



Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo



Coordenação: Prof^a. Dr^a. Ana Maria Martins



Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo

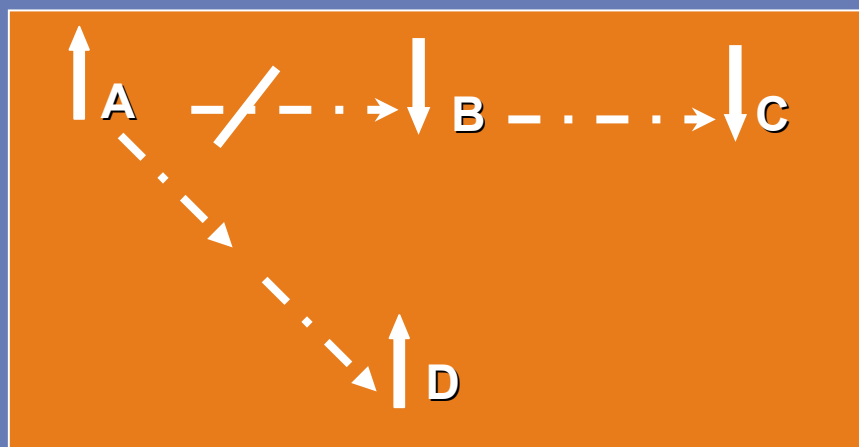
Terapia de Reposição Enzimática e os Erros Inatos do Metabolismo

XVI Congresso Brasileiro de Genética Clínica

Profa. Dra. Ana Maria Martins
Universidade Federal de São Paulo

QUADRO CLÍNICO

ERROS INATOS METABOLISMO



DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS

DEFICIÊNCIA DE ENZIMAS/TRANSPORTE

SUBSTRATO

ACÚMULO OU FALTA





Doenças Metabólicas Hereditárias

- **Grupo I - Catabolismo ou Síntese Macromoléculas**
 - Doenças de Depósito Lisossômico**
 - Doenças dos Peroxissomos
 - Outras
- **Grupo II - Metabolismo Intermediário**
 - Aminoacidopatias
 - Acidúrias Orgânicas
 - Defeitos do Ciclo da Uréia
 - Intolerância aos açúcares
- **Grupo III - Déficit de Energia**
 - Doenças Mitocondriais
 - Hiperlactemias Congênitas
 - Defeitos da beta-oxidação de Ácidos Graxos
 - Doenças de depósito do Glicogênio

- Grupo I - Catabolismo ou Síntese Macromoléculas

Doenças de Depósito Lisossômico

Esfingolipidoses

Doença de Gaucher

Doença de Fabry

Doença de Niemann-Pick

Doença de Farber

Gangliosidoses: GM 1; GM 2

Leucodistrofia Metacromática

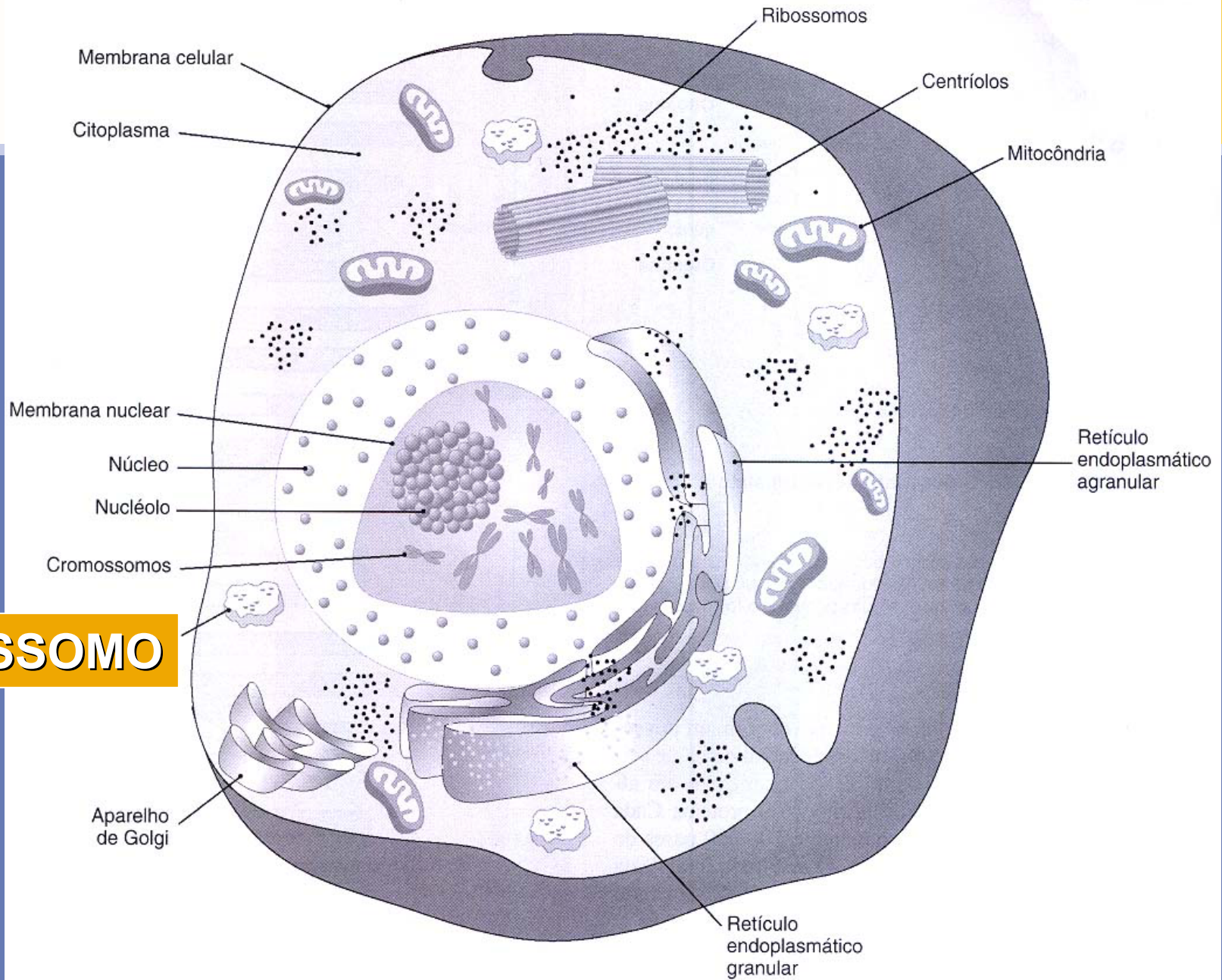
Doença de Krabbe

Mucopolissacaridoses

Doença de Pompe

Oligossacaridoses

LISOSSOMO



- Deficiência enzimática leva ao depósito de macromoléculas não degradadas e o gradual aumento do lisossomo leva a disfunção celular e do órgão
- Qual tecido será afetado e a idade que os sintomas se desenvolvem, depende de quão importante é a via de degradação em um dado tecido e em que estágio do desenvolvimento se encontra



Doenças de Depósito Lisossômico

- Grupo com cerca de 45 doenças

- Incidência*:

individual de 1:50.000 – 1.000.0000

acumulativa de 1:5000

DDL com possibilidade de tratamento

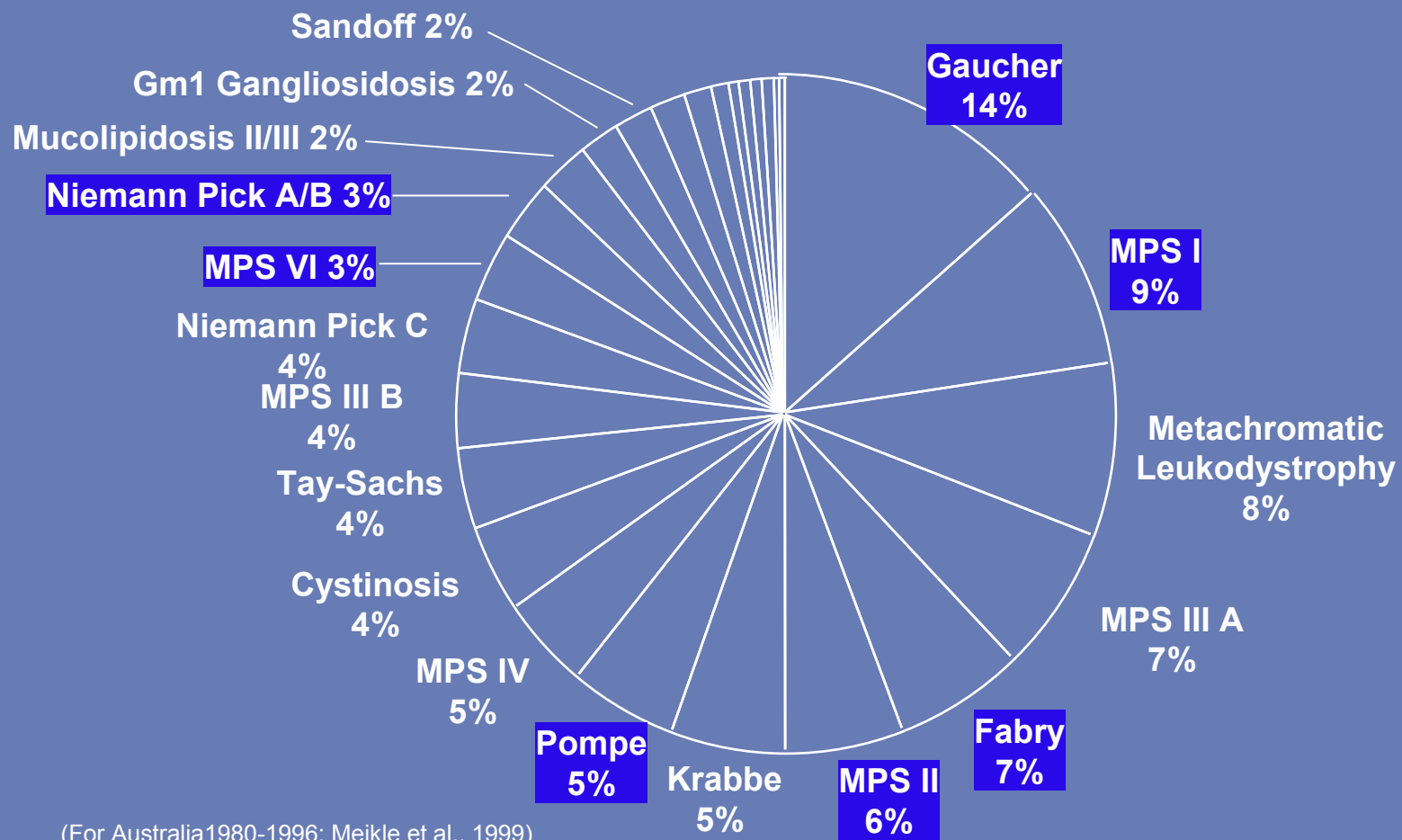
1:10.000

*For Australia 1980-1996; Meikle et al., JAMA, 281(3): 249-254, 1999

Meickle, PJ - Apresentação oral no Prospects in the Treatment of Rare Diseases, Trieste-Itália, 19-22 de maio de 2004



Doenças de Depósito Lisossômico



(For Australia 1980-1996; Meikle et al., 1999)



Histórico – Caminho para a TRE

- 1881 - mancha vermelho cereja em fundo de olho
doença de Tay-Sachs
- 1882 – paciente com esplenomegalia
doença de Gaucher
- 1887 – anormalidades de pele em dois pacientes
doença de Fabry
- doença de Niemann-Pick, Krabbe, GM1 e fucosidose
- 1934 – Aghion - glicocerebrosídeo (Gaucher)
Klenk – esfingomielina (Niemann-Pick)
- 1962 – Svennerholm - gangliosídeo (GM2)
- 1963 – Sweeley & Klionsky – GL-3 (Fabry)



Histórico – Caminho para a TRE

- De Duve et al (1950/1960) – definem o lisossomo como uma organela celular
- Hers et al (1960) – identificam doença de Pompe como a primeira doença de depósito lisossômico, tendo como causa a deficiência da α -glicosidase. Sugerem que outras doenças como as MPS deveriam ter como causa deficiência de enzimas do lisossomo



Histórico – Caminho para a TRE

- 1964 – Christian de Duve – Terapia de Reposição Enzimática como possibilidade terapêutica
- 1966 – Brady – Postulado de que reposição ou suplementação enzimática deveria ser benéfica aos pacientes com esfingolipidoses
Início dos estudos com urina humana, placenta, enzima recombinante

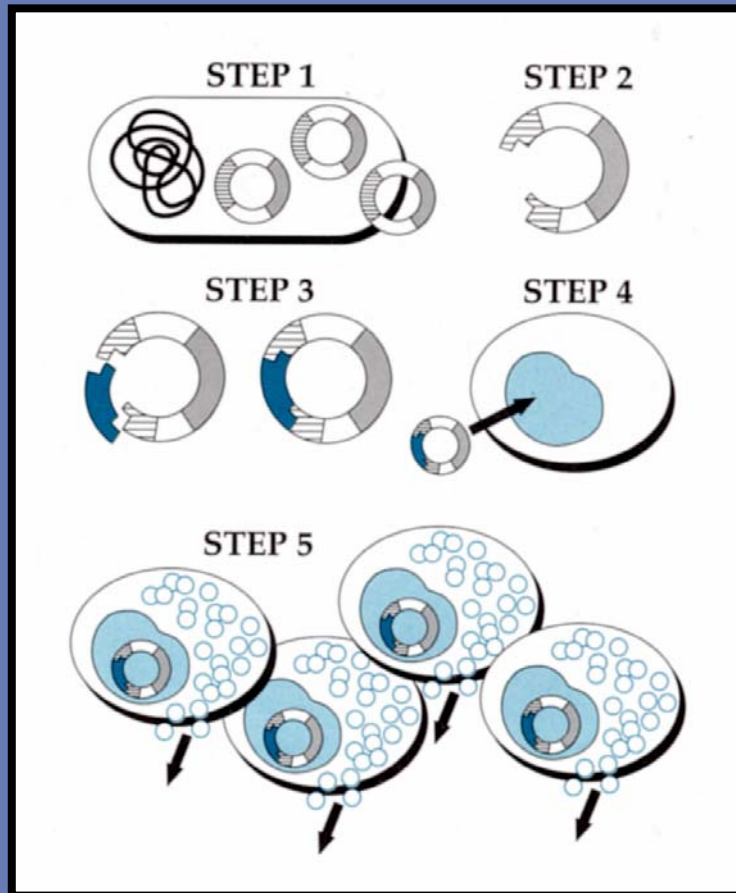


TRE – Doença de Gaucher

Passos para o sucesso

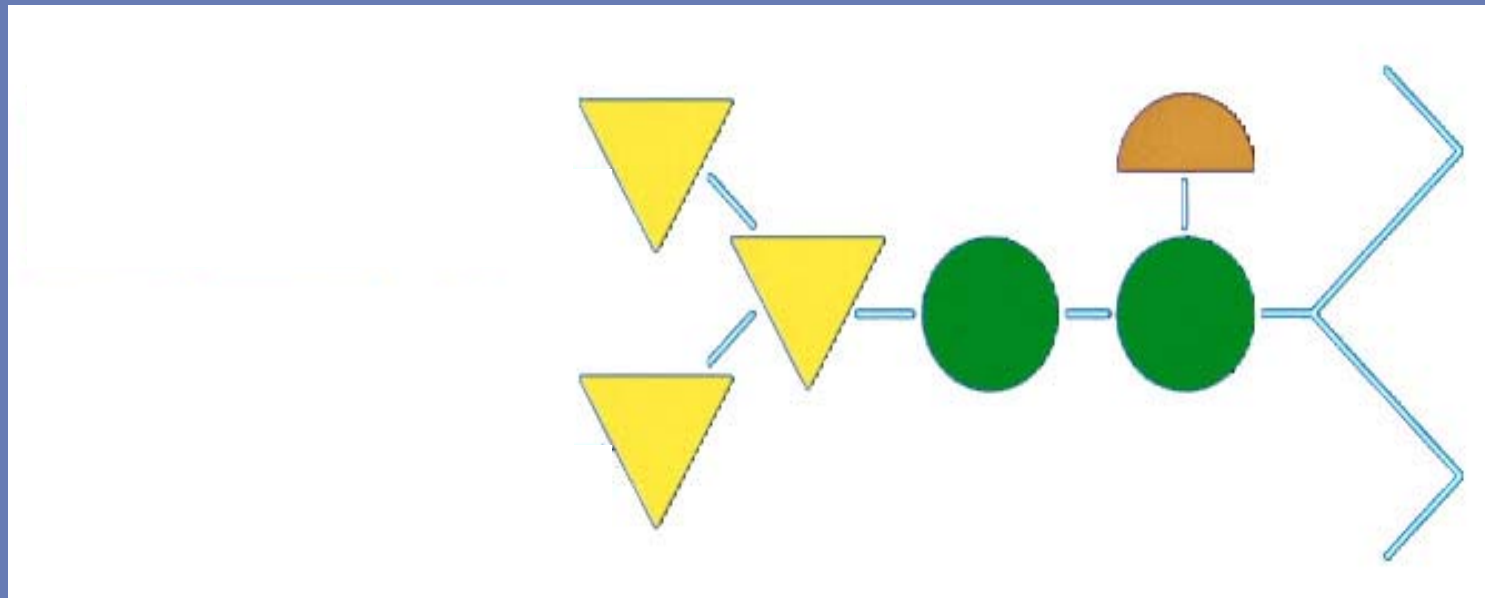
- definição dos receptores da superfície celular como alvos para a enzima
- purificação das enzimas de fontes naturais como placenta
- clonagem e produção de enzimas recombinantes
- engenharia genética e/ou modificação para alcançar o alvo, conseguir estabilização e evitar respostas imunes

Síntese de Proteína por Engenharia Genética



- Isolar plasmídeo
- Cortar com enzima de restrição específica
- Inserir gene no plasmídeo
- Inserir plasmídeo recombinante em uma célula (CHO)
- Secretar proteína no meio de cultura

Carboidratos terminais da Glicocerebrosidase natural



△ =Galactose,

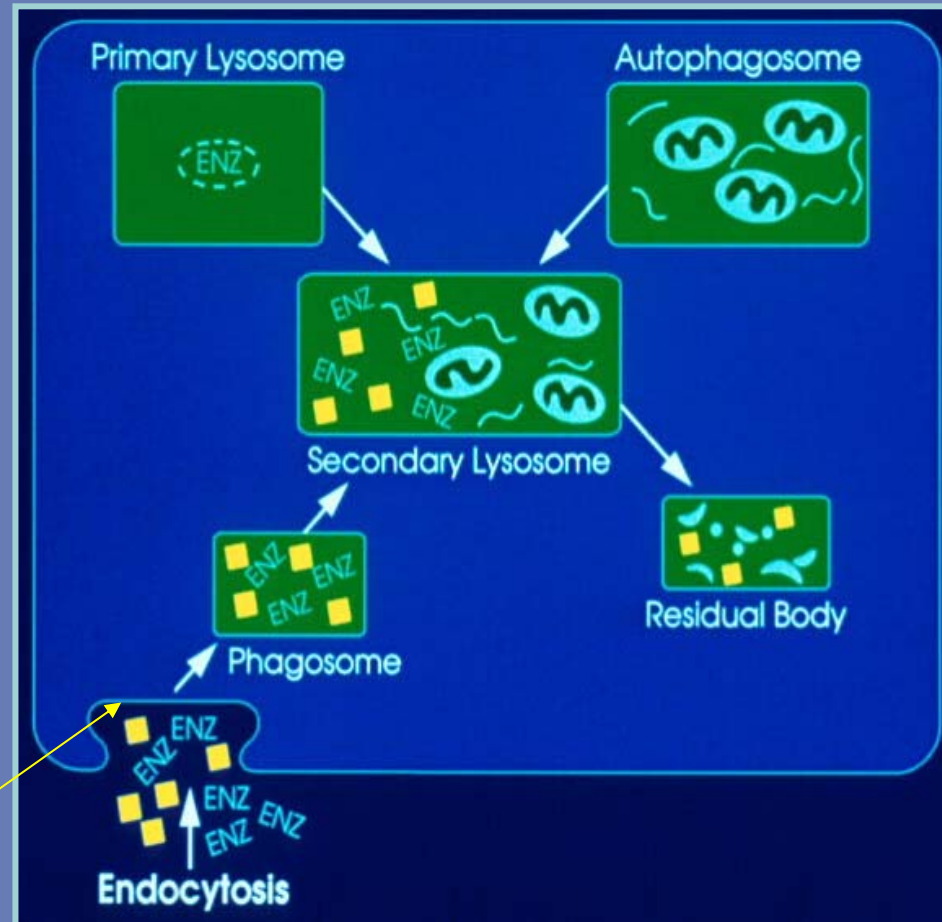
▽ =Mannose,

◐ =Fucose,

● =N-acetyl-glucosamine,

■ =Sialic Acid

Direcionamento da TRE para o lisossomo



Receptores
Manose

DOENÇA DE GAUCHER

- Doença Autossômica Recessiva
- Gene no cromossomo 1q21
- Deficiência da enzima glicocerebrosidase ou beta-glicosidase
- Depósito lisossômico de glicosilceramídeo



Doença de Gaucher e suas Variantes

Classificação

Nome Obsoleto

Não-neuropático (tipo I)

Adulto ou Crônico

Neuropático Agudo (tipo II)

Infantil

Subagudo (tipo III)

Juvenil

- Esplenomegalia
- Anemia
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Hepatomegalia
- Fadiga
- Febre
- Osteonecrose
- Doença Pulmonar
- Outros
- Assintomáticos

HEPATOESPLENOMEGALIA

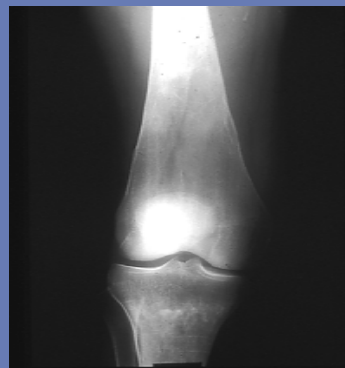


ANEMIA/TROMBOCITOPENIA



Fadiga, palidez;
Hemorragias, hematomas
Déficit imunológico
Desconforto abdominal

- Altamente variável
- Ocupação medular
- Alteração bioquímica local
 - Movimentação celular, liberação citocinas, alterações vasculares
- Alta morbidade:
 - Dor, invalidez, distúrbios do crescimento em crianças

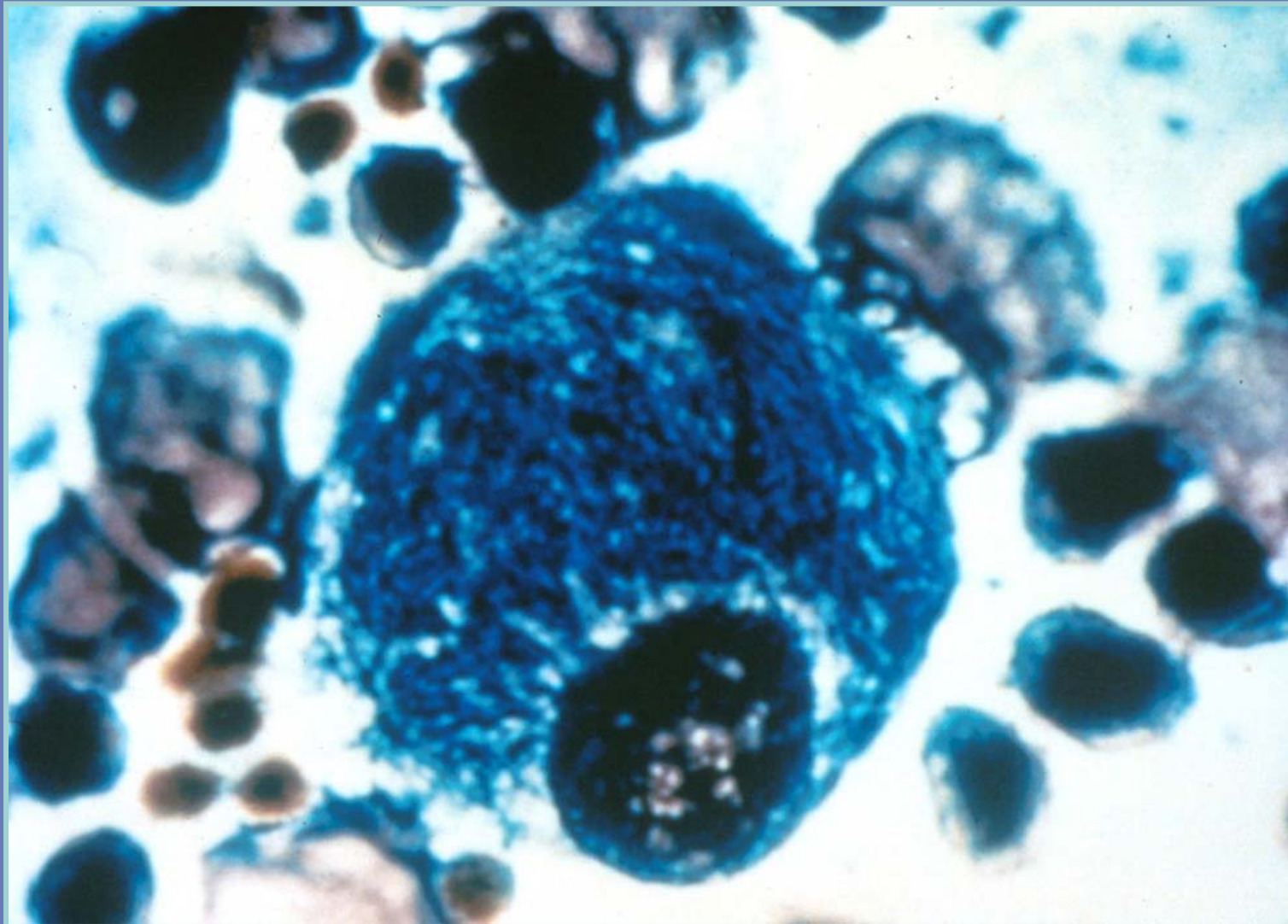


Deformidades
Necrose
Fraturas



- **Suspeita clínica**
- **Dosagem da atividade da beta-glicosidase**
 - **Leucócitos ou fibroblastos**
- **Exames auxiliares:**
 - **Células de Gaucher na medula óssea**
 - **Genotipagem**
 - **Quitotriosidase**

Células de Gaucher Medula Óssea



- **Aconselhamento genético**
- **Triagem familiar**
- **Tratamento de suporte multidisciplinar e das complicações ortopédicas**
- **Tratamento específico – terapia de reposição enzimática (TRE)**
- **Enzima recombinante - imiglucerase**



TRE - Doença de Gaucher

Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro.

Rev Bras hematol hemoter 25(2):89-95, 2003

Ana M Martins

Clarice L Lobo

Elisa A P Sobreira

Eugenia R Valadares

Gilda Porta

José Semionato Filho

Mara A D Pianovski

Marcelo S Kerstenetzky

Maria F P Montoril

Paulo C Aranda

Ricardo F Pires

Ronald M V Mota

Teresa C Bortolheiro

Maria T M Paula



TRE - Doença de Gaucher

Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro.

Rev Bras hematol hemoter 25(2):89-95, 2003

< 18 anos 30 U/Kg/dose a cada 2 semanas

> 18 anos 30 U/kg/dose a cada 2 semanas

Alto risco 60 U/Kg/dose a cada 2 semanas

Manutenção > 18 anos 20-60 U/Kg/dose a cada 2 semanas

Tipo III 120 U/Kg/dose a cada 2 semanas



TRE - Doença de Gaucher

Protocolo do Ministério da Saúde
Portaria N° 449, de 8 de Julho de 2002
Publicado no D.O.U. de 09/07/2002

<i>< 12 anos</i>	<i>30 U/Kg/dose a cada 2 semanas</i>
<i>>12 anos</i>	<i>15-30 U/kg/dose a cada 2 semanas</i>
<i>Alto risco</i>	<i>60 U/Kg/dose a cada 2 semanas</i>
<i>Manutenção > 12 anos</i>	<i>15 U/Kg/dose a cada 2 semanas</i>
<i>Tipo III</i>	<i>60 U/Kg/dose a cada 2 semanas</i>



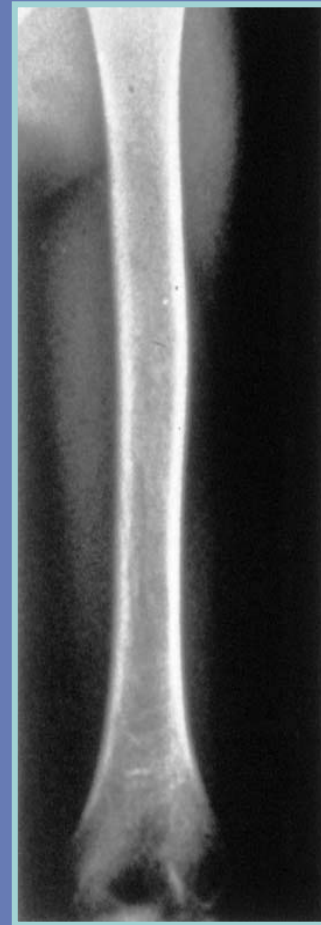
Pré - TRE
8 anos e 8 meses



Pós - TRE
10 anos e 10 meses



Pré



Pós

Comprovadamente eficaz em:

- Regressão de manifestações crônicas:
 - Hiperesplenismo, esplenomegalia, hepatomegalia
 - Anemia, trombocitopenia
 - Lesões ósseas e osteoporose
- Estabilização de manifestações graves:
 - Mielofibrose
 - Cirrose e hipertensão porta
- Regressão/Estabilização de manifestações graves:
 - Doença pulmonar infiltrativa
 - Insuficiência medular secundária
 - Crises ósseas crônicas
 - Doença óssea destrutiva



Terapia de Reposição Enzimática - Limitações

Ineficaz em:

- ◆ Crise óssea aguda
- ◆ Infarto agudo hepático ou esplênico
- ◆ Fraturas patológicas

Pontos a esclarecer:

- ◆ Diagnóstico na Triagem Neonatal
- ◆ Associar com tratamento de suporte?
- ◆ Tratamento das formas neuronopáticas?
- ◆ Marcadores para o acompanhamento



Doença de Fabry



MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I (MPS I)





creim

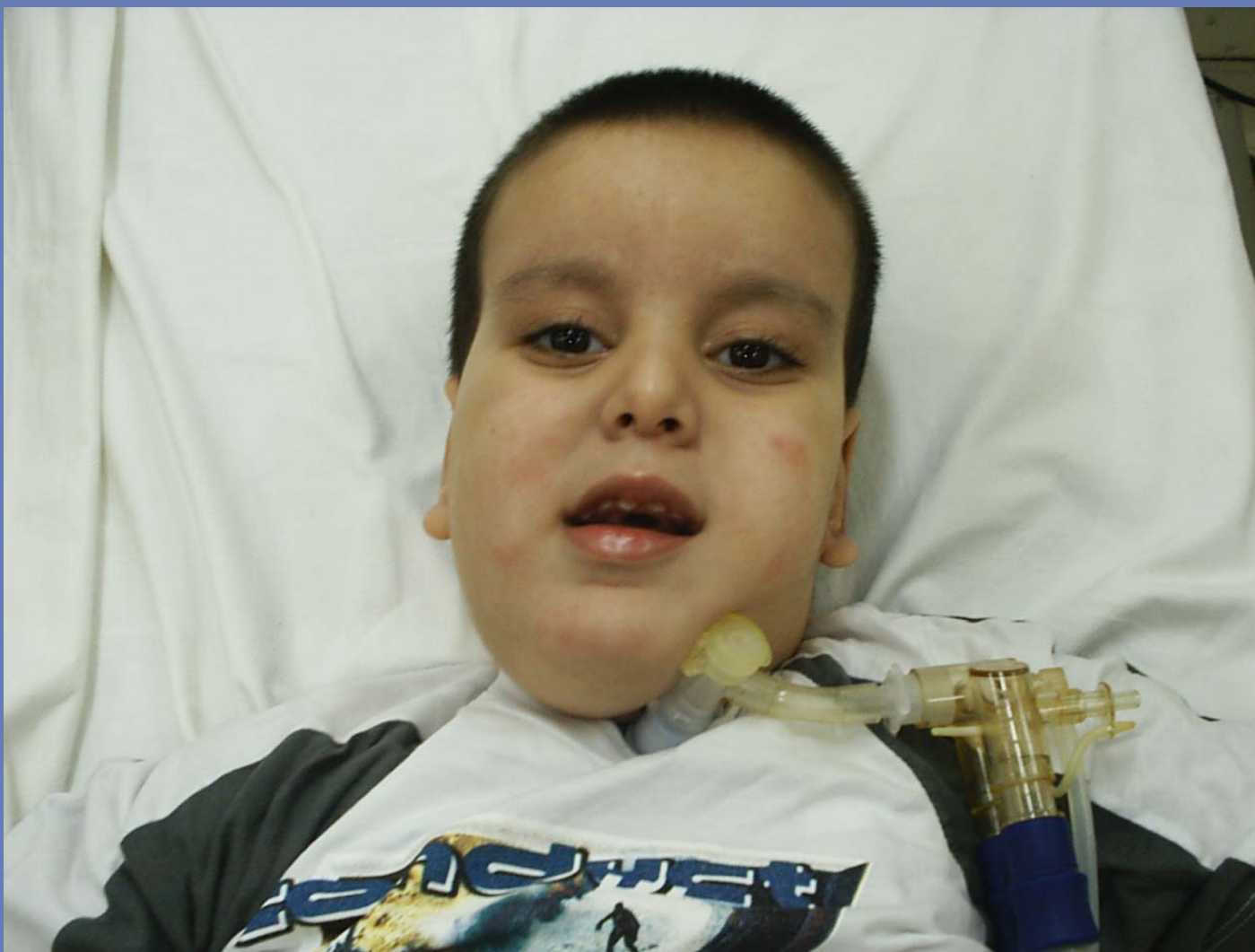


DOENÇA DE POMPE

creim









Tratamento das DDL- Desafios Pesquisa Básica

- as conseqüências patológicas parecem ocorrer fora do lisossomo (homeostase do cálcio, fosfolípidos e outros)
- mecanismos bioquímicos da disfunção neuronal nas DDL
- diminuição da produção de neuroesteróides no Niemann-Pick tipo C
- TRE Niemann-Pick B – mastócito pulmonar não tem receptor de manose, 2 vias de administração da enzima
- TRE intratecal – MPS I

- tratamento específico, efetivo de EIM com sucesso comprovado no mundo todo
- mudança drástica na qualidade de vida dos pacientes
- criação de associações de pacientes: cidadania
- presença de um tratamento de primeiro mundo disponível para toda a população brasileira – Ministério da Saúde

- Genética Brasileira

Investimentos: no diagnóstico das DDL
formação de pessoal
participação em ensaios clínicos
criação de protocolos de
tratamento
em pesquisa

Experiência nova para o geneticista clínico

“A esperança é um
sonho
que caminha.”

Aristóteles



Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo

Prof^a Dr^a Ana Maria Martins

Dr^a Cecília Micheletti

Dr^a Sandra Kyosen

Dr^a Carmen Mendes

Dr^a Maret Rand

Prof Dr Ramiro Azevedo

Prof^a Dr^a Zelita Guedes

Beatriz J Frangipani

Renata B Oliveira

Edna Sakata

Elaine Fraccaro

Erika Menegatti

Prof^a Dr^a Márcia Pedromônico

<http://www.unifesp.br/centros/creim>