

GD8 -ERRO INATO DO METABOLISMO

APARECIDA FONTES; VICTOR FERRAZ;
AGUINALDO SIMÕES; WILSON SILVA JR.

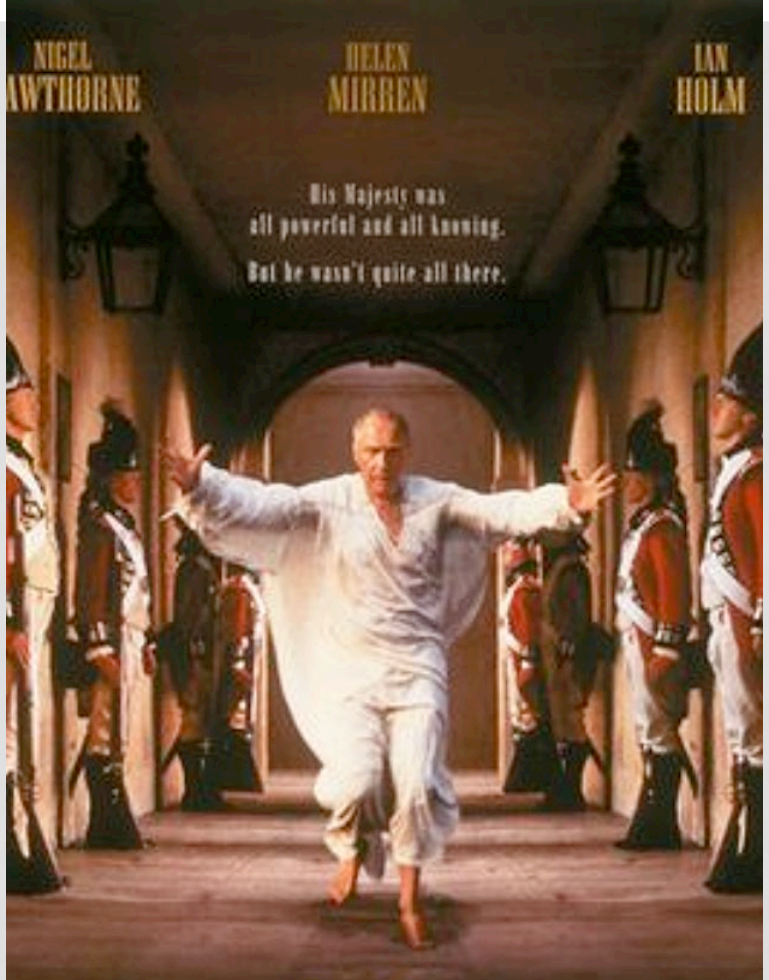
23 de Outubro de 2017

NIGEL
HAWTHORNE

HELEN
MIRREN

IAN
HOLM

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

A man in a white robe is running through a hallway, looking back over his shoulder. He has his arms outstretched. The hallway is lined with soldiers in red and white uniforms. The scene is lit with warm, golden light.

THE MADNESS OF KING GEORGE

THE SAMUEL GOLDWYN COMPANY and CHANNEL FOUR FILMS Present
A SEE-ALL FILMS PRODUCTION NIGEL HAWTHORNE HELEN MIRREN IAN HOLM "THE MADNESS OF KING GEORGE"
A HUNDRUM, RUPERT GRAVES and RUPERT EVERETT as The Prince of Wales music BY GEORGE FENTON COSTUME DESIGNER MARK THORNTON
EXECUTIVE PRODUCERS TARIQ ANWAR PRODUCED BY KEN ADAM DIRECTED BY ANDREW DUNN, B.S.C. EDITED BY ALAN BENNETT
EXECUTIVE PRODUCERS AND PRODUCED BY STEPHEN EVANS AND DAVID PARFITT PRODUCED BY NICHOLAS RYNER
© 1994 Samuel Goldwyn Company, Inc. All Rights Reserved.

CONCEITOS ASSOCIADOS COM ERRO INATO DO METABOLISMO

Doenças Complexas

Doenças Mendelianas

Anomalias congênitas

Erro Inato do Metabolismo

Mutação

Doenças

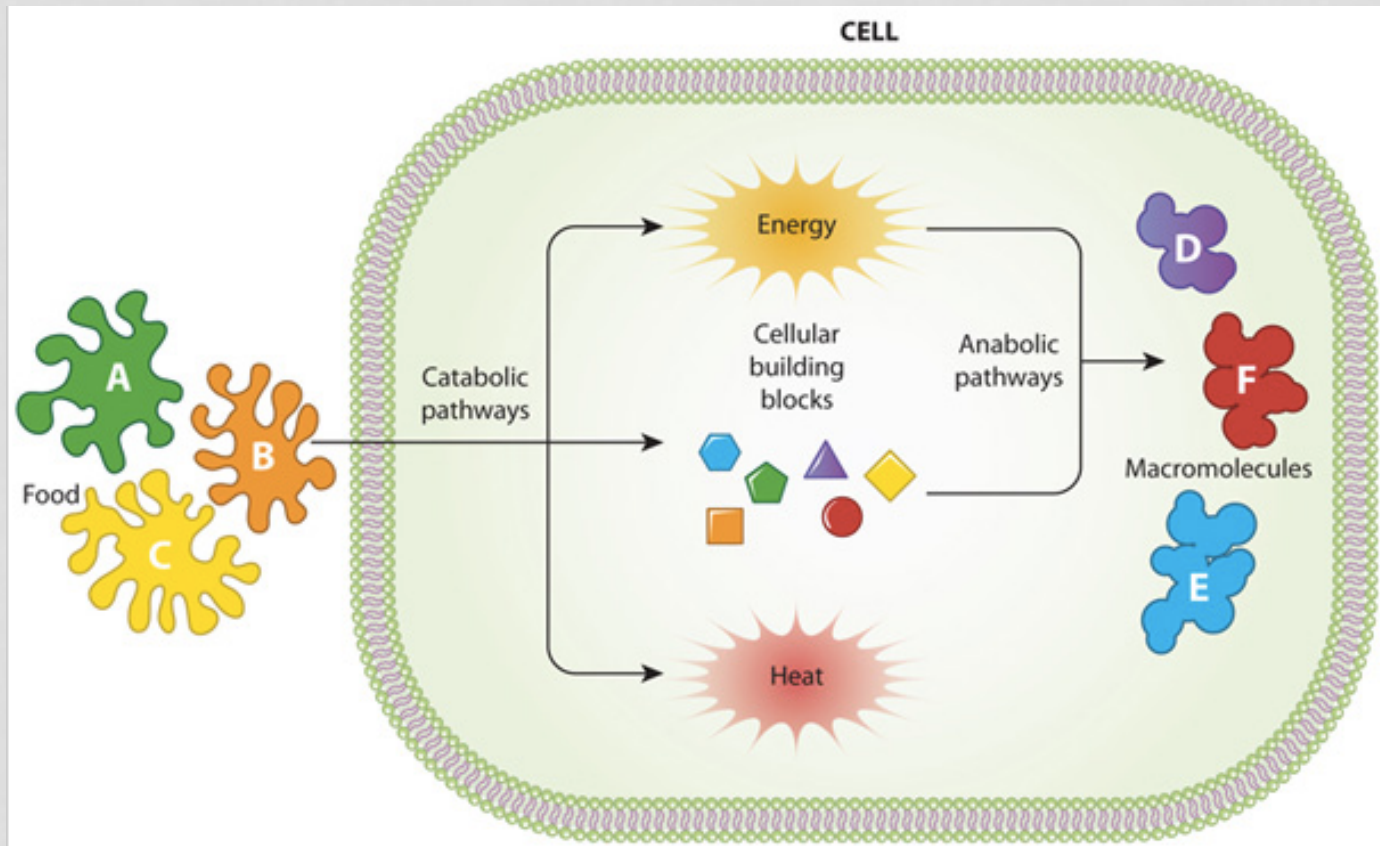
Alcaptonúria

Fenilcetonúria

DEFINIÇÕES

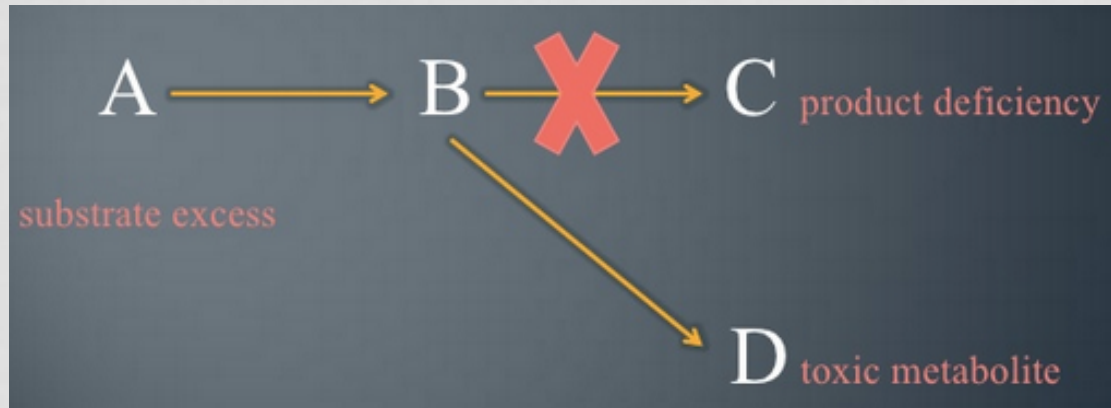
O Que é Erro Inato do Metabolismo?

- ❑ Doença Hereditária que envolve uma via bioquímica do organismo.



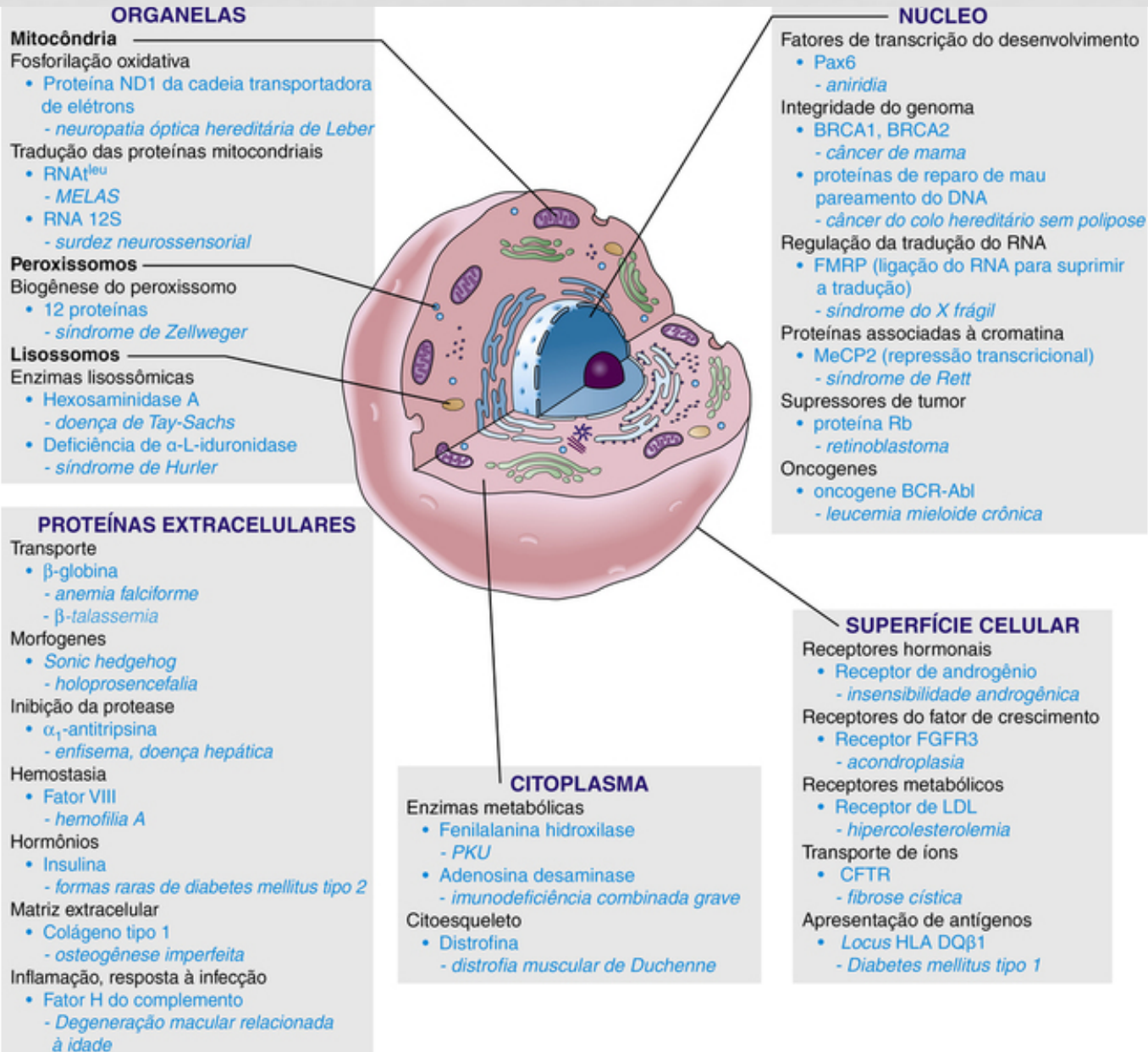
DOENÇAS DE EIM

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 varias substâncias (substratos) em outras (produtos) .
- Muitas vezes, nessas doenças o problema surge devido a ausência de um produto esperado ou o acúmulo de substrato da etapa anterior.
- Outras vezes, pode levar o surgimento de uma rota metabólica alternativa que podem levar ao comprometimento de processos celulares.

Doenças causadas por mutações em classes diferentes de proteínas

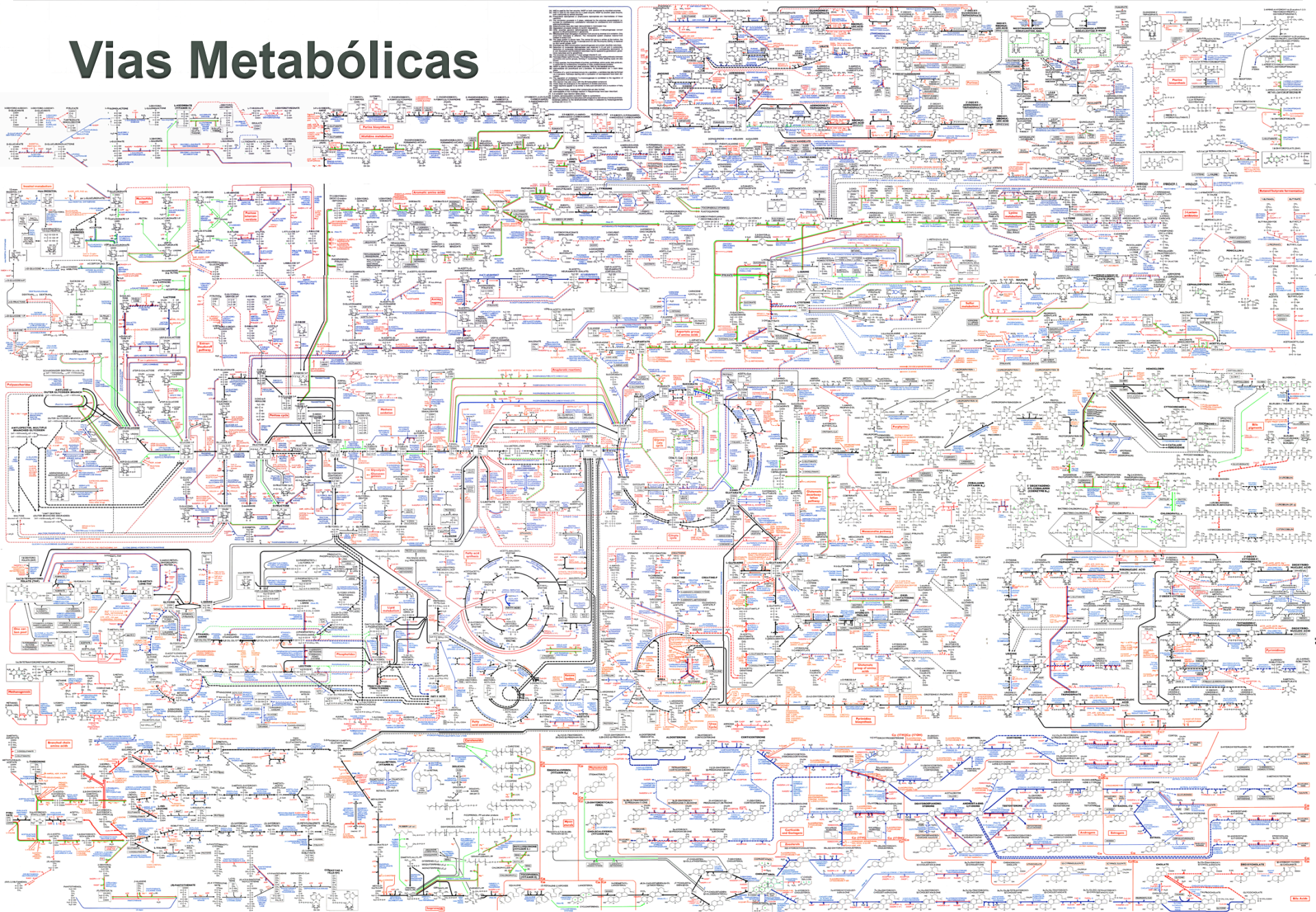


PREVALÊNCIA DAS EIM

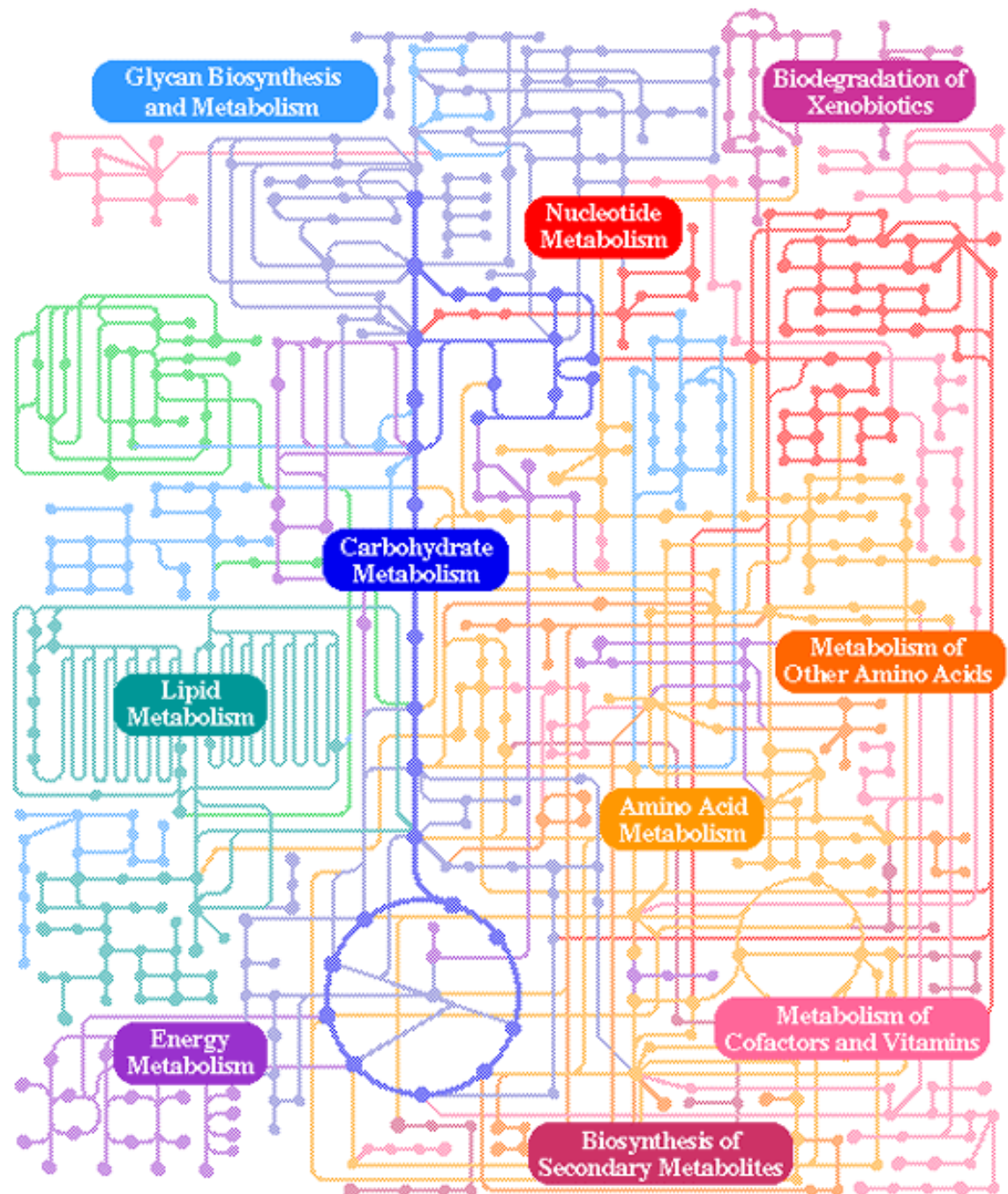
A incidência isolada de cada uma das doenças metabólicas é pequena. No entanto, se forem contabilizados os dados das doenças de EIM conhecidas, a frequência é 1:5.000 nascidos vivos.

Deve-se considerar que os números baixos podem representar, não só a raridade dos distúrbios, como, também, a subestimação de seu diagnóstico.

Vias Metabólicas



Vias Metabólicas



Doenças do Erro Inato do Metabolismo

1. Doenças do Metabolismo de Aminoácidos.

Ex. Fenilcetonúria, doença da urina do xarope a bordo; alcaptonúria

2. Distúrbios do ciclo de uréia

Ex. Deficiência de carbamil sintase, Acidúria argininosuccinica

3. Doenças do metabolismo de carboidratos.

Metabolismo de monossacarídeos

Ex. Galactosemia, Intolerância congênita à frutose

4. Doenças de armazenamento de glicogênio

4.1. Afeta primariamente o fígado

Ex. Doença de von Gierke; Doença Cori; Doença Anderson

4.2. Afeta primariamente os músculos.

Ex. Doença de McArdle, Doença de Pompe

5. Doenças Lisossomais

Mucopolissacaridoses

Ex. Síndrome de Hurler (I); Hunter (II); Sanfilippo (III); Morquio (IV); Maroteaux (VI)

Doenças do Erro Inato do Metabolismo

6. Esfingolipidoses

Ex. Doença de Gaucher; Doença de Tay-Sachs; Doença de Niemann-Pick; Doença de Fabry; Doença de Faber

7. Metabolismo de Lipídios e lipoproteínas.

Ex. Hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia; deficiência da lipase hepática

8. Metabolismo de purinas/pirimidinas

Ex. Doença Lesch-Nyhan, Deficiência de adenosina desaminase, Purina nucleotídeo fosforilase

9. Metabolismo de Porfirinas

9.1. Porfirias hepáticas

Ex. Porfíria intermitente aguda; co-proporfíria hereditária

9.2. Porfirias eritropoieticas.

Ex. Porfíria eritropoietica congênita

10. Distúrbios de ácidos orgânicos

Ex. Acidemia metilmalônica; Acidemia propiônica

Doenças do Erro Inato do Metabolismo

11. Metabolismo de Metais.

Ex. Doença de Wilson; Doença de Menkes

12. Distúrbios Peroxissomicos

12.1. Distúrbios de biogênese peroxissômica.

Ex. Síndrome Zellweger

12.2. Deficiência enzimática peroxissômica isolada.

Ex. Adrenoleucodistrofia

13. Distúrbios envolvendo Mitocondrias.

Ex. MEFF; MELAS; Doença Leigh; Neuropatia óptica hereditária (Síndrome Leber).

14. Distúrbios de Proteínas Estruturais

Ex. Distrofia Muscular de Duchene; Distrofia Muscular de Becher e outras

15. Defeitos de Transportes

Ex. Fibrose Cística

16. Defeito de um inibidor enzimático

Ex. Alfa-1 antitripsina

17. Defeito de um cofator

Ex. Homocistinúria

DOENÇA DE TAY-SACHS

DOENÇAS DE DEPÓSITO/ ARMAZENAMENTO
LISOSSÔMICO

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
15q23	GM2-gangliosidosis, several forms	272800	AR	3	HEXA	606869
15q23	Tay-Sachs disease	272800	AR	3	HEXA	606869
15q23	[Hex A pseudodeficiency]	272800	AR	3	HEXA	606869

DOENÇA TAY-SACHS

■ Nomenclatura: OMIM 278700

Doença genética cujo padrão de herança é autossômica recessiva e caracterizada pela incapacidade de degradar o esfingolípídeo – gangliosídeo GM₂.

Característica – Doença de Armazenamento Lisossômico resultante da deficiência da enzima lisossomal hexosaminidase A (hex A).

Pessoas com Doença de Tay-Sachs tem problemas neurológicos devido o mesmo ser o sítio predominante da síntese do gangliosídeo GM₂.

- ✓ A hex A: é o produto de um sistema de três genes.
- ✓ Mutações do HEXA: afetam a subunidade alpha.
- ✓ Manifestação: entre 3 a 6 meses de vida. Em seguida sofrem deterioração neurológica progressiva com morte até 2 a 4 anos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



Criança de 2 anos com D.Tay-Sachs.
Nessa idade estava cega e atividade
hexosaminidase ausente



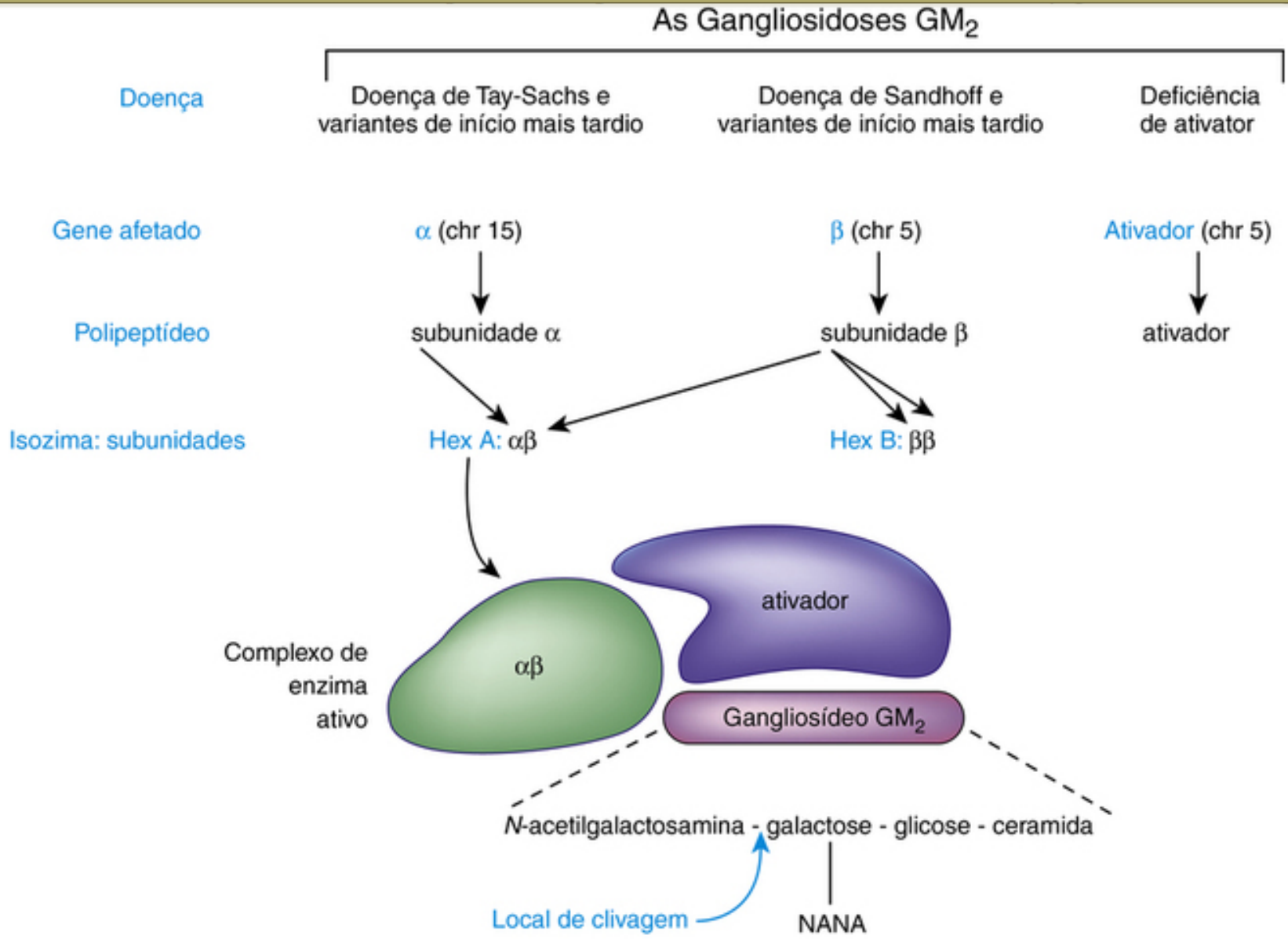
Criança de 2 anos com D.Tay-Sachs.
Nessa idade estava cego e hipotônico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



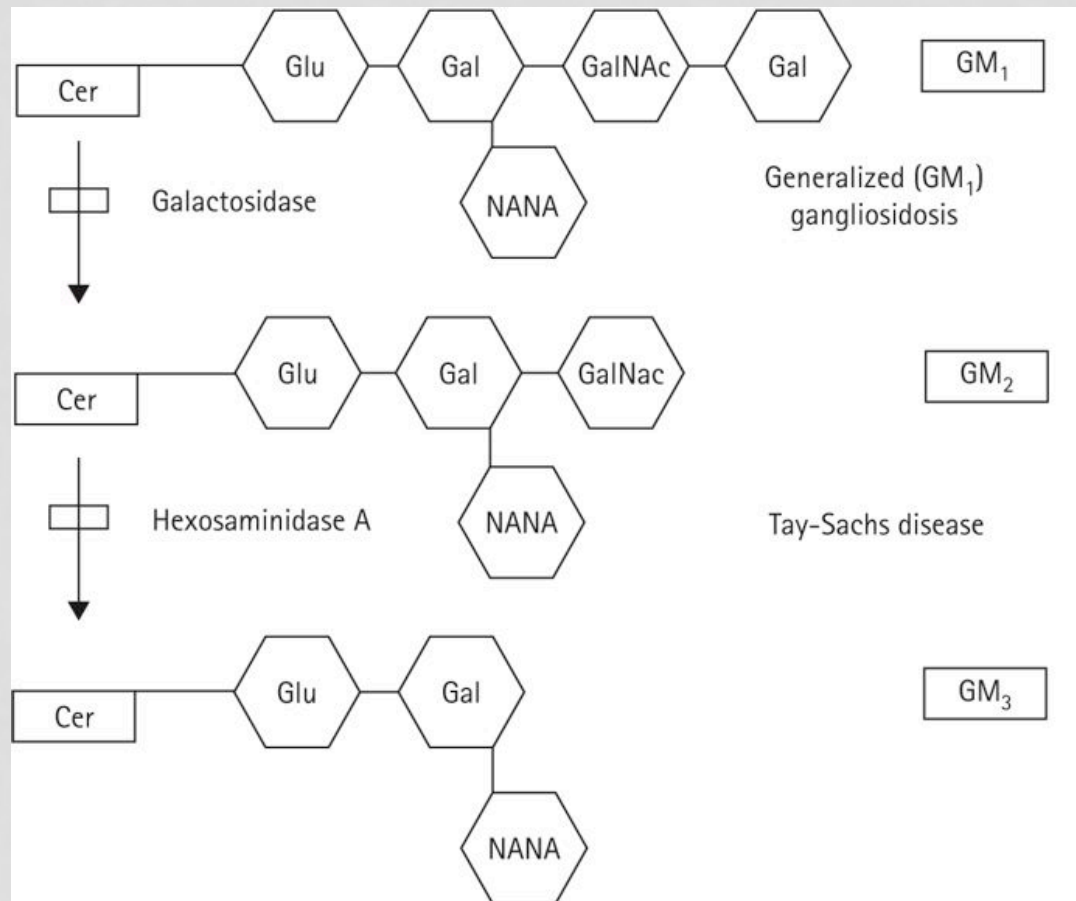
Fundo do olho de uma criança com D.Tay-Sachs. Uma mancha vermelho-cereja pode ser visto na mácula da retina.

Atividade da Hexosaminidase A e doenças que resultam em defeitos de cada um dos genes



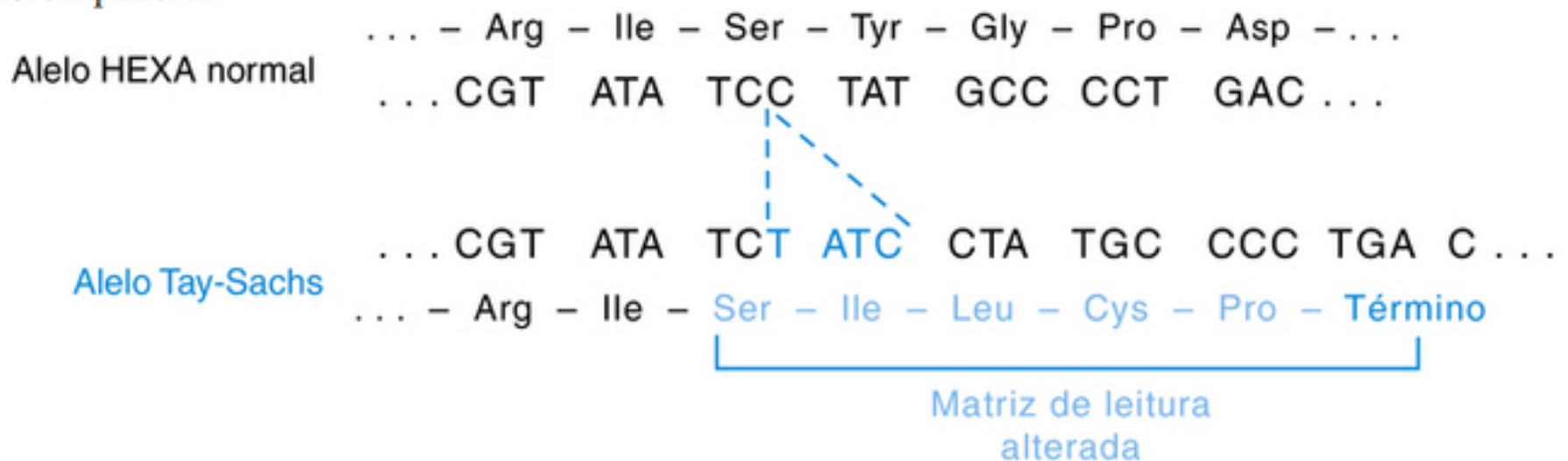
BIOQUÍMICA

Aumento de 100 a 1000 vezes do gangliosídeo GalNAc



GENÉTICA

Mutation	Population	Frequency
+TATC 1278ius4	Ashkenazi Jewish	80%
+IVS 12 (G→C)	Ashkenazi Jewish	15%



GENÉTICA: PSEUDODEFICIÊNCIA

O Indivíduo é heterozigoto composto com um alelo da pseudodeficiência em um cromossomo e uma mutação comum de Tay-Sachs no outro cromossomo.



Indivíduos tem baixos níveis de HexA (cerca de 20% do controle).



Um feto pseudodeficiente pode ser incorretamente diagnosticado como Doença de Tay-Sachs

CONSANGUINIDADE E ENDOGAMIA

Doença de Tay-Sachs: População em geral – 1 : 360.000 nascidos vivos
Judeus asquenazes USA – 1: 3.600 nascidos vivos

Frequência portadores: $q^2 = 1/3.600$, $q = 1/60$, $q = 0,016$
 $2pq = 2 \times 0,0984 \times 0,016 = 0,031488 = (1/30)$



Vantagem do Heterozigoto ou Efeito Fundador?

DOENÇAS MAIS COMUNS JUDEUS ASHKENAZI

Jewish Disease	Carrier Frequency
Bloom Syndrome	1:134
Canavan Disease	1:55
Cystic Fibrosis	1:24
Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency	1:106
Familial Dysautonomia	1:31
Familial Hyperinsulinism	1:68
Fanconi Anemia, Type C	1:100
Gaucher Disease	1:15
Glycogen Storage Disorder, Type 1A	1:64
Joubert Syndrome, Type 2	1:110
Maple Syrup Urine Disease, Type 1B	1:97
Mucopolysaccharidosis, Type IV	1:89
Nemaline Myopathy	1:168
Niemann-Pick Disease	1:115
Spinal Muscular Atrophy	1:41
Tay-Sachs Disease	1:27
Usher Syndrome, Type 1F	1:147
Usher Syndrome, Type 3	1:120
Walker Warburg Syndrome	1:120

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENE

DEFICIÊNCIA DA DISTROFINA

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
Xp21.2-p21.1	Duchenne muscular dystrophy	310200	<u>XLR</u>	<u>3</u>	DMD	300377

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENE

■ Nomenclatura: OMIM 210200

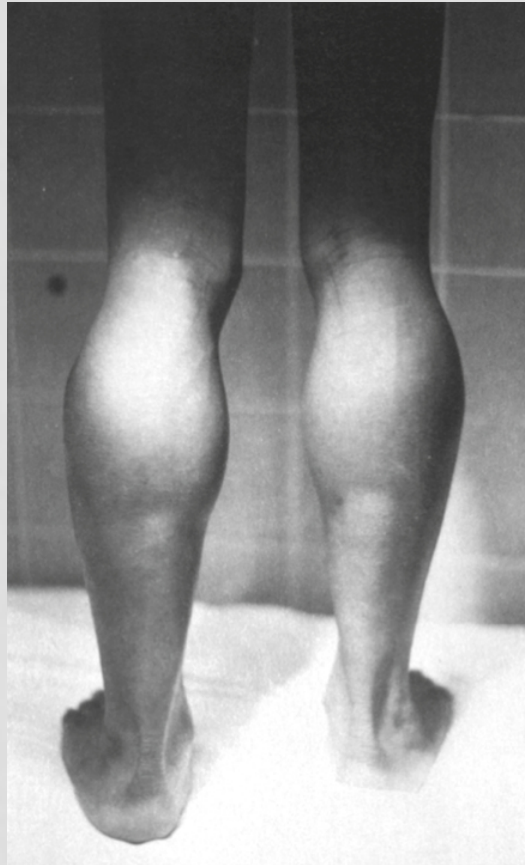
Doença genética cujo padrão de herança é recessivo ligado ao X e caracterizada pela ausência da distrofina.

Característica – no músculo a distrofina liga a matriz extracelular (laminina) ao citoesqueleto celular (actina).

A distrofina é essencial para a manutenção da integridade da membrana muscular e a ausência da mesma causa fragilidade da miofibrila, aumento da entrada de Ca^{++} e subsequente ativação de vias inflamatórias e degenerativas.

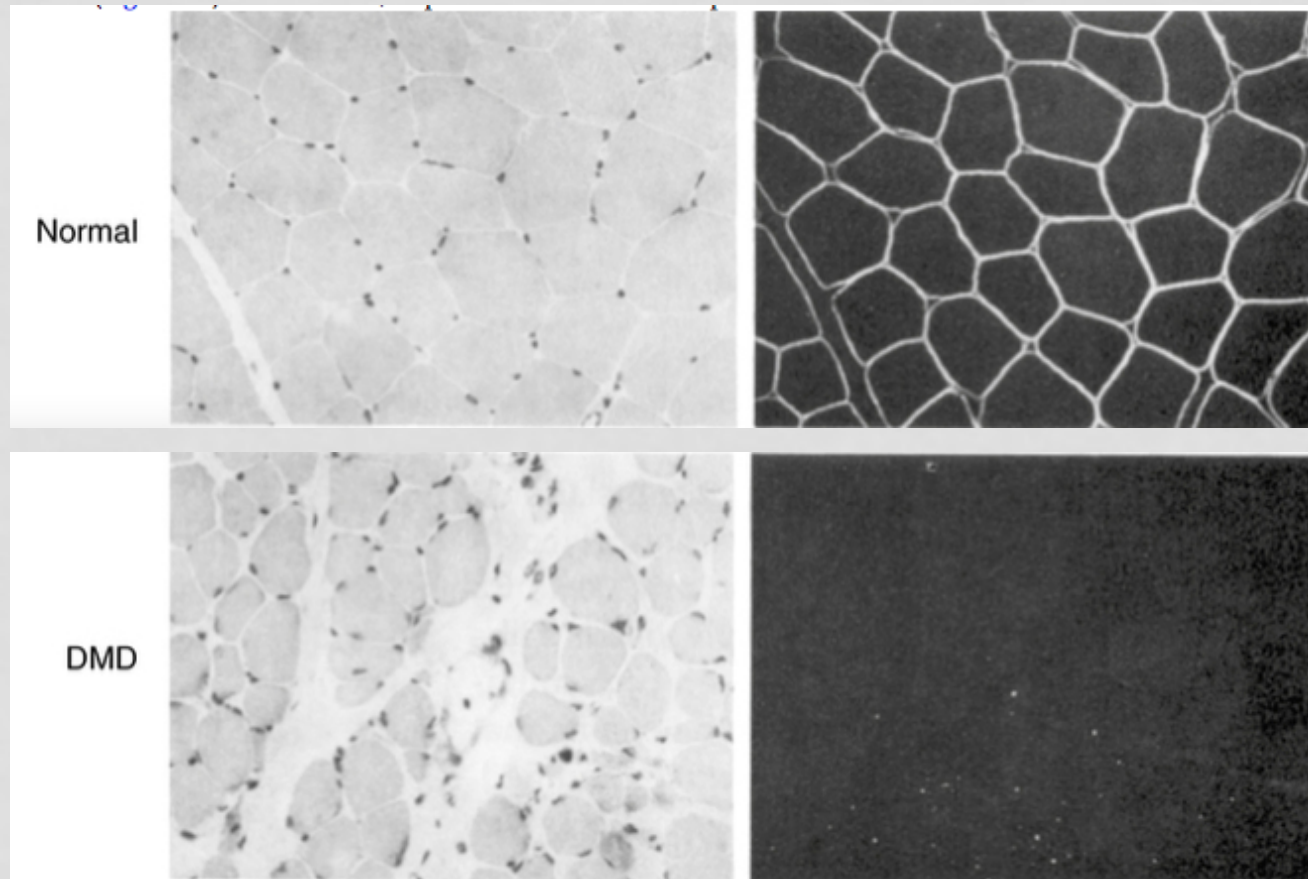
- ✓ **Mutações do DMD: afetam o ancoramento do complexo polipeptídico (DGC) na membrana celular.**
- ✓ **Manifestação: 3 a 5 anos de idade e caracteriza-se por uma lenta e progressiva fraqueza muscular.**
- ✓ **Incidência: Meninos – 1 : 3.300 nascimentos**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



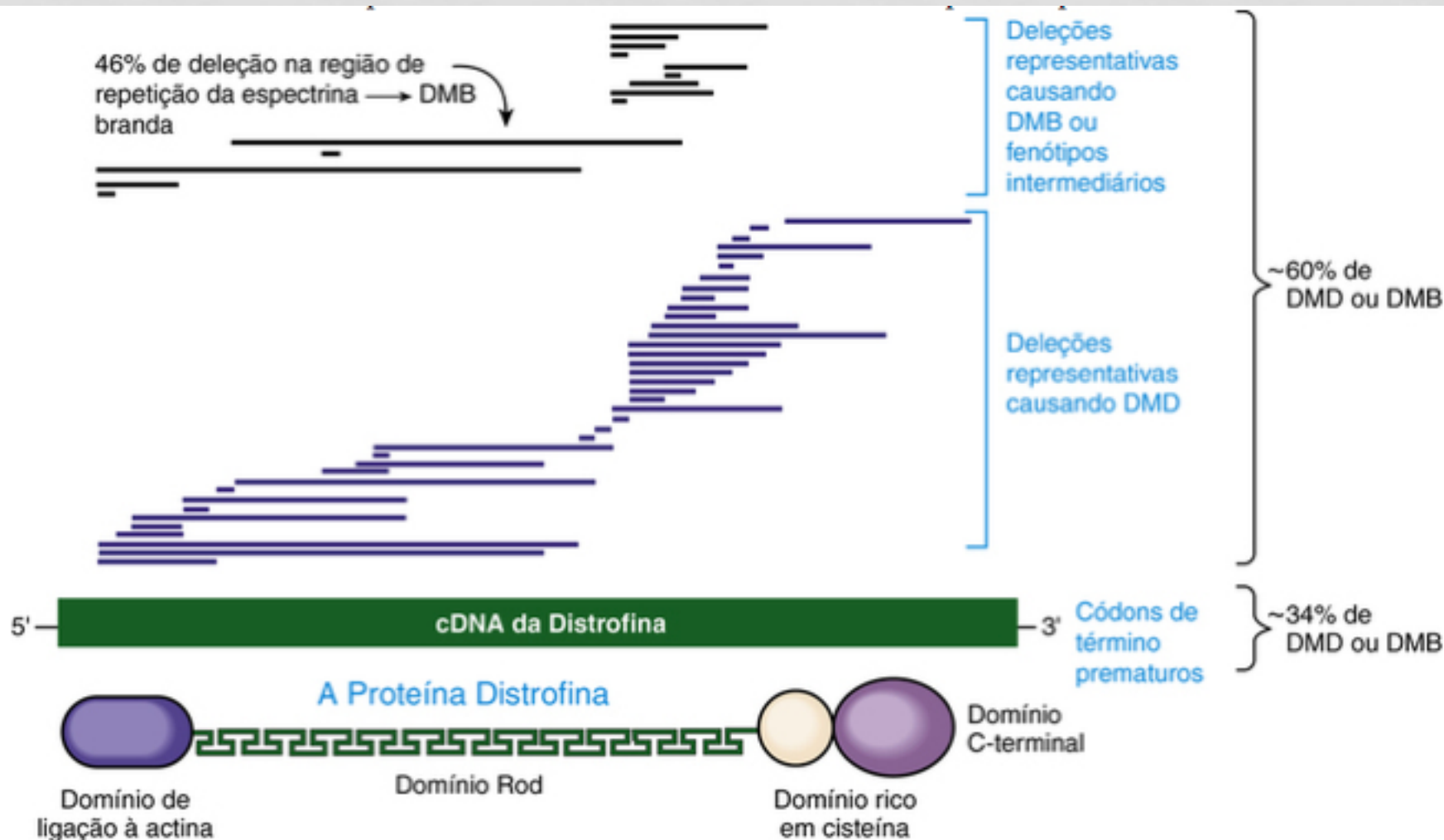
Panturrilhas de um menino com DMD mostrando pseudo-hipertrofia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

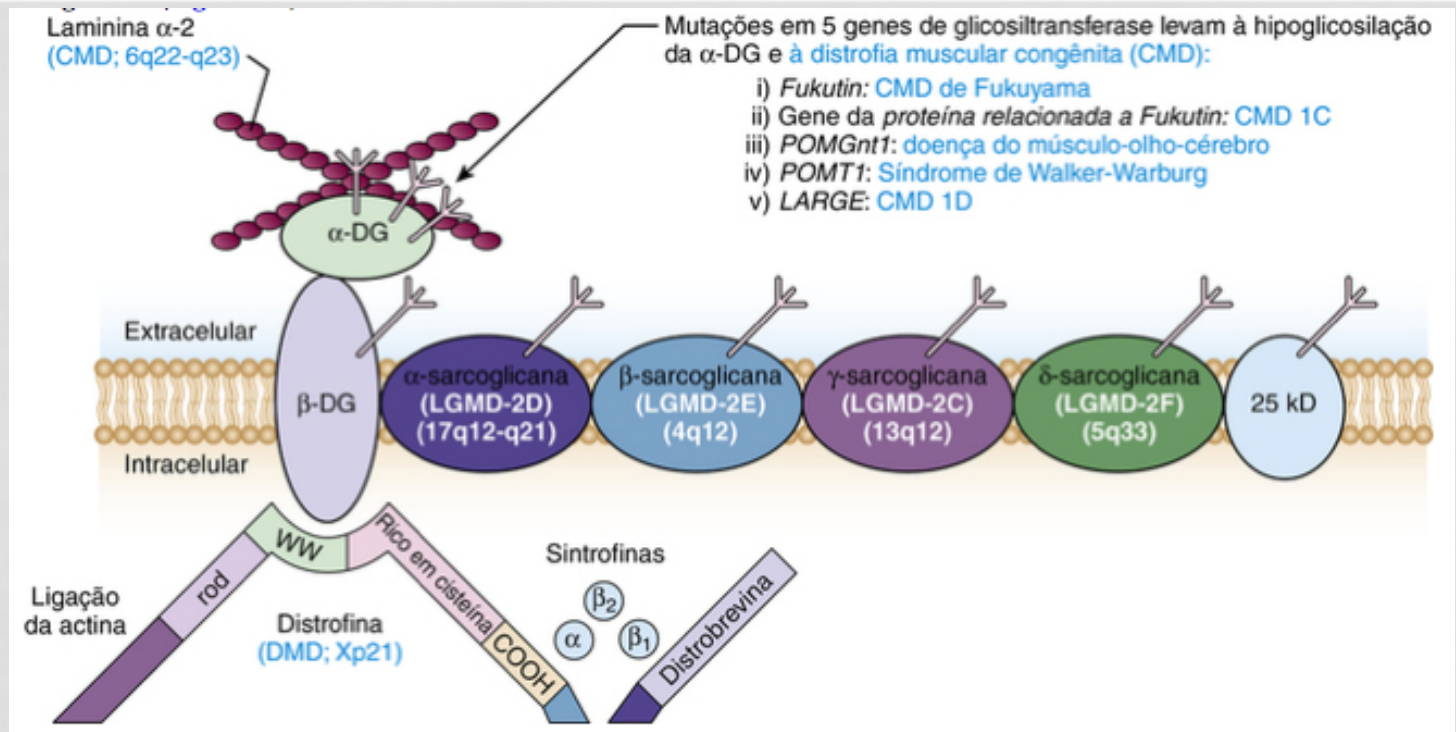


À esquerda: músculo corado com hematoxilina-eosina.
À direita: imunofluorescência para distrofina.

GENÉTICA: DMD E DMB



BIOQUÍMICA E OUTRAS MUTAÇÕES



Mutações em outras proteínas do complexo Distrofina-Glicoproteína.

Mutações em glicosiltransferases que levam a hipoglicosilação da α -dístroglicana.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Mãe tem um alelo mutante que pode ser passado a um filho ou a uma filha portadora.

Mutação nova: taxa de mutação 10^{-4} .

Mosaicismo Materno

Avaliação dos níveis de creatina sérica na mãe

TERAPIA GÊNICA

Indução de saltos de éxon.

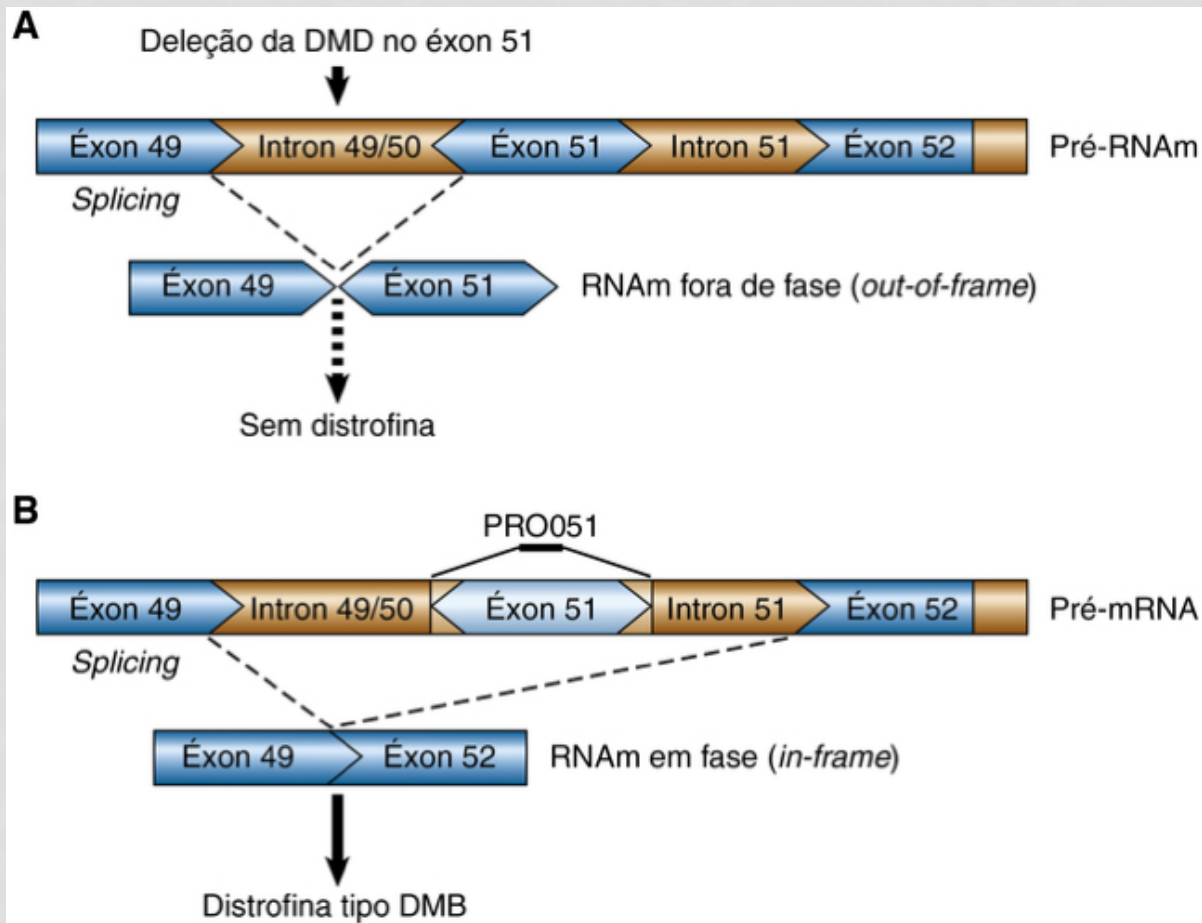
Utilização de oligonucleotídeos antisenso para induzir o salto do exon 51 na distrofia muscular de Duchene



Em investigação; ensaios clínicos oferecem um otimismo cuidadoso

TERAPIA GÊNICA

Indução de saltos de éxon.



HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

DOENÇAS DO METABOLISMO DE LIPÍDIOS

19p13.2	Hypercholesterolemia, familial	143890	<u>AD</u>	<u>3</u>	LDLR	606945
19p13.2	LDL cholesterol level QTL2	143890	<u>AD</u>	<u>3</u>	LDLR	606945

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

■ Nomenclatura: OMIM 143890

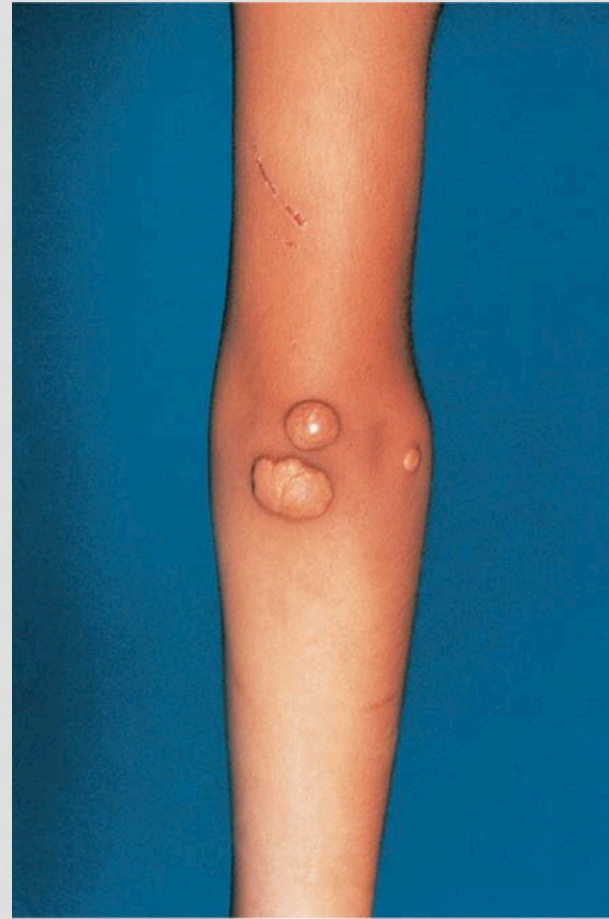
Doença genética cujo padrão de herança é autossômico dominante e caracterizada por mutação no *locus* LDLR.

Característica – ausência do receptor: o colesterol LDL não pode ser removido do plasma resultando em níveis muito elevados e diversas consequências clínicas.

Há cinco diferentes classes de mutações, sendo a mais comum a mutação de defeito na síntese de LDLR.

- ✓ Outros genes: há outros 3 genes associados com hipercolesterolemia familiar.
- ✓ Manifestação: após os 30 anos, os heterozigotos desenvolvem aterosclerose prematura (acúmulo de colesterol em macrófagos no espaço sub-endotelial das grandes artérias).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

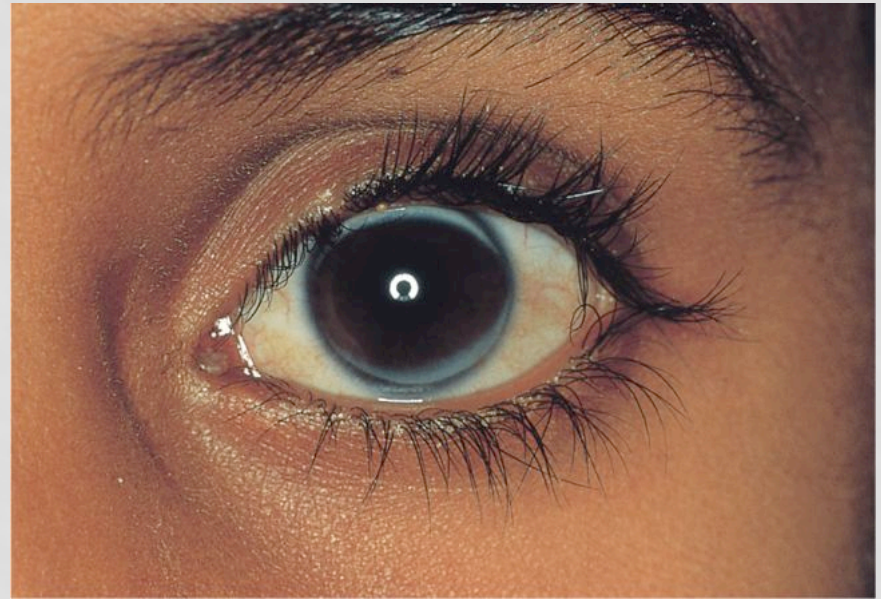


Menino com 12 anos de idade com hipercolesterolemia familiar homozigoto. Seus pais eram primos de primeiro grau

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

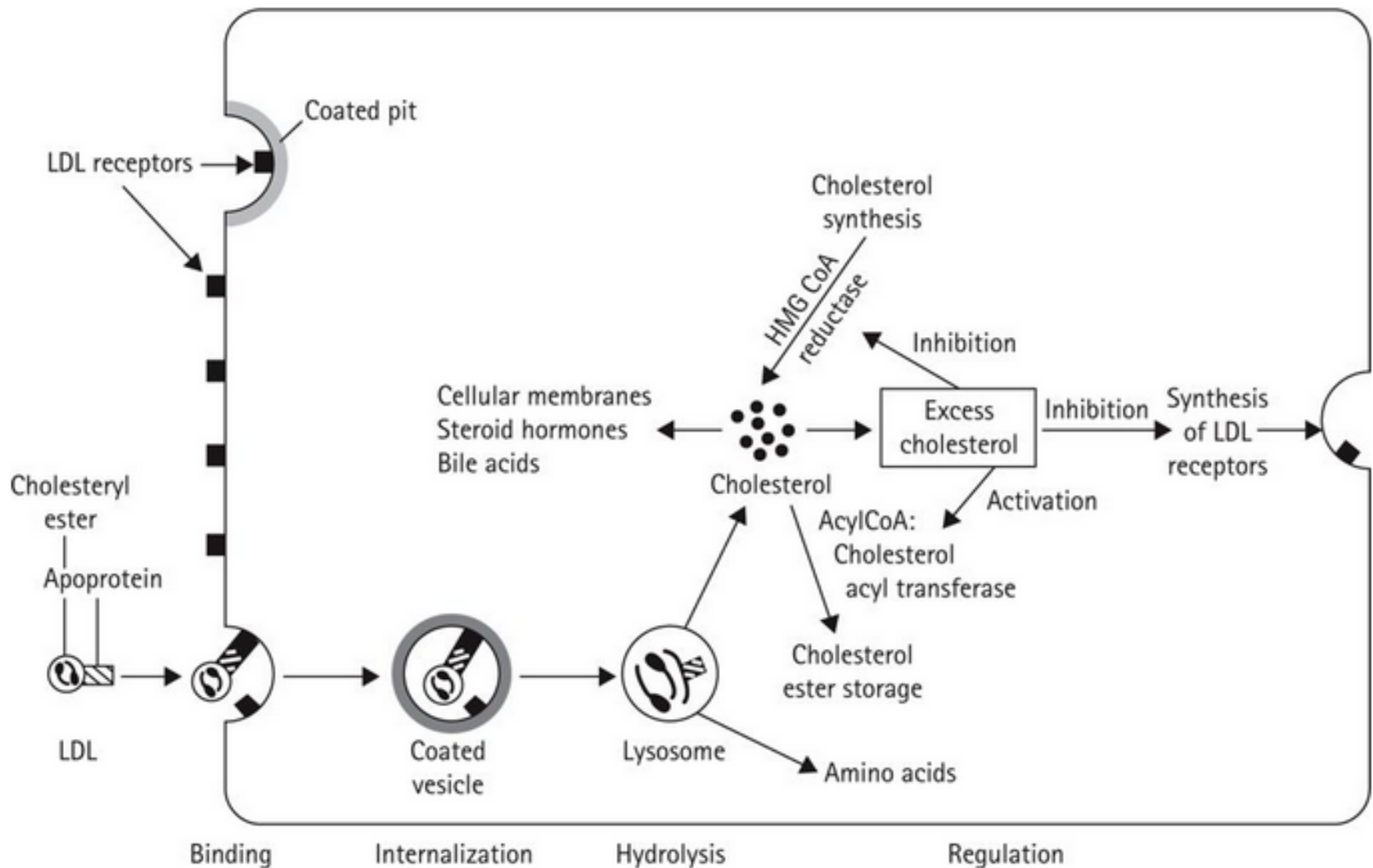


Xantomas em cada junção metacarpofalangeal



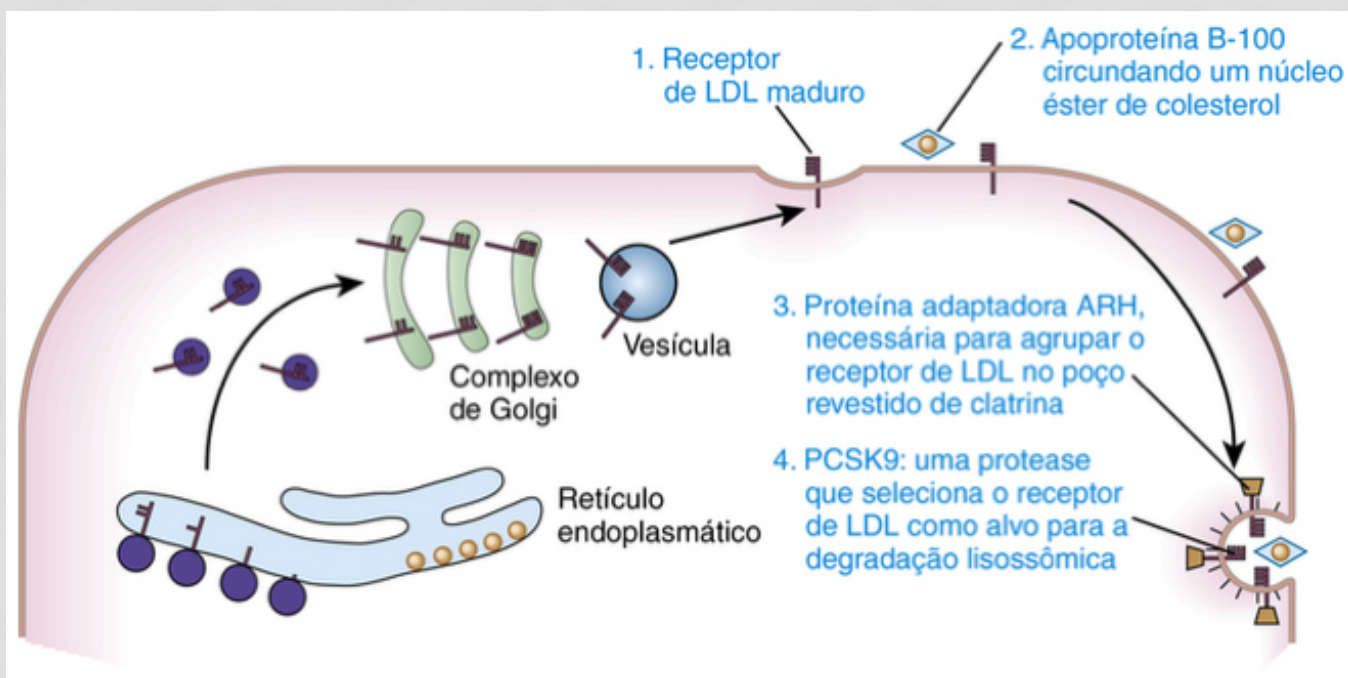
Menino de 7 anos com arco senil bem desenvolvido

BIOQUÍMICA: RECEPTOR LDL E SEU PAPEL NO METABOLISMO DO COLESTEROL

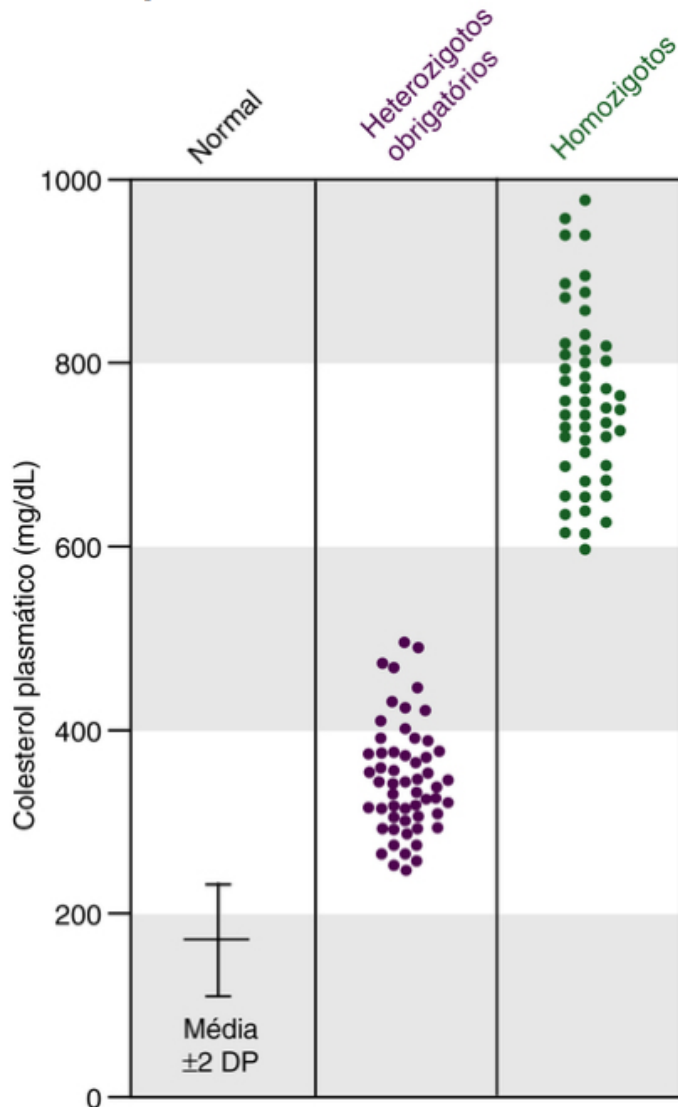


GENÉTICA: HIPERCOLESTEROLEMIA

Produto do Gene Mutante	Padrão de Herança	Efeito das Mutações que Causam Doença	Nível Típico de Colesterol LDL (Adultos Normais: = 120 mg/dL)
Receptor de LDL	Autossômica dominante	Perda de função	Heterozigotos: 350 mg/dL Homozigotos: 700 mg/dL
Apoproteína B-100	Autossômica dominante	Perda de função	Heterozigotos: 270 mg/dL Homozigotos: 320 mg/dL
Proteína adaptadora ARH	Autossômica recessiva	Perda de função	Homozigotos: 470 mg/dL
PCSK9 protease	Autossômica dominante	Ganho de função	Heterozigotos: 225 mg/dL



GENÉTICA: HIPERCOLESTEROLEMIA



HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR:
DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE
COLESTEROL PLASMÁTICO TOTAL
EM 49 PACIENTES HOMÓZIGOTOS
PARA A DEFICIÊNCIA DO RECEPTOR
DE LDL, SEUS PAIS (HETEROZIGOTOS
OBRIGATÓRIOS) E OS CONTROLES
NORMAIS

TERAPIA

HETEROZIGOTO

Restrição de ingestão de colesterol.

Tratamento com colestiramina e colestipol que estimulam a síntese do receptor LDL e permite abaixar os níveis de colesterol a 15-20 %.

HOMOZIGOTO: Em geral resistente a drogas e dietas efetivas em heterozigotos.

Aférese de plasma que remove o plasma hipercolesterolêmico.

Transplante de fígado.

FENILCETONÚRIA

DOENÇAS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

12q23.2	Phenylketonuria	261600	<u>AR</u>	<u>3</u>	PAH	612349
12q23.2	[Hyperphenylalaninemia, non-PKU mild]	261600	<u>AR</u>	<u>3</u>	PAH	612349

FENILCETONÚRIA

■ Nomenclatura: OMIM 261600

Doença genética cujo padrão de herança é autossômico recessiva e caracterizada por mutação no *locus* PAH.

A enzima fenilalanina hidroxilase catalisa a conversão de fenilalanina em tirosina.

Características fenotípicas: retardo mental; olhos azuis; pele clara; vômitos na infância; convulsões; hiperatividade; odor anormal; teste na urina para ácido fenilperúvico positivo.

- ✓ Incidência: USA = 1: 12.000 nascimentos e Brasil 1:15.00 a 24.000.
- ✓ Triagem neonatal: entre o 2 e 5 dia do nascimento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



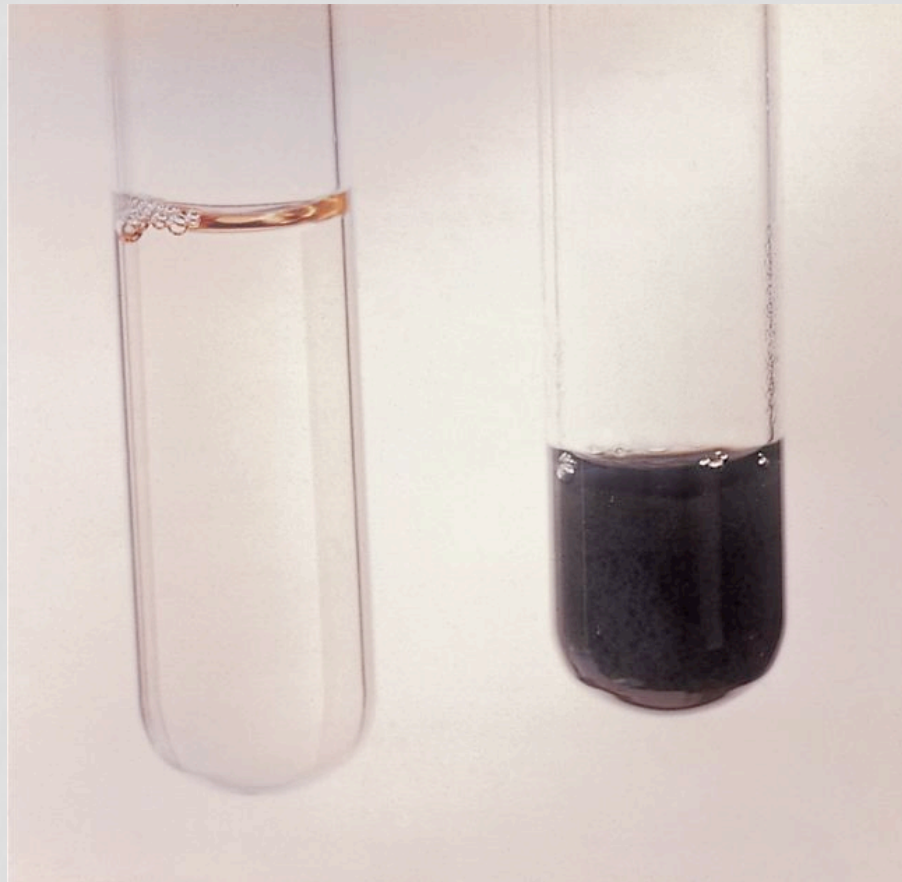
Dois irmãos com comprometimento neurológico que não foram tratados por fenilcetonúria

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



Menino de 2 anos afetado por fenilcetonúria que recebeu o tratamento desde o nascimento e seu irmão mais velho também afetado com a mesma doença e recebeu o tratamento no primeiro ano de vida

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

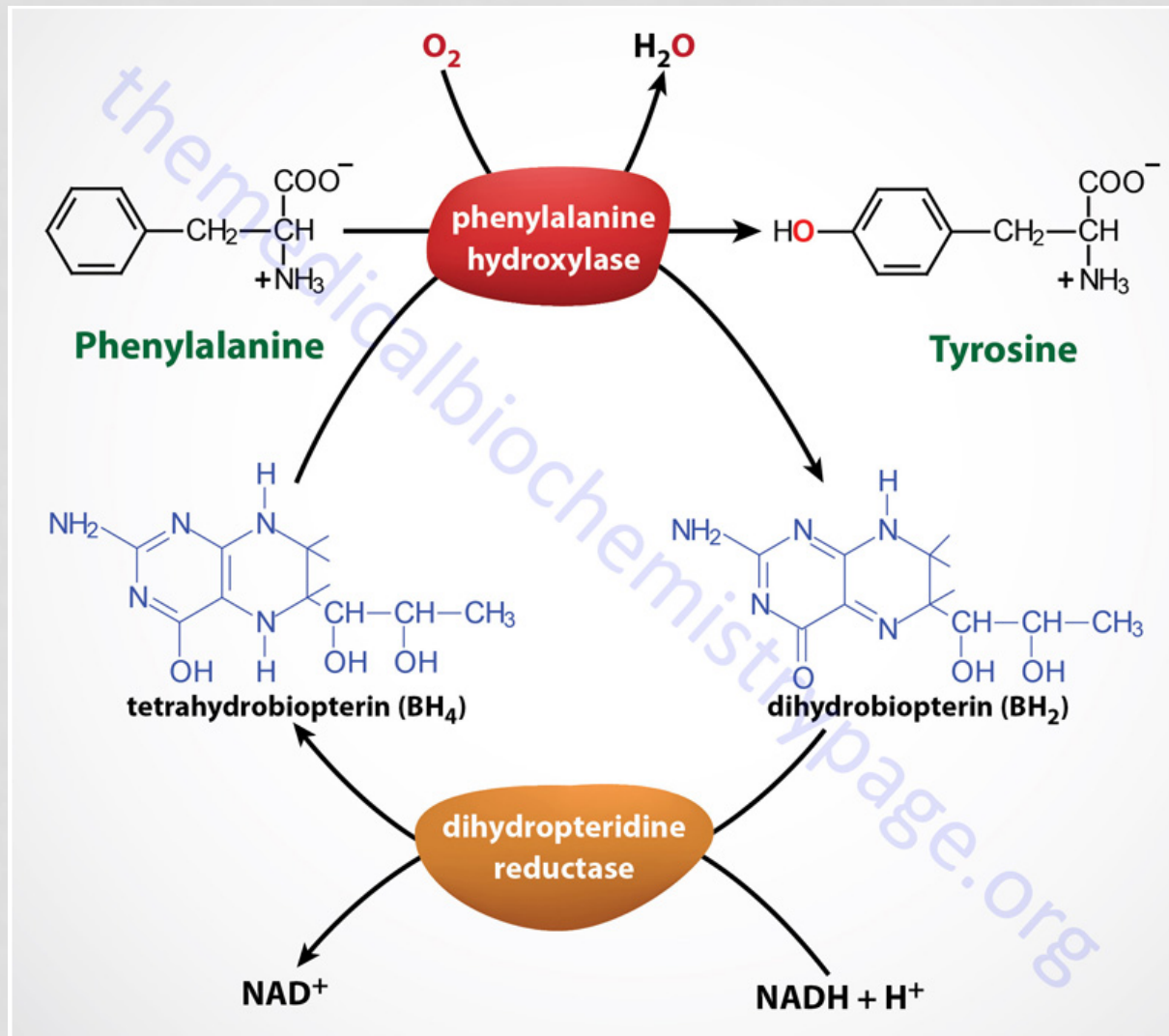


Teste do ácido fenilpirúvico na urina (perclorato férrico a 10%).

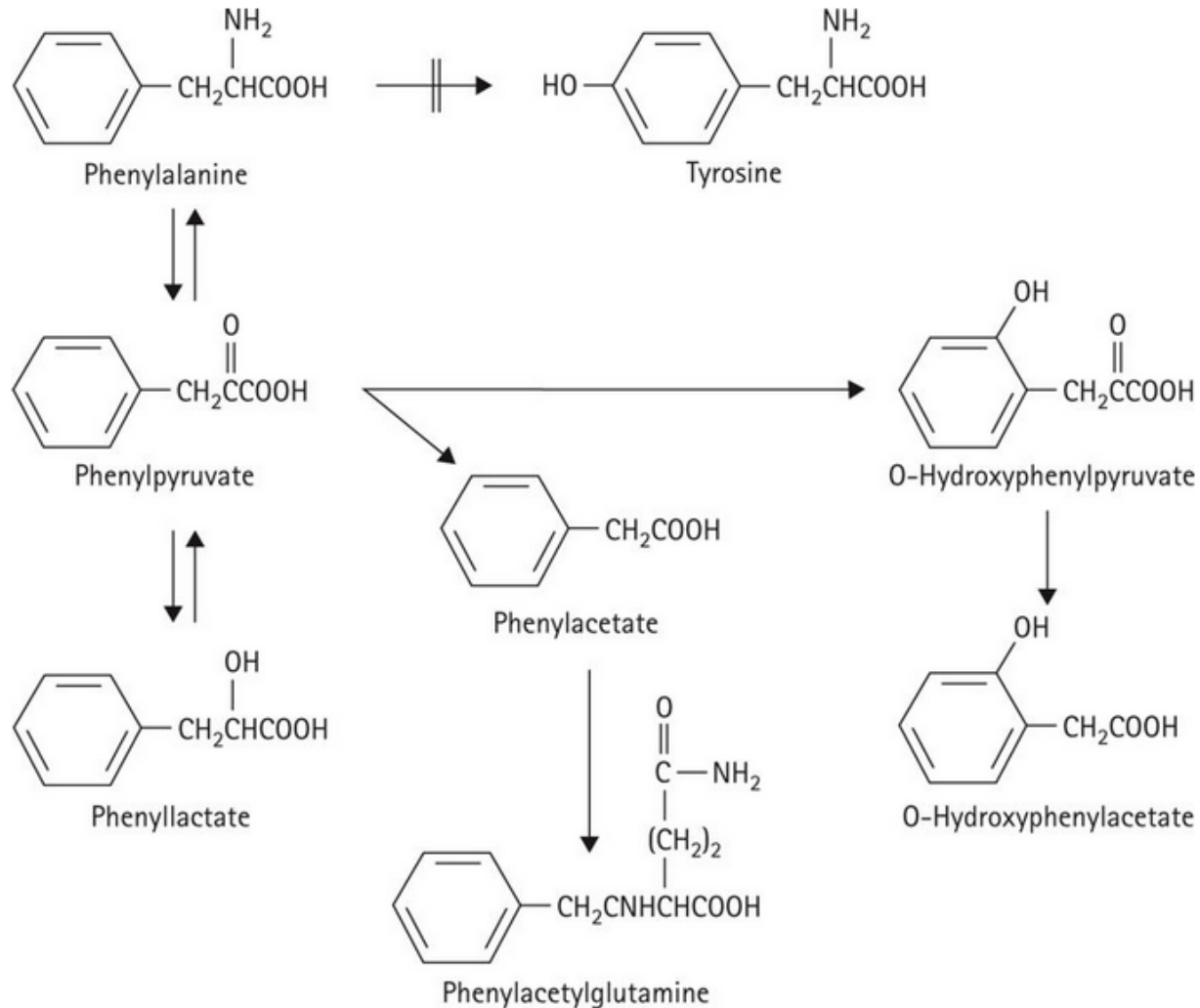
GENÉTICA

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

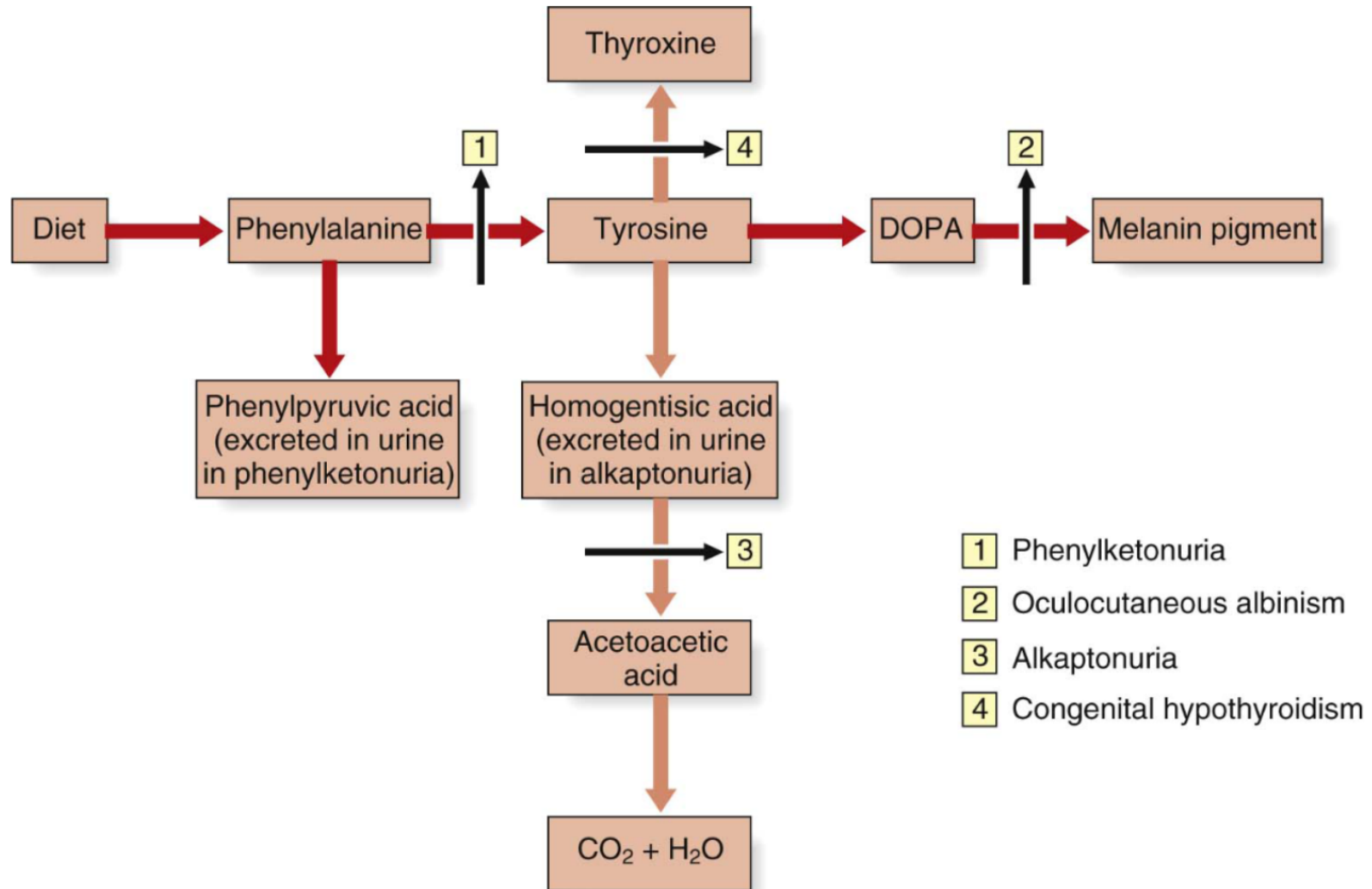
BIOQUÍMICA



BIOQUÍMICA: METABOLISMO DA FENILALANINA



BIOQUÍMICA: METABOLISMO DA FENILALANINA E TIROSINA

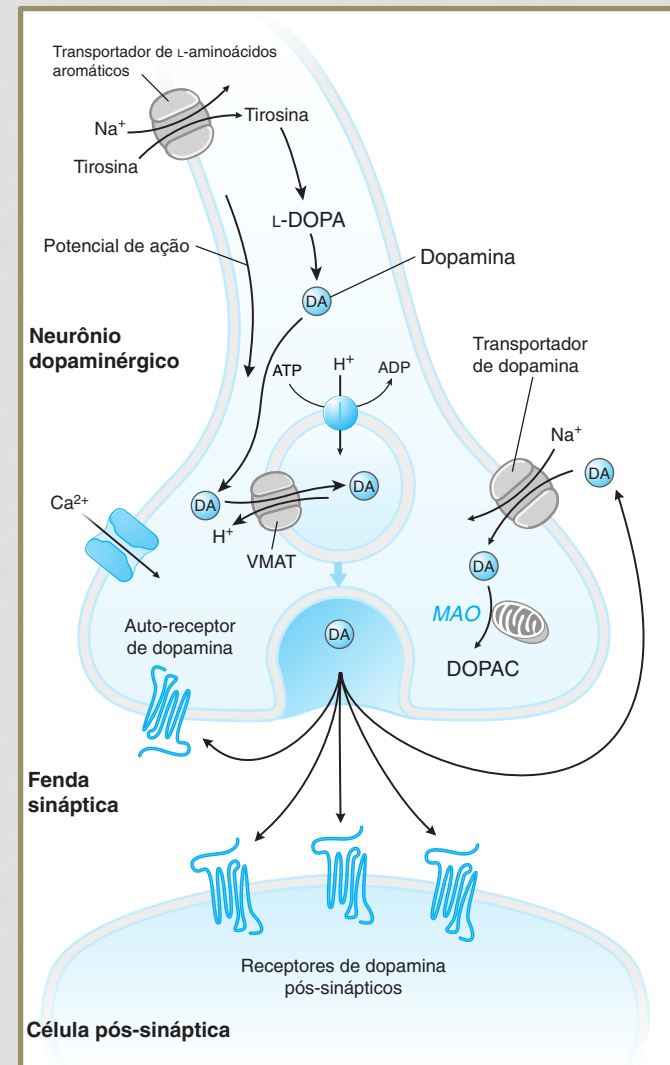


PKU: DANO NEUROLÓGICO

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.

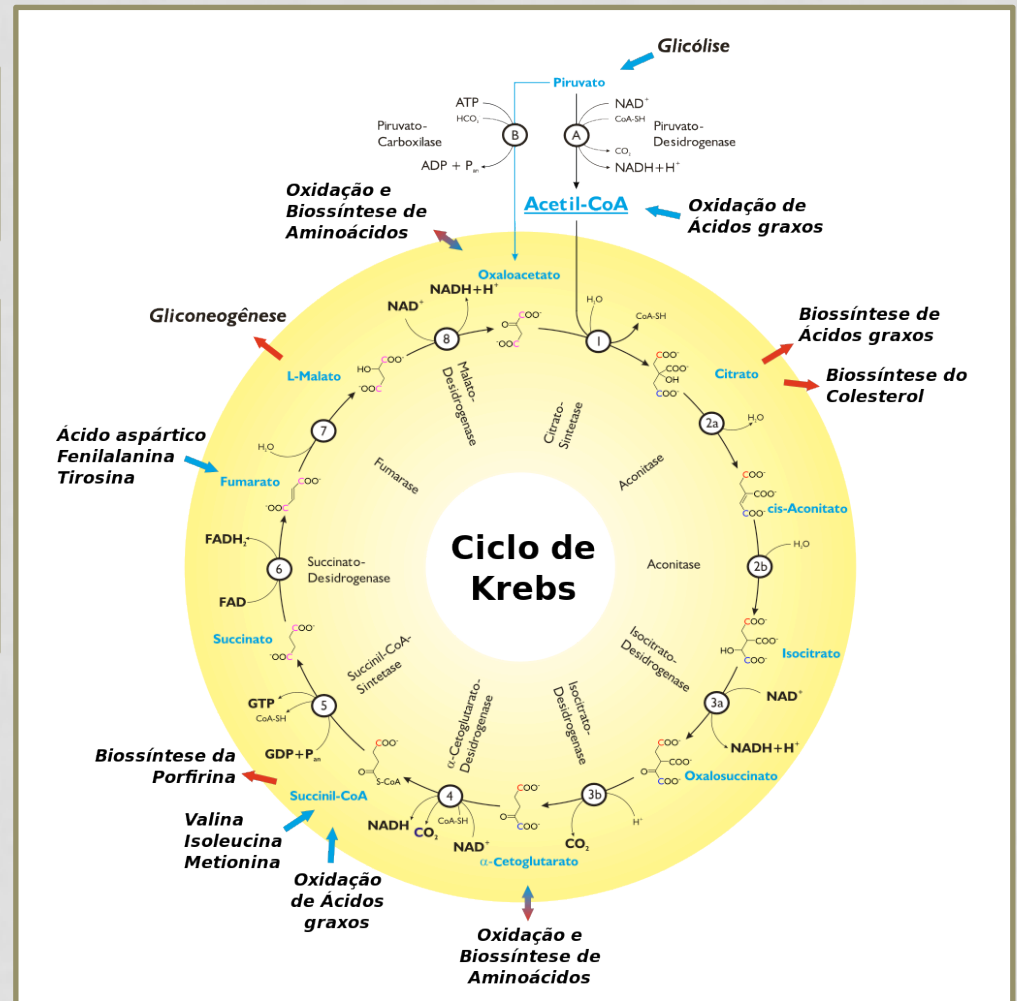


PKU: DANO NEUROLÓGICO

CICLO DE KREBS

Acúmulo de fenilalanina interfere com a síntese de 2-oxoglutarato.

Ausência de 2-oxoglutarato no cérebro interrompe o ciclo de Krebs que está associado com a produção de energia aeróbica.



BIBLIOGRAFIA

Thompson e Thompson Genética Médica. Tradução da 8^a. Edição, 2016

Nyhan, Barshop e Al-Aqell – Atlas of Inherited Metabolic Diseases 3rd. Edition, 2012

Emery – Genética Médica Tradução da 13^a. Edição, 2009