

RELAÇÃO ENTRE LISSOSSOMOS E A DOENÇA DE TAY-SACHS

Rafaela Schiessl
rafaela.schiessl@aluno.fpp.edu.br
Beatriz Essenfelder Borges

INTRODUÇÃO: A doença de Tay-Sachs é um distúrbio autossômico recessivo raro, classificada dentro do grupo de doenças do armazenamento lisossômico. Essas doenças se caracterizam pelo acúmulo lisossômico de substratos não metabolizados devido à ausência de enzimas lisossômicas. Um desses tipos de substratos são os gangliosídeos, uma subclasse de esfingolipídeos. Dessa maneira, o objetivo do trabalho é compreender a relação existente entre a doença Tay-Sachs e as alterações lisossomais. **PERCURSO TEÓRICO:** Para escrita desta revisão de literatura, foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados Google acadêmico e PubMed, utilizando os seguintes descritores: lisossomos, Tay-Sachs e fisiopatologia de forma agrupada em português e inglês usando o booleano AND. Foram selecionados 6 artigos entre 1991 e 2018. Os artigos demonstraram que a deposição lipídica causada pela falta de enzimas lisossômicas é a principal característica da doença de Tay-Sachs e causa mudanças na conformação das células neurais, levando ao aparecimento dos principais sintomas causados pela doença. Tal deficiência lisossomal se deve à mutação de um gene, que atinge alguns grupos populacionais. A principal população acometida é de judeus Ashkenazitas (descendentes de judeus que habitaram as regiões centro e leste europeus na idade média), além de outras populações como a franco-canadense de Quebec e a população Cajun, na Louisiana - EUA. Assim, a disfunção lisossomal que caracteriza a doença de Tay-Sachs é causada por mutações específicas no gene HexA, que codifica a subunidade α da enzima β -hexosaminidase A. Havendo mutação nesse gene, verifica-se a falta de atividade ou ausência da enzima β -hexosaminidase A. Normalmente, essa enzima remove a porção sacarídica terminal (hexosamina) da molécula de gangliosídeo GM2, iniciando a degradação dessa nos lisossomos. Com essa função comprometida, ocorre acúmulo de gangliosídeos nos lisossomos e citoplasma neuronal. Essa deposição leva a distorção estrutural por entumescimento das células neuronais, com conseqüente redução do número de neurônios e progressão da doença. Os pacientes portadores da doença são geralmente assintomáticos ao nascer e apresentam sintomas no primeiro ano de vida. Os sintomas mais evidentes são falta de tônus muscular, apatia, deficiência auditiva e visual acompanhada de nistagmo, incapacidade de deglutição, atrofia dos músculos e paralisia. O principal sinal clínico pode ser encontrado durante o exame oftalmológico e consiste em uma mancha macular observada na fundoscopia, denominada "*cherry red spots*". Este ponto vermelho-cereja na retina dos afetados é devido ao deslocamento do nervo óptico, ocasionado pela deposição lipídica nas células ganglionares da retina, devido à disfunção lisossomal destas. A doença de Tay-Sachs não está correlacionada a abortos espontâneos e histórico familiar positivo para outras malformações, anomalias ou doenças, tendo em vista seu caráter recessivo. Constituinte dessa herança recessiva, cerca de 170 mutações no gene HexA já foram descritas compondo casos intermediários da sintomatologia da doença de *Tay Sachs*. A sintomatologia tende a ser mais grave tanto quanto maior seja a perda de função dos lisossomos. Outras doenças de acúmulo GM2 são também a doença de *Sandhoff* (causada por mutação no gene HexB, responsável

pela subunidade beta da enzima hexosaminidase A) e a deficiência de ativador do complexo gangliosídeo GM2 – causada por mutação no gene responsável pelo cofator. **CONCLUSÃO:** Portanto, conclui-se que a relação da doença com as alterações lisossomais se dá devido a mutações específicas no gene HexA, que são transmitidas de maneira recessiva. A depender dessa mutação, os lisossomos perdem a capacidade de metabolizar os gangliosídeos GM2, por falta ou inatividade de uma enzima. A perda dessa atividade dos lisossomos é diretamente proporcional à sintomatologia do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Tay-Sachs, lisossomo, gangliosidose.

REFERÊNCIAS:

FRANCO S.B; PONTES P.H; TEIXEIRA E.F; MORAIS N.M; DIAS D.A. Achados de imagem na doença de Tay-Sachs: um relato de caso. **Rev Med UFC**; v.58(4): p.57-60. out-dez 2018.

GRAVEL, R.A; RAINE, B.L.T; MAHURAN, D.J. Biochemistry and Genetics of Tay-Sachs Disease. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**; v. 18: p. 419-423. 1991.

ROZENBERG, R. **Análise da incidência de mutações no gene hexa na população judaica brasileira - avaliação da importância de um programa preventivo da doença de Tay-Sachs**. 104 p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Genética, São Paulo, 2000.

ROZEBERGER, R. **Análise molecular das doenças de Gaucher e Tay-Sachs no Brasil**. 123 p. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, São Paulo, 2006.

SOLOVYEVA, V.V. et al. New Approaches to Tay-Sachs Disease Therapy. **Frontiers in Physiology**. v. 9: 1663. Novembro, 2018.

SOUZA, F.T.S. **Efeito do micoplasma e do agente removedor de micoplasma (MRA) sobre a medida da atividade de hidrolases lisossômicas, em culturas de fibroblastos humanos**. 72 p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Departamento de Ciências Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, 2007.