

# caiu na rede

Informativo  
da Rede MPS Brasil



Ano 5/nº 21  
Outubro-Dezembro 2019

REDE NOTÍCIAS

## Divulgada programação do Simpósio MPS Sul 2019

\*Por Fabiano de Oliveira Poswar

O Simpósio sobre Mucopolissacaridoses do Sul do Brasil e do Mercosul (Simpósio MPS Sul) se consolidou como um dos mais importantes eventos em mucopolissacaridoses (MPS) da América Latina. Realizado anualmente, o evento conta com a participação de pessoas com MPS, além de profissionais envolvidos na assistência e na pesquisa dessas condições. Neste ano de 2019, o evento ocorrerá entre os dias 29 de novembro e 01 de dezembro, em Porto Alegre/RS.

No primeiro dia (29/11), teremos atualizações sobre a Rede MPS Brasil, o Instituto Genética para Todos (IGPT), o Instituto Atlas Biosocial, a Casa Hunter e a Casa dos Raros, entidades organizadoras do evento e envolvidas na assistência aos pacientes e na capacitação de profissionais de saúde. O dia se encerra com uma atividade de integração e um jantar de boas-vindas.

O segundo dia (30/11) será um momento de aprendizado e troca de experiências. Seguindo o novo formato introduzido no ano anterior, teremos novamente um simpósio com protagonismo dos pacientes com MPS. Haverá um momento para depoimentos de pacientes com diferentes MPS sobre suas histórias de vida. Estarão presentes também pacientes que compartilharão suas experiências de participação em ensaios clínicos.

Neste ano, teremos a presença da convidada especial Dra. Martha Luz Solano Villarreal, que é neuropediatra, Chefe do Departamento de Neurologia da Fundación Cardíofamiliar em Bogotá, Colômbia. Dra. Martha é responsável pelo cuidado de pacien-



Foto: Rede MPS Brasil

**“Ainda temos um longo caminho pela frente e o empenho precisa ser constante para que a voz dos pacientes com MPS seja ouvida”**

tes com mucopolissacaridoses e atua como investigadora principal de ensaios clínicos relacionados à MPS, sendo uma das principais referências na América Latina nesse tema. Dra Martha nos brindará com uma apresentação sobre “Novidades nas Mucopolissacaridoses”.

### ILHAS DE CONHECIMENTO

Ainda no segundo dia, haverá a participação de diferentes profissionais que irão auxiliar respondendo dúvidas dos pacientes e familiares sobre cada um dos aspectos da saúde de pessoas com MPS. No início da tarde, ocorrerá uma atividade que foi realizada no ano passado e que foi muito bem recebida: as “Ilhas de Conhecimento”. A partir deste formato, os pacientes são divididos em círculos

temáticos (as ilhas), que contam com a presença de diferentes especialistas (como pneumologista, otorrinolaringologista, neurocirurgião, oftalmologista), para se fazer perguntas e trocar experiências sobre particularidades das MPS. Em seguida, haverá o painel multiprofissional (psicologia, fonoaudiologia, educação física e terapia ocupacional), seguido também de uma discussão com todos os presentes.

Por fim, teremos no dia primeiro de dezembro o tradicional ato de mobilização pelas MPS no Parque Farroupilha (na capital gaúcha). Embora tenhamos tido, nos últimos anos, alguns importantes avanços em relação à incorporação de tratamentos para as MPS na rede pública de saúde, sabemos que ainda temos um longo caminho pela frente e o empenho precisa ser constante para que a voz dos pacientes com MPS seja ouvida e o direito previsto seja de fato cumprido. Esperamos todos em novembro para o Simpósio MPS Sul 2019!

\*Médico geneticista (com ênfase em erros inatos do metabolismo) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## Simpósio SSIEM 2019 discute doenças metabólicas na Holanda

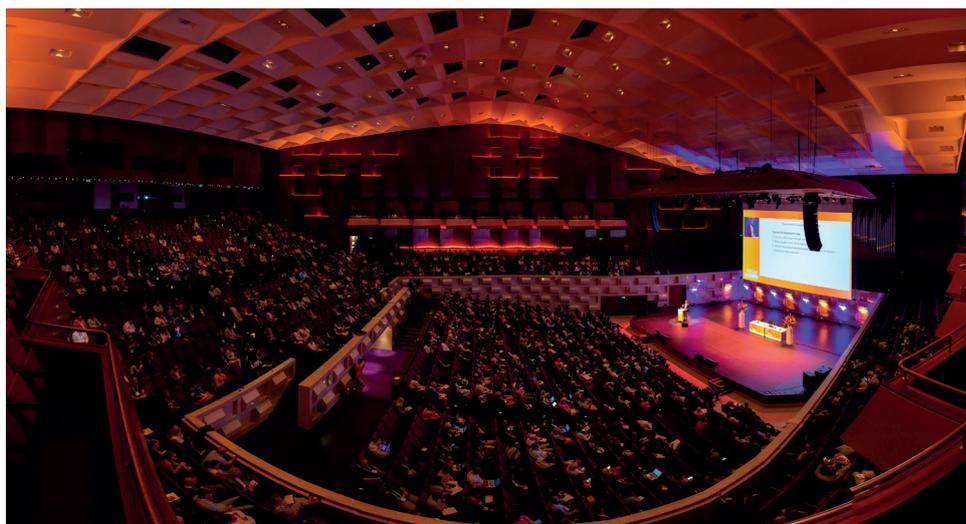
\*Por Esteban Alberto Gonzalez

No início do mês de setembro foi realizado, em Roterdã, na Holanda, o Simpósio SSIEM 2019. Trata-se de um evento organizado pela Sociedade para o Estudo de Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM), que visa compartilhar conhecimento na área de doenças metabólicas, permitindo aos cientistas da nova geração um contato direto com os investigadores

**“O evento permite aos cientistas da nova geração um contato direto com os investigadores mais experientes da área, bem como conectar a pesquisa experimental com a clínica”**

mais experientes da área das doenças metabólicas, bem como conectar a pesquisa experimental com a clínica, com o objetivo comum de promover a qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, pesquisadores de todo o mundo participaram, apresentando trabalhos inéditos. Eu tive a oportunidade de apresentar de forma oral o trabalho intitulado “Efeito da Losartana e Propranolol sobre as alterações cardíacas em camundongos com Mucopolissacaridose tipo I (MPS I)”, que foi desenvolvido no Centro de Terapia Gênica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Outro trabalho do grupo que foi apresentado incluiu o resultado preliminar do estudo do uso da

Losartana em pacientes com MPS IVA e VI. Ambos os estudos buscam avaliar o efeito da Losartana sobre as alterações cardiovasculares no contexto das MPS. Vários outros pesquisadores



brasileiros estiveram presentes, apresentando as pesquisas em erros inatos feitas no país.

Entre os estudos clínicos atuais, destaco os que estão sendo realizados com terapia gênica. Foi apresentado um trabalho sobre o transplante autólogo (ou autotransplante) de células-tronco hematopoiéticas de pacientes com MPS I modificadas por edição genômica para que voltem a produzir a enzima. Os resultados preliminares sugerem haver uma correção metabólica inicial do defeito enzimático. No entanto, é necessário acompanhamento a longo prazo de outros pacientes

incluídos no estudo para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia (Bernardo et al 2019).

Para conferir os trabalhos apresentados no evento, há um suplemento especial do periódico científico Journal of Inherited Metabolic Diseases (Link: <https://doi.org/10.1002/jimd.12153>).

O próximo simpósio será realizado em Freiburg, na Alemanha, de 1 a 4 setembro de 2020.

*\* Licenciado em Genética, Mestre em Genética e Biologia Molecular e Doutorando do PPGBM-UFRGS, Centro de Terapia Gênica-HCPA.*



Foto: Arquivo Pessoal

Esteban A. Gonzalez,  
Licenciado em Genética,  
Mestre em Genética e Biologia Molecular e Doutorando do PPGBM-UFRGS, Centro de Terapia Gênica-HCPA.

## Redes de diagnósticos mudam rotina de recebimento de amostras para final de ano

As festas de final de ano se aproximam, portanto as Redes de Diagnóstico do Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) anunciam

mudanças na rotina de recebimento de amostras. No período de natal e ano novo, solicita-se que remessas de amostras sejam evitadas a partir de 18 de dezembro. Desta forma, recomenda-

-se considerar 17 de dezembro como último dia para envio de coletas em 2019, à exceção de casos urgentes. As remessas poderão ser retomadas normalmente a partir de 06/1/2020.

## Brasil terá primeiro ensaio clínico de terapia gênica para MPS II

\*Por Larissa Pozzebon

No dia 21 de agosto de 2019, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o primeiro ensaio clínico de terapia gênica para MPS II a ser desenvolvido no Brasil.

O processo de aprovação do protocolo, patrocinado pela empresa RegenxBio, teve início em junho de 2018, com a submissão do estudo para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Por se tratar de um projeto de terapia gênica, foi necessário submeter o protocolo clínico também para a Comissão Interna de Biossegurança da instituição e, posteriormente, para a Comissão Téc-

nica Nacional de Biossegurança. Após a aprovação dessas comissões, o estudo recebeu, em novembro de 2018, a aprovação final da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Faltava, então, apenas a aprovação do estudo na Anvisa.

O processo de aprovação do protocolo foi extenso e marcado por muitas reuniões entre os avaliadores da Anvisa, o pesquisador principal do estudo no Brasil (Prof. Roberto Giugliani) e a empresa patrocinadora (RegenxBio). Foi necessário esclarecer dúvidas, organizar e implementar diferentes processos de trabalho e, principalmente, comprovar a segurança do preparo da

medicação na instituição. Mais de um ano se passou e finalmente foi possível comemorar esta grande conquista, que foi a aprovação em todas as instâncias desse importante ensaio clínico. O Grupo de Pesquisa Clínica em Genética Médica do HCPA segue trabalhando ativamente para que o primeiro paciente possa ser incluído no estudo ainda em 2019.

Trata-se do início de uma nova era na pesquisa clínica em genética médica.

\*Coordenadora de Pesquisa Clínica, Grupo de Pesquisa Clínica em Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



Foto: Serviço de Genética Médica HCPA

### REDE NOTÍCIAS

## Trabalhos de pesquisadores da UFRGS e do Centro de Terapia Gênica do HCPA são premiados

\*Por Esteban Alberto Gonzalez

Entre os dias 17 a 21 de setembro foi realizado, em Águas de Lindóia/SP, o 65º Congresso Brasileiro de Genética, tendo como tema central a "Edição de Genes e Genomas". O evento contou com a participação de pesquisadores do laboratório do Centro de Terapia Gênica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), os quais foram premiados por seus trabalhos com terapia gênica para a mucopolissacaridose tipo I (MPS I). Paola Barcelos, aluna da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), recebeu a menção honrosa do concurso "Painel de Iniciação Científica" com o trabalho "Análise in silico de off-targets utilizando o sistema CRISPR/Cas9 em MPS I1".

### MPS I

No meu caso, que também sou aluno da UFRGS, recebi o "Prêmio Newton Freire-Maia", concedido ao melhor trabalho da seção de apresentações orais da área de Genética Humana, com o



Pesquisadores foram condecorados no Congresso Brasileiro de Genética

estudo "Efeito da edição genética in vivo utilizando o sistema CRISPR/Cas9 sobre as alterações cardiovasculares em camundongos com MPS I2". Com o mesmo trabalho, o grupo também recebeu o prêmio SBG-Bayer de melhor vídeo de divulgação científica, também na área de Genética Humana, durante o mesmo evento. Além da investigação científica, o vídeo que foi feito tem como objetivo divulgar o que são as mucopolissacaridoses e quais esforços os pesquisadores tem feito para desenvolver um novo tratamento

para esta doença. O vídeo de divulgação científica pode ser acessado no seguinte link: <https://www.youtube.com/watch?v=WtYyzRVbL4g>.

Ambos os trabalhos premiados foram realizados com o apoio do FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), além do apoio dos nossos pacientes, que doaram células da pele para que o estudo pudesse ser realizado.

Os autores das produções premiadas são: 1Paola Barcelos Carneiro, Martiela Vaz de Freitas e Ursula Matte; 2Esteban A Gonzalez, Roselena S Schuh, Angela MV Tavares, Luisa N Pimentel Vera, Francynne Kubaski, Edina Polleto, Roberto Giugliani, Ursula Matte, Helder F Teixeira e Guilherme Baldo.

\* Licenciado em Genética, Mestre em Genética e Biologia Molecular e Doutorando do PPGBM-UFRGS, Centro de Terapia Gênica-HCPA.

# Entenda a **descarboxilase** dos aminoácidos **L-aromáticos** (AADC)

\*Por Charles M Lourenço, MD, PhD



Foto: Arquivo Pessoal

A deficiência da descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos (AADC) é uma doença genética recessiva causada por mutações no gene DDC. A descarboxilase é uma enzima fundamental na síntese de importantes neurotransmissores cerebrais, como a dopamina e a serotonina. Essa enzima, quando deficiente, gera um quadro clínico usualmente grave, com alteração neuropsicomotora, distúrbio do sono e alterações gastrointestinais.

O primeiro caso relatado de deficiência de AADC ocorreu no ano de 1990, o diagnóstico foi realizado pela triagem das amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR). A doença é bastante rara. Foram relatados, até o momento, apenas 120 casos dessa doença em todo o mundo. No entanto, ela pode estar sendo subdiagnosticada.

Os sintomas usualmente se iniciam nos primeiros meses de vida. O diagnóstico, na maioria das vezes, é demorado em virtude não só do desconhecimento dessa enfermidade, mas também porque alguns dos sintomas iniciais são comuns a outras doenças neurológicas, sendo relativamente pouco específicos como a hipotonia e o atraso neuropsicomotor. Nos casos relatados na literatura, a maioria dos pacientes apresenta como sintomatologia hipotonia muscular, distonia, crises oculogíricas, atraso no desenvolvimento, ptose palpebral.

Desses sintomas, deve-se destacar que crises oculogíricas, distúrbio de

movimento (como a distonia) e a ptose palpebral são sintomas mais específicos para o diagnóstico de deficiência de AADC, especialmente quando combinados e devem ser um alerta para o médico que avalia uma criança com essa combinação incomum de sintomas neurológicos. Nessa doença, é bastante comum pacientes apresen-

## Quando desconfiar de deficiência de AADC?

- Hipotonia muscular
- Distonia e distúrbios do movimento
- Crises oculogíricas
- Atraso no desenvolvimento
- Ptose palpebral
- Sudorese, insônia, variação de temperatura, irritabilidade

tarem, além de atraso importante de neurodesenvolvimento, sudorese, insônia, variações de temperatura, congestão nasal e irritabilidade.

## IDENTIFICAÇÃO DA DOENÇA

O diagnóstico é importante e relevante ao considerarmos que se trata de uma doença hereditária com a possibilidade de diagnóstico precoce e com tratamentos em desenvolvimento. O diagnóstico pode ser realizado pela análise de neurotransmissores cerebrais em líquido cefalorraquidiano, com diminuição significativa do ácido homovanílico e do 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético) combi-

nada com níveis aumentados de 3-ortometildopa (3-OMD), de levodopa, e de 5-HTP (5-hidroxitriptofano). Uma análise dos ácidos orgânicos urinários pode evidenciar, nesses pacientes, aumento do acidovanilático, sendo este um outro biomarcador para a doença.

De acordo com a literatura, os pacientes com deficiência de AADC apresentam até o momento uma mortalidade associada à doença de cerca de 10%. Particularmente, embora a resposta às terapias medicamentosas disponíveis no momento seja extremamente variável entre esses pacientes, observa-se que pacientes cuja resposta ao tratamento medicamentoso é insatisfatória evoluem com maiores complicações neurológicas.

Em relação ao tratamento da deficiência de AADC, a primeira escolha consiste na utilização de agonistas dopaminérgicos. Estes ativam os receptores pós-sinápticos de dopamina e/ou os inibidores de MAO que previnem a quebra da dopamina e da serotonina, aumentando a disponibilidade de monoamina. O cofator da AADC (piridoxal-fosfato) e a suplementação podem aumentar a atividade residual da enzima AADC. Atualmente, ensaios clínicos examinam a administração do vetor de vírus adeno-associado (AAV), que contém o gene humano para a enzima AADC, no putâmen do paciente, medindo melhorias no desempenho motor.

\*Faculdade de Medicina, Centro Universitário Estácio, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

\*\*Referências sobre a doença e mais informações disponíveis na versão digital do artigo em <http://www.ufrgs.br/geneticahcpa/rede-mps>

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 21 | Outubro-Dezembro 2019

### expediente

**Coordenação geral:**  
Roberto Giugliani

**Supervisão:**  
Guilherme Baldo

**Consultor administrativo:**  
Célio Luiz Rafaelli

**Planejamento gráfico e diagramação:**  
CD D'VAZ design editorial

**Jornalista responsável:**  
Sabrina Auler - MTb 13.799

**Colaboraram nesta edição:**  
Charles M Lourenço,  
Esteban Alberto Gonzalez,  
Fabiano de Oliveira Poswar  
e Larissa Pozzebon

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](mailto:mps@ufrgs.br)  
**Facebook:** @redempbrasiloficial