

caiu na rede



Informativo
da Rede MPS Brasil

Ano 6/nº 25
Outubro/Dezembro 2020

REDE NOTÍCIAS

Simpósio MPS Sul 2020 vai ser virtual

*Por Carolina Fischinger Moura de Souza

Caros leitores: todos nós, desde fevereiro, estamos acompanhando de perto e de longe todas as informações sobre a Covid-19, após o primeiro paciente ter sido diagnosticado no Brasil.

O surto de uma doença respiratória aguda em escala mundial foi logo reconhecido como uma pandemia. O agente causal é o vírus Sars-cov-2 (também chamado de novo coronavírus) e a doença foi denominada de Covid-19. A OMS (Organização Mundial da Saúde) declarou a epidemia do novo coronavírus como 'emergência internacional de saúde pública' em 30 de janeiro de 2020,

“Evento ocorre no dia 28 de novembro, das 14 às 17 horas, com transmissão pelo YouTube”

sendo caracterizada como 'pandemia' em 11 de março de 2020. Essa situação, além de transformar o cotidiano das pessoas e abalar a economia mundial, trouxe novos desafios para diversos setores, entre eles o da educação, da saúde e da economia (WHO, 2020). A partir da definição de pandemia, tudo foi rapidamente mudando, congressos e eventos sociais cancelados, escolas e comércio fechados, hospitais e atendimentos ambulatoriais limitados a casos extremamente necessários. Entre as medidas de enfrentamento da pandemia, com eficácia já comprovada, está o isolamento social. A medida, cuja chamada de ordem no Brasil é #fiqueemcasa, foi implementada com resultados diversos entre os diferentes estados do Brasil.

Com o tempo, fomos nos adaptando a uma rotina totalmente diferente de aulas online, de shows e congressos virtuais e de rígidas restrições de contato físico (nos adaptamos ao abraço à distância, utilizando o cotovelo ou o calcanhar). Ao mesmo tempo, fomos observando com muito medo e apreensão o aumento vertiginoso de casos de Covid-19 no Brasil, inicialmente no Sudeste, Norte e Nordeste, e chegando mais intensamente ao Sul no mês de maio, com pico em junho, julho e agosto, como se esperava pelas previsões dos cientistas e epidemiologistas. Infelizmente, nesse momento, o Brasil é o terceiro país do mundo com o maior número de casos e o segundo em mortalidade (dados de outubro 2020).



No mundo todo, já passa de 1 milhão de óbitos pela Covid-19.

Lembramos que as pessoas com doenças raras, principalmente as MPS, têm, em geral, quadros crônicos envolvendo manifestações físicas diversas, que as colocam em uma situação de risco, assim como o osídiosos e outros grupos de risco para a Covid-19. Os pacientes com mucopolissacaridoses, seguindo as recomendações médicas, tiveram que adaptar-se às novas rotinas de tratamento, com mudanças na frequências das terapias de reposição



Foto: Arquivo pessoal

enzimática, modificações nos locais onde realizavam as infusões para preservar a sua segurança, alterações no formato das consultas, que foram realizadas por telefone ou por teleatendimento e acima de tudo, extremo cuidado com as regras de distanciamento social e higiene individual, com a lavagem das mãos e o uso do álcool gel.

“A programação irá trazer novidades sobre as MPS em relação a diagnóstico, tratamentos e terapia gênica”

Diante de todo esse cenário e pela segurança de todos, o nosso 11º Simpósio MPS Sul será virtual (dia 28/11/2020, sábado, das 14 às 17 horas, com transmissão pelo YouTube). Vamos reproduzir todas as novidades do último ano para que os pacientes, familiares, profissionais da saúde e pesquisadores fiquem informados de todos os avanços que ocorrem, mesmo durante a pandemia. A programação irá contar com: novidades sobre as MPS (diagnóstico, novos tratamentos, terapia gênica), o momento do paciente com depoimentos e, para finalizar, o impacto da Covid-19 na visão do paciente, do médico e do pesquisador.

O importante é que seguiremos avante, sempre buscando a melhora da qualidade de vida e do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de cuidados das pessoas com MPS.

Acesse o evento em youtube.com/c/InstitutoGeneticaParaTodos

*Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Mucopolissacaridose IIB: uma nova MPS?

*Por Guilherme Baldo

As Mucopolissacaridoses (MPS) são causadas por alterações (mutações) em partes do DNA que carregam a informação necessária para a produção de certas enzimas. Estas enzimas deveriam funcionar quebrando alguns açúcares do corpo, os glicosaminoglicanos (GAGs). Cada vez que o defeito genético de uma nova enzima é encontrado, pode-se ter a descoberta de uma nova MPS.

Num estudo recente (Trabszo e colaboradores, 2020), pesquisadores alemães descobriram que, ao inativar (destruir) uma enzima chamada Arilsulfatase K em camundongos, estes desenvolviam acúmulo de GAG, além de anormalidades leves, como alterações cerebrais em tempos mais tardios, e propuseram que esta poderia ser uma nova MPS, chamada de MPS IIB.

Isso significa que temos uma nova MPS? Ainda não. Este grupo apenas

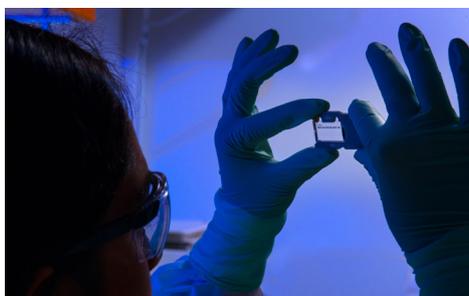


Foto: CDC

descreve que, em camundongos, isso acontece. Ainda não existem relatos de pacientes com deficiência nesta enzima e, portanto, com MPS IIB.

Mas então, por que não há pacientes ainda? Existem diversas possíveis respostas para esta pergunta. Por exemplo:

1) Pode ser que os seres humanos possuam outra enzima que tenha função parecida e que mutações neste gene da Arilsulfatase K não nos causem doença,

ou 2) Pode ser que as complicações para os seres humanos sejam tão leves, que ninguém ainda tenha sido diagnosticado, ou 3) Que alterações na Arilsulfatase K em humanos causem uma doença tão grave que os pacientes afetados não cheguem a nascer.

Somente o tempo e as pesquisas na área irão nos dar estas respostas. Por enquanto, ficamos com a pergunta: "existem mais MPS além das que conhecemos?" ainda a ser respondida. ✨

*Farmacêutico, doutor em Bioquímica e professor adjunto do Departamento de Fisiologia UFRGS

Referência:

TrabszoC, Ramms B, Chopra P, Lüllmann-Rauch R, Stroobants S, Sproß J, Jeschke A, Schinke T, Boons GJ, Esko JD, Lübke T, Dierks T. Arylsulfatase K inactivation causes mucopolysaccharidosis due to deficient glucuronatedesulfation of heparan and chondroitin sulfate. *Biochem J.* 2020 Sep 18;477(17):3433-3451



Foto: Arquivo pessoal

REDE NOTÍCIAS

Fique por dentro do andamento da obra da Casa dos Raros

*Por Fernando Machado da Costa

A obra da Casa dos Raros (CDR) – Centro de Atenção Integral e Treinamento em Doenças Raras, destaque nos principais telejornais das redes Bandeirantes RS e RBS TV, tem avançado dia a dia. Faça chuva ou faça sol, os colaboradores da Adbuch Construtora e Incorporadora seguem seu trabalho de materializar o sonho de construção da CDR.

A partir dessa edição do informativo **Caiu na Rede**, traremos atualizações sobre o status da obra e as principais informações do projeto. Uma construção de aproximadamente 1.600 m² não passa incólume pela oscilação do mercado (falta de matéria-prima como aço e concreto), clima (intempéries) e imprevistos (como fundação do prédio vizinho invadir o canteiro). Esses fatores causaram um pequeno atraso no cronograma da obra, mas nada que cause preocupação, ou que não possa ser revertido nos próximos meses, e no cronograma da etapa

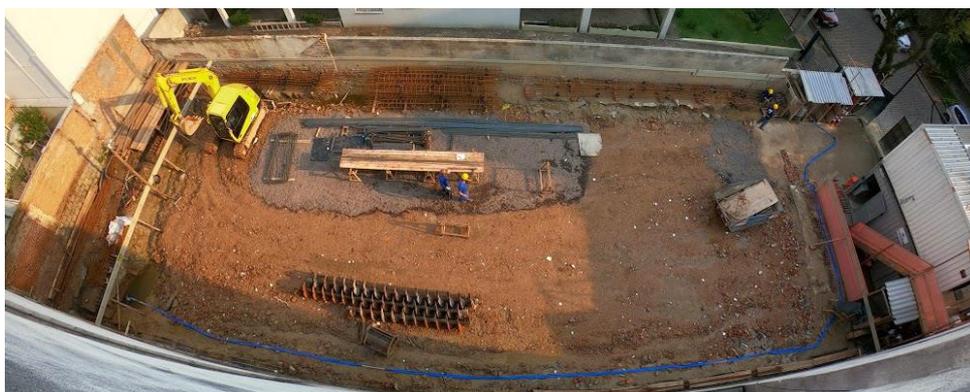


Foto: Casa dos Raros

Obra, localizada em Porto Alegre, possui em torno de 1500 m²

dois. Atualmente a obra atingiu 27% do cronograma da primeira etapa.

Não é só na obra que as notícias são positivas nos últimos meses. O site da Casa dos Raros foi lançado recentemente. A construção foi destaque na imprensa local, fazendo com que potenciais apoiadores entrassem em contato.

Os vídeos e os links das reportagens

podem ser vistos no site da CDR (<https://casadosraros.org.br>). Acesse a página e acompanhe, ao vivo, o andamento da obra e tenha as principais informações sobre o projeto, além de a possibilidade de fazer sua doação online e nos ajudar a construir a Casa dos Raros. ✨

*Vice-presidente da Casa dos Raros

Pesquisadora explica método de detecção de doença rara dos neurotransmissores

*Francyne Kubaski

A deficiência da descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos, também conhecida como AADC, é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene DDC[1].

Como a enzima AADC é importante na formação de neurotransmissores, tais como, serotonina, dopamina, epinefrina e norepinefrina, sua deficiência ocasiona problemas que afetam o desenvolvimento neurológico e o movimento[2].

As principais manifestações clínicas são: hipotonia, crises oculogíricas, ptose, distonia, hipocinesia, desenvolvimento prejudicado e disfunção autonômica. A manifestação da AADC é ampla e variável, ocorrendo casos mais graves e outros mais atenuados[1-3].

O diagnóstico da AADC consistia apenas em análises de metabólitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) tais como: ácido homovalínico (HVA), ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), 3-orto metildopa (3-OMD), L-dopa, e 5 hidroxitriptofano (5-HTP). Níveis reduzidos de 5-HIAA e HVA, níveis elevados de 3-OMD, L-dopa e 5-HTP indicam AADC[1,4]. Para a análise de LCR é necessária uma coleta invasiva, e o material tem que ser enviado congelado para laboratórios do exterior.

Em 2014, Dr. Chen e colaboradores desenvolveram em Taiwan um método para a quantificação de 3-orto-metildopa (3-OMD) em sangue impregnado em papel filtro (SIPF), e demonstraram que esta molécula está elevada nesse material em pacientes com AADC de todas as faixas etárias, incluindo os recém-nascidos. Dessa forma, poderia ser utilizada até para triagem neonatal de AADC, o que de fato já vem ocorrendo em Taiwan [5,6].

Em 2020, validamos a técnica de quantificação de 3-OMD em amostras de sangue em papel filtro através da cromatografia líquida com espectrometria de massas em tandem (LC/MS/MS), pela primeira vez no Brasil com o apoio da PTC Therapeutics.

Até o momento, testamos amostras de 7 pacientes brasileiros previamente diagnosticados com AADC e a média dos níveis de 3-OMD foi muito superior a encontrada em controles normais (pacientes: 3308 ng/mL [intervalo de 1367 a 12302 ng/mL]; controles normais: 36 ng/mL [intervalo de 20 a 331 ng/mL]). Desta forma, pudemos identificar com clareza todos os pacientes com AADC. É importante ressaltar que os níveis de 3-OMD também podem estar elevados na deficiência de piridoxamina 5-primo-fosfato oxidase (PNPO), de modo que em caso de níveis elevados de

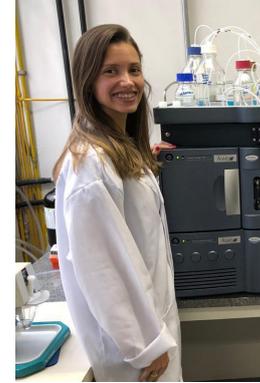


Foto: arquivo pessoal

3-OMD, o diagnóstico de AADC deve ser confirmado através do sequenciamento do gene DDC ou da quantificação da enzima AADC no plasma.

Ainda não sabemos qual a real incidência da AADC no Brasil, mas com certeza há casos ainda não diagnosticados. Um tratamento inovador para AADC, através de terapia gênica, está em desenvolvimento, e será crucial que os pacientes sejam identificados em fases precoces da doença, ou mesmo através do teste do pezinho, para que possam ser beneficiados pelo mesmo.

A quantificação de 3-OMD em SIPF, permitindo a detecção simples e rápida de AADC, abre uma nova era para pacientes do Brasil e da América Latina. ✨

*Biomédica, Mestre em Ciências Médicas, Doutora em Genética e Biologia Molecular, Pós-Doutoranda (CAPES) do PPGBM/UFRGS e do SGM-HCPA

Referências

- Wassenberg, T.; Molero-Luis, M.; Jeltsch, K.; Hoffmann, G.F.; Assmann, B.; Blau, N.; Garcia-Cazorla, A.; Artuch, R.; Pons, R.; Pearson, T.S.; et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017, 12, 12, doi:10.1186/s13023-016-0522-z.
- Brun, L.; Ngu, L.H.; Keng, W.T.; Ch'ng, G.S.; Choy, Y.S.; Hwu, W.L.; Lee, W.T.; Willemssen, M.A.P.; Verbeek, M.M.; Wassenberg, T.; et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010, 75, 64-71, doi:10.1212/WNL.0b013e3181e620ae.
- Arnoux, J.-B.; Damaj, L.; Napuri, S.; Serre, V.; Hubert, L.; Cadoudal, M.; Simard, G.; Ceballos, I.; Christa, L.; de Lonlay, P. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency is a cause of long-fasting hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 4279-84, doi:10.1210/jc.2013-2740.
- Leuzzi, V.; Mastrangelo, M.; Polizzi, A.; Artioli, C.; van Kuilenburg, A.B.P.; Carducci, C.; Ruggieri, M.; Barone, R.; Tavazzi, B.; Abeling, N.G.G.M.; et al. Report of two never treated adult sisters with aromatic L-amino Acid decarboxylase deficiency: a portrait of the natural history of the disease or an expanding phenotype? *JIMD Rep* 2015, 15, 39-45, doi:10.1007/8904_2014_295.
- Chen, P.-W.; Lee, N.-C.; Chien, Y.-H.; Wu, J.-Y.; Wang, P.-C.; Hwu, W.-L. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyl-dopa concentrations in dried blood spots. *Clin. Chim. Acta* 2014, 431, 19-22, doi:10.1016/j.cca.2014.01.034.
- Chien, Y.-H.; Chen, P.-W.; Lee, N.-C.; Hsieh, W.-S.; Chiu, P.-C.; Hwu, W.-L.; Tsai, F.-J.; Lin, S.-P.; Chu, S.-Y.; Jong, Y.-J.; et al. 3-O-methyl-dopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2016, 118, 259-63, doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.011.



Cartão de sangue impregnado em papel filtro (SIPF) que agora pode ser utilizado para a quantificação de 3-OMD para o diagnóstico da AADC.

Ensaio clínico de **terapia gênica** para **gangliosidose GM1** deve ser iniciado no RS

*Por Fabiano Poswar

A gangliosidose GM1 é uma condição rara, se estima que afete cerca de uma a cada 100.000 pessoas em todo o mundo, embora no sul do Brasil seja aparentemente bem mais frequente. Causada pela atividade deficiente da enzima beta-galactosidase, ela se manifesta de diferentes maneiras, desde um quadro percebido no primeiro ano de

cuidados de suporte e no aconselhamento genético, ainda não há medidas que comprovadamente alterem a história natural dessa condição, que, na forma infantil, impede que a criança complete mais do que alguns poucos anos de vida. Apesar disso, terapias inovadoras poderão mudar radicalmente o destino das crianças que nascem com gangliosidose GM1, sendo a

Assim, o vetor viral é capaz de levar o gene saudável para dentro das células, mas não tem a capacidade de criar novas cópias de si mesmo, nem de infectar outras pessoas.

FIM DA DEGENERAÇÃO

Embora não seja adequado considerar como uma "cura", a terapia gênica tem o potencial de, em uma única administração, interromper ou diminuir a progressão do processo de degeneração neuronal que ocorre na gangliosidose GM1. Recentemente, pudemos ver a aprovação de duas terapias gênicas com AAV no Brasil, sendo uma delas também para uma condição neurológica, a atrofia muscular espinhal. Isso nos mostra como a inovação científica há muito discutida nos laboratórios tem se traduzido de fato em novos tratamentos.

Apesar de termos bons motivos para sermos otimistas, a avaliação da terapia gênica precisa ser feita com bastante rigor técnico, de modo a identificar corretamente os possíveis benefícios e reduzir os riscos aos participantes. Nesse contexto, contando com a experiência do grupo de pesquisa clínica em genética médica e o esforço conjunto de muitas pessoas, um ensaio clínico para avaliar esse novo tratamento deverá ter início em breve, contando com a participação de pacientes brasileiros. Tal ensaio deve ser realizado por equipe de profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Estamos bastante motivados em contribuir para que novas possibilidades de tratamento sejam disponibilizadas mais rapidamente a esses pacientes. ✨

*Médico geneticista (com ênfase em Erros Inatos do Metabolismo) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

"Em uma única administração, se poderá interromper ou diminuir a progressão do processo de degeneração neuronal"

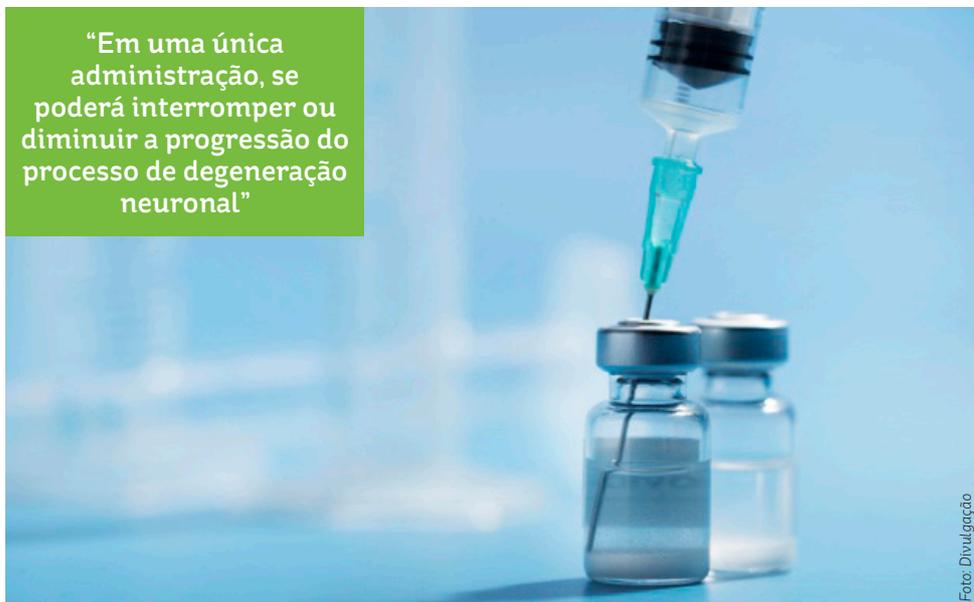


Foto: Divulgação

vida, com atraso de desenvolvimento e alterações esqueléticas e viscerais, até uma doença degenerativa de início na vida adulta, que às vezes se confunde com a doença de Parkinson. A forma infantil, conhecida como tipo I, é a mais comum das apresentações da gangliosidose GM1 é a mais comum no Brasil, com prevalência ao nascimento estimada em 1 em 17.000.

A gangliosidose GM1 é uma das muitas condições genéticas em que um tratamento específico não está atualmente disponível. Assim, embora o diagnóstico possa auxiliar no planejamento dos

terapia gênica uma das mais promissoras.

A ideia central da terapia gênica é fornecer o gene responsável pela produção da beta-galactosidase de modo que consiga atingir as células do cérebro e restaurar a capacidade de degradar o gangliosídeo GM1. Para essa finalidade, a estratégia dos pesquisadores tem sido utilizar a estrutura do vírus adeno-associado (AAV) para que consiga transportar o gene ao seu destino de forma muito eficiente. Para garantir a segurança, todo o material genético contido no vírus que seria responsável por causar uma doença infecciosa é removido.

caiu
na rede

Caiu na Rede é um informativo trimestral da Rede MPS Brasil. Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Edição 25 | Outubro-Dezembro 2020

expediente

Coordenação geral:
Roberto Giugliani

Supervisão:
Guilherme Baldo

Consultor administrativo:
Célio Luiz Rafaelli

Planejamento gráfico e diagramação:
CD D'VAZ ilustra e design

Jornalista responsável:
Sabrina Auler - MTb 13.799

Colaboraram nesta edição:
Carolina Fischinger Moura de Souza, Fabiano Poswar, Fernando Machado da Costa, Francyne Kubaski e Guilherme Baldo.

Contate a equipe do Caiu na Rede para comentar as reportagens, sugerir assuntos e fazer críticas ou elogios!
Fone: 0800 510 2030
WhatsApp: +55 51 8038 6819
E-mail: mps@ufrgs.br
Facebook: @redempbrasiloficial