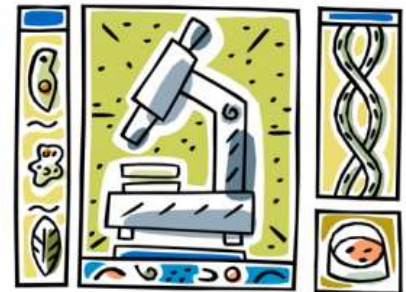


Opções Terapêuticas Atuais: I/V

Com este capítulo começamos uma série de documentos dedicados a explicar de forma sucinta o mecanismo de ação das mais recentes opções terapêuticas disponíveis ou em avaliação. Algumas delas parecem ser muito prometedoras para certos erros inatos do metabolismo. Nesta secção falaremos, mais concretamente, dos chaperones farmacológicos, da terapia de substituição enzimática, dos inibidores de substrato, da terapia génica e do transplante.



INTRODUÇÃO – ESTRUTURA BÁSICA DAS PROTEÍNAS



As proteínas são longas cadeias de aminoácidos ligados entre si. Há 20 aminoácidos comuns, que, em diferentes combinações, formam todas as proteínas existentes na natureza. Estes 20 aminoácidos diferem entre si pelas suas características bioquímicas.

Para que cada cadeia de aminoácidos possa desempenhar a sua função, precisa primeiro de se 'dobrar' de forma mais ou menos complexa, assumindo uma determinada **estrutura tridimensional**.

[Esse processo de 'enrolamento e pregueamento' costuma ser denominado *'folding'* e, por uma questão de uniformidade com o vocabulário que costuma ser adotado pela comunidade científica,

manteremos esta designação ao longo deste documento].

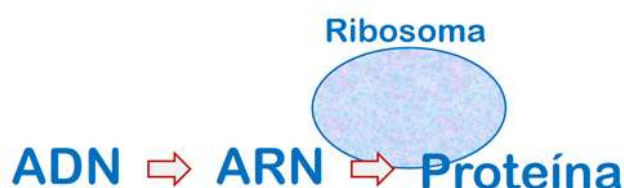
Esta configuração 'esconderá' as zonas mais vulneráveis e permitirá que as zonas ativas (os **centros catalíticos**) assumam um posicionamento adequado na estrutura.

Se o processo de *'folding'* decorrer corretamente e a proteína adquirir uma conformação adequada, tornar-se-á **estável** e **funcional**.

O centro catalítico é a zona da proteína responsável pela atividade funcional específica; o resto da proteína assume uma função estrutural.

As proteínas formam-se a partir da informação existente nos genes, mais concretamente ao nível do **DNA** que existe no núcleo das células.

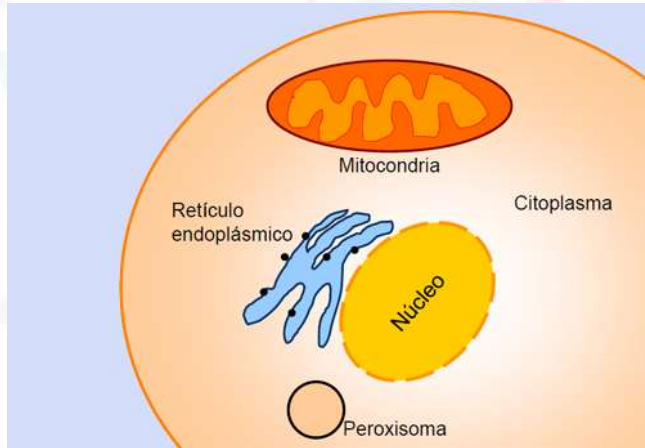
Os ribossomas são pequenos corpúsculos encarregues de, a partir da informação que chega do DNA, já sob a forma de RNA, formar as cadeias de aminoácidos que, após processamento, acabarão por dar origem às proteínas.



Antes de se tornar numa proteína funcional, a cadeia aminoacídica tem de passar por certas transformações, entre as quais se contam o *'folding'* e a glicosilação (ligação de açúcares à cadeia proteica).

MECANISMOS DE CONTROLO DE QUALIDADE DAS PROTEÍNAS A NÍVEL CELULAR

Desde que as proteínas são sintetizadas, ainda sob a forma de cadeias aminoacídicas simples, até adquirirem a sua estrutura final e chegarem ao(s) compartimento(s) celular(es) em que atuam, têm de ser protegidas [da degradação].



Para isso, as células possuem um complexo **sistema de proteção das proteínas**, formado por **proteínas de controlo**, cujo papel é ajudar ao correto '*fold*ing' e transporte das proteínas recém-sintetizadas.

Há proteínas de controlo que aumentam face a um stress de qualquer tipo, ao nível celular e que atuam como "acompanhantes" ou '*chaperones*' [*chaperone* é um termo renascentista, que era utilizado para designar os meninos que ajudavam os nobres a vestir-se e a colocar as enormes perucas que, então, eram moda. Este termo também era utilizado para designar as "damas-de-companhia"]. Estas proteínas "pegam" nas proteínas danificadas e reorganizam-nas de modo a que

assumam a conformação correta, ou encaminham aquelas proteínas que são demasiado aberrantes para o sistema de degradação celular.

Importa referir, no entanto, que os '*chaperones*' não são as únicas proteínas do **sistema de controlo de qualidade**. Há também as '*chaperoninas*', '*cochaperones*', '*chaperones-lectinas*', proteases, etc. Algumas destas proteínas estão localizadas no retículo endoplasmático, outras no citosol, outras na mitocôndria e até nos peroxissomas.

Quanto mais complexa for uma proteína, mais necessita de 'ajuda' por parte dos '*chaperones*'. Do mesmo modo, mesmo quando há **mutações** que afetam o '*fold*ing' da proteína, o sistema de controlo de qualidade pode ajudar a conseguir atingir uma conformação correta.

DOENÇAS GENÉTICAS E ALTERAÇÕES PROTEICAS

Dependendo da alteração na estrutura proteica causada por cada mutação, têm sido descritas diversas patologias que podem ser classificadas como **doenças da conformação das proteínas** [do inglês *conformational diseases*]:

1. Doenças em que predomina a **degradação** de proteínas cujo processo de '*fold*ing' não decorreu corretamente e que, como tal, têm uma estrutura tridimensional aberrante. A este grupo pertencem os erros inatos do metabolismo que se devem a alterações estruturais ("conformacionais") das proteínas.

Outras doenças, menos comuns no grupo dos erros inatos do metabolismo são:

1. Doenças em que as proteínas cuja conformação é aberrante não se agregam, mas exercem uma **dominância negativa**, ou seja, influenciam negativamente a função de proteínas semelhantes, apesar de normais. Este processo é comum em várias doenças cardíacas hereditárias e em deficiências da queratina. A queratina mutada exerce um efeito negativo sobre a queratina que se forma normalmente, causando a doença.

2. Doenças em que as proteínas aberrantes tendem a **agregar-se**, como é o caso da doença de Alzheimer, entre outras.



3. Por último, há doenças que se devem a **problemas** no próprio **sistema de controlo de qualidade** das proteínas. Nessas doenças podem 'coexistir' alterações em diferentes proteínas, por não serem adequadamente 'ajudadas' quer pelos '*chaperones*' quer por outras proteínas do sistema de controlo de qualidade. A este último grupo podem pertencer alguns casos da enfermidade de Leigh, bem como certas doenças mitocondriais ou peroxissomais.

ERROS INATOS DO METABOLISMO E 'FOLDING' ANORMAL



Os erros inatos do metabolismo são causados por mutações (alterações) de um gene, que dão origem a uma proteína anómala ou aberrante.

Os genes são cadeias de bases azotadas, que formam uma dupla hélice.

Cada gene pode conter milhares de bases azotadas.

Aproximadamente 90% das mutações deve-se a pequenas alterações, como é o caso das mutações pontuais (em que há mudança de uma base por outra, que não seria espectável na cadeia normal - de acordo com o esquema ao lado, uma mutação desse tipo ocorrerá quando uma base de determinada cor é

trocada por outra de cor diferente); de pequenas inserções (em que surge uma ou mais bases 'extra') ou deleções de bases (em que se perdem uma ou mais bases azotadas).

As mutações pontuais podem produzir diferentes alterações na proteína. De uma forma genérica podemos dividir essas alterações de acordo com o seguinte critério:

1. Mutações que dão lugar à alteração de um único aminoácido da cadeia. Estas mutações podem alterar o '*folding*' da proteína e, conseqüentemente, alterar a sua função.
2. Mutações que produzem uma cadeia de aminoácidos mais curta do que seria espectável, ou que alteram toda a cadeia aminoacídica a partir de um determinado ponto.

Em ambos os casos o resultado funcional depende da atividade da **própria proteína** mal formada e da capacidade do **sistema de controlo de qualidade** ('*chaperones*') para evitar que ela seja degradada, contribuindo para que assuma um '*folding*' adequado.

A priori poderíamos pensar que é a própria mutação genética que determina, por si só, que o doente que a possui tenha mais ou menos manifestações clínicas mas isto nem sempre é assim. De facto, dois doentes com a mesma mutação podem ser bastante diferentes.

Um dos fatores que pode contribuir para estas diferenças é o funcionamento do sistema de controlo de qualidade. Para uma determinada mutação, as conseqüências poderão ser 'suaves' se o sistema de controlo de qualidade de indivíduo que a possui funcionar muito bem, ao passo que, se o mesmo for deficiente, as conseqüências poderão ser extremamente severas.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

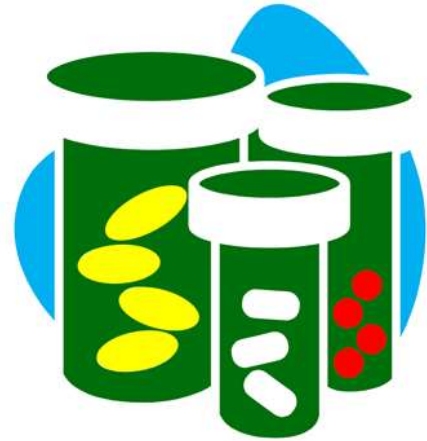
Como vimos nos parágrafos anteriores, as deficiências do '*folding*' proteico podem estar na base de certos erros inatos do metabolismo e as chamadas proteínas '*chaperones*' podem ser particularmente úteis na correção dos mesmos.

Estas proteínas podem ser administradas exogenamente (externamente) e cumprem a função de proteger as proteínas anómalas da degradação, ajudando-as a assumir uma conformação mais correta.

Uma vez que não são as nossas proteínas '*chaperones*' endógenas (existentes no organismo), mas sim compostos injetados exogenamente, chamamos-lhes '*chaperones*' farmacológicos.

De momento, o uso destes compostos ainda é experimental, com a exceção de casos concretos como o da fenilcetonúria, em que é utilizada a tetrahydrobiopterina (BH4) como '*chaperone*' farmacológico.

Na área das doenças lisossomais de sobrecarga há também muitos estudos em curso, alguns com resultados promissores. Mais em concreto podemos dizer que já foram demonstrados e profundamente estudados defeitos de '*fold*' proteico das enzimas lisossomais envolvidas nas doenças de Fabry, Gaucher, nas Gangliosidoses de tipo GM1 e GM2, na doença de Pompe e na Mucopolissacaridose de tipo IIIB.



Durante a última década têm vindo a ser desenvolvidos estudos com '*chaperones*' farmacológicos para estas doenças. Esses estudos encontram-se em diferentes fases de desenvolvimento.

Também para o grupo dos defeitos da oxidação dos ácidos gordos, foram já descritas doenças em que está em causa um defeito do '*fold*' de certas proteínas, o mesmo tendo sido verificado para alguns defeitos do metabolismo da homocisteína.

No entanto, é importante referir que o uso de '*chaperones*' farmacêuticos não se restringe aos erros inatos do metabolismo.

A experiência adquirida no estudo de outras patologias mais comuns, como é o caso da fibrose quística, servirá para fazer avançar a investigação na utilização terapêutica destas substâncias.

COMO CONCLUSÃO, VAMOS APRESENTAR ALGUNS EXEMPLOS SIMPLES:

Se uma proteína aberrante mantiver 5% da atividade deveria ter e conseguirmos, com um '*chaperone*', fazer com que permaneça estável e ativa três vezes mais tempo do que seria capaz sozinha, ela acabará por atingir 15% da atividade de uma proteína normal por ter uma semivida prolongada.

Se uma proteína, por causa da sua alteração estrutural, tiver a sua atividade dificultada, o '*chaperone*' poderá facilitar a sua interação com o substrato.

Projeto: As Doenças Metabólicas Raras em Português, um projeto APCDG & Guia Metabólica.

Apoio económico: "Para ti, sempre: um CD de música, uma vida CDG", coordenado pela APCDG em 2014 e realizado em conjunto com famílias, amigos e profissionais CDG.

Coordenação da tradução: Vanessa Ferreira (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras, APCDG, Portugal), Mercedes Serrano e Maria Antónia Vilaseca (Guia Metabólica).

Tradução: MFrancisca Coutinho, Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Rua Alexandre Herculano, 321 4000-055 Porto, Portugal.



Passeig Sant Joan de Déu, 2 08950

Esplugues de Llobregat

Barcelona, Spain

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org /

www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. All rights reserved.