

Aminy biogenne (AB) - charakterystyka i rola w ośrodkowym układzie nerwowym

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

AMINY BIOGENNE

KATECHOLAMINY I SEROTONINA

MONOAMINY

NEUROTRANSMITERY

związki chemiczne, które przenoszą sygnały pomiędzy neuronami (komórkami nerwowymi) poprzez synapsy, a także z komórek nerwowych do mięśniowych lub gruczołowych

Odpowiedzialne za prawidłowy proces neurotransmisji

Neurotransmisja

ciąg procesów umożliwiających przekazanie sygnału z jednej komórki do drugiej.

U człowieka podstawową rolę w przekazywaniu pobudzenia pomiędzy komórkami nerwowymi odgrywają synapsy chemiczne.

Transmisja sygnału między synapsami chemicznymi obejmuje uwalnianie z komórki presynaptycznej cząsteczek (neuroprzekaźnika lub neuromodulatora), które wiążą się z receptorami na błonie postsynaptycznej komórki docelowej,

Neurotransmisja chemiczna nie ogranicza się do synaps ośrodkowego układu nerwowego, ale występuje także w tkankach obwodowych, w tym w połączeniach nerwowo-mięśniowych

Neurotransmitery (NTs)



Związki drobnocząsteczkowe:

- acetylocholina
- kwas γ -aminomasłowy (GABA),
- glicyna
- glutaminian
- **Aminy biogenne (AB)**



Fenyloalanina

Tyrozyna

Tryptofan



Neuroprzekaźniki
monoaminowe (AB)

KATECHOLAMINY
(Dopamina, noradrenalina)

SEROTONINA



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

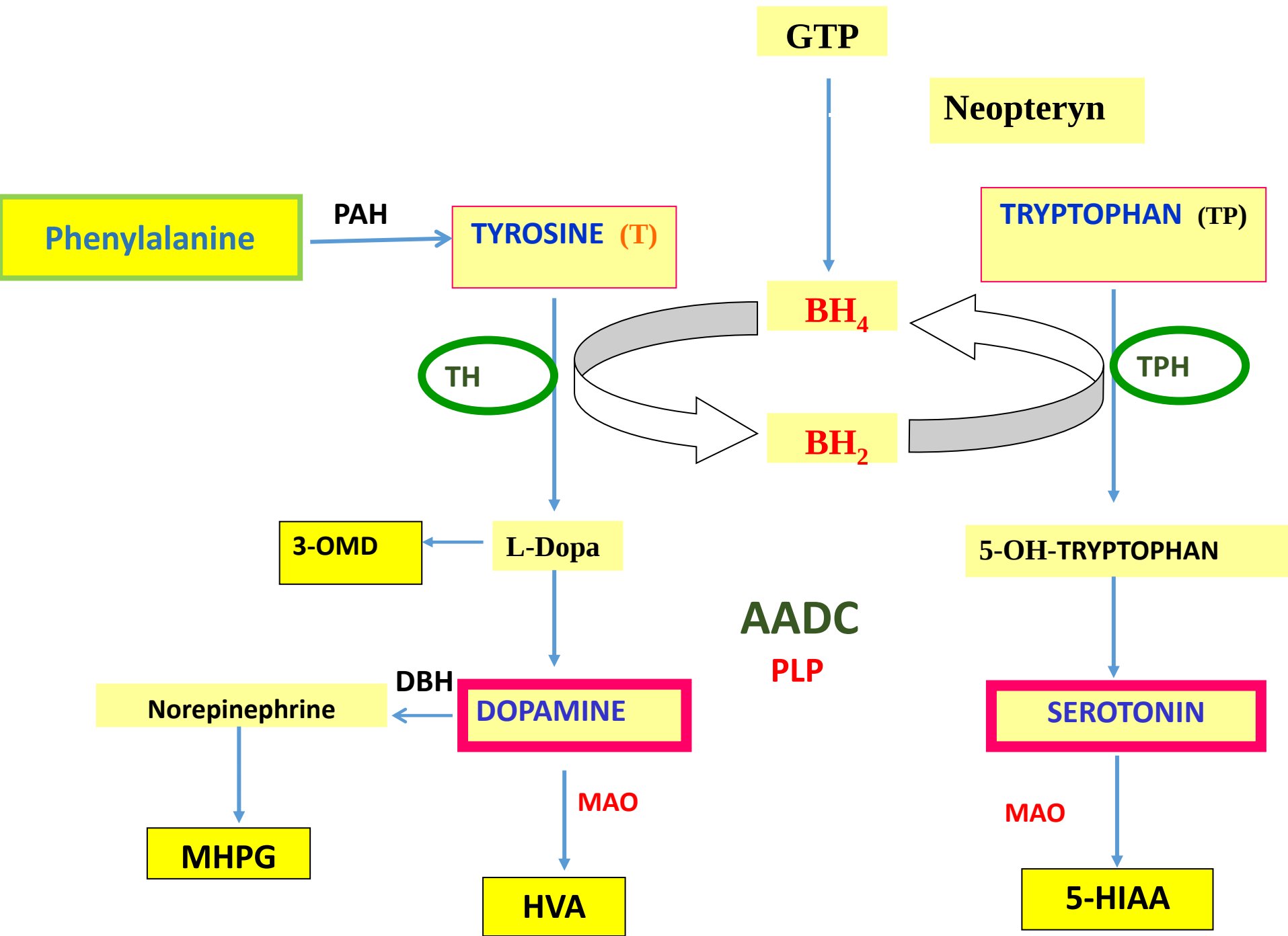
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Monoaminy - Aminy biogenne

- 1/ regulację aktywności ruchowej
- 2/ zachowanie, uczenie i pamięć
- 3/ mechanizm spania, temperaturę ciała oraz ból
- 4/ kontrolę homeostazy ogólnoustrojowej





Diagnostyka zaburzeń monoaminowych neurotransmiterów

Analiza metabolitów amin biogennych w płynie mózgowo-rdzeniowym:

- kwas homowanilinowy (HVA) – metabolit dopaminy,
- kwas 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) – metabolit serotoniny,
- 3-o-metyldopa (3-OMD) – metabolit l-dopa,
- 3-metoksy-4-hydroksy-feniloetylenoglikol (MHPG) – metabolit noradrenaliny.

Diagnostyka zaburzeń monoaminowych neurotransmiterów

Ze względu na występowanie w płynie m-rdzeniowym gradientu stężeń monoamin,

PMR musi być pobrany według ściśle opracowanej procedury w danym laboratorium z podziałem na frakcję.

Analiza metabolitów amin biogennych powinna być wykonywana zawsze w tej samej frakcji w celu uzyskania powtarzalności wyników oraz ich wiarygodności.



Wartości referencyjne

	0- 6 m	6 – 12m	1 – 4 yrs	> 4 yrs
HVA [nmol/L]	300 - 1000	300 - 1000	200 - 800	100 - 600
5-HIAA [nmol/L]	300 - 1000	200 - 800	100 - 600	50 - 400
3-OMD [nmol/L]	100 - 300	< 100	<50	<50



Zaburzenia metabolizmu AB

Defekty AB i BH4 powodują różne objawy zależne od miejsca bloku metabolicznego

Defekty na szlaku biosyntezy i transportu powodują postępujący zespół pozapiramidowy, często pojawiający się w pierwszym roku życia lub dopiero w późnym okresie dziecięcym (12 – 14 lat)

Szerokie spektrum indywidualnych objawów klinicznych i przebiegu choroby obejmuje okresową dystonię, często wrażliwą na leczenie preparatem z l-dopa aż po ciężką postać kliniczną

Deficyt β -hydroksylazy dopaminy – enzymu odpowiedzialnego za szlak syntezy adrenaliny – powoduje objawy kliniczne pojawiające się w późniejszym okresie

Zaburzenia metabolizmu AB – wtórne do zaburzeń syntezy i regeneracji



KOFAKTORA HYDROKSYLAZY:

-FENYLOALANINY

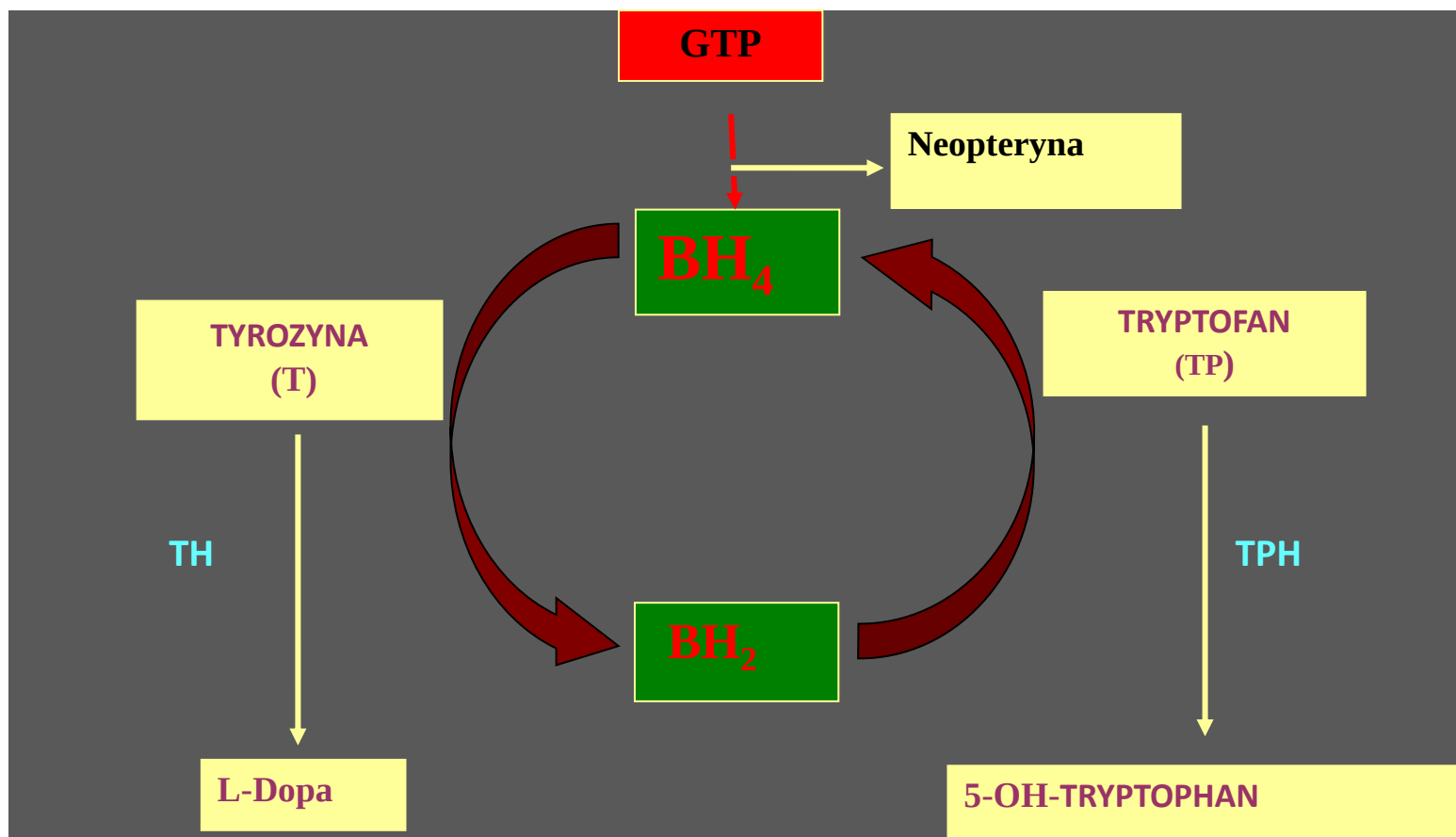
-TYROZYN

-TRYPTOFANU

I SYNTAZY TLENKU AZOTU



Metabolizm fenylalaniny



Niedobór BH4 w przemianach aminokwasów aromatycznych

Podwyższone stężenie fenyloalaniny



HIPERFENYLOALANINEMIA



Klasyczna fenyloketonuria



Zaburzenia metabolizmu BH4

Hiperfenyloalaninemia - kiedy?

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

Hiperfenyloalaninemia

spowodowana jest:

niedoborem lub brakiem aktywności enzymu hydroksylazy fenyloalaniny (PAH)

- KLASYCZNA FENYLOKETONURIA

zaburzeniem metabolizmu pteryn



Hiperfenyloalaninemia a klasyczna fenylketonuria

- Niedobór hydroksylazy fenylalaniny, jest główną przyczyną wrodzonych błędów metabolicznych w fenylketonurii (PKU). Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie z powodu mutacji w genie PAH, które powodują brak lub niedobór aktywności PAH, wątrobowego enzymu katalizującego syntezę tyrozyny (Tyr) z fenylalaniny.
- Wraz z pojawieniem się badań przesiewowych noworodków w 1963 r. standardem opieki stało się leczenie choroby przy użyciu diety o niskiej zawartości Phe u niemowląt, zanim pojawią się pierwsze objawy kliniczne.



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)

4/ deficyt dehydratazy karbinolaminy
pterydynowej (PCD)

bez hiperfenyloalaninemii

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

2/ deficyt reduktazy
sepiapterynowej (SR)



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

Dystonia wrażliwa na l-dopę (DRD)

Pierwszy raz opisana została przez Segawę, który określił zaburzenie jako „*hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD)*”

W kolejnych latach Nygaard wprowadził termin „*dopa-responsive dystonia*” dotyczący wszystkich dystonii ustępujących po leczeniu l-dopą.

Charakteryzuje się występowaniem objawów klinicznych tj: dystonia oraz dobową zmienność objawów klinicznych, pojawiających się w pierwszym roku życia lub dopiero w 12 – 14 roku życia.

Dystonia wrażliwa na L-dopę (DRD)

W grupie DRD znajdują się zaburzenia w biosyntezie amin biogennych, w tym trzy opisane jako klasyczna DRD, opisana przez Segawę: wczesna dystonia z dobową fluktuacją objawów ustępująca po podaniu L-dopa:

- autosomalnie dominująca DRD (AD-DRD) spowodowana mutacją w genie GTPCH I (*GCHI*)
- autosomalnie recesywna DRD – spowodowana mutacją w genie hydroksylazy tyrozyny (*TH*)
- autosomalnie recesywna DRD spowodowana mutacją w genie sepiapterynowej reduktazy (*SR*)

Mechanizm choroby

- GTPCH i SR katalizują pierwszy i ostatni etap syntezy BH4
- BH4 jest potrzebnym kofaktorem dla hydroksylaz aminokwasów aromatycznych (PAH, TH, TPH), syntazy tlenku azotu (NOS) i monooksygenazy alkiloglicerowej (AGMO);
- PAH odpowiada za przemianę Phe do Tyr w wątrobie a TH i TPH są enzymami kontrolującymi syntezę dopaminy, serotoniny oraz adrenaliny i noradrenaliny w mózgu
- Zaburzenia BH4 (AR-GTPCHD, PTPS, DRD) mogą prowadzić do hiperfenyloalaninemii (HPA) i znacznych monoaminergicznych i katecholaminergicznych niedoborów
- Zaburzenia BH4 (SRD, AD-GTPCHD, czasami również AR-GTPCHD) – bez HPA również powodują niedobory neuroprzekazników w PMR

Deficyt hydroksylazy tyrozyny (THD)

- Enzym potrzebny do syntezy l-dopa i jej metabolitów DA, NE, E, opisany po raz pierwszy przez Ludecke w 1996 r.
- THD opisany został po raz pierwszy jako ciężkie zaburzenia neurologiczne odporne na leczenie preparatem L-dopa, spowodowane homozygotyczną mutacją (L205P) w genie *TH*, (6 pacjentów opisanych)
- Dwa fenotypy kliniczne (A i B):
 - Fenotyp kliniczny A – „łagodna postać” dobrze reagująca na leczenie (DRD), pojawiająca się w pierwszych miesiącach życia lub w okresie późno dziecięcym; (69% pacjentów ma postać typu A)
 - Fenotyp kliniczny B – „ciężka postać” – ciężka postępująca encefalopatia pojawiająca się już w pierwszych miesiącach życia, źle odpowiadająca na leczenie

Deficyt dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych

L-dopa i 5-HT ulegają dekarboksylacji do dopaminy i serotoniny w reakcji PLP-zależnej.

Dopamina ulega hydroksylacji do noradrenaliny w reakcji BHD a następnie do adrenaliny a serotonina do melatoniny.

po uwolnieniu, aktywne monoaminy działają na odpowiednie receptory, a następnie są albo ponownie wychwytywane do zakończeń presynaptycznych i przechowywane w pęcherzykach, albo są metabolizowane przez działanie oksydazy monoaminowej (MAO) i metylotransferazy katecholowej (COMT) do HVA i 5-HIAA i MHPG.

Profil metabolitów AB: niskie stężenie HVA i 5-HIAA oraz podwyższone stężenie 3-OMD, L-dopa oraz 5-HT w PMR. W moczu wydalone są metabolity: kwas wanilinomlekowy (VLA) i jego pochodne: kwas wanilinopirogronowy (VPA) oraz N-acetylovaniloalanina (AVA).

Współczesna diagnostyka zaburzeń neurotransmisji dąży do określenia wzajemnych korelacji pomiędzy neurotransmiterami wzbudzającymi jak i hamującymi.

**wrodzone zaburzenia neurotransmiterów występują
bardzo rzadko;**

**Ilość rozpoznawanych przypadków w obrębie
poszczególnych defektów jest różna;**

**największą grupę z opisanymi przypadkami, stanowią zaburzenia metabolizmu amin
biogennych, w tym defekty
enzymatyczne na szlaku metabolizmu BH₄**



**Fundusze
Europejskie**
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny





DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

