

Zaburzenia metabolizmu BH_4 głównego kofaktora w syntezie amin biogennych

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Hiperfenyloalaninemia

Podwyższone stężenie fenyloalaniny



HIPERFENYLOALANINEMIA



Klasyczna fenyloketonuria



Zaburzenia metabolizmu BH4



HIPERFENYLOALANINEMIA

Podwyższone stężenie fenyloalaniny w suchej kropli krwi w badaniu przesiewowym noworodków i w osoczu $> 120 \mu\text{mol/L}$ ($\sim 2 \text{ mg/dL}$)

Prawidłowe stężenie Phe w osoczu: $21 - 93 \mu\text{mol/L}$

Prawidłowe stężenie Phe w moczu: $< 41 \mu\text{mol/L}$

$\text{Phe/Tyr} \approx 1$



Hiperfenyloalaninemia a ośrodkowy układ nerwowy

Wysokie stężenie fenyloalaniny hamuje aktywność hydroksylazy tyrozyny, co tłumaczy niskie stężenie dopaminy u pacjentów z fenyloalaniną $> 30\text{mg}$

Fenyloalanina współzawodniczy z pozostałymi aminokwasami aromatycznymi (tyrozyną i tryptofanem) o przyłączenie do nośnika pokonującego barierę krew-mózg



Hiperfenyloalaninemia a ośrodkowy układ nerwowy

Hiperfenyloalaninemia

spowodowana jest:

niedoborem lub brakiem aktywności enzymu hydroksylazy fenyloalaniny (PAH)

- KLASYCZNA FENYLOKETONURIA

zaburzeniem metabolizmu pteryn



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Hiperfenyloalaninemia a ośrodkowy układ nerwowy

Zaburzenia metabolizmu pteryn

czyli biosyntezy



KOFAKTORA HYDROKSYLAZY:

-FENYLOALANINY

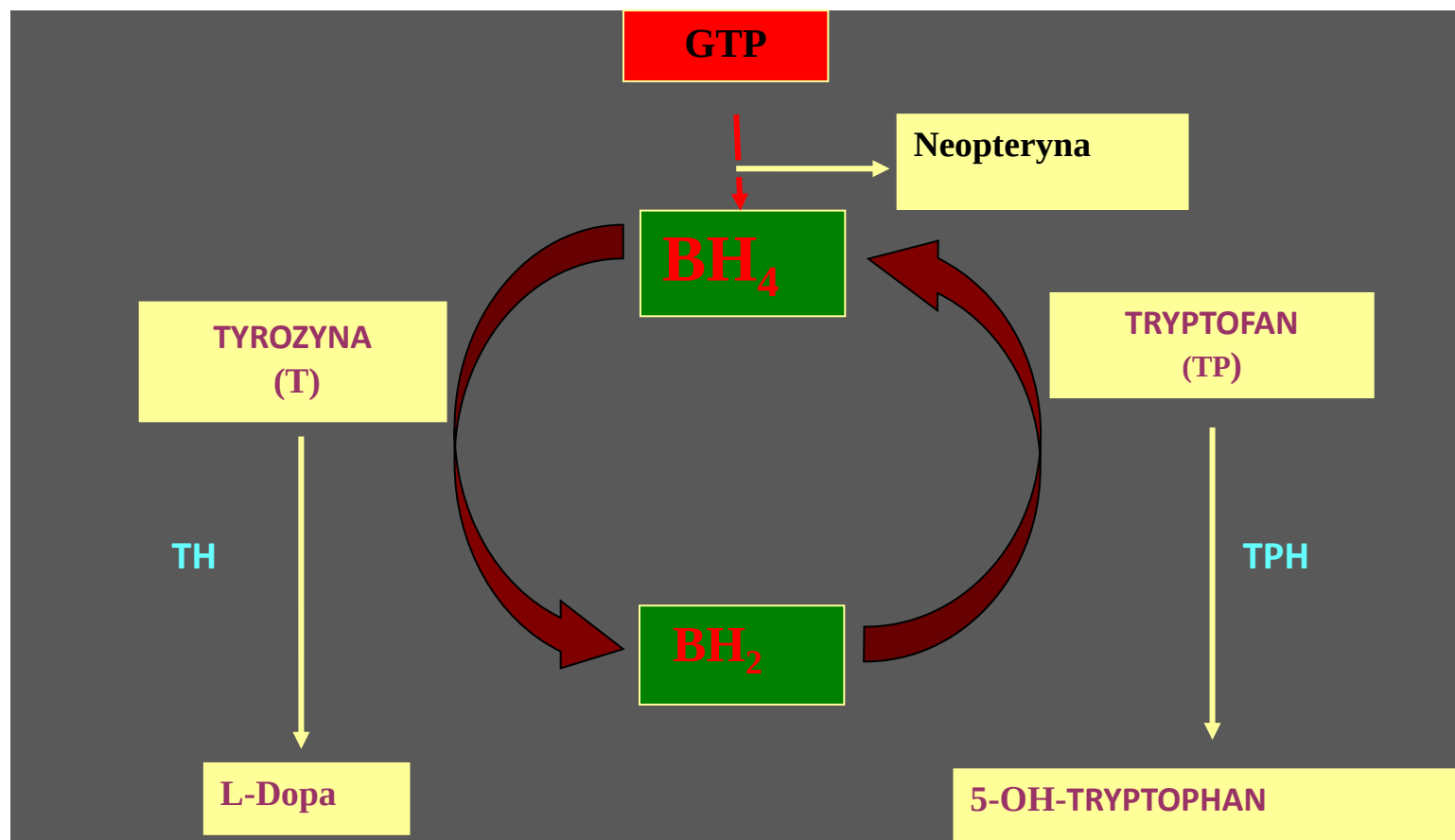
-TYROZYN

-TRYPTOFANU

I SYNTAZY TLENKU AZOTU

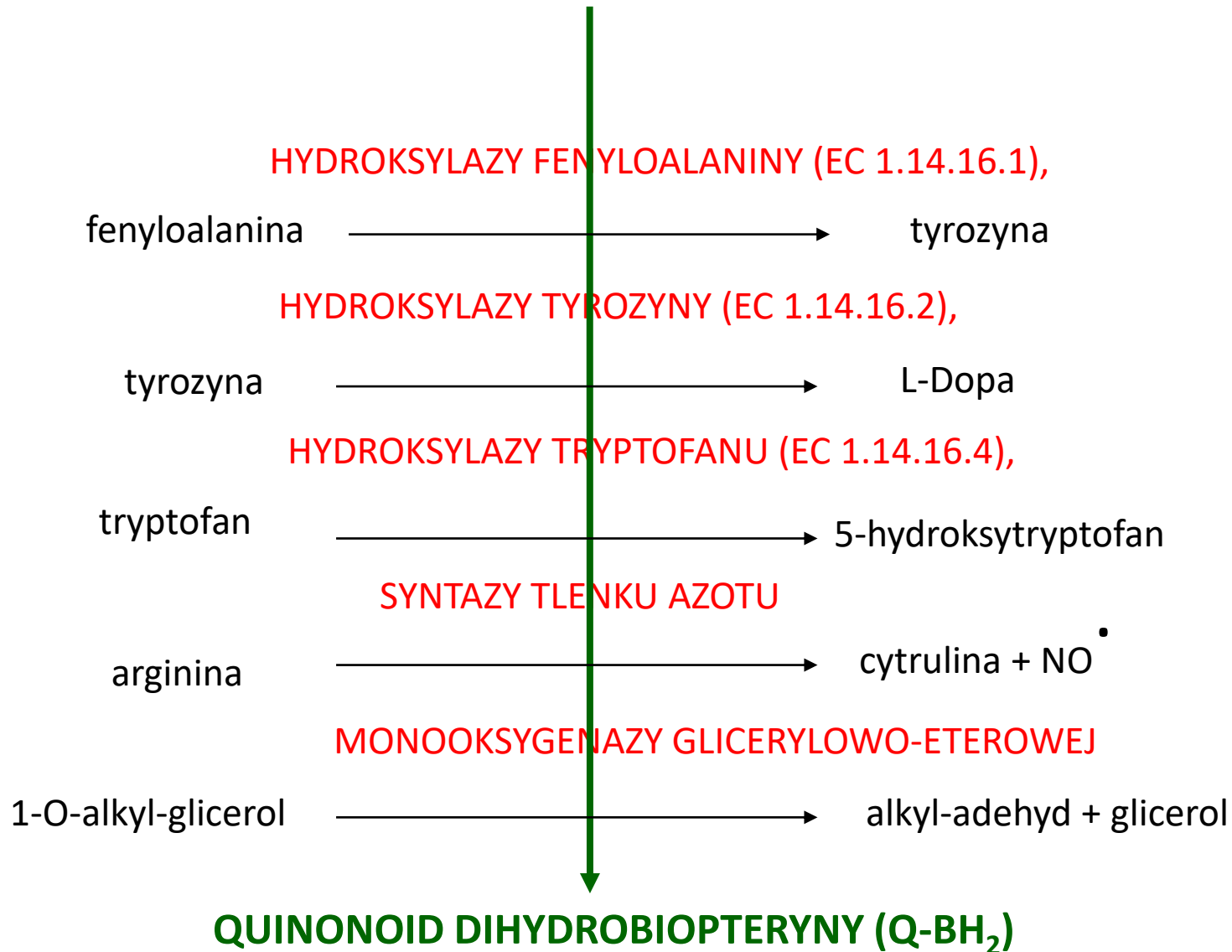


Metabolizm fenyloalaniny



TETRAHYDROBIOPTERYNA (BH₄)

JEST KOFAKTOREM:



Zaburzenia metabolizmu BH₄

z hiperfenyloalaninią

badania przesiewowe noworodków

1/ dziedziczony autosomalnie
recesywnie deficyt cyklohydrolazy GTP

2/ deficyt reduktazy
dihydropterynowej (DHPR)

3/ deficyt syntazy
6-pirogronylotetrahydropterynowej
(PTPS)

bez hiperfenyloalaninemii

1/ dystonia wrażliwa na L-dopa
(deficyt cyklohydrolazy GTP
dziedziczony autosomalnie
dominująco)

2/ deficyt reduktazy
sepiapterynowej (SR)



Materiał

A. Krew pobrana na bibułę – badania przesiewowe i oznaczanie aktywności DHPR

B. Osocze - krew pobrana na heparynę litową; analiza aminokwasów

C. Mocz: jednorazowa porcja moczu zbierana do ciemnego pojemnika

D. Płyn mózgowo-rdzeniowy:

I Frakcja: 0,5 ml - HVA, 5-HIAA, 3-OMD oraz MTHF

II Frakcja: 1 ml - aminokwasy

III Frakcja: 2 ml - biochemia (kwas mlekowy, pirogronowy)

IV Frakcja: 1 ml - GABA,

V Frakcja: 1 ml - GABA i pteryny



Materiał

Do 2002 r. zaburzenia syntezy i regeneracji pteryn identyfikowano u pacjentów z hiperfenyloalaninemią, którzy nie odpowiadali na leczenie dietą ubogą w fenyloalaninę.

U mniej niż 2% chorych na fenyloketonurię znaleziono deficyt PTPS (60%), DHPR (30%), GTPCH I (5%).

Od 2002 r zaczęto identyfikować zaburzenia syntezy pteryn u pacjentów z prawidłowym stężeniem fenyloalaniny.



Diagnostyka zaburzeń BH4

Tandem MS/MS – analiza wybranych aminokwasów (12) w suchej kropli krwi:

wysokie stężenie Fenylalaniny

podwyższony stosunek Phe/Tyr

Spektrofotometr – analiza aktywności DHPR:

HPLC z detektorem fluorescencyjnym – analiza profilu pteryn:

biopteryna (6-biopteryna)

neopteryna

primapteryna (7-biopteryna)

sepiapteryna



Badania dodatkowe

Analiza neopteryny, biopteryny w tym BH2 i BH4 oraz sepiapteryny w płynie m-rdzeniowym pobranym według ustalonej procedury

Analiza 5-MTHF w płynie m-rdzeniowym

Analiza profilu metabolitów amin biogennych w płynie m-rdzeniowym

kwask homowanilinowy (HVA)

kwask 5-hydroksyindolooctowy

3-orto-metyl-dopa (3-OMD)

metylohydroksyfenyloglikol (MHFG)



Typ \	BH4	Biopteryna	Neop	HVA	5HIAA	3OMD	Primapteryna
GTP -CH	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓	N
PTPS	↓↓	N-↓	↑	↓↓	↓↓	↓	N
SR	↓	↑-N	N	↓	↓↓	↓↓	N
DHPR	N-↓	↑	N-↑	↓↓	N-↓	↓	N
PCD	N-↓	N-↓	↑	↓-N	↓-N	↓-N	↑↑↑
PKU	↑	N - ↑	↑	↓↓	↓↓	N	N

Objawy biochemiczne niedoborów enzymów uczestniczących w metabolizmie pteryn

Wpływ czynników zewnętrznych na wynik pteryn:

w moczu – ubogo białkowa dieta prowadzi do obniżenia stężeń neopteryny i biopteryny, co można mylnie zinterpretować jako podejrzenie deficytu GTPCH

W płynie m-rdzeniowym - infekcje wirusowe i bakteryjne w ośrodkowym układzie nerwowym podwyższają stężenie neopteryny

Limfocyty T stymulują wzrost aktywności GTPCH w makrofagach, a pozostałe enzymy mają niską aktywność;

Ostatecznie w makrofagach zamiast syntezy BH₄ gromadzi się NH₂TP, który następnie po hydrolizie przez fosfatazy jest wydalany w postaci dihydroneopteryny lub neopteryny

Wpływ czynników zewnętrznych na wynik pteryn:

Stężenie neopteryny jest podwyższone zawsze kiedy aktywowany jest układ immunologiczny;

Wszystkie enzymy uczestniczące w syntezie i regeneracji BH4 są w makrofagach ale tylko GTPCH odpowiada na stymulację wzmożoną aktywnością – z powodu dużego stężenia GTP w stymulowanych komórkach???

Podwyższone stężenie Neopteryny jest również dobrym wskaźnikiem chorób autoimmunologicznych

Podsumowanie

Zaburzenia syntezy BH4 stanowią grupę rzadkich chorób neurologicznych dziedziczonych w większości autosomalnie recesywnie.

Niedobór BH4 prowadzi do obniżonego stężenia amin biogennych w OUN i występuje z lub bez hiperfenyloalaninemii.

Stężenie BH4 odgrywa istotną rolę w regulacji hydroksylazy tyrozyny i tryptofanu – aminokwasów aromatycznych odpowiedzialnych za biosyntezę amin biogennych, czyli katecholamin i serotoninę.

