

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS INFANTIS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA

CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS /DF



O QUE SÃO DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS ?

- O termo doenças neurodegenerativas é genérico, mas abrange, de acordo com a *Health and Food Safety*, mais de 600 condições que afetam do cérebro humano
- Doenças neurodegenerativas podem ser de etiologia genética ou não genética
- Apresentam múltiplas causas : **GENÉTICAS: METABÓLICAS**
- **IMUNES**
- **VIRAIS /AMBIENTAIS**
- **AINDA NÃO DETERMINADAS**
-

CLASSIFICAÇÃO

- DIDATICAMENTE PODEM SER CLASSIFICADAS COMO:

Poliencefalopatias

Leucoencefalopatias

Coriensefalopatias

Espinocerebelopatias

Encefalopatias difusas

- Exemplos: PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE
- LIPOFUCCINOSE CEROIDE
- ESCLEROSE TUBEROSA COM DEGENERAÇÃO
- SINDROME DE WEST COM ENCEFALOPATIA DEGENERATIVA
- ASSOCIADA A ESPASMOS INFANTIS]
- ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
- PARAPLEGIA ESPASTICA HEREDITÁRIA

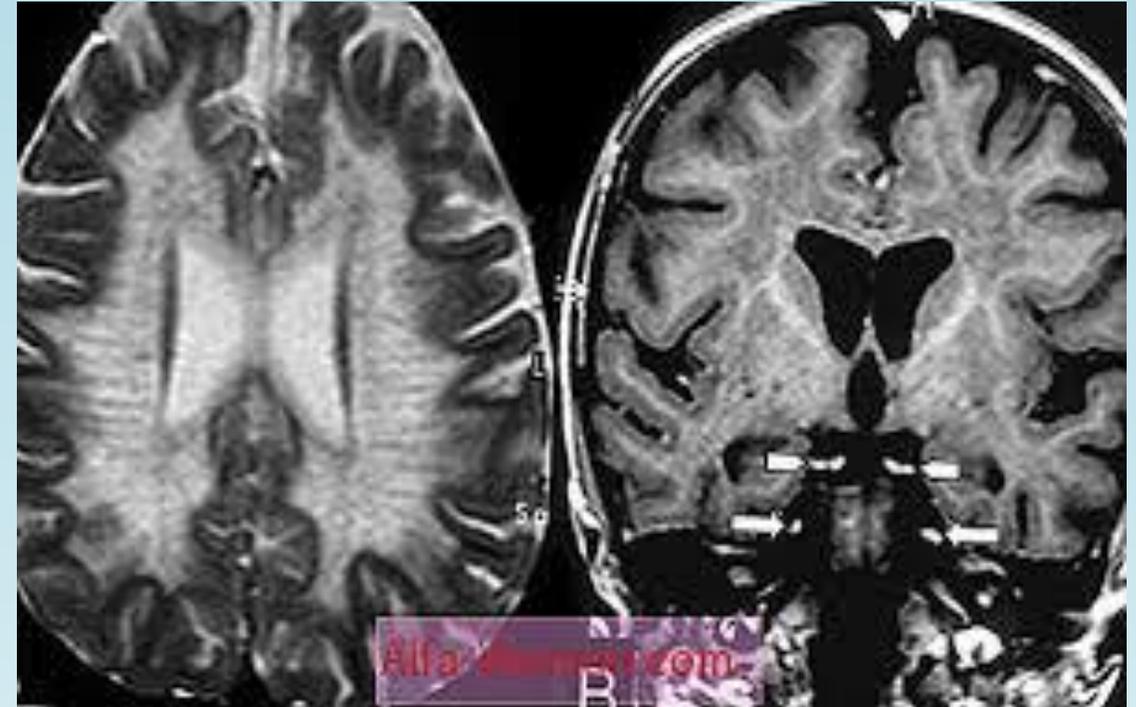
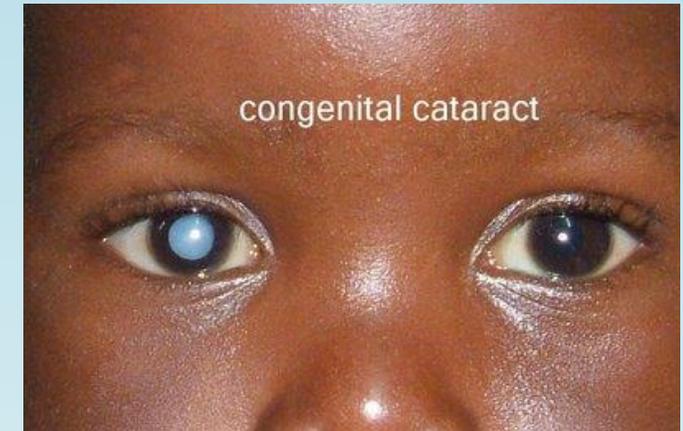


IMAGEM DE LEUCODISTROFIA

DOENÇA DE ALZHEIMER
DOENÇA DE PARKINSON
ESCLEROSE LATERAL AMIOTROFICA

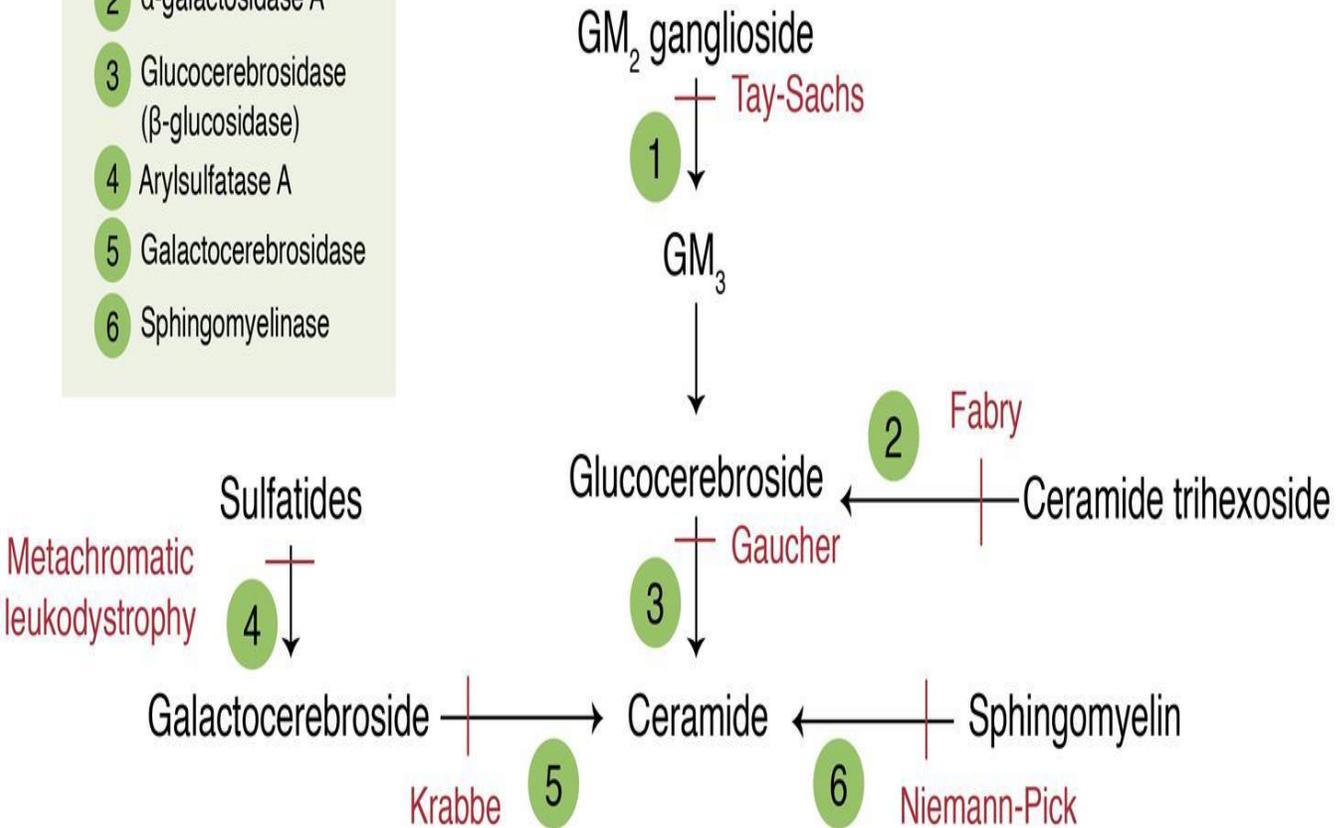
CARACTERÍSTICAS GERAIS

- São caracterizadas pela cronicidade, progressão e perda seletiva e simétrica de neurónios nos respetivos sistemas motor, sensório e ou cognitivo
- Podem ter início em qualquer faixa etária
- Afetam ambos os sexos
- Sempre comprometem o SNC central e/ou periférico
- Alta frequência de manifestações epilépticas
- Podem cursar com manifestações dermatológicas como marcadoras
- Alterações oculares podem sinalizar o diagnóstico
- ALTERAÇÕES DO SNC



Lysosomal Storage Disorders

- 1 Hexosaminidase A
- 2 α -galactosidase A
- 3 Glucocerebrosidase (β -glucosidase)
- 4 Arylsulfatase A
- 5 Galactocerebrosidase
- 6 Sphingomyelinase

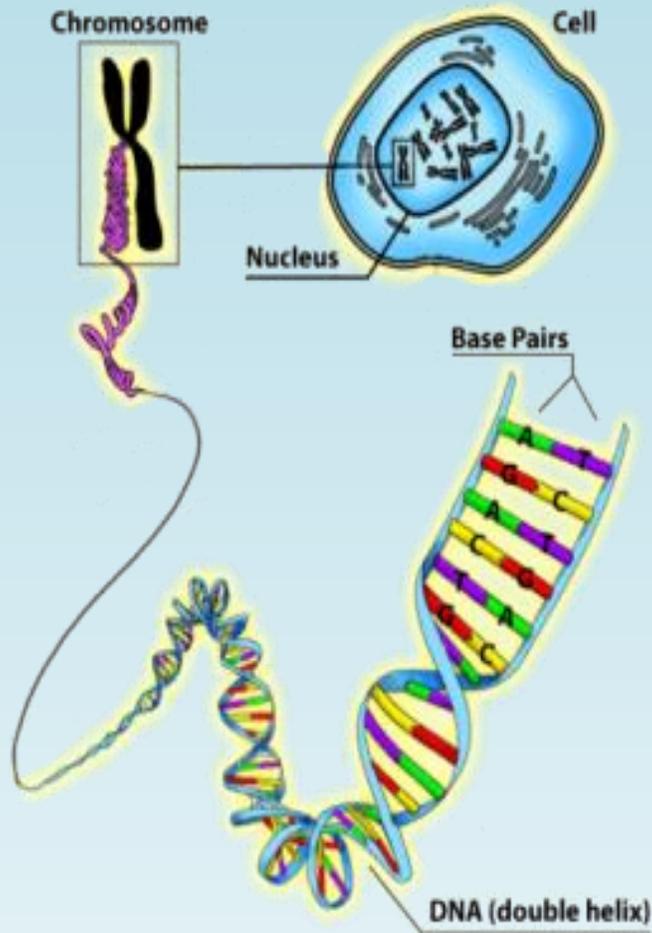


CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS

GRUPO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO AFETANDO O NEURODESENVOLVIMENTO DA CRIANÇA MANIFESTAM SE COMO :

- EPILEPSIA**
- PARALISIA CEREBRAL**
- DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS**
- ESPECTRO AUTISTA**
- EXEMPLO --> NEUROLIPIDOSES

PERSPECTIVAS



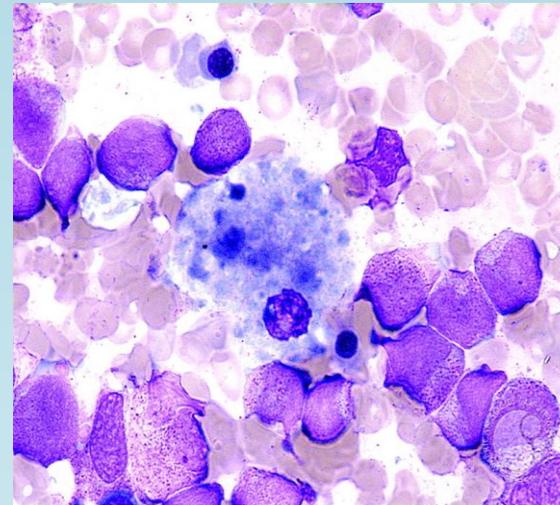
- Condições neurogenéticas afetando o desenvolvimento e evoluindo com regressão neurológica progressiva representam um grupo heterogeneo de doenças raras cujas possibilidades terapeuticas eram simplesmente de suporte de vida
- Avanços genéticos e de neurociência possibilitaram o reconhecimento de novas entidades e diagnosticos moleculares precisos
- Perspectivas emergindo na era genômica apontam para terapias alvo sinalizando um novo panorama

AVANÇOS TERAPEUTICOS

- NOS ULTIMOS 10 ANOS :
- **Antisense oligonucleotídeos** mediando
 - - EXON SKIPPING
 - - SPLICING MODULAÇÃO
- **PODEROSA FERRAMENTA** PARA CORREÇÃO DO MRNA SPLICING NAS DOENÇAS GENÉTICAS
- Em 2016 FDA aprovou :
- **Exondys 51** (ETEPLIRSEN) -> EXON SKIPPING : **DMD**
- **Spinraza** (SPINRAZA) -> EXON INCLUSION : **SMA**
- **Cerliponase** (BRINEURA) -> **TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA**



NIEMANN PICK



Niemann-Pick --> SUBCLASSIFICADO EM 02 CATEGORIAS :

(1) DEFICIENCIA PRIMÁRIA DA ATIVIDADE DAM ESFINGOMIELINASE ACIDA (ASM) (TIPOS A e B)

(2) DEFEITO NO PROCESSAMENTO E TRANSPORTE DE LIPOPROTEINAS INTRACELULAR DE BAIXA DENSIDADE DERIVADAS DO COLESTROL (TIPO C).

FENOTIPOS EXTREMAMENTE VARIÁVEIS -->

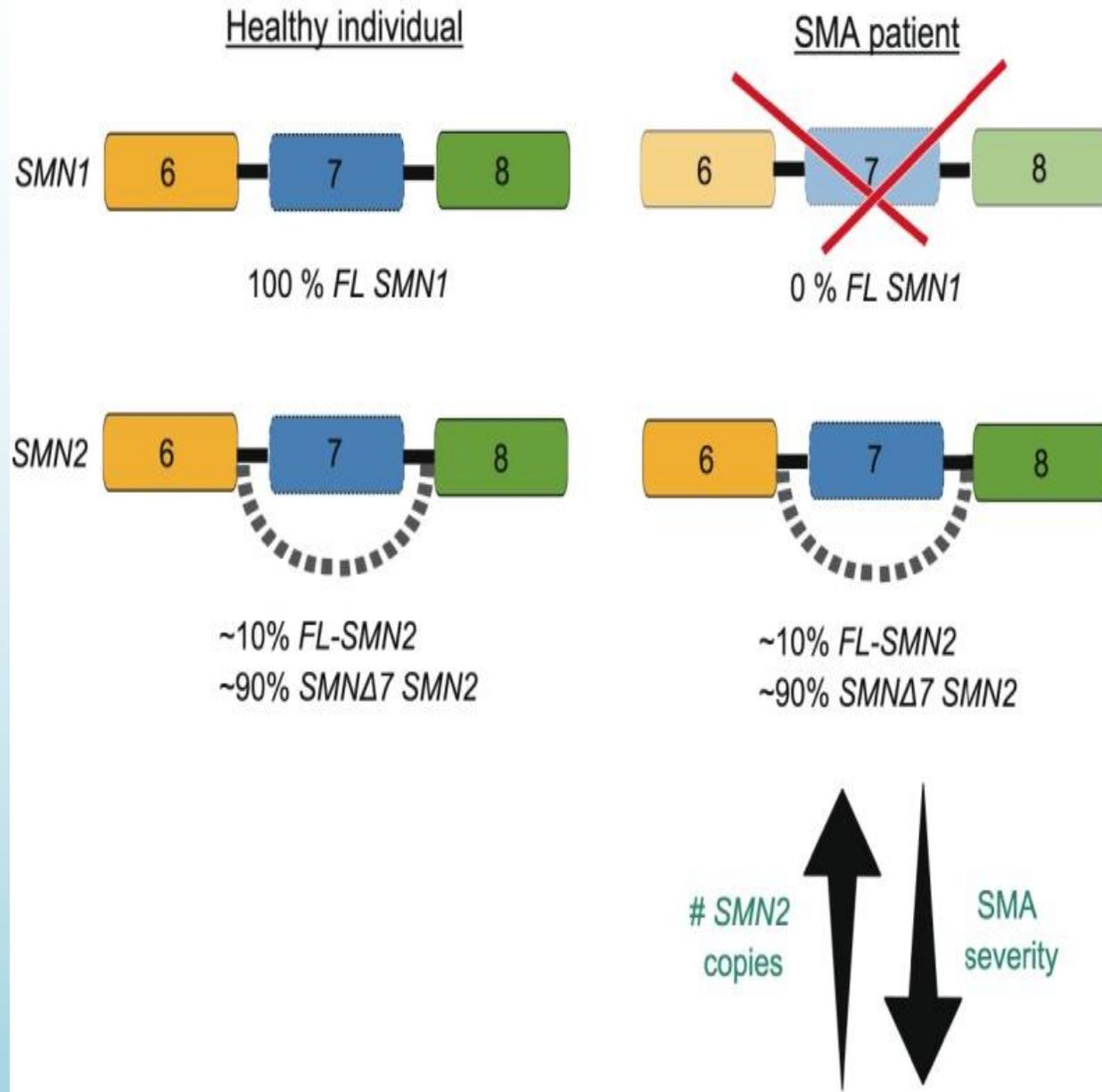
FORMA NEONATAL AGUDA : **envolvimento hepatico e deterioração neurológica,**

FORMA ADULTA: **ataxia progressiva e desordens do movimento**

FORMA NFANTIL TARDIA E JUVENIL: **ataxia + paralisia ocular supranuclear + alteração cognitive->80%**

..INFILTRAÇÃO VISCERAL COMUM A TOAS AS FORMAS + VISCEROMEGALIA

(**Methods Mol Biol.** 2018;1687:143-155)



ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (SMA)

SMA => HETEROGENEA CATEGORIZADA EM 05 TIPOS SEGUNDO IDADE DE INICIO E GRAVIDADE.

(SMA) DOENÇA GENETICA QUE MAIS RESULTA EM ÓBITO NA INFANCIA

1 in 6000 to 1 in 10,000 RN VIVOS ([Crawford and Pardo, 1996](#)).

DOENÇA AUTOSSOMICA RECESSIVA RESULTANTE DA PERDA DE FUNÇÃO DO GENE DE SOBREVIVENCIA DO NEURONIO MOTOR (*SMN1*)
ESTRATÉGIA TERAPEUTICA-> USANDO PEQUENA MOLECULA SINTETICA :
ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDEO (AONs).

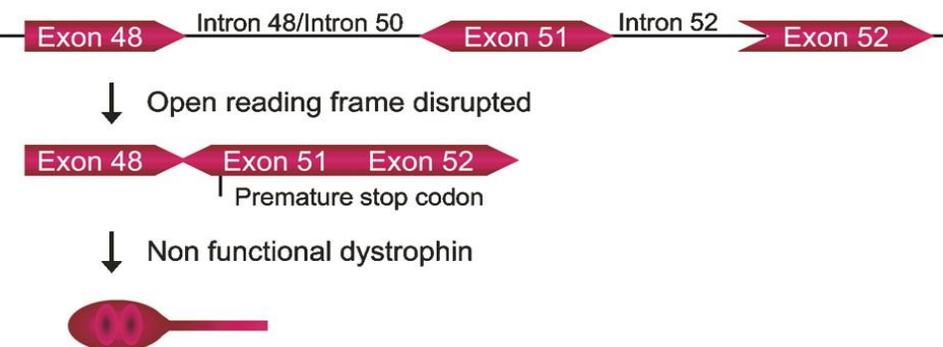
TERAPIA DE **SMN2(ASO)** PARA AUMENTAR A **EXPRESÃO DO GENE SMN2**

[Expert Opin Biol Ther.](#) 2014 Jun;14(6):809-19

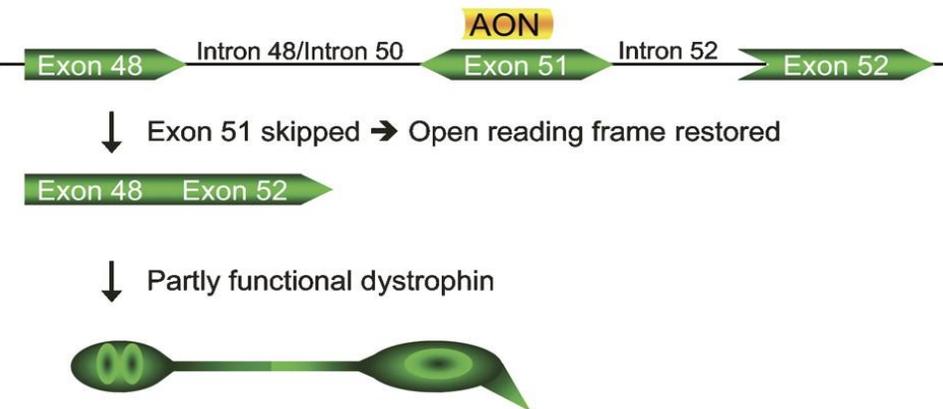
Dystrophin Protein



DMD deletion exon 48-50



Reading frame restoration by exon 51 skipping



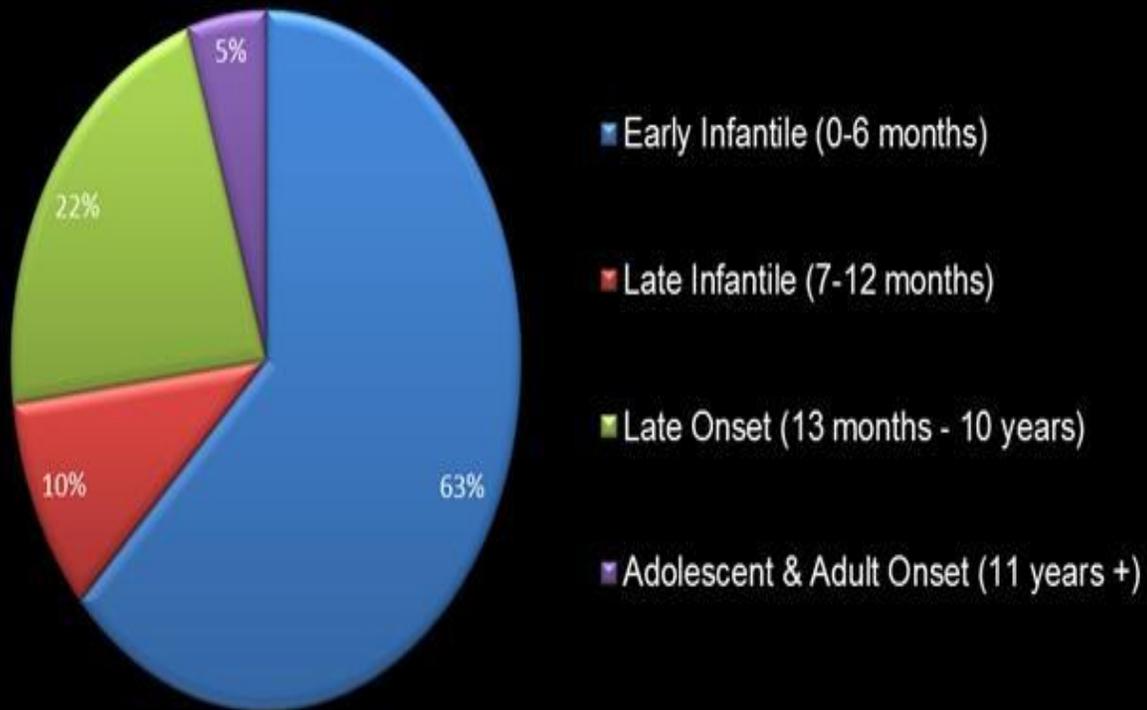
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

- Causada por mutação no gene DMD que deixa de produzir DISTROFINA funcional
- (Hoffman et al. 1987)
- PADRÃO RECESSIVO LIGADO AO X
- AFETA 1/ 3500 to 5000 RN MASCULINOS
- 1/3 DELES APRESENTAM HISTORIA FAMILIAR POSITIVA
- O EXON SKIPPING do DMD mRNA auxilia a restaurar a matriz de leitura alterada usando (AONs) permitindo a produção de DISTROFINA FUNCIONAL ,PARCIALMENTE TRUNCADA FREIANDO A PROGRESSÃO DA DOENÇA

KRABBE DISEASE

Mol Genet Metab. 2017 Jul;121(3):271-278

Krabbe Disease Phenotypes



- DOENÇA DE Krabbe ou LEUCODISTROFIA DE CELULAS GLOBOIDES --→
- DOENÇA LISOSSOMAL DE HERANÇA AUTOSSOMICA RECESSIVA AFETANDO O SNC E PERIFERICO
- *Prevalencia: 1-9 / 100 000*
- → Incidencia--> 1/100,000-1/250,000 RNvivos .
- A TRIAGEM NEONATAL PODE ALTERAR O CURSO DA DOENÇA SE O TRATAMENTO PARA A DOENÇA INFANTIL FOR INICIADA ANTES DE 30 DIAS DE VIDA
- EM 2006, New York iniciou a TRIAGEM NEONATAL para doença de KRABBE na fase pre-sintomática, com imediato encaminhamento para :
- TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO DE CORDÃO UMBILICAL

<http://news.wsiu.org/post/idph-starts-screening-newborns-krabbe-disease#stream/>

LIPOFUCCINOSE CERÓIDE

- As lipofuscinoses ceróides neuronais (NCLs) são um grupo geneticamente heterogêneo caracterizado por retinopatia, convulsões e declínio das capacidades mentais e motoras.
- Deposito de Liopigmentos nos lisossomos neuronais
- Doença de BATTEN → CLN2 AR
- Deficiência de tripeptidil peptidase 1 (TPP1)
- 1/4500-PAISES ESCANDINAVOS
- *TPP1* - tripeptidil-peptidase 1 → 11p15; designada *CLN2*
- *IDADE ESCOLAR* - → *EPILEPSIA* + *ATRASO NA FALA*
- *PERDA DA VISÃO*
- *REGRESSÃO NEUROLÓGICA*
- *DIST. COMPORTAMENTO*
- *DIST DO SONO*
- ***DEGERNERAÇÃO DA RETINA***
- ***ATROFIA CEREBRAL E CEREBELAR***

- Cerliponase alfa (Brineura) - aprovada → FDA





CONCLUSÃO

COM OS GRANDES AVANÇOS NO CAMPO DAS
TERAPIAS

COM OS CENTROS DE REFERENCIA

COM DADOS DE TRIAGEM --→

É IMPERATIVO O ESFORÇO DE TODOS OS
SEGUIMENTOS SOCIAIS PARA QUE :

POLITICAS PUBLICAS EFETIVAS SEJAM
IMPLEMENTADAS PARA:

DIAGNOSTICO PRECOCE

INCORPORAÇÃO DAS NOVAS TERAPIAS

QUE FAVOREÇAM A QUALIDADE DE VIDA

COM DIGNIDADE DE CADA PACIENTE

OBRIGADA !