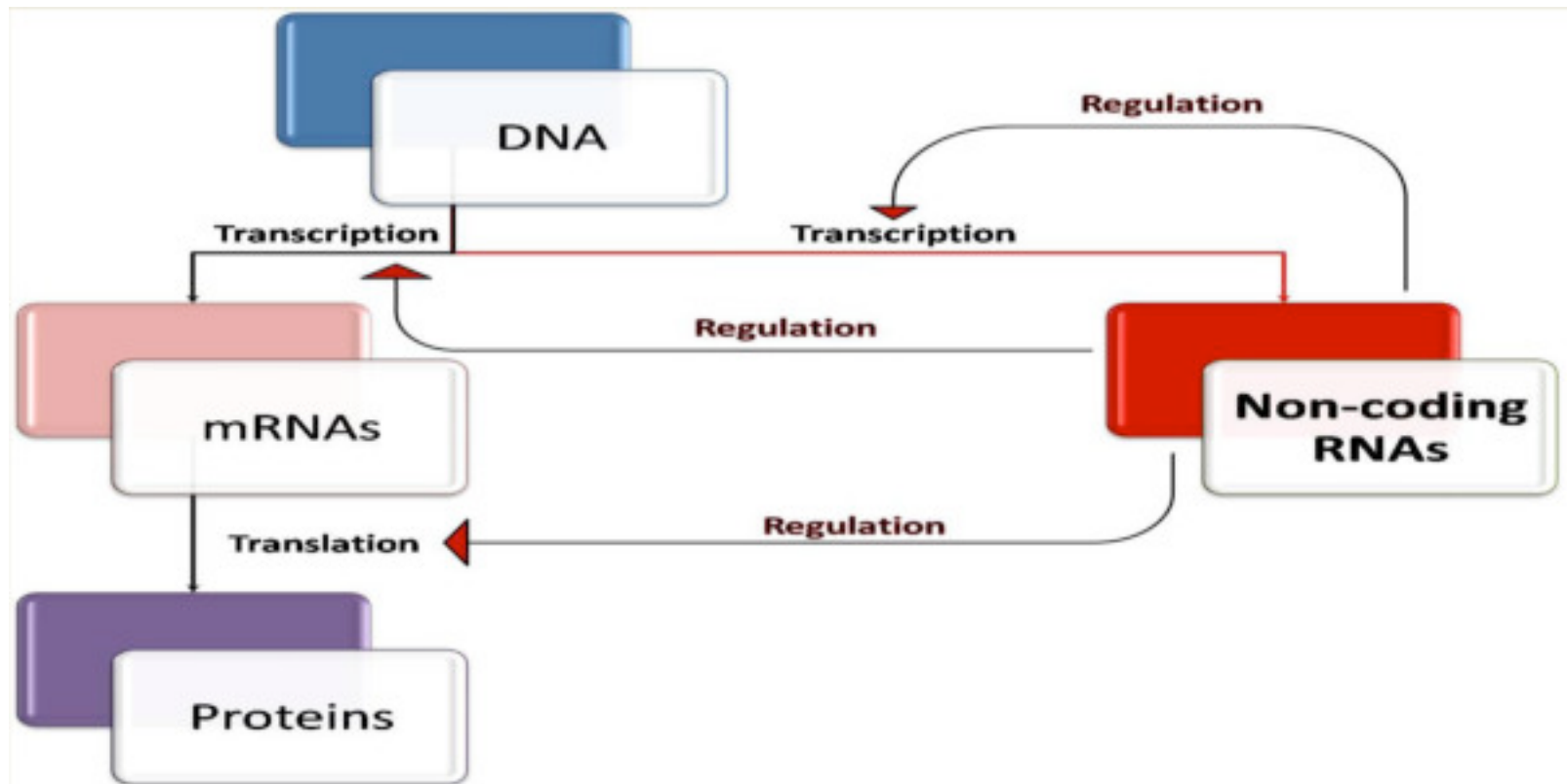
Rota Metabólica Representativa



Ciência não é dogmática

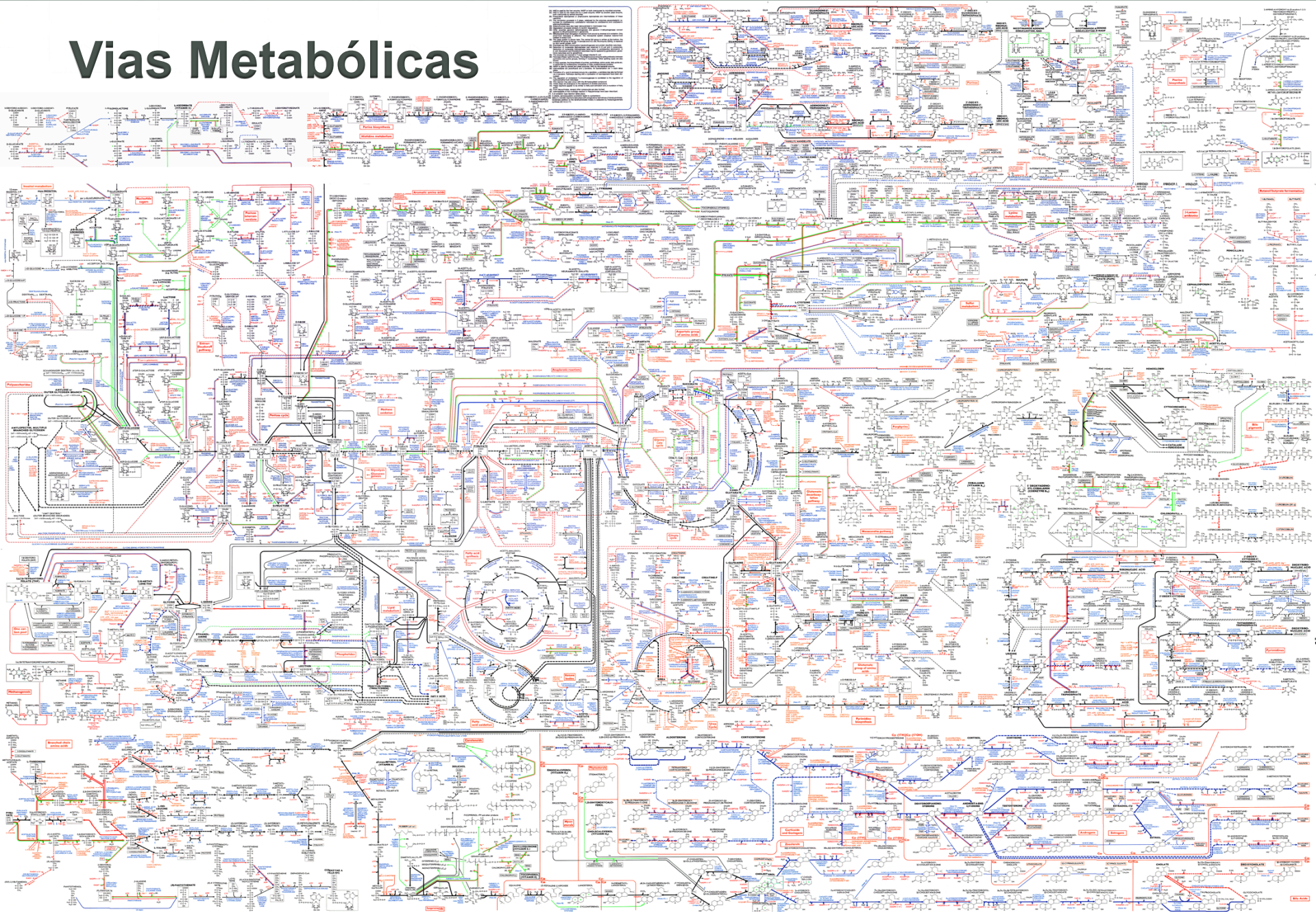


Central dogma of molecular biology

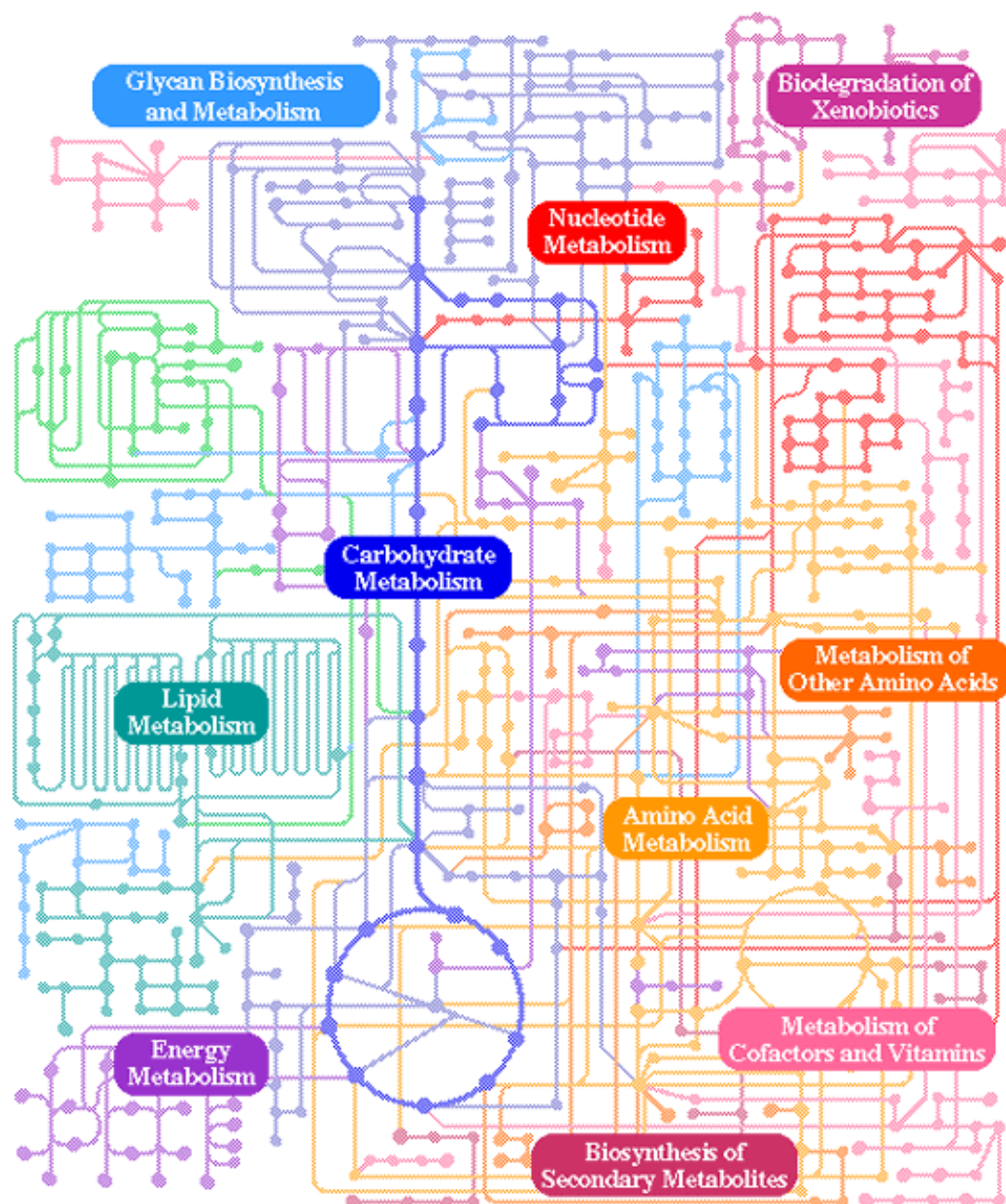


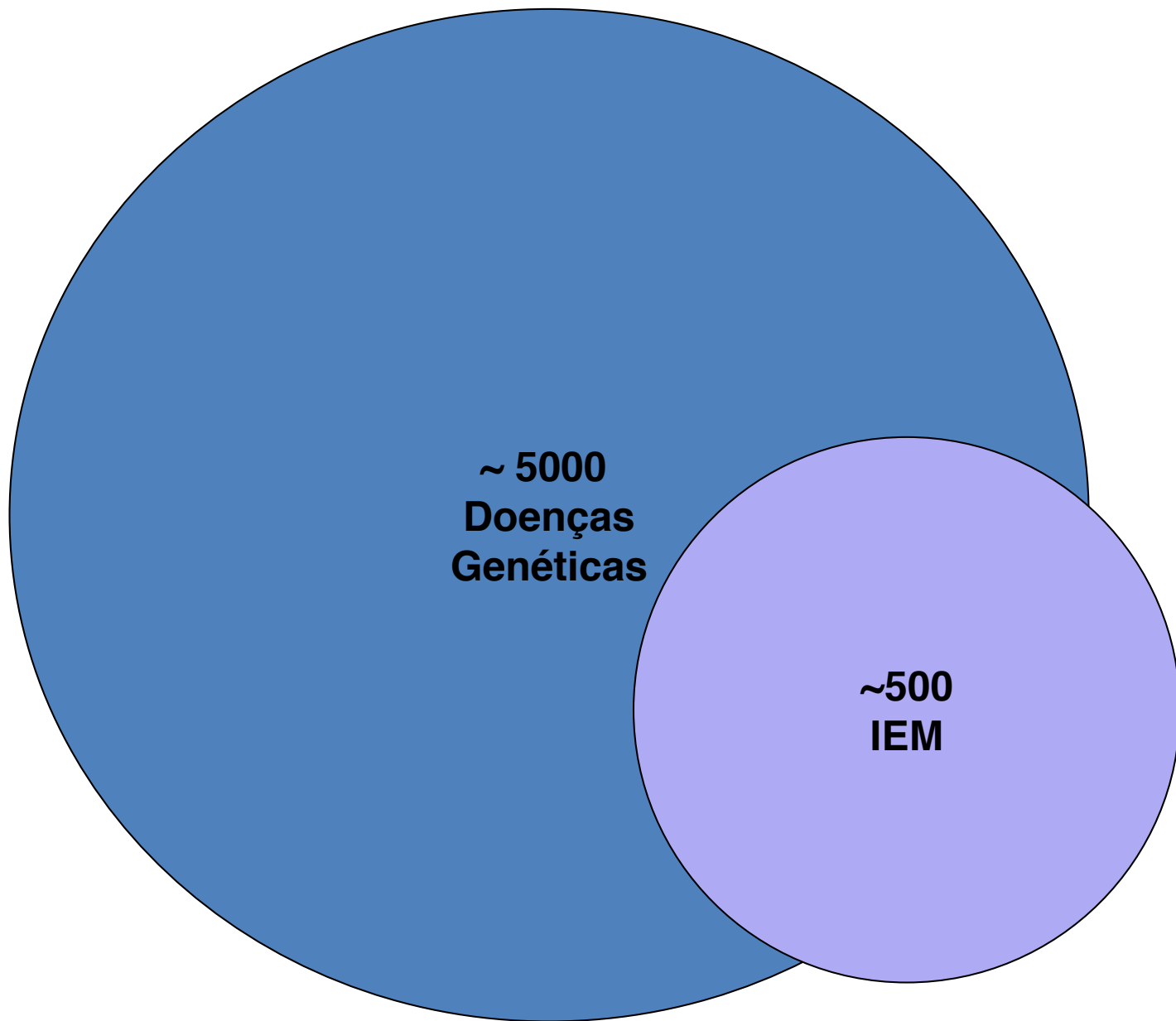
Como é o mapa atual de interações proteicas com os avanços da proteômica, genômica, bioinformática e os estudos em organismos modelos?

Vias Metabólicas



Vias Metabólicas





Em quais famílias devemos suspeitar EIM?

Consangüinidade
entre os pais

História prévia de
morte neonatal ou
infantil sem causa
definida

Histórico de
indivíduos na
família com
encefalopatia
crônica sem que
tenha causa bem
estabelecida para
este diagnóstico

Grupos de
risco: Amish,
judeus
Ashkenazi,
comunidades
isoladas

Histórico de morte
súbita na
irmandade

Principais Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)

- Quadro clínico pode iniciar em várias fases da vida: neonatal, infantil, juvenil ou adulta



**Hepatomegalia
com ou sem
esplenomegalia**

**Regressão
neurológica**

**Acidose
metabólica**

**Alcalose
metabólica**

**Icterícia
prolongada**

Crise convulsiva

**Vômitos
recorrentes sem
causa definida**

**Retardo mental
progressivo com
alterações dos
movimentos**



**Retardo de
crescimento**

**Hipoglicemia
recorrente**

**Malfomações
osteoarticulares**



Principais Categorias de EIM

Doenças do Erro Inato do Metabolismo

- 1. Doenças do Metabolismo de Aminoácidos.** Ex. Fenilcetonúria, doença da urina do xarope a bordo; alcaptonúria, defeitos de transsulfuração (homocistinúria), albinismo, hiperglicemia não cetótica
- 2. Doenças do metabolismo de carboidratos.** Ex. Galacostemia, fructosemia
- 3. Doenças do ciclo da uréia.** Ex. Ornitina transcarbamilase (OTC), Carbamil palmitoil sintetase (CPS), Arginase, Arginosuccinase
- 4. Doenças da oxidação de ácido graxo.** Ex. Deficiência da acil-CoA desidrogenase
- 5. Acidemias Orgânicas.** Ex. Acidemia propiônica, acidemia metilmalônica, acidemia isovalérica, acidemia glutárica tipo I, deficiência de glicerol quinase

Doenças do Erro Inato do Metabolismo

6. Doenças do Metabolismo Energético. Ex. Acidemias lácticas, doenças mitocondriais, defeitos da beta-oxidação de ácidos graxos, defeitos na cadeia respiratória

7. Doenças de depósito lisossomal. Ex. Doença de Gaucher, Fabry, Niemann-Pick, mucopolissacaridoses, mucopolipidoses, gangliosidoses.

8. Doenças de lipoproteínas. Ex. Hiperlipidemias, defeitos da biossíntese de ácidos biliares

9. Doenças do metabolismo de grupo heme. Ex. Porfirias, hiperbilirrubinemias hereditárias

10. Doenças de disfunção peroxissomal. Ex. Zellweger, adrenoleucodistrofia, doença de Refsum

11. Doenças congênita da glicosilação. Ex. CDG1a ou síndrome de Jaeken (deficiência de fosfomanomutase 2)

Doenças do Erro Inato do Metabolismo

12. Doenças do metabolismo de metais. Ex. Síndrome de Menkes, Wilson, Hemocromatose.

13. Doenças do Metabolismo do ácido nucleico. Ex. Síndrome de Lesch-Nyham, Gota, Deficiência de adenilsuccinato liase, Deficiência de adenosina desaminase (ADA).

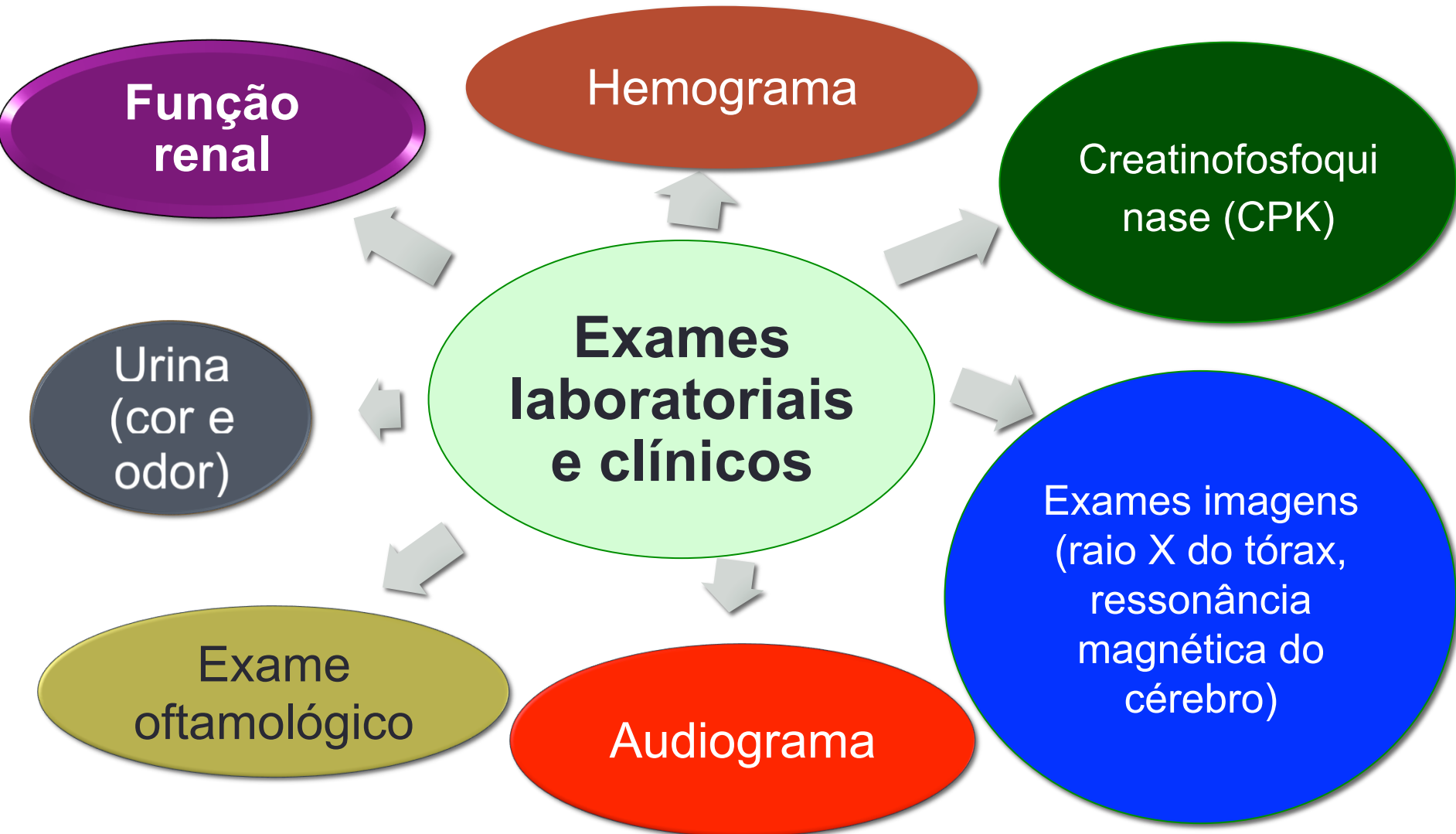
14. Distúrbios de vitaminas/ cofatores. Ex. Folato, biotina, cobalamina, vitamina D.

15. Sistema de transporte de membranas. Ex. Cistinúria, acidose renal tubular, fibrose cística, raquitismo hipofosfatêmico.

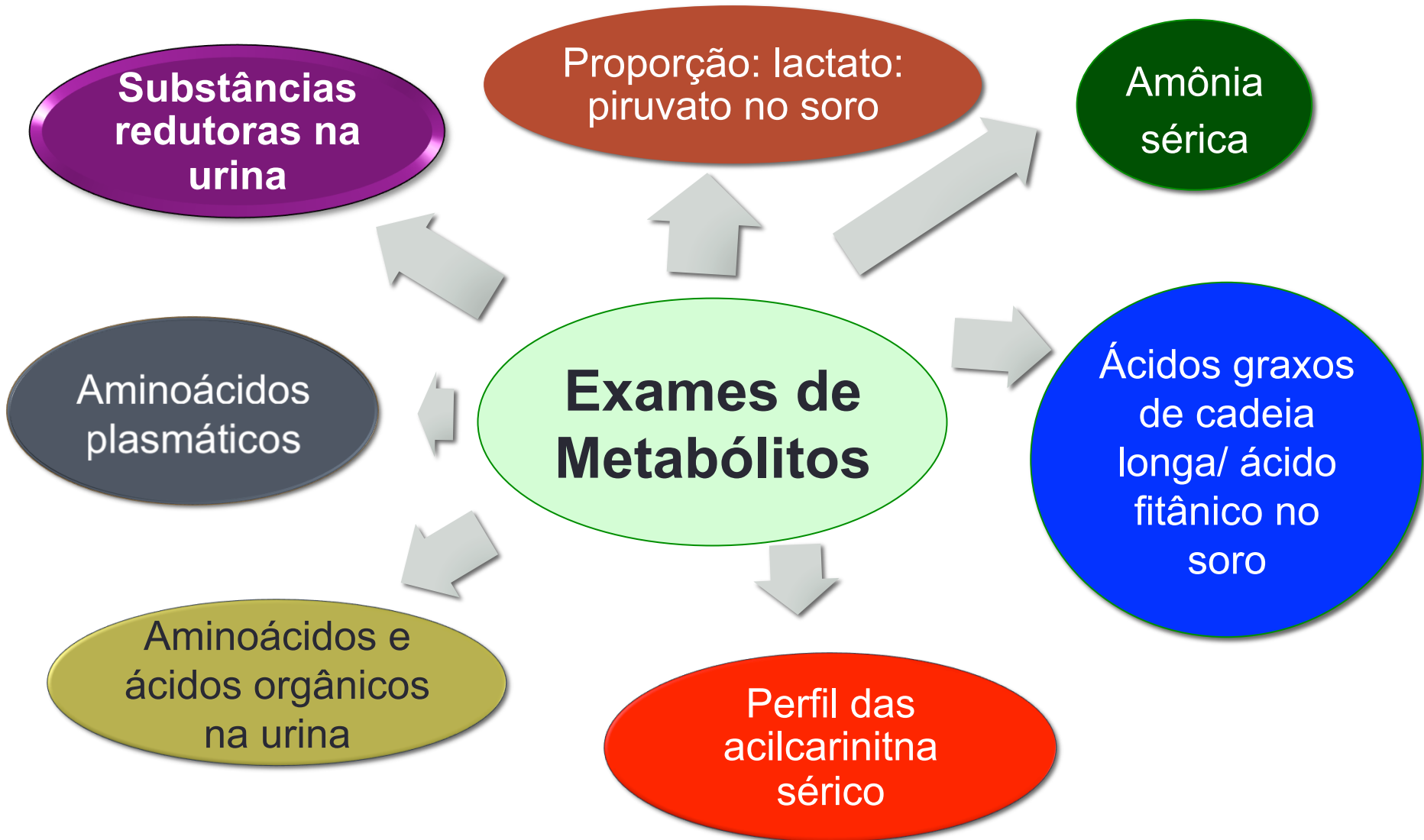
16. Doenças do metabolismo dos esteróides. Ex. Síndrome de Smith-Lemli-Optiz, Conradi Hunermann, Desmosterolose.

17. Doenças de proteínas receptoras. Ex. Hipercolesterolemia Familiar

Exames para Doenças Metabólicas



Exames Laboratoriais de Metabólitos



Exames Laboratoriais de Metabólitos

➤ Substâncias redutoras na urina

❖ Galactosemia, frutosemia

➤ Aminoácidos plasmáticos

❖ Aminoacidopatias

➤ Aminoácidos na urina

❖ Acidose tubular renal, síndrome de Lowe

➤ Ácidos orgânicos na urina

❖ Acidemias orgânicas

➤ **Proporção de lactato / piruvato no soro**

❖ **Deficiência de piruvato carboxilase, desidrogenase e mitocondrial**

➤ **Amônia sérica**

❖ **Defeitos no ciclo de uréia**

➤ **Perfil de acilcarnitinas sérico**

❖ **Defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos**

➤ **Ácidos graxos de cadeia longa/ ácido fitânico no soro**

❖ **Distúrbios peroxissomais**

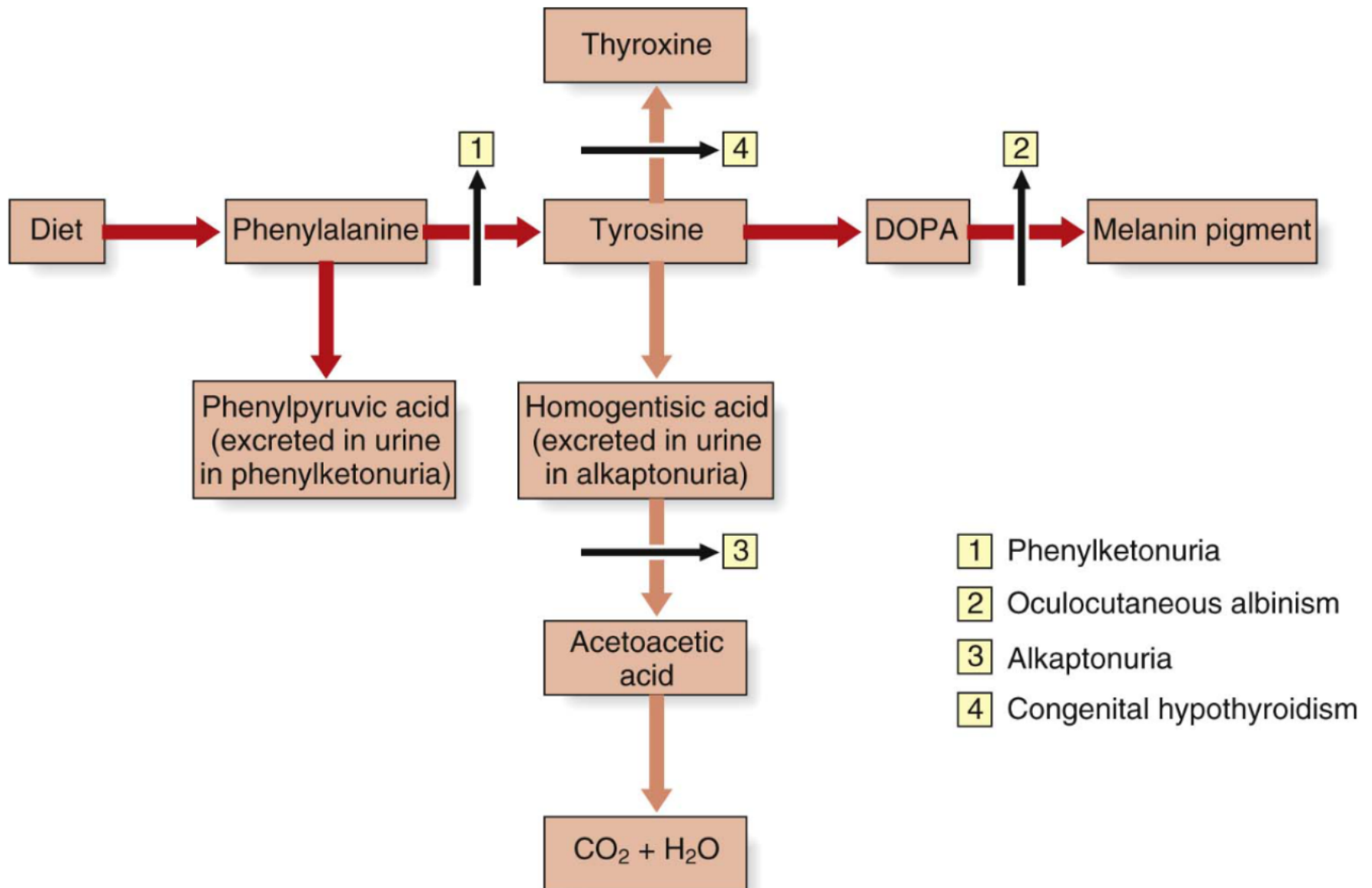
➤ **Perfil da Glicosilação da Transferrina do soro**

❖ **Doenças Congênitas da Glicosilação**

DOENÇAS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

Fenilcetonúria

Via Bioquímica da Fenilalanina e Tirosina

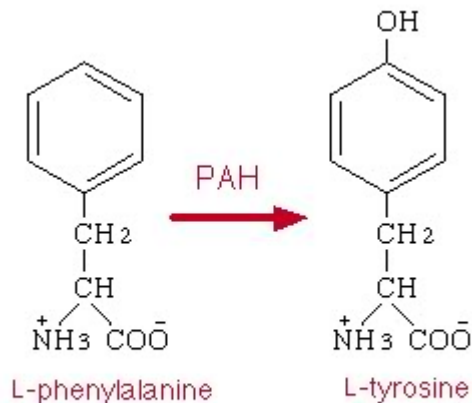


Fenilcetonúria

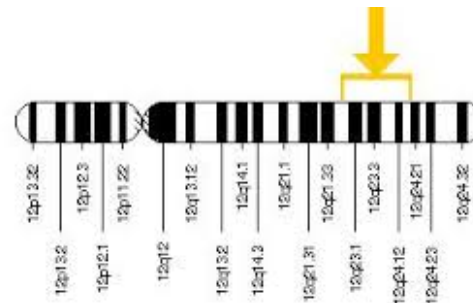


Ivar Asbjorn Folling
(1888 – 1973)

- Descoberta: 1934. Doença autossômica recessiva.
- **Incidência:** varia conforme o País. **USA. Média:** 1 em 12.000 nascimentos. **Brasil:** 1:15.839 (2001) ou 1: 24.780 nascimentos (2002).
- **Mutação gene:** FAH (enzima hepática fenilalanina-hidroxilase) que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina.
- **Localização:** 12q22-24. + 500 mutações descritas



The enzyme phenylalanine hydroxylase converts the amino acid phenylalanine to tyrosine.

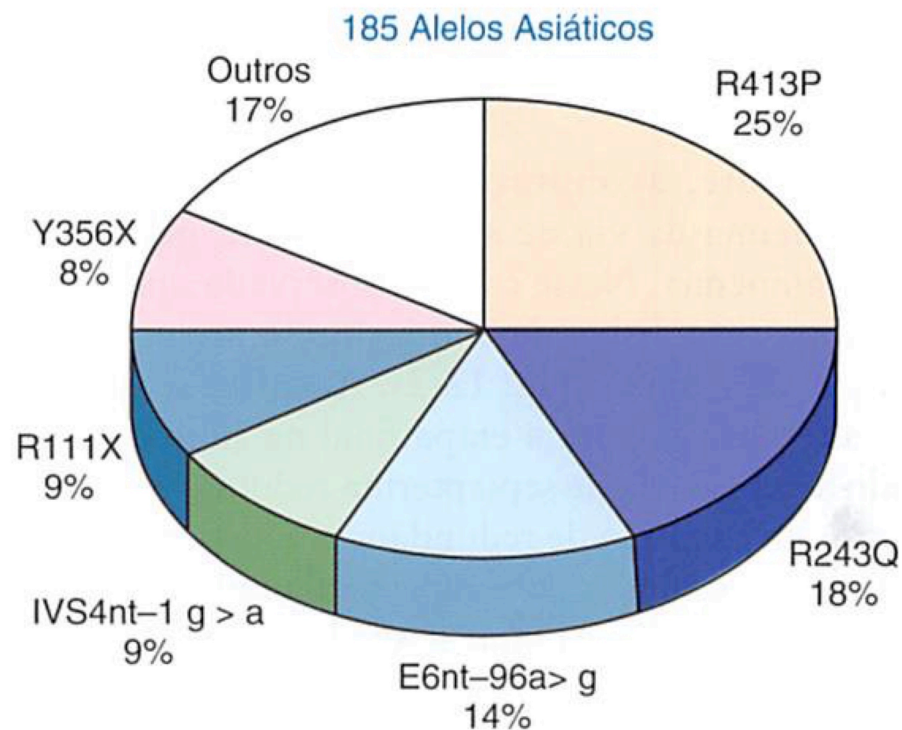
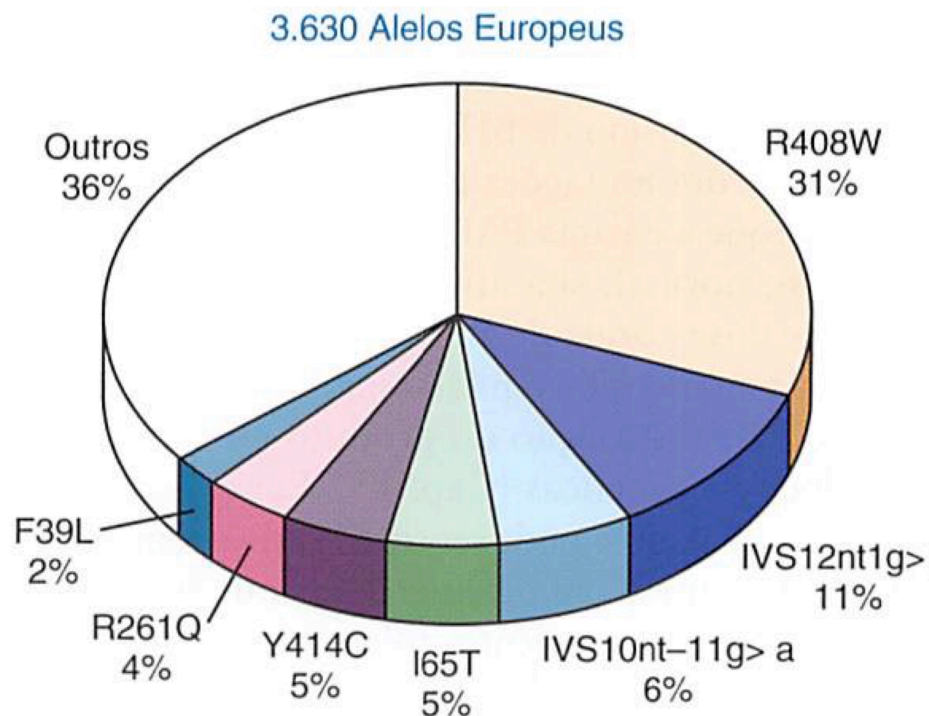


Fenilcetonúria

- **Diagnóstico clínico:** dano neurológico com retardo mental, microcefalia, retardo na fala, convulsões, distúrbios do comportamento, irritabilidade, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina.
 - **Rastreamento neonatal:** entre 2 e 5 dia do nascimento.
 - **Diagnóstico:** elevados níveis de fenilalanina do sangue circulante (>1.200 mmol/L, acompanhada <118 mmol/L tirosina).
 - **Métodos:** espectometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa, testes enzimáticos e fluorímetros.
- **Tratamento: dieta pobre em fenilalanina.**

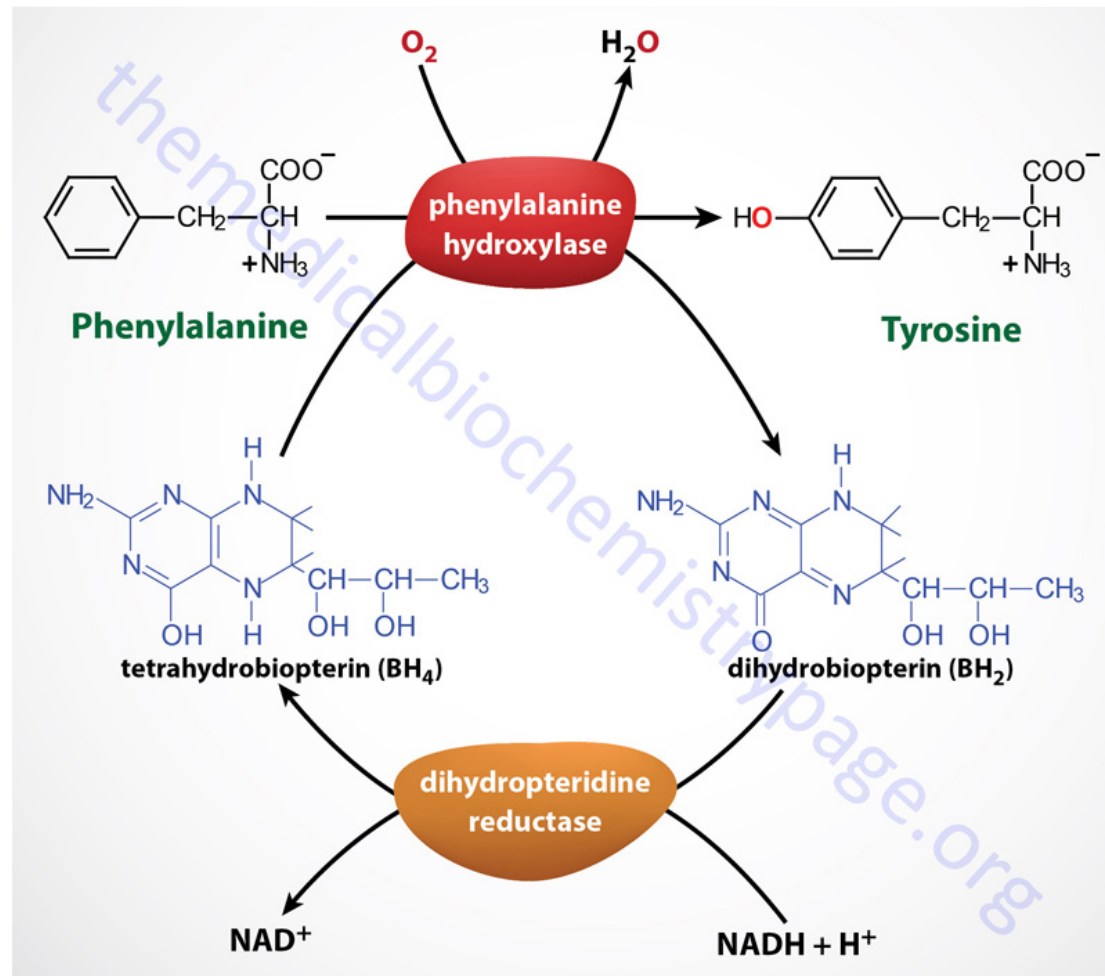
Fenilcetonúria: Conceitos associados

■ Heterogeneidade alélica:



Fenilcetonúria: Conceitos associados

■ Heterogeneidade de *locus*:



➤ Síntese ou reutilização de BH₄ (tetra-hidrobiopterina): cofator da PAH.

Fenilcetonúria: Conceitos associados

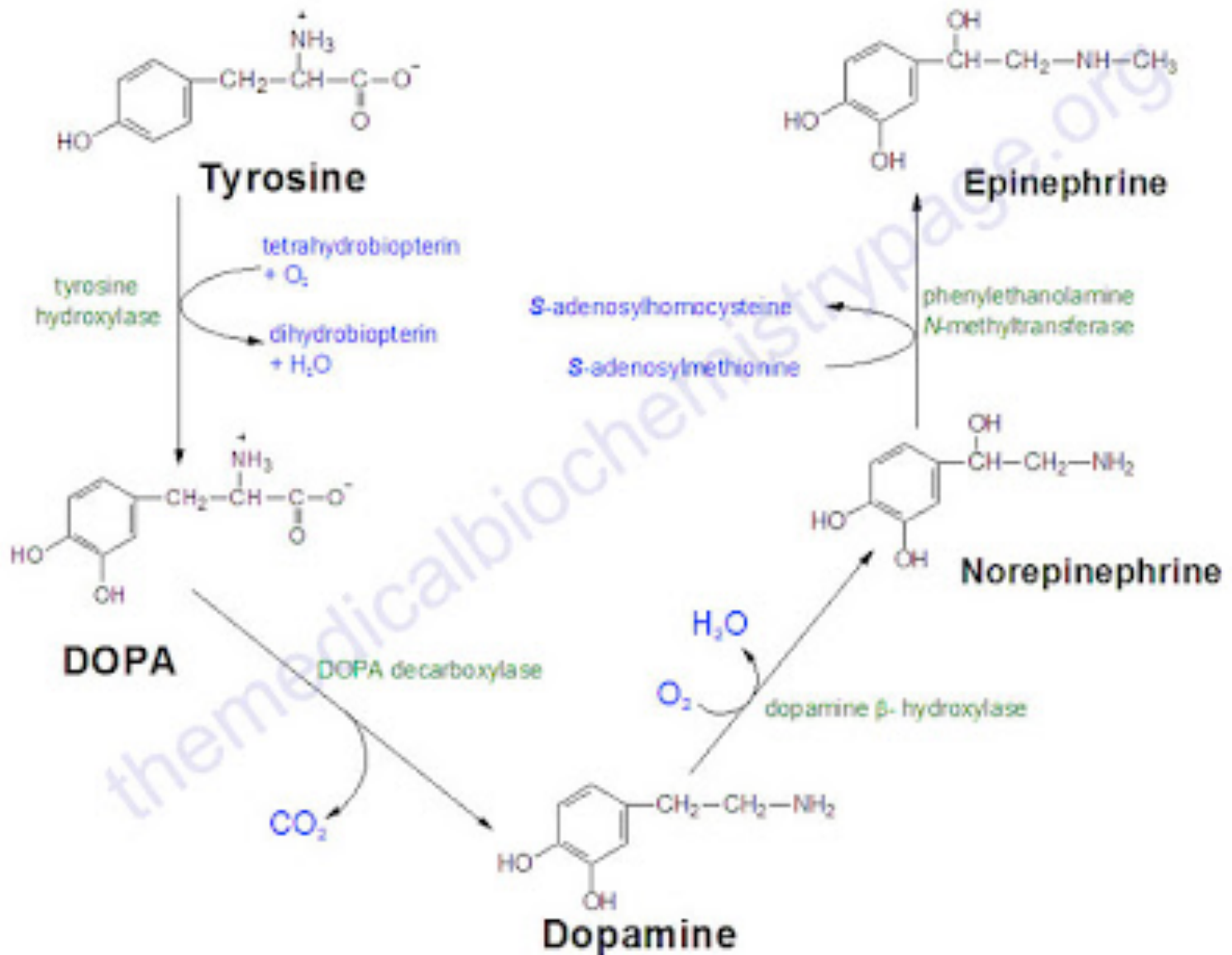
■ Heterogeneidade de *locus*:

TABELA 12-1 Heterogeneidade de *Locus* nas Hiperfenilalaninemias

Defeito Bioquímico	Incidência/10 ⁶ Nascimentos	Enzima Afetada	Tratamento
Mutações no Gene que Codifica a Fenilalanina Hidroxilase			
PKU clássica	5-350 (dependendo da população)	PAH	Dieta pobre em fenilalanina
PKU variante	Menor que a PKU clássica	PAH	Dieta pobre em fenilalanina (menos restritiva do que a necessária para tratar PKU*)
Hiperfenilalaninemia não PKU	15-75	PAH	Nenhum, ou uma dieta muito menos restritiva pobre em fenilalanina*
Mutações em Genes que Codificam Enzimas do Metabolismo da Tetra-hidrobiopterina			
Reciclagem da BH ₄ prejudicada	<1	PCD DHPR	Dieta pobre em fenilalanina + L-dopa, 5-HT, carbidopa (+ ácido fólico para pacientes com DHPR)
Síntese da BH ₄ prejudicada	<1	GTP-CH 6-PTS	Dieta pobre em fenilalanina + L-dopa, 5-HT, carbidopa e doses farmacológicas de BH ₄

*A suplementação de BH₄ pode aumentar a atividade da PAH de alguns pacientes em cada um desses três grupos.

Fenilcetonúria: Danos Neurológicos

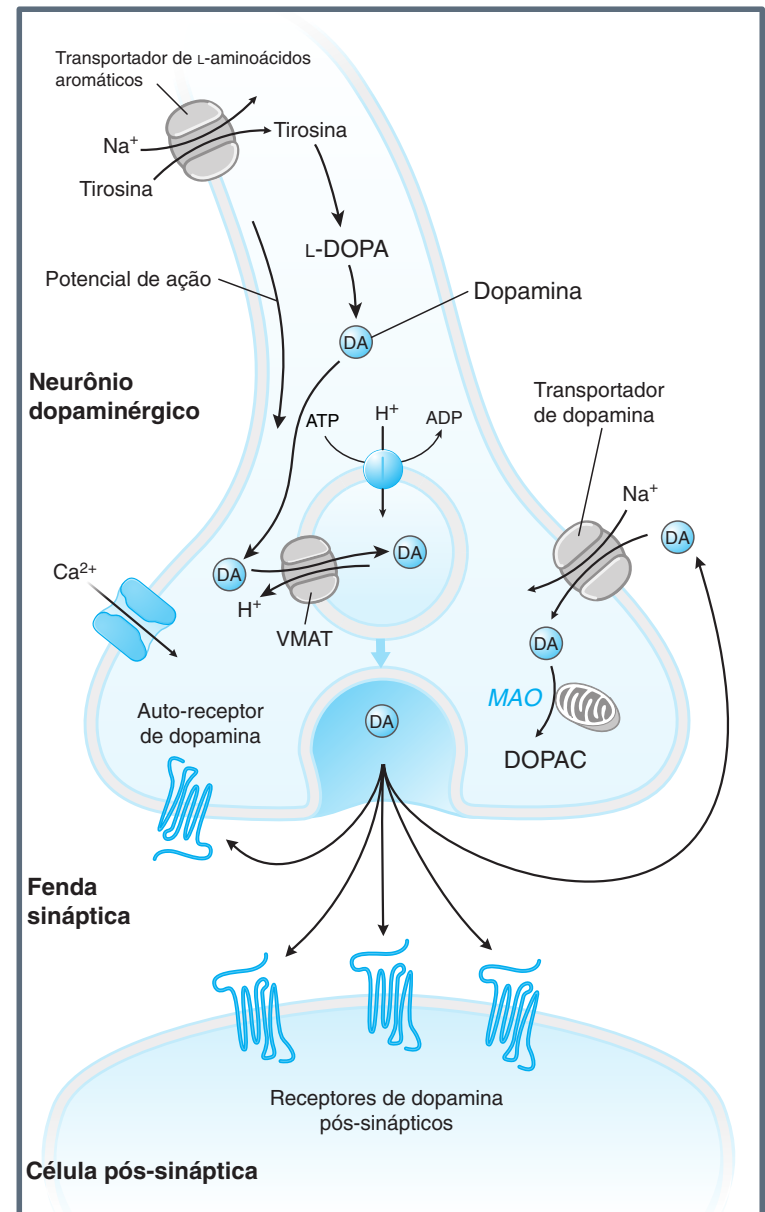


Fenilcetonúria: Danos Neurológicos

DOPAMINA E NOREPINEFRINA

Acúmulo de fenilalanina interfere com o transporte de tirosina no cérebro.

Redução dos níveis de tirosina reduz a síntese de neurotransmissores: dopamina e norepinefrina.



Fenilcetonúria: características fenotípicas



Doenças do Metabolismo de Aminoácidos

N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Fenilcetonúria	AR, 1/10 mil	Fenilalanina hidroxilase	Retardo mental, pele clara, eczema, epilepsia
2	Albinismo oculocutâneo	AR, 1/35 mil	Tirosinase	Falta de pigmento na pele, cabelo, iris, e pigmento do olho resultando em problemas de visao.
3	Alcaptonúria	AR, 1/250 mil	Oxidase do ácido homogentísico	Pigmento escuro é depositado em vários locais e artrite
4	Hipotireoidismo congênito	AR, 1/4mil	TSHR – receptor de hormônioestimulante da tireoide	Falta do hormônio tireoidiano T4

Exercícios

1. O que é fenilcetonúria (do ponto de vista genético, bioquímico e clínico)?
2. Os efeitos clínicos de mutações no gene responsável por essa doença genética é um exemplo em que o sítio em que a proteína é expressa e o sítio de alteração fisiológica são distintos. Explique.

DOENÇA DO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Doença do Armazenamento do glicogênio

Intolerância Hereditária a Frutose

Doença do Metabolismo de Carboidratos

➤ Doenças do Armazenamento do Glicogênio

➤ Doença do Armazenamento do Glicogênio que afeta primariamente o Fígado

➤ Doença do Armazenamento do Glicogênio que afeta primariamente o Músculo

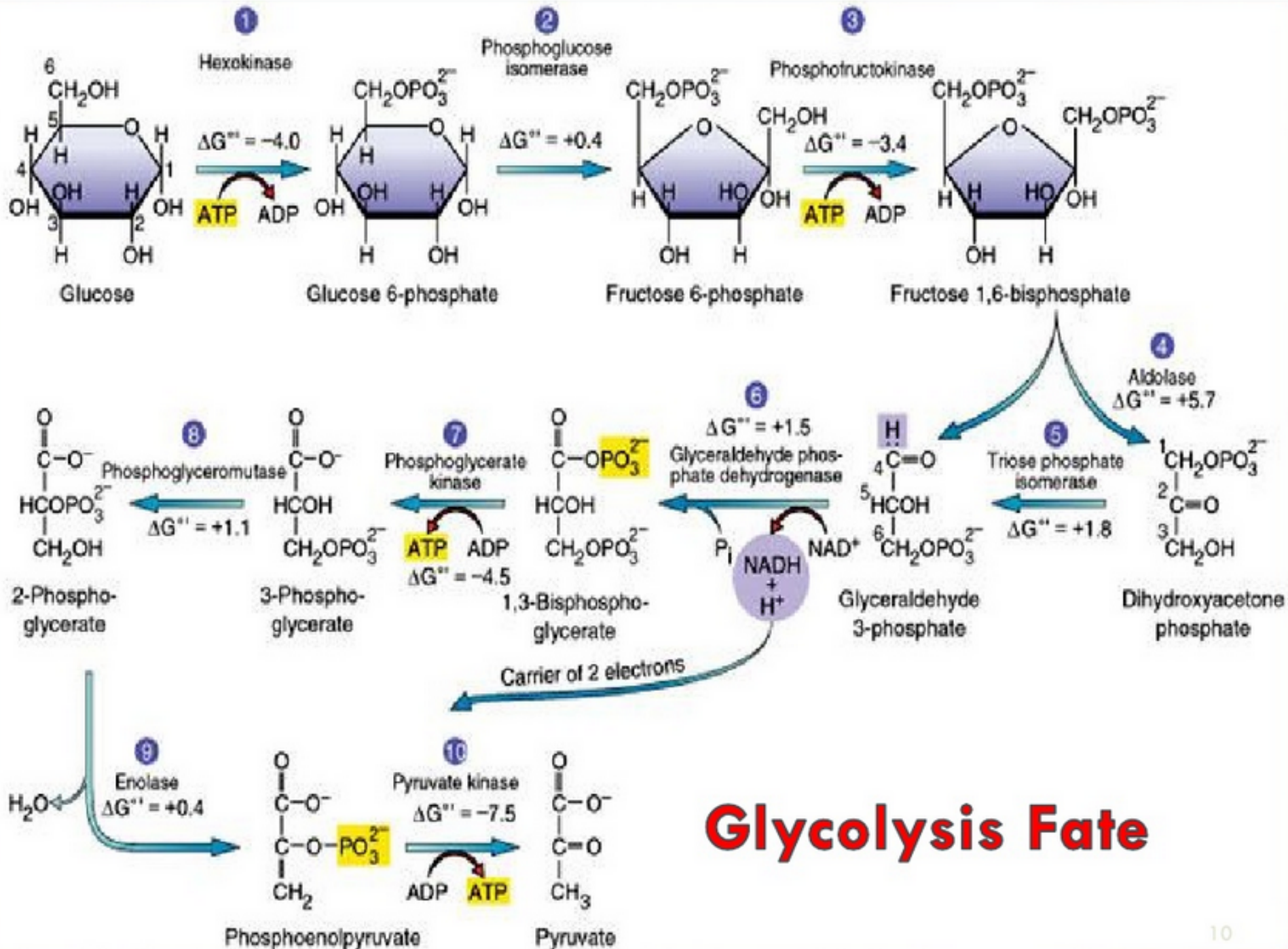
➤ Doenças do Metabolismo dos Monossacarídeos

➤ Galactosemia

➤ Intolerância Hereditária a Frutose

Doença de Armazenamento do Glicogênio

- É o resultado de defeitos no processamento da síntese ou quebra do glicogênio no interior dos músculos, fígado e outros tipos celulares.
- **Tipos:**
 - Causa genética = enzimas deficientes geneticamente.
 - enzima deficiente = glicose-6-fosfatase. Impede a capacidade do fígado produzir glicose livre a partir do glicogênio e da glicogênese.
 - Causa adquirida



Doença do Armazenamento do Glicogênio que afeta primariamente o músculo

N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Doença de McArdle	AR, rara	Fosforilase muscular	Cãibras musculares
2	Doença de Pompe	1/40 mil	α -glicosidase lisossômica	Insuficiência cardíaca, fraqueza muscular

Terapia

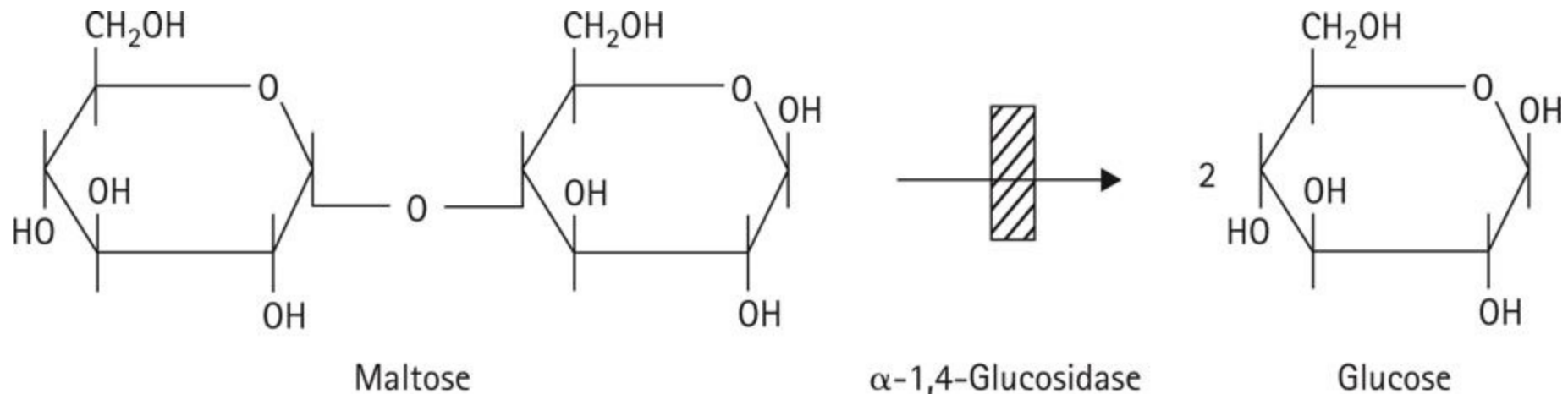
1. Doença de Pompe: Terapia de Reposição enzimática = alglucosidase alfa = miozima alfa (2006).
2. Doença de McArdle: Vitamina B6 oral – auxilia fadiga

Doença do Armazenamento do Glicogênio que afeta primariamente o fígado

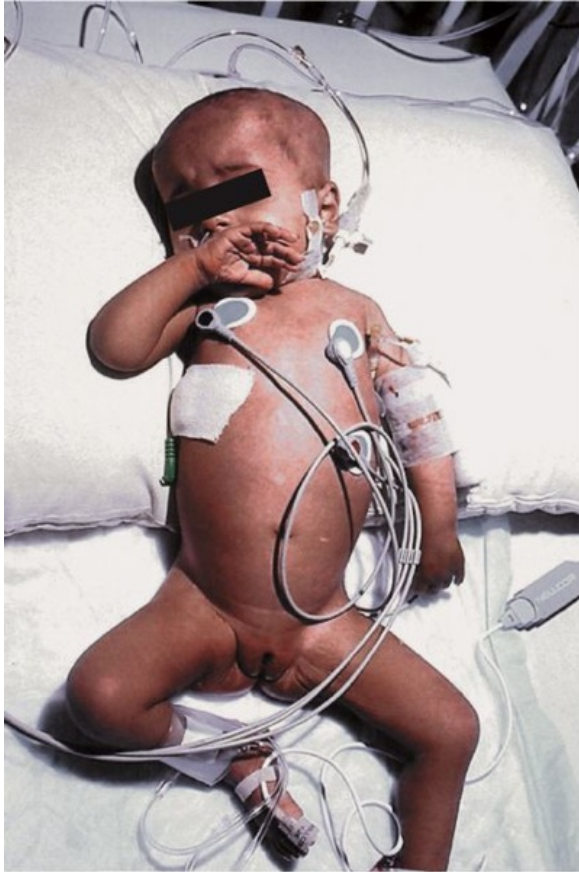
N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Doença de von Gierke	AR	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia, hipoclicemia, fraqueza muscular e se o músculo cardiaco esta envolvido – insuficiência cardíaca
2	Doença de Cori	AR	Oligo-glican-transferase e amilo-glicosidase	Hepatomegalia, hipoglicemia e atraso no crescimento
3	Doença de Andersen	AR	Amilo-transglicosidase	Funcionamento anormal do fígado e cirrose hepática
4	Deficiência da fosforilase hepática	AR e RLX	Fosforilase hepatica	Hepatomegalia, hipoglicemia, cetose e atraso no crescimento

Doença de Pompe

- Cardiomegalia; fraqueza muscular e macroglossia.
- **Lisossomo dos músculos cardíacos e esqueléticos:**
Acúmulo de glicogênio.
- **Mutação gene:** α -1-4-glicosidase ácida lisossomal.



Doença de Pompe

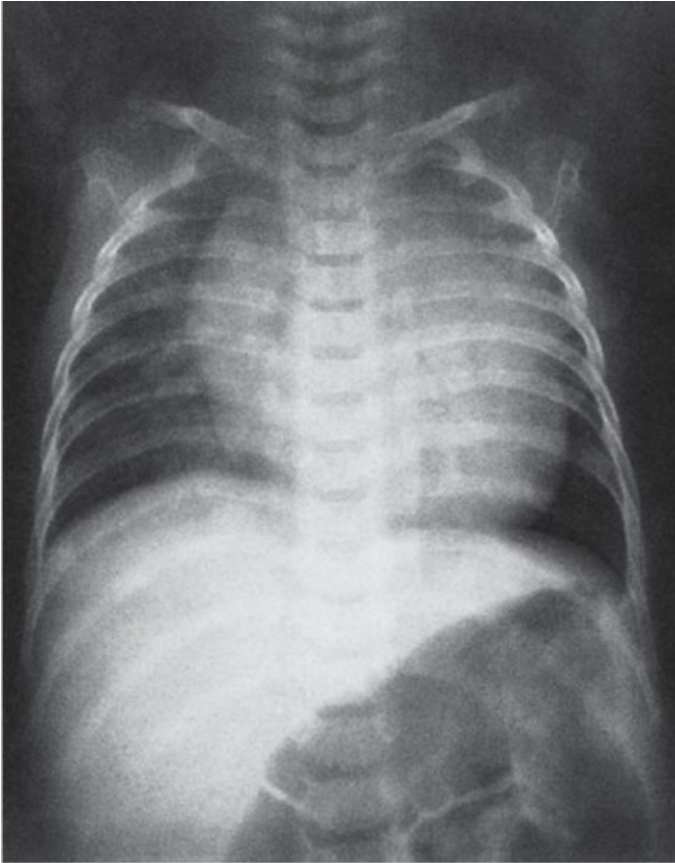


Criança com severa hipotonia,
Apresentou cardiomiopatia e
Faleceu aos nove meses de idade

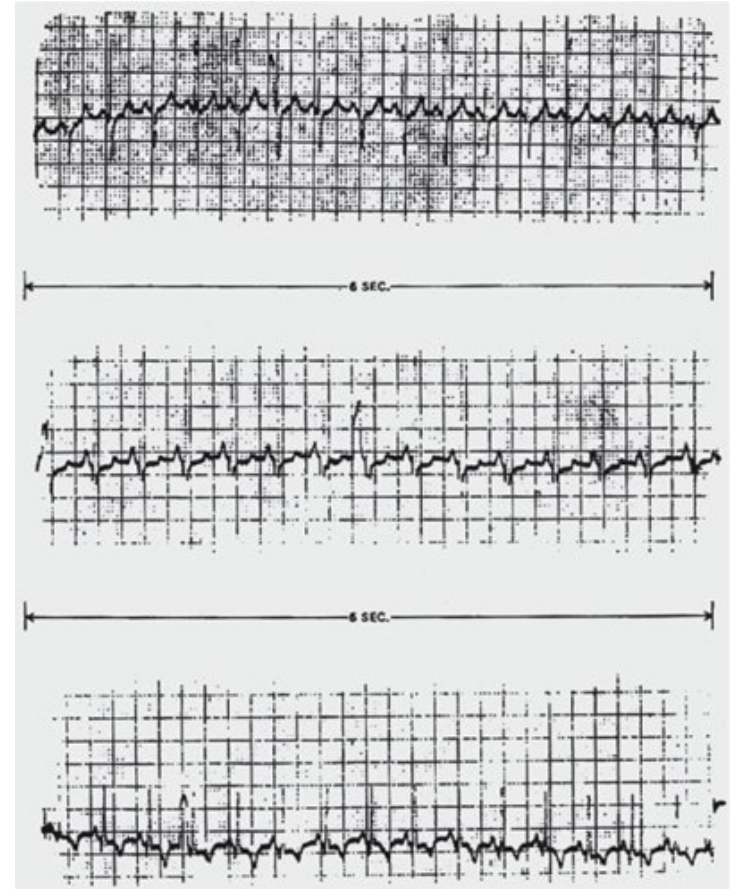


Criança com oito meses,
Flácida, intubada e com
Dilatada cardiomiopatia.

Doença de Pompe: avaliações clínicas



Exame roentgenografico
Evidência de cardiomegalia



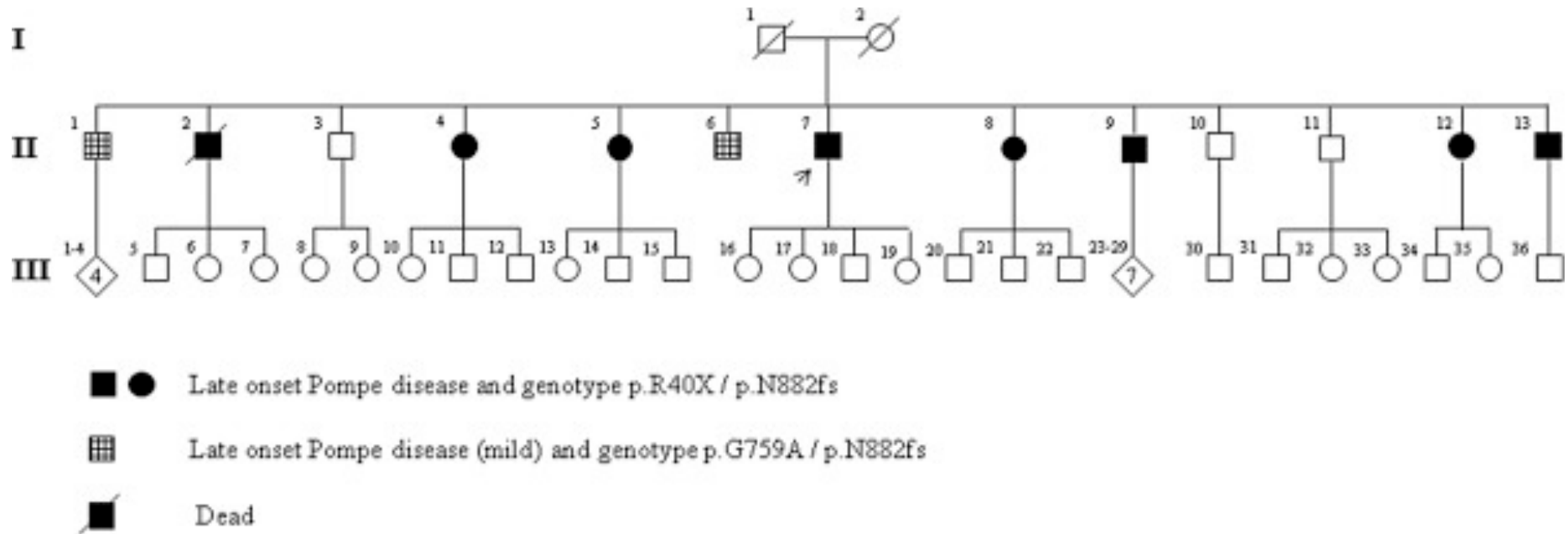
Eletrocardiograma,
Revela hipertrofia biventricular.

Doença de Pompe

Caso 1:

Sr e Sra Siciliano moram na Itália. Apresentam 13 crianças (9 meninos e 4 meninas) na segunda geração de pais não consanguíneos. Informações clínicas dos avós e parentes não estão disponíveis. Diversos descendentes (36 indivíduos: cujas idades variam de 6 a 32 anos) foram reportados serem saudáveis, embora não tenham sido examinados. Algumas semanas após o probando ter sido avaliado, seu irmão, aos 54 anos e em uma cadeira de rodas (II-2), morreu de repente de falha respiratória. Depois desse evento, todos decidiram procurar o aconselhamento genético.

Doença de Pompe



Com base nessas informações responda as seguintes perguntas:

1. Quantos alelos estão sendo segregados nessa família e como isso está ocorrendo?
2. Descreva as mutações acima apresentadas
3. Analisando o heredograma: qual o provável tipo de herança envolvida?

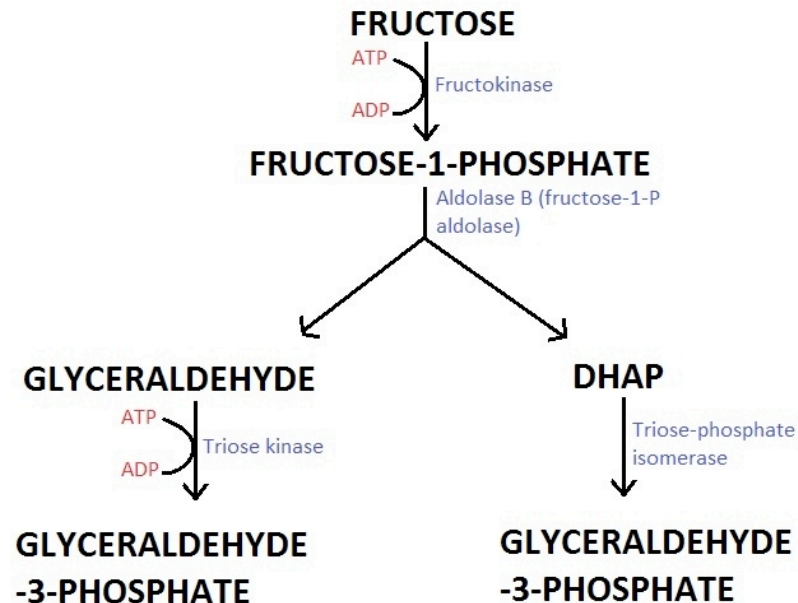
Doença de Pompe

4. Você foi contratado por uma empresa internacional para montar um laboratório para o diagnóstico molecular dessa doença. Quais os exames laboratoriais para a obtenção do genótipo de famílias com pacientes afetados com doença de Pompe?

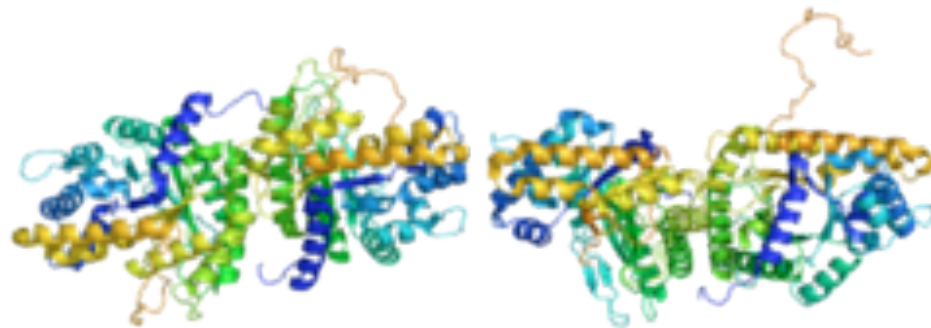
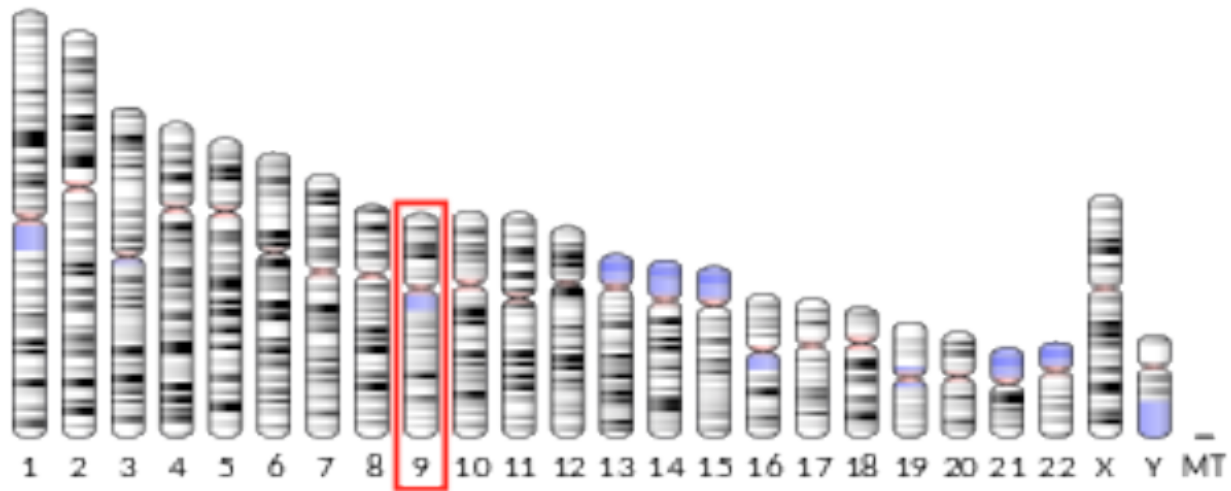
5. Como mencionado, uma das formas de terapia de Doença de Pompe é o uso da enzima recombinante miozima alfa. Porém, muitos pacientes desenvolvem resposta imunológica e tornam-se não responsivos a esse tratamento. Essa mesma empresa internacional gostaria de ouvir tua opinião para encontrar uma solução a esse problema. Na tua opinião, qual poderia consistir uma solução promissora?

Intolerância hereditária a frutose

- Inchaço e dor abdominal, diarreia, constipação, náuseas e vômitos.
- **Zinco e vitaminas do complexo B (ex. Ácido fólico):** diminuídos em parte da população com intolerância à frutose.
- **Mutação gene:** aldolase B.
- **Terapia:** evitar a ingestão de frutose e vitamina C.



Intolerância hereditária a frutose

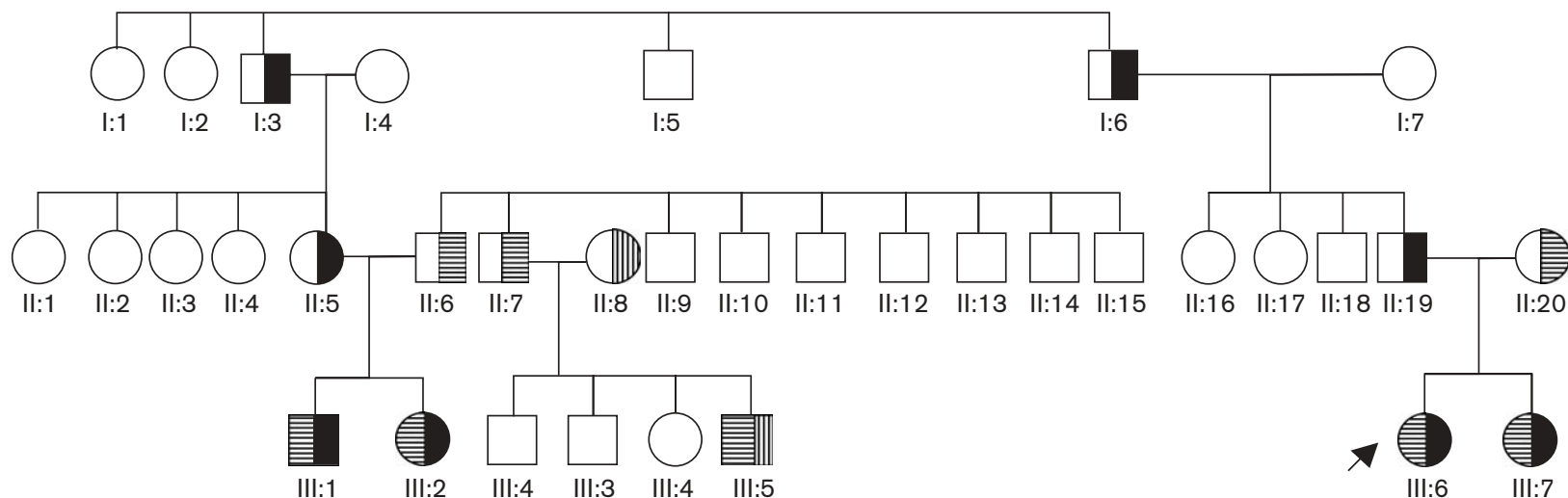


Doença da Intolerância Hereditária da frutose

Caso 2:

Sr e Sra Caciotti (II:19 e II:20) moram na Itália. Têm 2 crianças (1 menino e 1 menina). O menino (III:6) apresentou aos 13 meses convulsões hipoglicêmicas e hipotonia após a ingestão de suco de frutas no bercário. Diante do ocorrido, seus pais procuraram o aconselhamento genético e todos os membros da família concordaram participar desse estudo que consistiu na análise molecular do gene *ALDOB*.

Doença da Intolerância Hereditária da frutose



Family pedigree. The proband is indicated by an arrow. Horizontal lines indicate the p.A150P mutation; vertical lines indicate the p.N335K mutation; the black filling represents the p.A175D mutated allele.

Com base nas informações acima mencionadas responda as seguintes perguntas:

1. Quantos alelos estão sendo segregados nessa família e como isso está ocorrendo?
2. Descreva as mutações acima apresentadas
3. Analisando o heredograma: qual o provável tipo de herança envolvida?

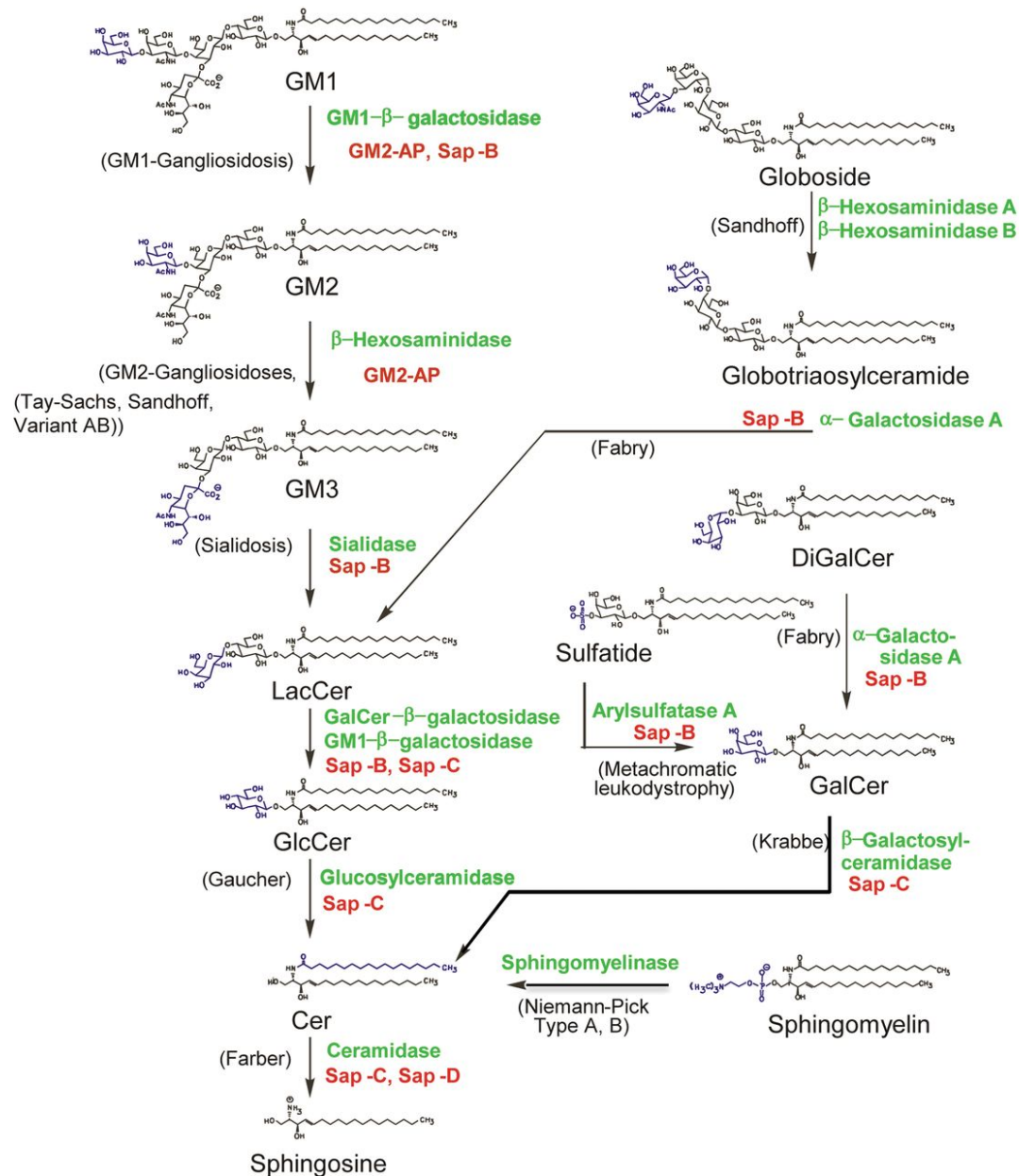
Doença da Intolerância Hereditária da frutose

4. Como mencionado, uma das formas de terapia da Doença da Intolerância hereditária a frutose é evitar a ingestão da frutose. Porém, muitos pacientes solicitam a seus médicos a possibilidade de um medicamento que substitua eliminar de seu cardápio alimentos ricos em frutose. Considerando esse fato, uma empresa italiana contratou voce para desenvolver a aldolase recombinante. Quais os passos essenciais para atingir esse objetivo?

DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO LISOSSÔMICO

Doença de Gaucher, Doença de Fabry
e Mucopolissacaridose tipo II

Metabolismo dos esfingolipídeos

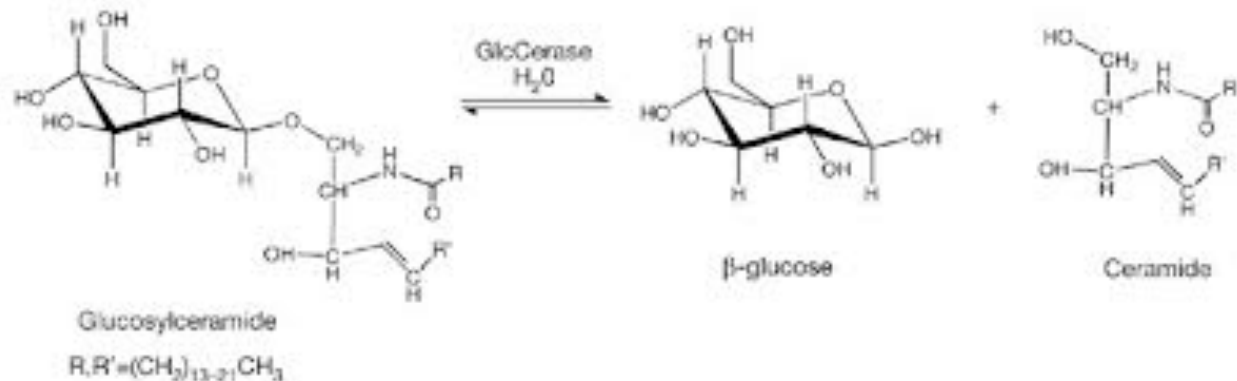


Doença de Gaucher



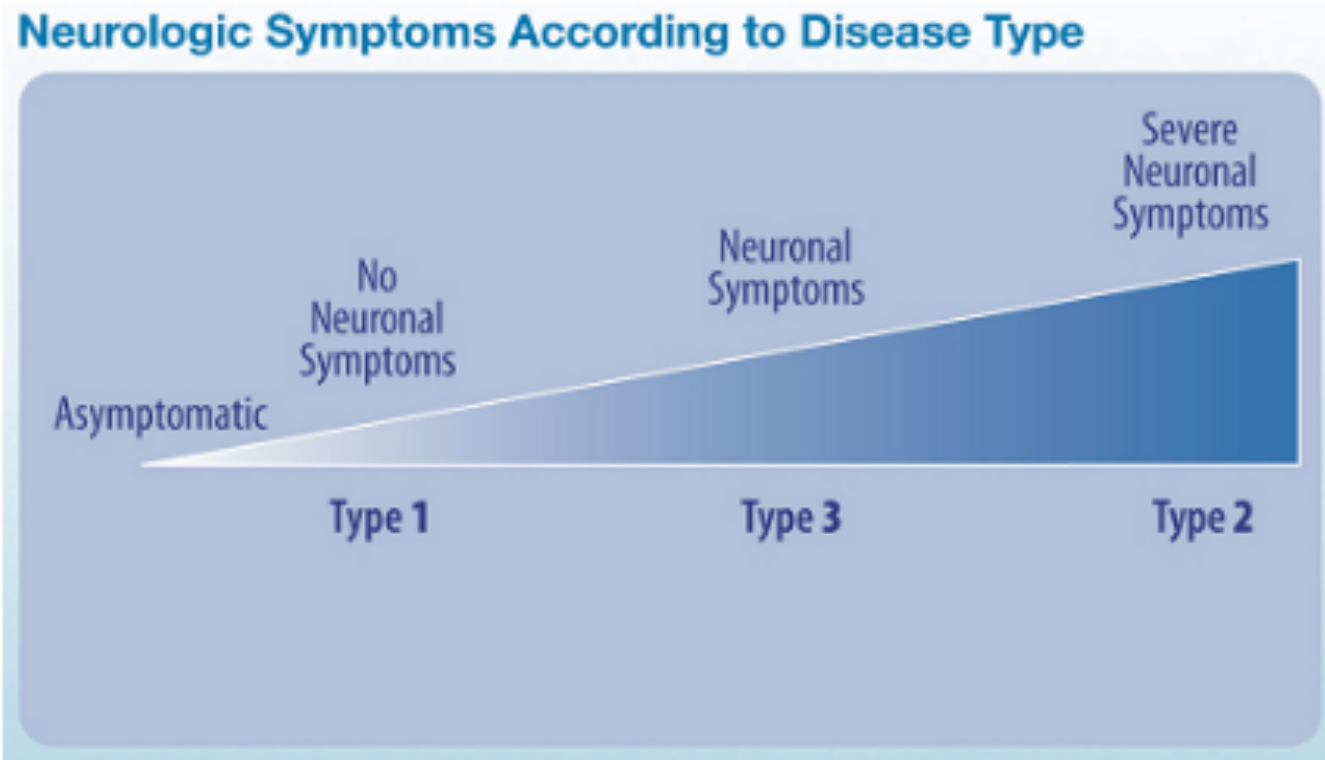
Philippe Gaucher
(1854 – 1918)

- Descoberta: 1882. Doença autossômica recessiva.
- **Incidência:** varia conforme o País e o subtipo. Israel (Ashenazi). **Média:** 1 em 1.000 nascimentos. **Tipo I:** 1:100.000; **Tipo II:** 1:200.000.
- **Mutação gene:** GBA (enzima glucocerebrosidase) que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina.
- **Localização:** 1q22. + 400 mutações descritas



Doença de Gaucher: Subtipos

- **Tipos I:** (N370S) – não neuronopática (95% casos).
- **Tipo II:** (L444P) – neuronopática (1% casos)
- **Tipo III:** (L444P e D409H) – neuronopática (4% casos)



Doença de Gaucher: Terapia

■ Abordagens Terapêuticas:

➤ **Terapia de Reposição** - infusão de concentrados de β -glicosidase derivada da placenta ou proteína recombinante

➤ **Medicamentos orais** – redução do substrato glicosilceramida



➤ **Único tipo de cura: Transplante de Medula óssea** – tratamento efetivo quando não há comprometimento neuronal

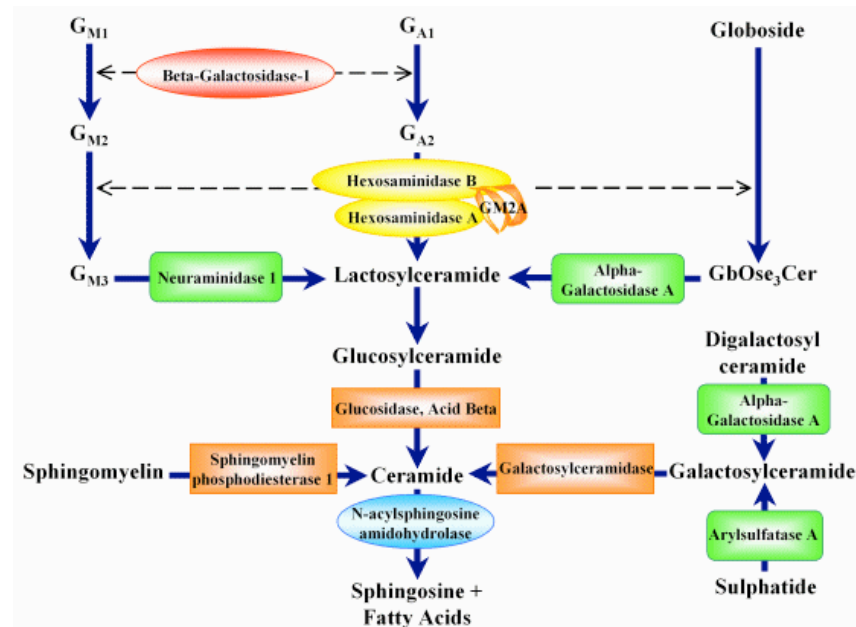


■ Doença de Gaucher: 1ª experiência do uso de **Terapia de Reposição** das doenças de depósito de lisossômico : mudou a história natural da doença.

Doença de Fabry

Johannes Fabry
(1860 – 1930)

- Descoberta: 1882. Doença recessiva ligada ao cromossomo X.
- **Incidência: Média:** 1 em 55.000 nascimentos.
- **Mutação gene:** GLA (enzima galactosidase) que quebra o glicosfingolípido globotriaosylceramida.
- **Localização:** Xq22.1



Doença de Fabry: Terapia

■ Abordagens Terapêuticas:

- **Terapia de Reposição** – infusão de α -galactosidase recombinante.



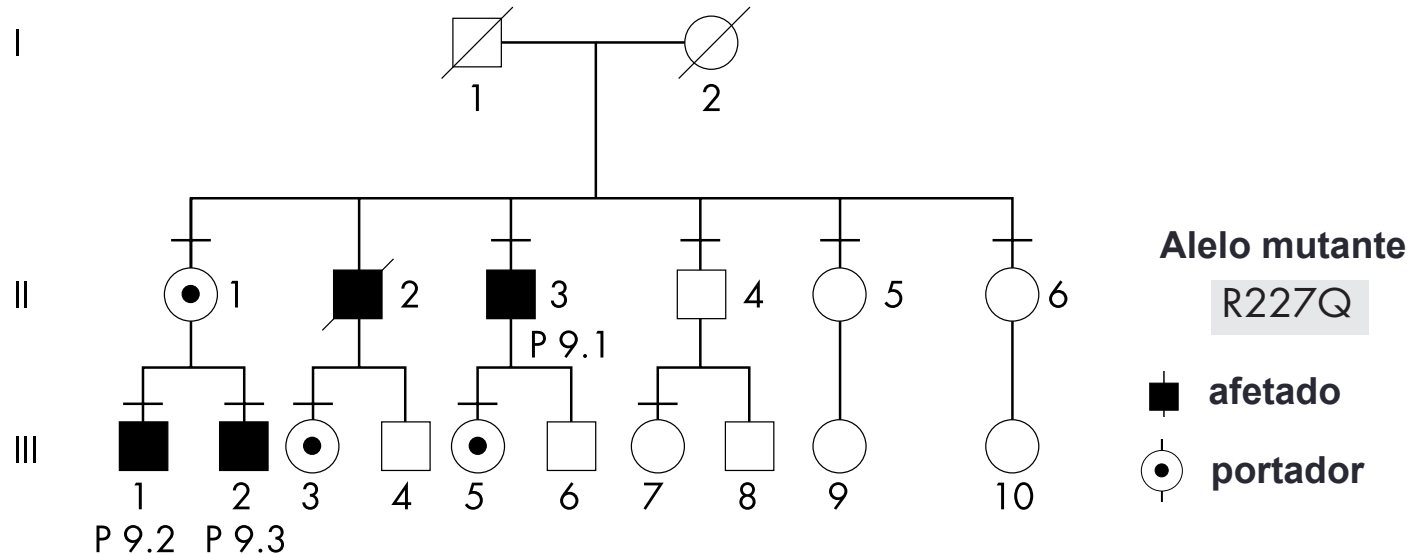
- Não apresenta cura, apenas tratamento

Doença de Fabry

Caso 3:

Sr e Sra Morrone moram na Itália. Tiveram 6 filhos (3 meninos e 3 meninas). Dentre as crianças, dois dos meninos eram afetados com a doença de Fabry e nenhuma menina foi afetada com a doença. Depois desse evento, todos decidiram procurar o aconselhamento genético para a análise da segregação desse alelo mutante na terceira geração, o que resultou na obtenção do heredograma descrito a seguir.

Doença de Fabry



Com base nessas informações responda as seguintes perguntas:

1. Quantos alelos estão sendo segregados nessa família e como isso está ocorrendo?
2. Descreva a mutação acima apresentada
3. Analisando o heredograma: qual o provável tipo de herança envolvida?

Mucopolissacaridoses

N	Tipos	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Glicosaminoglicanas acumulados
1	MPS I (Síndrome de Hurler)	AR, 1/100 mil	a-L-iduronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
2	MPS II (Síndrome de Hunter)	DX, muito rara	Iduronato sulfatase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
3	MPS III (Síndrome de Sanfilippo)	AR, 1/70 mil	Sulfatases e glicosaminidases	Heparan sulfato
4	MPS IV (Síndrome de Mórquio)	AR, 1/200 mil	A: N-acetilgalactosamina – 6- sulfatase B: b-galactosidase	Keratan sulfato
5	MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)	AR, 1/250 mil	Arylsulfatase B	Dermatan sulfato
6	MPS VII (Síndrome de Sly)	AR, 1/250 mil	B-glucoronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato Condroitin sulfato

Mucopolissacaridoses

1917 - First Report of a MPS patient

- ✓ **Dr. Charles Hunter**
- ✓ **Canada**
- ✓ **Two affected sibs**



Mucopolissacaridoses: exemplos

A Progressive Course...



2 years old



6 years old



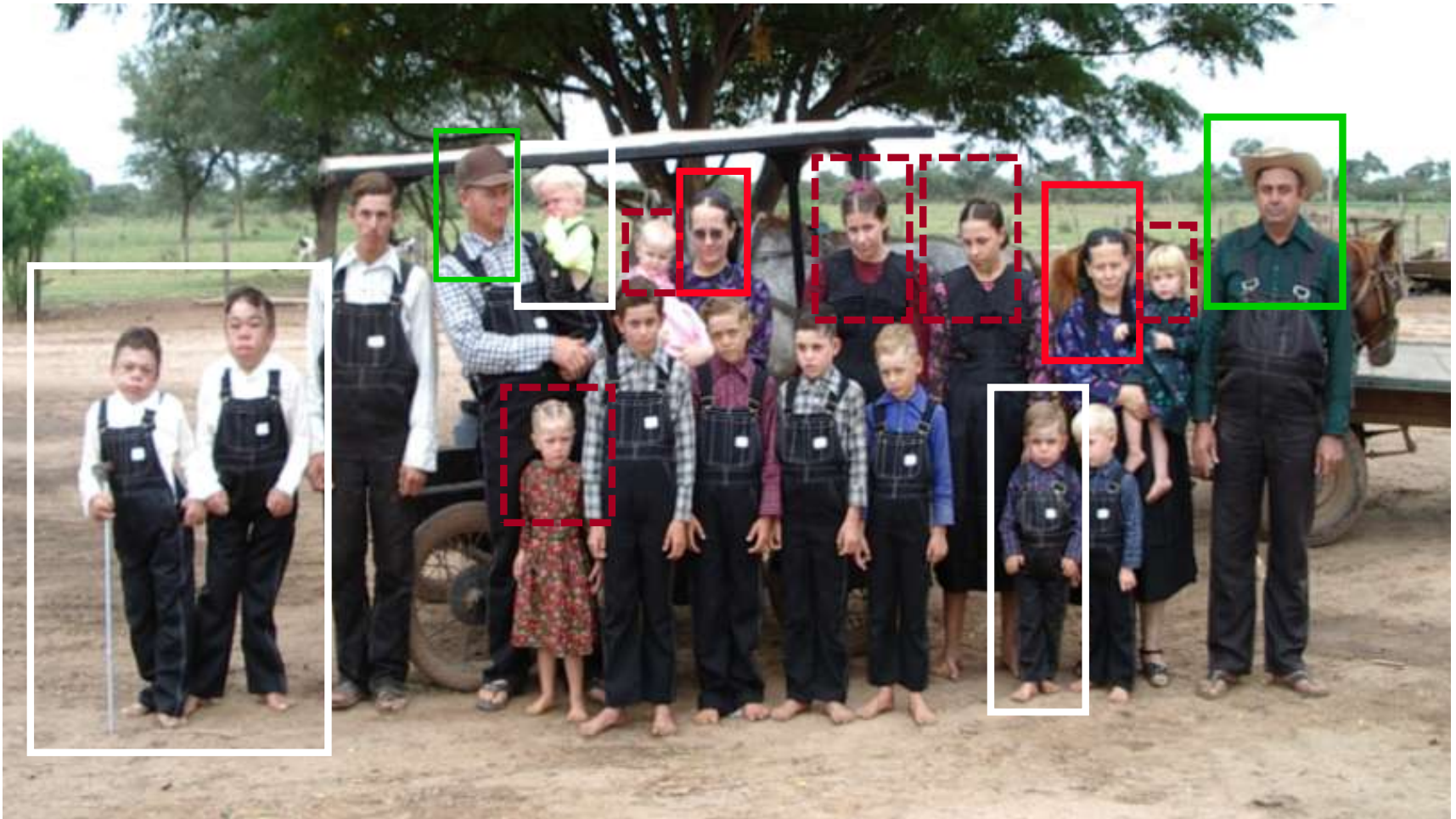
11 years old

Pictures courtesy
Dr. Ida Schwartz

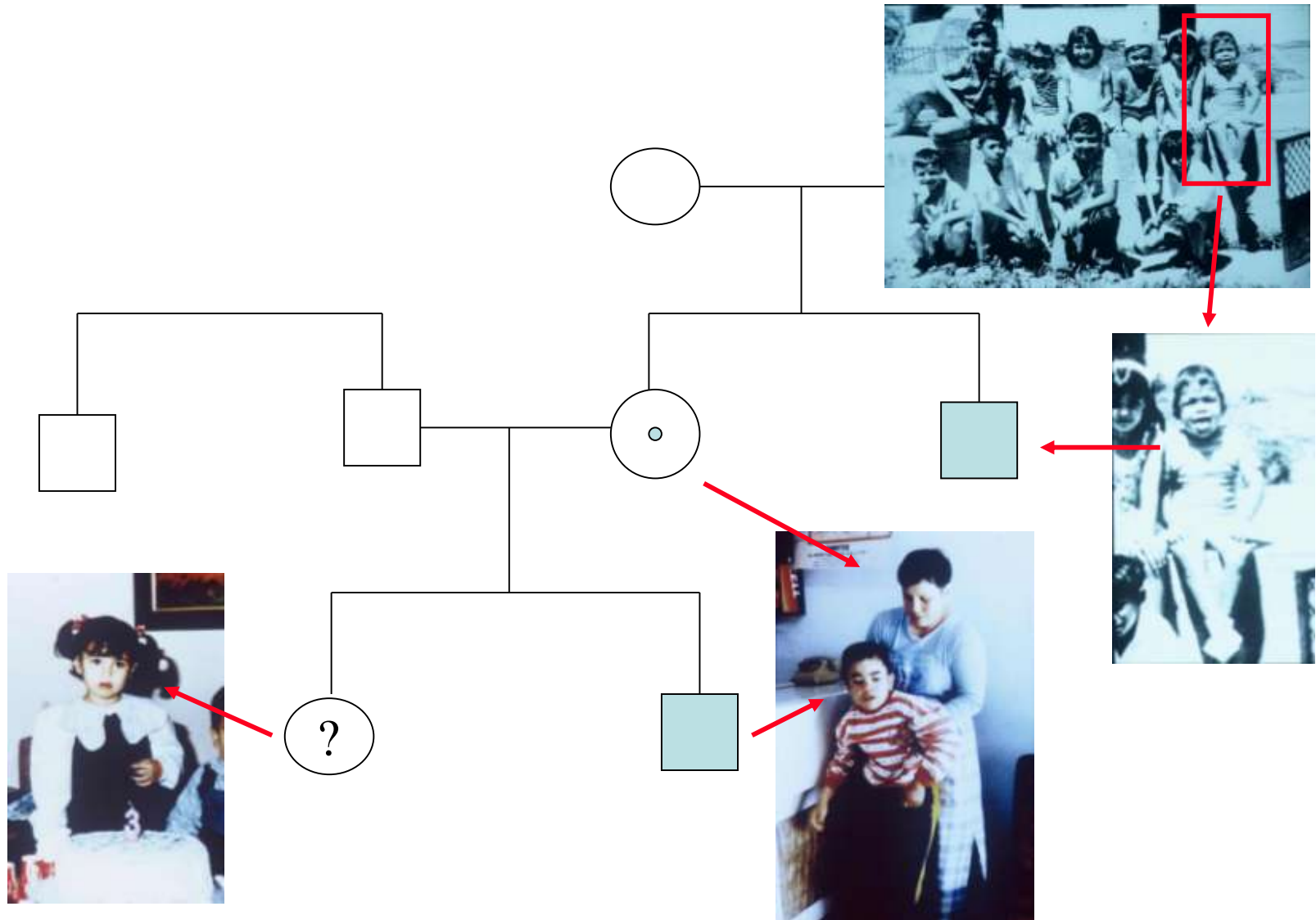
Mucopolissacaridoses: exemplos



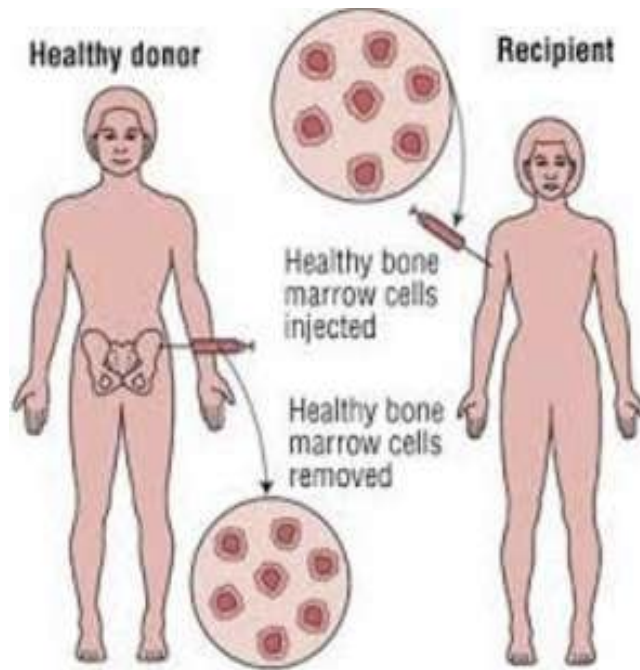
***In MPS II, once you find an affected patient,
you find an affected family...***



***biochemical and molecular tools:
carrier detection, genetic counselling, prenatal diagnosis...***



Mucopolissacaridoses: Terapia



**HEMATOPOIETIC
STEM CELL
TRANSPLANTATION**

***MPS I
(II/IVA/VI/VII)***



**ENZYME
REPLACEMENT
THERAPY**

***MPS I / II / IVA / VI
(MPS VII/IIIA/IIIB)***

Bibliografia

Turnpenny e Ellard, 2009 Genética Médica. Capítulo 11: Genética Bioquímica