

**AUDIÊNCIA PÚBLICA
CAMARA DOS DEPUTADOS
04/07/2017**



**INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NA ÁREA DA
GENÉTICA – DESAFIOS ÉTICOS**

Carolina Fischinger Moura de Souza

Sociedade Brasileira de Genética Médica

A História da Lara

- ★ Nascida em 2009, encaminhada para a primeira avaliação genética final de 2014 (com 5 anos).
- ★ Pre natal, parto e nascimento bem planejados e sem intercorrências. Teste do pezinho normal
- ★ HF: filha única de um casal jovem e não consanguíneo
- ★ Desenvolvimento totalmente normal até 4 anos.
- ★ Com 4 anos: primeira crise convulsiva grave e prolongada. Permaneceu 4 dias internada sem causa estabelecida;
- ★ Com 4 anos e 2 meses, segunda crise convulsiva: tentativa de uso de varias medicações. Internada para investigada em um hospital da capital. Diagnóstico de Epilepsia refrataria e de difícil controle. Ficou 1 mês internada.
- ★ Com 4 anos e 7 meses: não conseguia mais falar

Lara chega ao Médico Geneticista



- ★ Aos 5 anos acompanhada por Marina e Rodrigo: História da doença, elaboração do heredograma (árvore genealógica), exames laboratoriais (gerais e especializados), exames de imagem, exame físico e neurológico, etc
- ★ Hipóteses formuladas → investigação conduzida por etapas e de forma racional.



Lara, Rodrigo e Marina retornam ao Geneticista



- ★ Com 4 anos e 10 meses: Lara não caminha mais sem a ajuda dos pais, e não consegue pedir mais água e tem apresentado em torno de 50 crises convulsivas ao dia, mesmo fazendo uso de 4 medicações anticonvulsivantes potentes. Seus pais estão desesperados com a regressão da filha.
- ★ Resultado: Atividade da enzima "palmitoil tioesterase: 5,0 (93- 521). Custo aproximado da investigação genética – R\$ 2000,00. O custo do exame para o diagnóstico conclusivo: R\$ 200,00
- ★ **Diagnóstico estabelecido: Lipofuscinose Ceróide Neuronal – doença rara (1:50,000 NV).**
- ★ Inicia-se a informação sobre a doença, sua evolução, prognóstico e inicia-se o aconselhamento genético do casal

Mas o que Marina e Rodrigo querem mesmo saber?



Se há algum tratamento?

Há algo que pode ser feito?

Se há alguma chance de cura?

Qual é a chance de outros filhos nascerem com a mesma doença?

Quanto tempo de vida a nossa filha tem?

Now Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Search Results

Text Size

22 studies found for: Neuronal ceroid lipofuscinosis
Modify this search | How to Use Search Results



22 estudos clínicos para Lipofuscinose



15 novos medicamentos incluindo a Terapia Genica

List By Top
+ Show Display Options
 Include only open
Rank Status
1 Recruiting

1	Recruiting	Clinical and Neuropsychological Investigations in Batten Disease Condition: Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention:
2	Completed	Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Associated Sleep Abnormalities Conditions: Neuronal Ceroid Lipofuscinosis; Batten's Disease Intervention:
3	Active, not recruiting	Safety Study of a Gene Transfer Vector for Children With Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Conditions: Batten Disease; Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention: Genetic: AAV2C1hCLN2
4	Recruiting	Genotype-Phenotype Correlations in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Conditions: Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention:
5	Completed	Cellcept for Treatment of Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Condition: Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Interventions: Cellcept
6	Withdrawn	Safety and Efficacy Study of Cystagon in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Condition: Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention: Drug: Cystagon
7	Recruiting	Safety Study of a Gene Transfer Vector for Children With Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Conditions: Batten Disease; Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention: Genetic: AAV2C1hCLN2

8	Completed	Study of HuCNS-SC Cells in Patients With Infantile or Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCL) Condition: Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Interventions: Procedure: Surgery to implant human CNS stem cells (HuCNS-SC); Drug: Medication to suppress the immune system
9	Completed	A Phase 1/2 Open-Label Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients With Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN2) Disease Conditions: Jansky-Bielschowsky Disease; Batten Disease; Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2; CLN2 Disease Intervention: Biological: BMN 190
10	Recruiting	AAVRh.10 Administered to Children With Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Conditions: Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis; Batten Disease Intervention: Biological: AAVrh.10CUCLN2
11	Completed	Genotype - Phenotype Correlations of LINCL Conditions: Batten Disease; Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention:
12	Completed Has Results	Cystagon to Treat Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Condition: Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Intervention: Drug: Cystagon
13	Recruiting	Batten CLN6 Gene Therapy Conditions: Batten Disease; CLN6 Intervention: Drug: scAVV9.CB.CLN6

Estamos falando de Doenças Raras?

- ❑ O que é DOENÇA RARA? São aquelas que afetam um número limitado de pessoas da população total, definido como menos de uma em cada 2000. (65/100.000 indivíduos)
- ❑ Acometem de 6-8% da população mundial. 80% são Genéticas , 20% ambientais/imunológicas, infecciosas.
- ❑ No Brasil: 13 milhões de indivíduos afetados – 80 são crianças
- ❑ DOENÇAS GENÉTICAS: ~ 5000

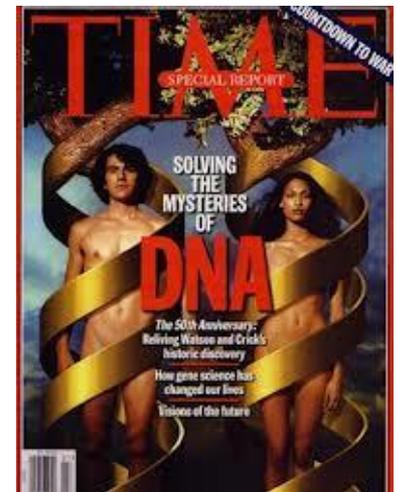
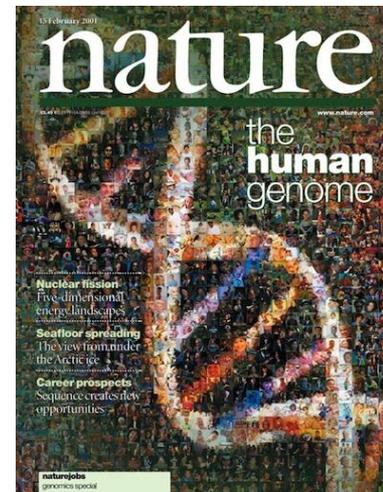
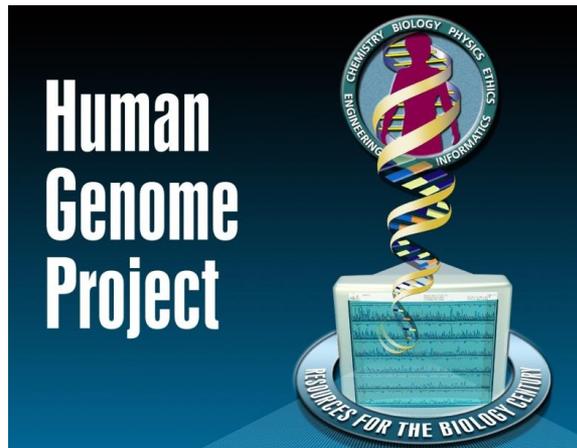
**PARADOXO: AS DOENÇAS RARAS
EM CONJUNTO NÃO SÃO RARAS!**

Como a Genética Médica vem evoluindo?

1960 -1970: Surgimento da especialidade genética clínica:
Papel do geneticista: OBSERVAR – DELINEAR O FENÓTIPO –
ACONSELHAMENTO GENÉTICO - CALCULO RISCO DE RECORRENCIA

Historicamente, o tratamento das doenças genéticas visava apenas o tratamento sintomático, longe da resolução causal.

A partir de 2000 → houve uma Explosão do conhecimento do nosso genoma, impulsionando grandes avanços no diagnóstico e tratamento das doenças genéticas.



A Genética Médica segue evoluindo

2001 → Aumenta o interesse das grandes companhias farmacêuticas em tratar doenças raras e genéticas.

2001 → No Brasil: DECIT* convocou A SBGC comissão para discutir o uso e acesso ao Genoma Humano. * Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DECIT/SCTIE)

2004 → Grupo de Trabalho convocado pelo Ministério da Saúde (SAS / DECIT) para elaborar a Política Nacional em Genética Clínica
....2014...2016

2005 → Grande e rápida evolução da tecnologia do diagnóstico em doenças genéticas: redução do custo, redução do tempo para o diagnóstico, aumento da oferta de tratamentos.

2005-2016 → o diagnóstico bem estabelecido leva a um grande impacto sobre as alternativas terapêuticas



PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014

Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

Até julho de 2017: 7 Serviços credenciados no Brasil

DESPACHO DO DIRETOR ADJUNTO

10 de fevereiro de 2013

O Diretor Adjunto, no uso de suas atribuições, e tendo em vista o disposto nos artigos 21, Inciso XVII, e 220, parágrafo 3º, Inciso I, da Constituição Federal e artigo 74 da Lei 8.069, de 13 de julho de 1990, com base na Portaria SNU nº 08, de 06 de julho de 2006, publicada no DOU de 07 de julho de 2006, aprovado o Manual da Nova Classificação Indicativa e na Portaria nº 1.220 de 11 de julho de 2007, publicada no DOU de 13 de julho de 2007, resolve:

Processo MJ nº 08017.009306/2013-87
Programa: "SUSSEMI - QUERINO"
Requerente: Globo Comunicação e Participações S/A.
Classificação Pretendida: Livro
Conteúdo: Linguagem Imprópria.

Instituir o pedido de solicitação de autocalificação, do programa, classificando-o pelo monitoramento como: "Não recomendado para menores de 10 (dez) anos".

Série: "SEGUINDO EM FRENTE - 1ª TEMPORADA"

Episódios: 01 a 22

Classificação Pretendida: Não recomendada para menores de 10 (dez) anos
Emissora: Rádio e Televisão Record S/A.

CONSIDERANDO que a série "SEGUINDO EM FRENTE - 1ª TEMPORADA" foi apresentada sob a forma de autocalificação por episódio, formando-se 22 processos com seus respectivos números de protocolo: 08017.008554/2013-19, 08017.008555/2013-55, 08017.008556/2013-08, 08017.008557/2013-44, 08017.008558/2013-99, 08017.008559/2013-33, 08017.008560/2013-48, 08017.008561/2013-11, 08017.008562/2013-57, 08017.008563/2013-00, 08017.008564/2013-46, 08017.008565/2013-91, 08017.008566/2013-35, 08017.008567/2013-80, 08017.008568/2013-24, 08017.008569/2013-79, 08017.008570/2013-01, 08017.008571/2013-48, 08017.008572/2013-92, 08017.008573/2013-37, 08017.008574/2013-81 e 08017.008575/2013-26.

CONSIDERANDO que a análise dos episódios constatou haver coerência temática entre eles.

CONSIDERANDO que a classificação indicativa tem como objetivo transmitir aos cidadãos informação completa e de fácil compreensão sobre o conteúdo de diversas publicações.

CONSIDERANDO que, no presente caso, para melhor informar aos cidadãos e em atenção aos princípios da razoabilidade, do interesse público e da eficiência.

Resolve instituir o pedido de autocalificação dos episódios aqui referidos, atribuindo a todos os episódios desta temporada a classificação única de "Não recomendada para menores de 12 (doze) anos" por apresentar conteúdo atual e drogas lícitas.

Série: "VIOLETTA 1ª TEMPORADA"

Episódios: 101 a 141

Classificação Pretendida: Livro
Emissora: Rádio e Televisão Mandamentos Ltda.

CONSIDERANDO que a série "VIOLETTA 1ª TEMPORADA" foi apresentada sob a forma de autocalificação por episódio, formando-se 2 processos com seus respectivos números de protocolo: 08017.009195/2013-17 e 08017.009951/2013-08.

CONSIDERANDO que a análise dos episódios constatou haver coerência temática entre eles.

CONSIDERANDO que a classificação indicativa tem como objetivo transmitir aos cidadãos informação completa e de fácil compreensão sobre o conteúdo de diversas publicações.

CONSIDERANDO que, no presente caso, para melhor informar aos cidadãos e em atenção aos princípios da razoabilidade, do interesse público e da eficiência.

Resolve deferir o pedido de autocalificação dos episódios aqui referidos, atribuindo a todos os episódios desta temporada a classificação única de "Livre para todos os públicos".

DAVI ULISSEI BRASIL SIMÕES PERES

SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR

DEPARTAMENTO DE PROTEÇÃO E DEFESA DO CONSUMIDOR

DESPACHO DO DIRETOR

Em 11 de fevereiro de 2014

Nº 12 - Trago a público a decisão de arquivar o Processo Administrativo de número 08012.008263/2013-18, com fundamento na Nota n. 25 COCITA/DEPC/2014, que se encontra juntada aos respectivos autos.

Submeto o presente arquivamento à Sra. Secretária Nacional do Consumidor, nos termos do art. 52 do Decreto 2181/97.

AMAUURY MARTINS DE OLIVEIRA

Ministério da Pesca e Aquicultura

GABINETE DO MINISTRO

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 2, DE 11 DE FEVEREIRO DE 2014

Suspende, em razão de determinação judicial, os efeitos do art. 1º da Instrução Normativa nº 21, de 30 de dezembro de 2013.

O MINISTRO DE ESTADO DA PISCARIA E AQUICULTURA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 87 da Constituição Federal e o Decreto nº 6.532, de 3 de agosto de 2008, e tendo em vista o disposto na Lei nº 10.903, de 28 de maio de 2009, bem como o disposto na Lei nº 11.959, de 29 de junho de 2009, e na Instrução Normativa nº 6, de 29 de junho de 2012, tendo em vista o que consta do processo nº 00350.005320/2012-28, e em cumprimento à decisão judicial proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 4105.38.2012.4.0132, resolve:

Art. 1º Suspender os efeitos do art. 1º da Instrução Normativa nº 21, de 30 de dezembro de 2013.

Art. 2º Determinar aos órgãos e unidades descentralizadas do Ministério da Pesca e Aquicultura que se abstenham de emitir Licenças de Pescador Profissional Artesanal, em caso de deferimento de pedidos.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

MARCELO CRIVELLA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 3, DE 11 DE FEVEREIRO DE 2014

O MINISTRO DE ESTADO DA PISCARIA E AQUICULTURA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 87 da Constituição Federal e tendo em vista o disposto no art. 27 da Lei nº 10.903, de 28 de maio de 2009, na Lei nº 11.959, de 29 de junho de 2009, e na Instrução Normativa SIA/PPR nº 3, de 12 de maio de 2004, e tendo em vista o que consta no Processo nº 00350.003799/2012-68, resolve:

Art. 1º Tornar obrigatório a toda embarcação pesqueira autorizada no âmbito do Registro Geral da Atividade Pesqueira a possuir a bordo das respectivas Autorização de Pesca e Certificado de Licença de Embarcação.

Parágrafo único. Serem serão considerados válidos as Autorizações de Pesca e os Certificados de Licença de Embarcação concedidas por meio do Sistema Informatizado do Registro Geral da Atividade Pesqueira - SIS-ROIP.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

MARCELO CRIVELLA

SECRETARIA DE MONITORAMENTO E CONTROLE DA PISCARIA E AQUICULTURA

PORTARIA Nº 6, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2014

Suspende as licenças de Pescadores Profissionais inscritos no Registro Geral da Atividade Pesqueira - ROIP, com data de anuário no mês de setembro, que não realizarem o procedimento de atualização e substituição das licenças em conformidade com os prazos estabelecidos.

O SECRETÁRIO DE MONITORAMENTO E CONTROLE DA PISCARIA E AQUICULTURA - SUBSTITUTO, no uso de suas atribuições, tendo em vista a Portaria nº 407, de 3 de dezembro de 2013, do Ministro de Estado Pesca e Aquicultura e de acordo com o disposto na Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, na Instrução Normativa MPA nº 6, de 29 de junho de 2012, na Instrução Normativa MPA nº 13, de 21 de dezembro de 2012, e do que consta no processo nº 00350.00042/2014-34, resolve:

Art. 1º Determinar, com fundamento no §2º do art. 2º da Instrução Normativa MPA nº 13, de 21 de dezembro de 2012, a suspensão de todas as licenças de Pescadores Profissionais inscritos no Registro Geral da Atividade Pesqueira - ROIP, com data de anuário no mês de setembro, que não realizarem o procedimento de atualização e substituição das licenças em conformidade com os prazos estabelecidos.

Art. 2º A relação nominal, com o respectivo motivo de suspensão, será divulgada no sítio eletrônico do Ministério da Pesca e Aquicultura - MPA (www.mpa.gov.br), assim como será afixada nas sedes das Superintendências Federais de Pesca e Aquicultura.

Art. 3º É facultado ao interessado o prazo de 6 (seis) meses contados do primeiro dia útil da publicação no sítio do MPA, para regularização de sua situação cadastral junto à Superintendência Federal de Pesca e Aquicultura no seu Estado de registro.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SÉRGIO MACEDO GOMES DE MATOS

Ministério da Previdência Social

SUPERINTENDÊNCIA NACIONAL DE PREVIDÊNCIA COMPLEMENTAR

PORTARIA Nº 57, DE 11 DE FEVEREIRO DE 2014

O DIRETOR-SUPERINTENDENTE DA SUPERINTENDÊNCIA NACIONAL DE PREVIDÊNCIA COMPLEMENTAR - PREVIC, com fundamento no inciso VI do artigo 2º e no inciso X do artigo 11, ambos do Anexo I do Decreto nº 7073, de 26 de janeiro de 2010, contratado com a delegação de competência concedida pela Diretoria Colegiada da PREVIC, em sua 19ª Sessão Ordinária, realizada em 11 de fevereiro de 2014, resolve:

Art. 1º Promover, por mais 180 (cento e oitenta) dias, a contar de 12 de fevereiro de 2014, o prazo de que trata a Portaria nº 414, de 16 de agosto de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 159, de 19 de agosto de 2013, seção 1, página 43, referente à intervenção na Fundação CHAPARRINHOVIA.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Ministério da Saúde

GABINETE DO MINISTRO

PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014

Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso da atribuição que lhe confere o inciso II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e

Considerando a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências;

Considerando a Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, que dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde;

Considerando o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8.080, de 1990, para dispor sobre a organização do SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências;

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS e sobre o processo administrativo para incorporação, avaliação e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS;

Considerando a Portaria nº 3.559/GM/MS, de 1º de agosto de 2008, que institui a Política Nacional de Referência de Tecnologias no SUS;

Considerando a Portaria nº 810/GM/MS, de 20 de janeiro de 2009, que institui, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica;

Considerando a Portaria nº 4.279/GM/MS, de 30 de dezembro de 2010, que estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011, que institui, no âmbito do SUS, a Rede Legado de Saúde;

Considerando a Portaria nº 1.600/GM/MS, de 7 de julho de 2011, que reformula a Política Nacional de Atenção às Urgências e institui a Rede de Atenção às Urgências no SUS;

Considerando a Portaria nº 2.688/GM/MS, de 21 de outubro de 2011, que aprova a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB), estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica, para a Estratégia Saúde da Família (ESF) e o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS);

Considerando a Portaria nº 3.088/GM/MS, de 30 de dezembro de 2011, que institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012, que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 793/GM/MS, de 24 de abril de 2012, que institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 841/GM/MS, de 2 de maio de 2012, que publica a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 252/GM/MS, de 19 de fevereiro de 2013, que institui a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 963/GM/MS, de 27 de maio de 2013, que reformula a Atenção Domiciliar no âmbito do SUS;

Áreas de atuação na Genética Médica

ONCOGENÉTICA

DISMORFOLOGIA

RETARDO
MENTAL

CÂNCER FAMILIAR

AUTISMO

EPILEPSIA

DISTURBIOS DE
MOVIMENTO

TERATOGENESE

ERROS INATOS DO
METABOLISMO

NEUROGENÉTICA

DOENÇAS
MUSCULARES

DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS

DIAGNÓSTICO PRÉ
NATAL

ACONSELHAMENTO
GENÉTICO

I N T R O D U C T I O N

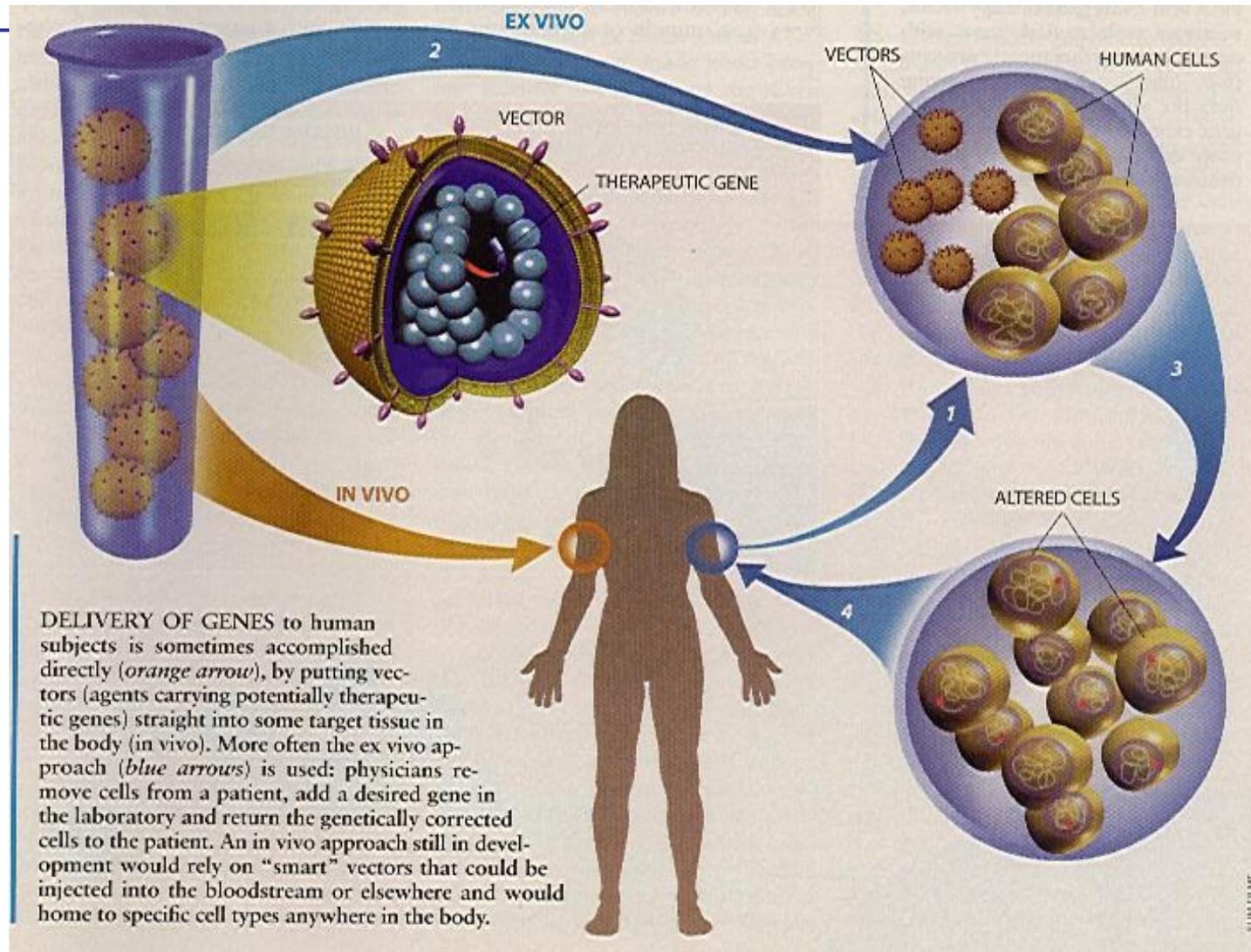
Treatment of Genetic Disorders—A Vision Coming Into Focus

LYNNE M. BIRD* AND WEN-HANN TAN

2016

- ◆ Uma Série de artigos de revisão sobre o estado da arte em relação ao **tratamento das doenças genéticas raras**
- ◆ Trata sobre a expansão dos diferentes mecanismos de tratamento das doenças genéticas:
 - ◆ **Terapia celular**
 - ◆ **Terapia Cromossômica**
 - ◆ **Terapia Gênica**
 - ◆ **Terapia de regulação gênica: exon skipping, anti-sense oligonucleotídeos, modificação de células tronco e reintrodução, uso de ferramentas de edição genética.**

EXEMPLO DA TERAPIA GENICA



E AGORA?

- ◆ O cuidado do paciente passa a incluir o tratamento específico → é uma nova era da genética médica.
- ◆ Mas parece que ainda não estamos conseguindo resolver questões muito básicas

Síndrome de Prader-Willi (SPW)

Genet Med 14(1):10-26, 2012

Genetics
inMedicine

GENETEST REVIEW

©American College of Medical Genetics

GENETests

Prader-Willi syndrome

Suzanne B. Cassidy, MD¹, Stuart Schwartz, PhD², Jennifer L. Miller, MD³ and Daniel J. Driscoll, MD, PhD⁴

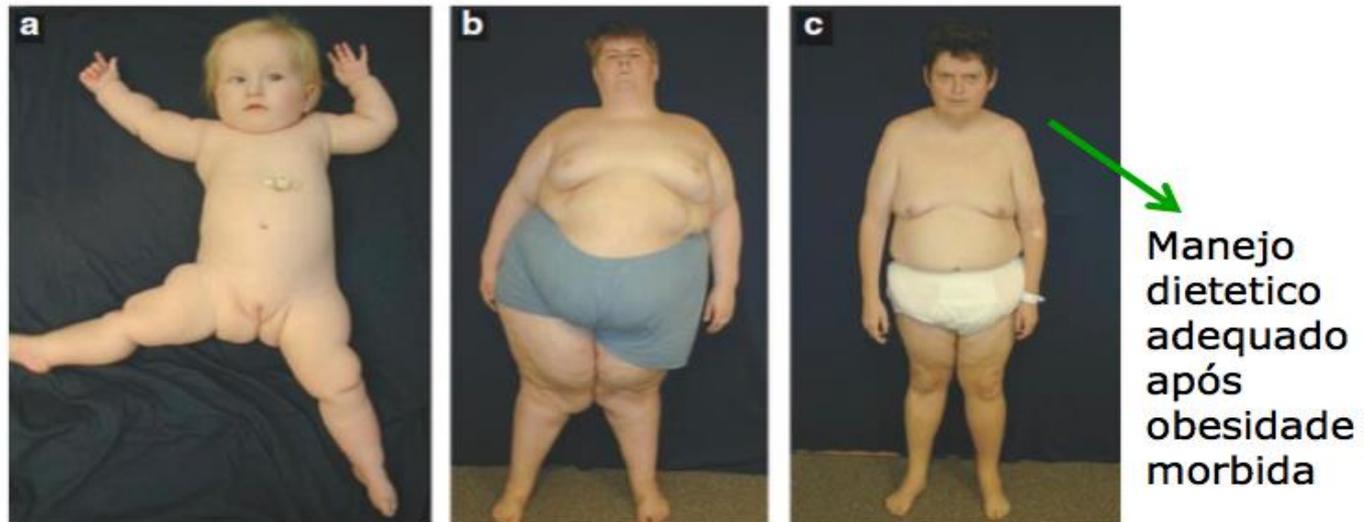


Figure 1 (a) An 8-month-old female with hypotonia, hypogonadism, and need for assisted feeding. (b) A 19-year-old male with inadequate dietary control (BMI = 67; Z score = +3.49) showing typical body habitus of Prader-Willi syndrome (PWS) with fat distributed primarily in abdomen, hips, and thighs. (c) A 34-year-old man in relatively good dietary control (BMI = 30; Z score = +1.66) living in a specialized PWS group home. Note the hanging skin from his history of morbid obesity. Informed consent was obtained for publication of these photographs.

Síndrome de Prader-Willi (SPW) Tratamento com hormônio do crescimento

Genet Med 14(1):10-26, 2012

- Tratamento com GH muda a história natural
- Habitualmente há insuficiência de GH
 - Protocolo GH do MS?
 - Nem sempre se enquadram
 - Ausência de PCDT específico
 - Judicialização



Figure 2 (a and b) Seven- and 13-year-old children, respectively, not receiving growth hormone treatment. (c and d) Seven- and 13-year-old children, respectively, who have had growth hormone treatment and good weight control. Informed consent was obtained for publication of these photographs.

DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO -MSUD-



Letargia

Sucção débil

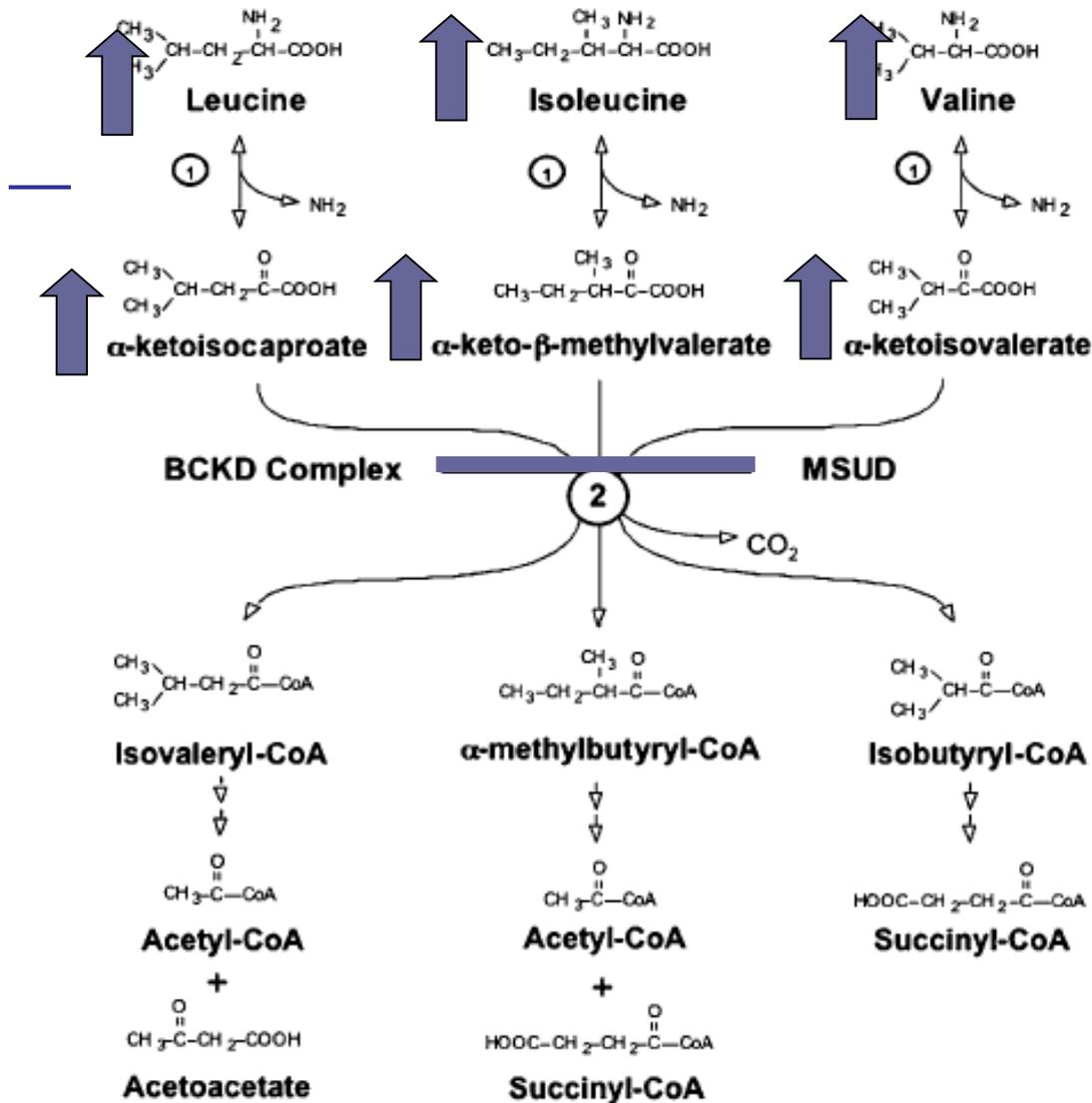
Hipotonia de tronco

Hipertonia de membros

Odor característico



Intoxicação por leucina causada pela Deficiência da enzima alfa cetoacido desidrogenase que degrada os aminoácidos de cadeia ramificada.



TRATAMENTO:

- ✓ **DIETA RESTRITA EM AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA - crônico**
- ✓ **TRANSPLANTE DE FIGADO - curativo**



ELSEVIER

Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br



ORIGINAL ARTICLE

Maple Syrup Urine Disease in Brazil: a panorama of the last two decades^{☆,☆☆}

Silvani Herber^a, Ida Vanessa D. Schwartz^{b,c,d,e,f,*}, Tatiéle Nalin^{c,f},
Cristina Brinkmann Oliveira Netto^b, José Simon Camelo Junior^{f,g},
Mara Lúcia Santos^{f,h}, Erlane Marques Ribeiro^{f,i,j}, Lavinia Schüler-Faccini^{a,b,c,e,j},
Carolina Fischinger Moura de Souza^{b,f}

Resultados e Discussões

Diagnóstico

✓ Idade (5-30).

✓ Idade (240);

✓ E

tr

diagnosticados antes dos 10 dias de vida.

98,8% dos pacientes brasileiros com DXB apresentam retardo mental de moderado a grave pelo atraso no diagnóstico (tardio) e ausência de uma política pública para fornecimento de fórmula metabólica isenta de leucina, valina e isoleucina aos pacientes afetados.

75=

são



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pediatric Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnu



Review Article

Treatment of Neurogenetic Developmental Conditions: From 2016 into the Future

**Clara D.M. van Karnebeek MD, PhD^{a,*}, Kristin Bowden PhD^b,
Elizabeth Berry-Kravis MD, PhD^{c,d,e,**}**

^a *Division of Biochemical Diseases, Department of Pediatrics, BC Children's Hospital, Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, Child and Family Research Institute, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*

^b *Centre for Heart Lung Innovation, University of British Columbia and St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada*

^c *Department of Pediatrics, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois*

^d *Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois*

^e *Department of Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois*

"These may be associated with comorbidities such as epilepsy, cerebral palsy or motor dysfunction, and/ or behavioral disturbances or psychiatric diseases. Early identification is critical for specific intervention to improve outcomes and reduce family burden"

"Given the rarity of these conditions, diagnosis is a challenge. Awareness among clinicians is essential, and several tools are available such as microarrays, genome-wide sequencing, and digital apps that can facilitate diagnose"

"Despite the challenges, there have been many advances in the development and implementation of "targeted" or "causal" treatments for NDCs in recent years. Causal therapy constitutes interventions targeting the pathophysiology at a cellular or molecular level with the goal of treating underlying etiology to prevent or improve neurological manifestations of disease.

These will be outlined in the context of currently available treatments and practices, and some of the latest new and upcoming therapies will be discussed"

Tratamentos em desenvolvimento clínico em 2016 para síndromes genéticas associadas à retardo mental

89 condições genéticas tratáveis

TABLE 1.
Overview of Treatable IEMs Presenting With Intellectual Developmental Disorder (n = 89 in 2015)

Biochemical Category	Disease Name	MIM#	Major Phenotype	Therapeutic Modalities	Treatment Effect	Levels of Evidence	Clinical Practice
Amino acids	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome	238970	IDD, epilepsy, psych, CP	Dietary protein restriction, ornithine supplement, sodium benzoate, phenylacetate	B,C,D,E,F,G	4	Standard of care
	Nonketotic hyperglycinemia (late onset)	605899	IDD, epilepsy, psych, CP	Glycine restriction; +/- sodium benzoate, NMDA receptor antagonists, other neuromodulating agents	B,D,E,F	4-5	Standard of care
	Phenylketonuria	261600	IDD, epilepsy, psych, CP	Dietary phenylalanine restriction +/- amino acid supplements (BH(4) supplement)	B, D, E (C)	2a (4)	Standard of care (individual basis)
	Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency	601815	IDD, epilepsy, CP	L-serine & +/- glycine supplements	D,E,F	4	Standard of care
	Phosphoserine aminotransferase deficiency	610992	IDD, epilepsy, CP	L-serine & +/- glycine supplements	D,E,F	4	Standard of care
	Phosphoserine phosphatase deficiency	614023	IDD, epilepsy, CP	L-serine & +/- glycine supplements	D,E,F	4	Standard of care
	Tyrosinemia type II	276600	IDD	Dietary phenylalanine & tyrosine restriction	D,G	4-5	Standard of care
Cholesterol	SC4MOL deficiency	607545*	IDD	SC4MOL deficiency	B,G	4-5	Standard of care
	Smith-Lemli-Opitz syndrome	270400	IDD	Cholesterol & simvastatin	B,D	4-5	Individual basis
	Cerebrotendinous xanthomatosis	213700	IDD, psych, CP	Chenodeoxycholic acid, HMG reductase inhibitor	B,D,E,G	4	Standard of care

Tratamentos em desenvolvimento clínico em 2016 para síndromes genéticas associadas à retardo mental

TABLE 2.
Targeted Treatments in Clinical Development by 2016 for Genetically Defined NDCs

NDC	Treatment	Target From Animal/Cellular Models	Development Phase
Fragile X syndrome	Lithium	Inhibits excessive GSK3B signaling and PI turnover	1
	AFQ056	mGluR5 NAM, reduces mGluR5-regulated activation of dendritic translation	2b
	RO4917523	mGluR5 NAM, reduces mGluR5-regulated activation of dendritic translation	2b
	Arbaclofen	GABA-B agonist, reduces presynaptic glutamate release	3
	Minocycline	Reduces excessive activity of MMP-9 due to dysregulation in absence of FMRP	2
	Ganaxolone	GABA-A agonist, increases deficient GABA signaling	2
	Acamprosate	GABA-A/B agonist	2
	NNZ-2566	Inhibits excessive ERK/Akt signaling	2
Down syndrome	Metadoxine	Inhibits excessive ERK/Akt signaling	2
	Lovastatin	Inhibits ERK pathway	1
	RG1662	GABAA α 5 receptor subunit inverse agonist, reduces excessive GABA signaling	2b
Rett syndrome	Mecasermin (rhIGF-1)	Activation of Akt pathway	1
	NNZ-2566	Akt pathway effects, reversal of LTP/dendritic spine deficits	2
	Fingolimod	Increases BDNF through binding of S1P receptors	1
Tuberous sclerosis complex Neurofibromatosis	Glatiramer acetate	Increases BDNF	2
	Everolimus	Inhibits excessive mTOR activity	2
	Everolimus	Inhibits excessive mTOR activity	2
Phelan–McDermid syndrome	Lovastatin	Inhibits ERK pathway	2
	IGF-1 (Increlex)	Activation of Akt pathway	2
Angelman syndrome	Minocycline	Increase LTP	2
Prader–Willi syndrome	Oxytocin	Deficit in oxytocin neurons	2

Abbreviations:

BDNF = Brain-derived neurotrophic factor

GABA = γ -Aminobutyric acid

FMRP = Fragile mental retardation protein

LTP = Long-term potentiation

mTOR = Mammalian target of rapamycin

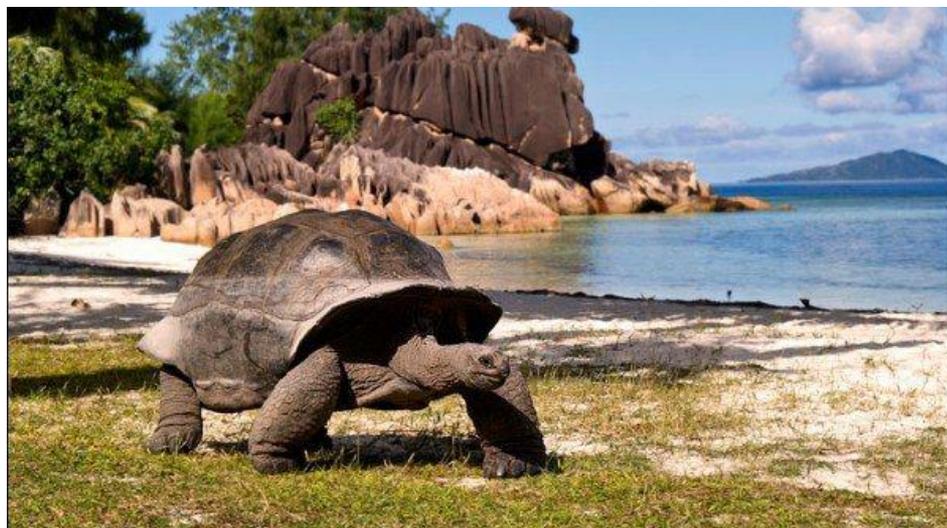
MMP = matrix metalloproteinase

Como estamos?



Avanços no diagnóstico e tratamento das doenças genéticas

Planejamento a médio e longo prazo para absorver estes avanços tanto em relação ao estabelecimento de políticas públicas como estudos de custo benefício em relação ao tratamento



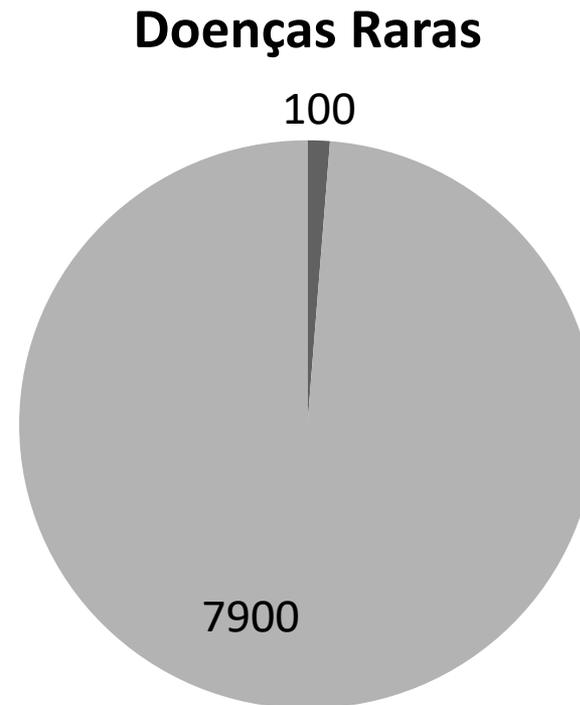
Quais são os desafios?

Doenças raras com tratamento medicamentoso disponível: apenas uma pequena fração

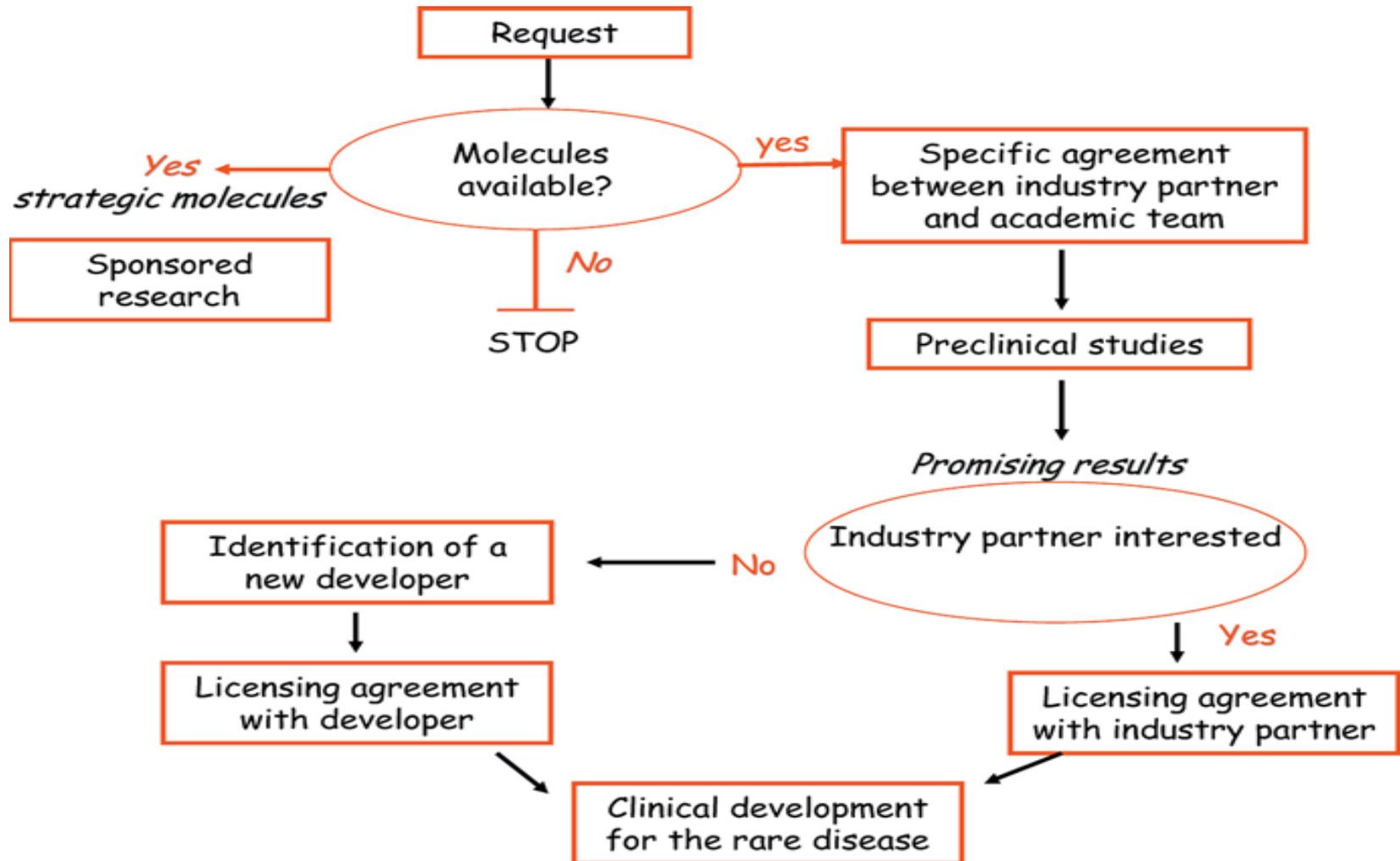
Outros tratamentos:

- Vitaminas
- Suplementos
- Cofatores
- Amido cru....
- Transplante

■ Tratamento medicamentoso específico



Processo de desenvolvimento de uma nova medicação



Incentives Map

Orphan drug legislation around the world

<u>Incentive-Benefit</u>	<u>Government</u>	<u>Industry</u>	<u>Patients</u>	<u>Scientific/Medical community</u>
Market exclusivity		X		
Government financing		X		
“Grants” for research		X		X
Application cost Exemption		X		
Protocol design support		X		
Fast track approval		X	X	
Minimal commercial structure (sales and marketing mercadotecnia)		X		
Government support for medical education		X		X
International Registries	X	X	X	X

Most of the incentives are directed to the Industry to encourage the development of new products.

Acesso as novas terapias

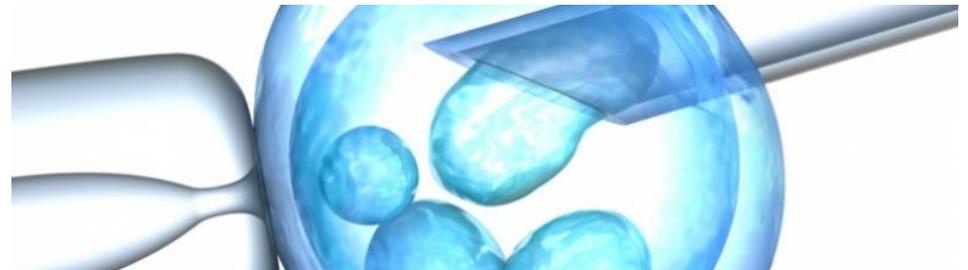
Novas Terapias



Estamos pensando em prevenção?

- Ações de prevenção
 - Triagem neonatal
 - Aconselhamento genético
 - Planejamento familiar
 - Diagnostico pré-natal
 - Opções reprodutivas

- Reprodução assistida com seleção de embriões
 - Custo-efetiva



Voltando ao caso da Lara?

- ❑ É ético o médico geneticista disponibilizar ao paciente todas as alternativas terapêuticas cientificamente comprovadas disponíveis e aprovadas pelos órgão reguladores.
- ❑ É ético o médico geneticista informar a família sobre todas as pesquisas clínicas disponíveis no planeta, cientificamente aceitas e regulamentadas.
- ❑ É ético o médico geneticista disponibilizar aos jovens pais da Lara todas as possibilidades de diagnóstico pre natal e pre-concepcional, tendo em vista que o risco de ter um outro filho com a mesma doença é de 25%.

O Horizonte é vasto e temos um longo caminho a percorrer



Obrigada!