

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu**

Warszawa, 17-19.06.2020

Wprowadzenie do medycyny metabolicznej

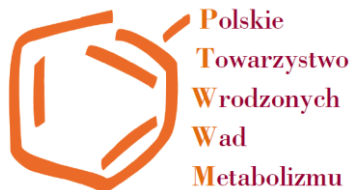
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



pediatria/medycyna metaboliczna

wrodzone wady metabolizmu

w Polsce

specjalizacja od 2014 roku

Choroby metaboliczne

Wrodzone wady metabolizmu

- Genetycznie uwarunkowane defekty różnych szlaków metabolicznych: przemiany białek, węglowodanów, tłuszczów, metabolizmu energetycznego, transportu...

Choroby metaboliczne

- Cukrzyca typu II (dorośli)
- Zespół metaboliczny
- Otyłość

Przebieg: przewlekły

Występowanie: **rzadkie** częste

pediatria/medycyna metaboliczna

wrodzone wady metabolizmu

jako choroby rzadkie

Definicja choroby rzadkiej w UE:
każda choroba z częstością występowania $< 5:10\ 000$ osób

w Polsce
specjalizacja od 2014 roku

“Życie musi iść do przodu, ale żeby je zrozumieć
trzeba spojrzeć wstecz” (Kierkegaard)

Historia



„...wartość dokładnego badania
przypadków rzadkich postaci
chorób jako metod odkrywania
zwykłych praw Natury”

William Harvey (1578-1657)

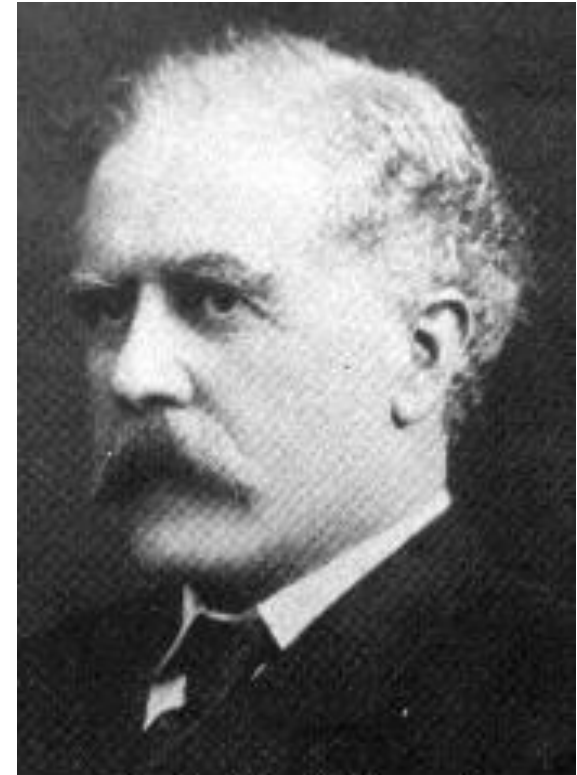
Wrodzone wady metabolizmu jako model chorób cywilizacyjnych



„...wartość dokładnego badania przypadków rzadkich postaci chorób jako metod odkrywania zwykłych praw Natury”

William Harvey (1578-1657)

- 1896, ciemnienie moczu pacjentów z alkaptonurią
- zbierał od pacjentów próbki moczu i wywiady rodzinne
- nawiązanie do Mendla
- 1908 „**Inborn errors of metabolism**”
(choroby są rezultatem braku „czynnika chemicznego” lub nieprawidłowości w chemicznym szlaku w organizmie)
- opisał 4 zaburzenia (LANCET):
 alkaptonuria
 pentozuria
 albinizm
 cystynuria

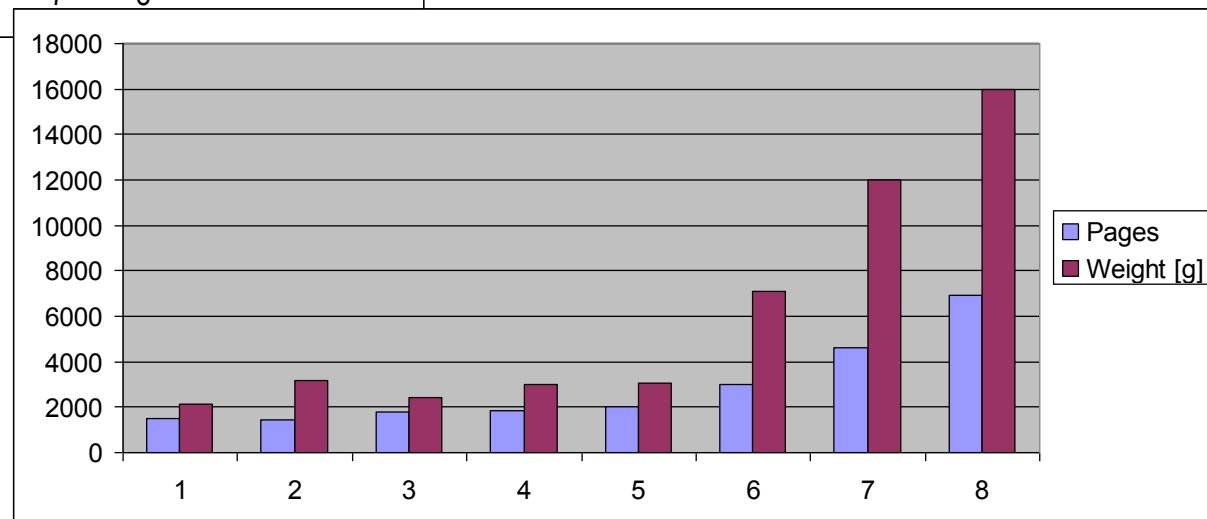
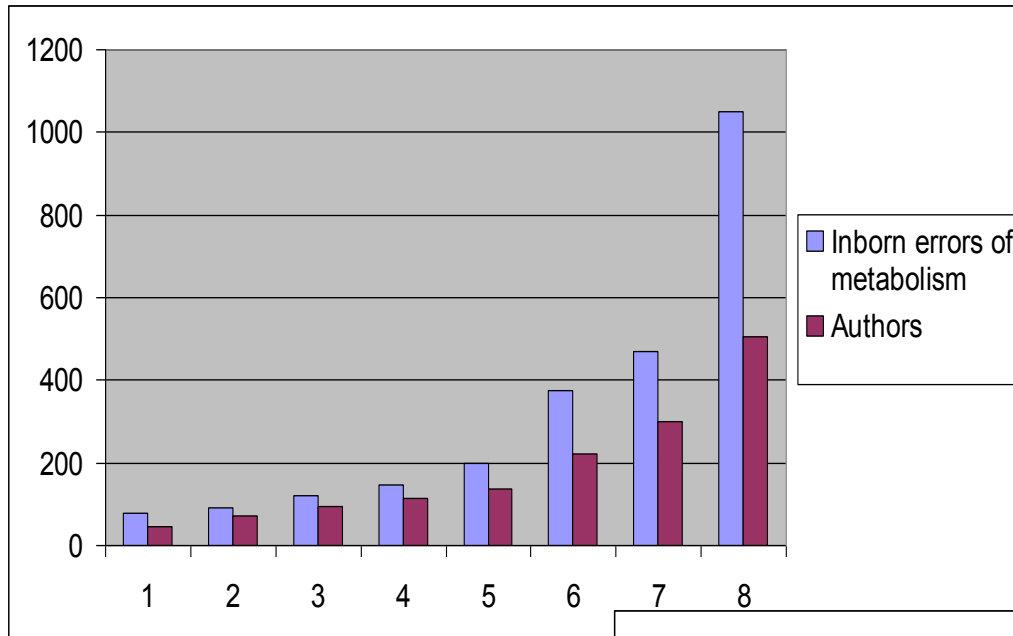


Sir Archibald Garrod,
around 1910.

(1857-1936)

Ewolucja

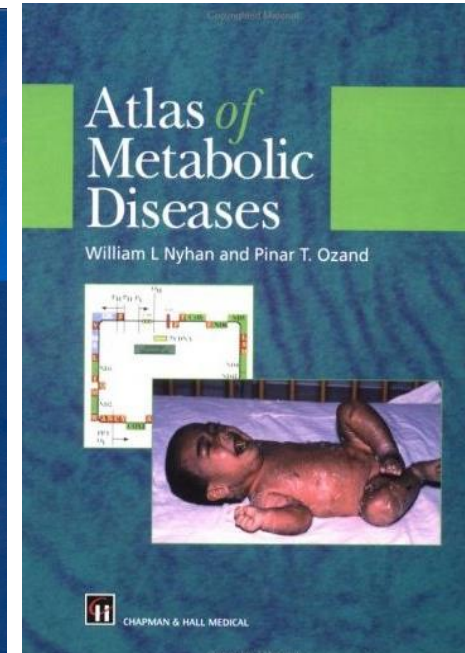
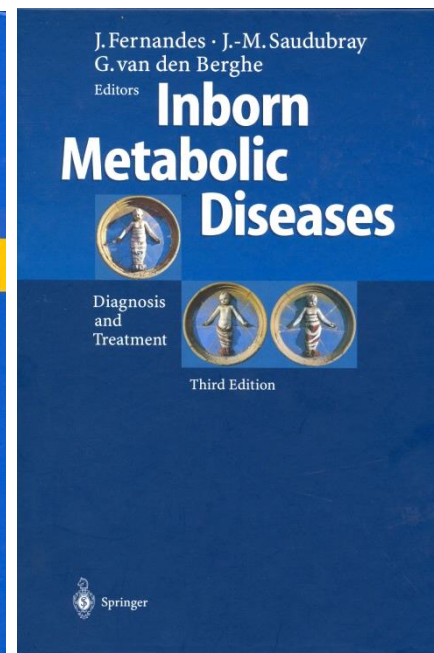
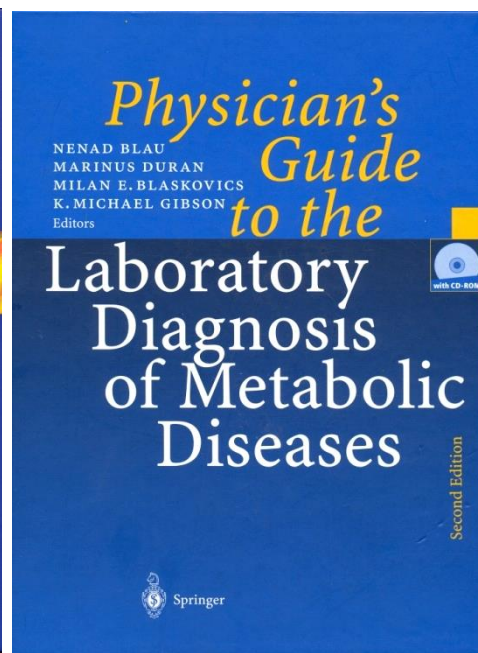
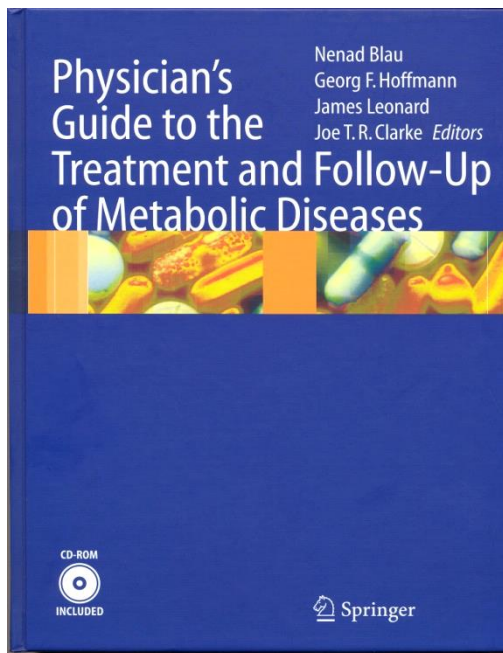
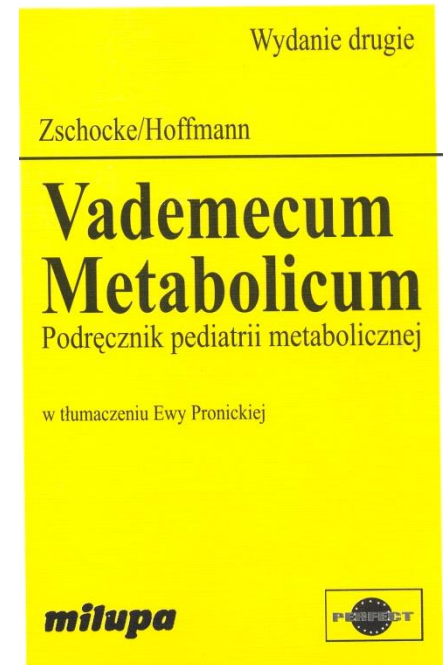
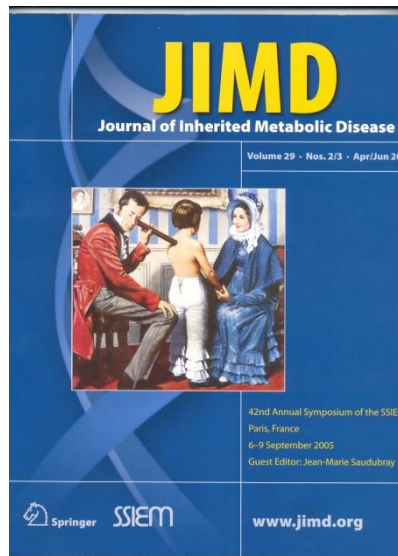
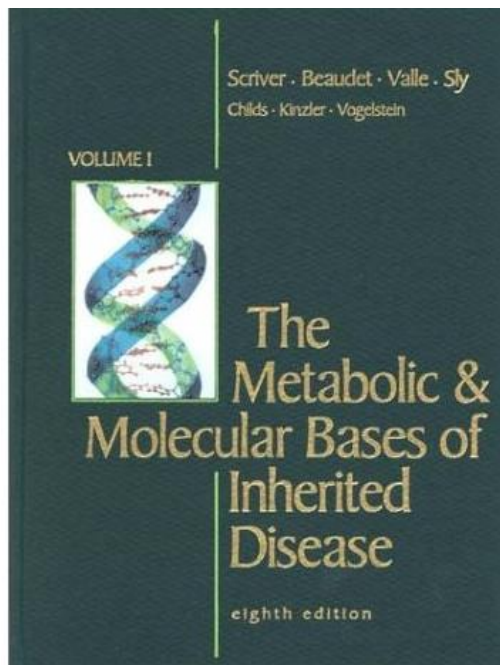
The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease od pierwszego do ostatniego wydania



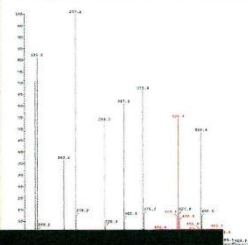
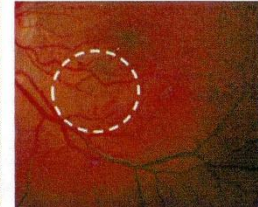
Postęp technologiczny
(nowe metody):

GC-MS od 1966 - IVA

MS/MS od 1997 w NBS



Instytut
Matki i Dziecka
Biblioteka Naukowa
16529



OXFORD MONOGRAPHS ON MEDICAL GENETICS

INHERITED METABOLIC DISEASE IN ADULTS

A CLINICAL GUIDE

EDITED BY
CARLA E. M. HOLLAK
ROBIN H. LACHMANN

OXFORD

INSTYTUT MATKI I DZIECKA

[Home](#)

[About Us](#)

[JIMD](#)

[Events](#)

[National Societies](#)

[Resources](#)

[Training](#)

[Dietitians](#)

[Adult WG](#)

[Members](#)

SSIEM-AMP

SSIEM Adult Metabolic Physicians Group

[HOME](#)



WELCOME

Thank you for visiting the SSIEM Adult Metabolic Physicians group website. We are a subgroup of physicians within the SSIEM looking after adult patients with inborn errors of metabolism. Meetings of the group are held during SSIEM meetings/symposia in adult specific sessions.

This website provides information regarding our membership and clinical units, relevant events, as well as education and training in the clinical care of adults with inborn errors of metabolism.

Welcome

[Welcome](#)

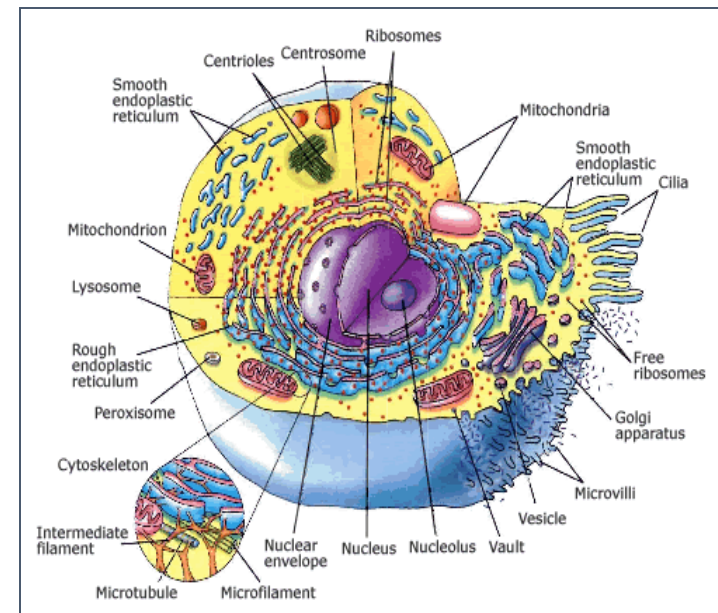
[About SSIEM-AMP](#)

[Events](#)

Inborn Errors of Metabolism

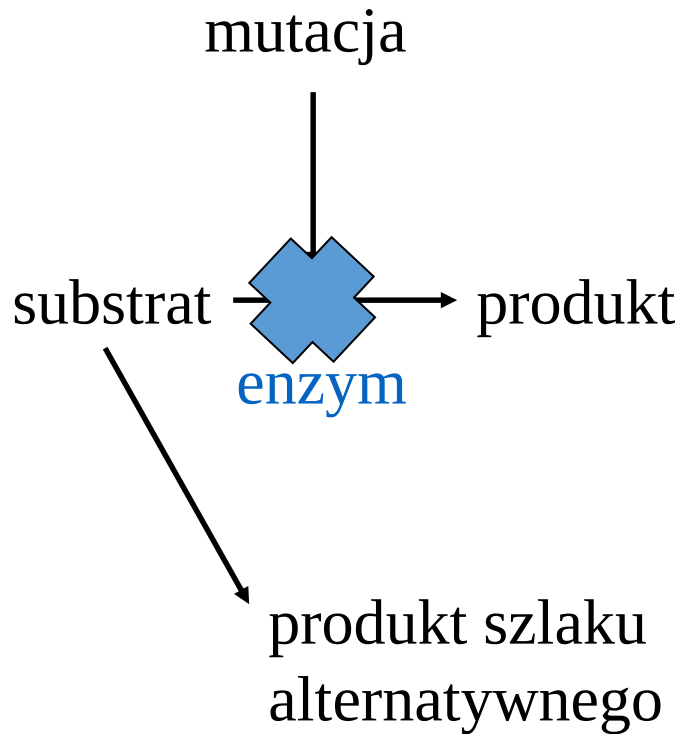


Choroba spowodowana niedoborem aktywności specyficznego enzymu, wynikającym z defektu jednego lub wielu genów i prowadzącym do zablokowania szlaku metabolicznego, co wywołuje objawy kliniczne



Wrodzone wady metabolizmu

Inborn Errors of Metabolism (IEM)



diagnostyka molekularna

diagnostyka biochemiczna - pośrednia
bezpośrednia

pośrednia

objawy kliniczne

diagnostyka fenotypowa

Diagnostyka molekularna w zaburzeniach spalania tłuszczów (FAO)

Mutacje powszechne:

- w def. MCAD - gen *ACADM* – c.985A>G
(>87% alleli)
- w def. LCHAD - gen *HADHA* – c.1528G>C
(>88% alleli)
- w def. CPT 2 – gen *CPT2* – c.439C>T
- w def. SCAD - gen *ACADS* – c.625G>A i c.511C>T

„Stary” model procesu diagnostycznego wwm

Wywiad
Obraz
kliniczny

- Wstępna sugestia podejrzenia

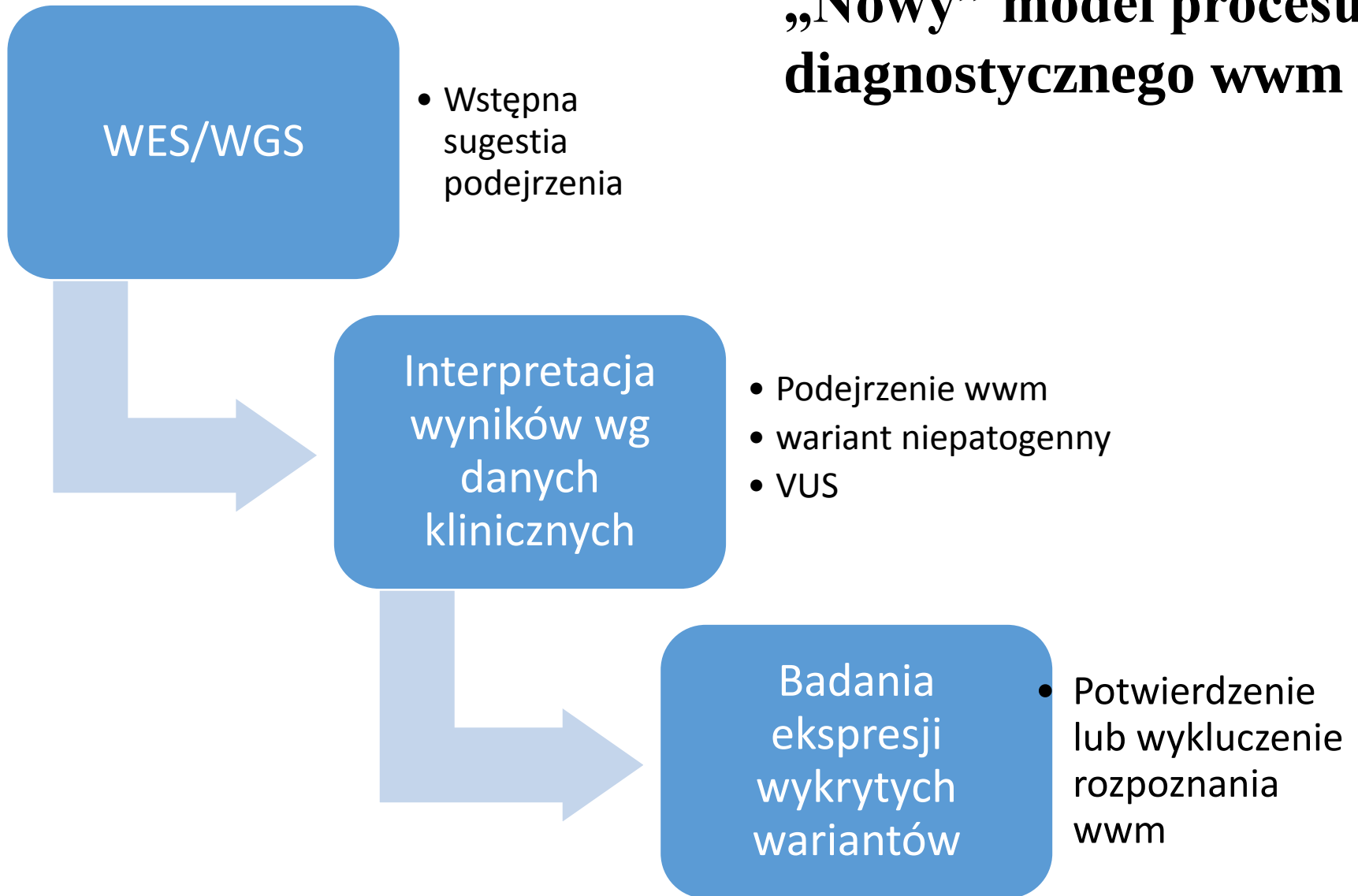
Diagnostyka
biochemiczna
(biomarkery)

- Podejrzenie wwm

Analiza DNA

- Potwierdzenie rozpoznania wwm

„Nowy” model procesu diagnostycznego wwm



KLASYFIKACJA

Zaburzenia metabolizmu

- Aminokwasów i białek
- Węglowodanów
- Lizosomów
- Peroksyzomów
- Steroli
- Lipoprotein
- Glikozylacji, mannozylacji, fukozylacji itp..
- Nukleotydów
- Neurotransmitterów
- Energetycznego...

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów i białek



- *Zaburzenia metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych*
- *Klasyczne acydurie organiczne*
- *Defekty cyklu mocznikowego*
- *Zaburzenia metabolizmu biotyny*
- *Zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny i tyrozyny*
- *Zaburzenia metabolizmu histydyny*
- *Zaburzenia metabolizmu lizyny i tryptofanu*
- *Zaburzenia transferu grup metylowych i metabolizmu aminokwasów siarkowych*
- *Zaburzenia metabolizmu kobalaminy*
- *Zaburzenia metabolizmu glicyny i seryny*
- *Zaburzenia metabolizmu ornityny i proliny*
- *Zaburzenia transportu aminokwasów*
- *Zaburzenia cyklu gamma-glutamylowego*
- *Zaburzenia metabolizmu peptydów*

Podział wrodzonych wad metabolizmu

- Choroby o typie zespołu intoksykacji
 - acydurie organiczne
 - choroba syropu klonowego
 - zaburzenia cyklu mocznikowego...
- Choroby o typie niedoboru energii
 - choroby mitochondrialne
 - zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych...
- Zaburzenia złożonych cząsteczek (syntezy, rozpadu, transportu)
 - lizosomalne choroby spichrzeniowe
 - glikogenozy...

Inny podział

- Choroby małych cząsteczek (*small molecules*) dotyczą: aminokwasów, cyklu mocznikowego, kwasów organicznych, kwasów tłuszczowych, neurotransmitterów, witamin i kofaktorów, mitochondriów
- Choroby dużych cząsteczek (*large molecules*) dotyczą: lizosomalnych chorób spichrzeniowych, chorób peroksyzomalnych, zaburzeń glikozylacji, leukodystrofii

Nazewnictwo wrodzonych wad metabolizmu

- Od nazwy enzymu, którego jest deficyt
- Od nazwy substancji, która ulega kumulacji
- Eponimy (od nazwiska pierwszego pacjenta z wykrytą chorobą)
- Eponimy (od nazwiska pierwszego badacza, który wykrył/badał chorobę)
- Od nazwy przyczyny molekularnej
- Od zapachu wyczuwalnego od pacjenta

KODYFIKACJA

						kod ICD 10	ORPHA no
Wrodzone wady metabolizmu o typie intoksykacji							
	Zaburzenia metabolizmu aminokwasów i białek						ORPHA79254
	Zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny i tyrozyny						
		Fenyloketonuria					
			Klasyczna fenyloketonuria		E70.0	ORPHA79254	
			Łagodna fenyloketonuria		E70.1	ORPHA79253	
			Łagodna hiperfenyloalaninemia		E70.1	ORPHA293284	
			Deficyt BH4		E70.1	ORPHA238583	
		Matczyna fenyloketonuria			E70.1	ORPHA2209	
		Tyrozynergia typu 1			E70.2	ORPHA882	
		Tyrozynergia typu 2			E70.2	ORPHA28378	
		Tyrozynergia typu 3			E70.2	ORPHA69723	
		Alkaptonuria			E70.2	ORPHA56	
		Hawkinsynuria			E70.2	ORPHA2118	



Klasyfikacja i kodyfikacja wrodzonych wad metabolizmu

- w oparciu o istniejące klasyfikacje:
 - ICD-9, ICD-10, ICD-11 (w toku)
 - MIM
 - MedDRA
 - SNOMED CT
 - MeSH
 - ORPHA number (code)*
- klasyfikacja powinna być harmonijna z modelami europejskimi

- z ok. **8000** jednostek chorobowych w rejestrze ORPHANETu

tylko ok. **5%** jednostek chorobowych ma swój specyficzny kod w ICD-10

Medycyna metaboliczna -przeszłość-

Determinizm genetyczny Sekwencjonowanie DNA Human Genome Project

Genom człowieka w liczbach

Medycyna metaboliczna -teraźniejszość-

**Genotyp nie określa fenotypu,
modele zwierzęce typu *knock-out***



Medycyna metaboliczna -przyszłość-

medycyna genomowa

tj. łącząca genetykę i badania przesiewowe
z badaniami klinicznymi na dużych populacjach
(programy UE)

medycyna przewidująca,
zapobiegająca,
personalizowana

IEM jako modele dla chorób wieloczynnikowych

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu**

Warszawa, 17-19.06.2020

- Tel. 22 32 77 375
 - Tel. kom. 519 517 104
 - E-mail: jolanta.cegielska@imid.med.pl
 - www.pediatricametabolics.pl
-
- Tel. 22 32 77 190 (sekr. KWWMiP)
 - E-mail: klinika.wwmip@imid.med.pl

www.edu-metgen.imid.med.pl