



A SINDROME DO X FRÁGIL

INGRID TREMEL BARBATO
LABORATÓRIO NEUROGENE
ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DA SXF

Florianópolis 28 de setembro de 2009-SC

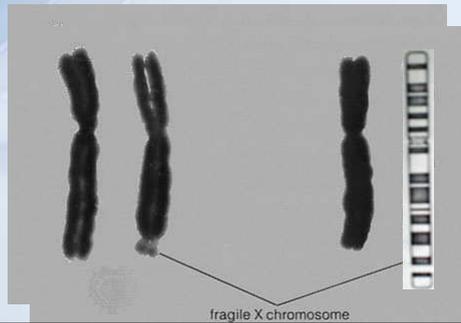
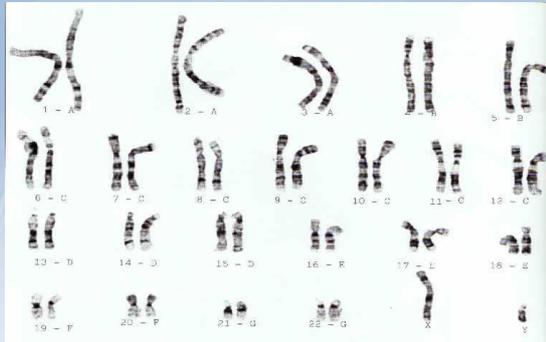
1

Histórico da Síndrome do X Frágil (SXF)

- **J. Purdon Martin & Julia Bell: 1943**
Análise Familiar com retardo mental em 6 gerações
- **Hebert Lubs :1969**
Anomalia Cromossomica –sítio frágil no cromossomo X em dois irmãos com retardo mental
- **Sutherland: 1979**
A Doença foi chamada de Síndrome do X Frágil (SXF)

2

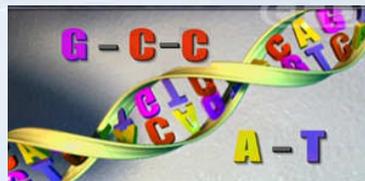
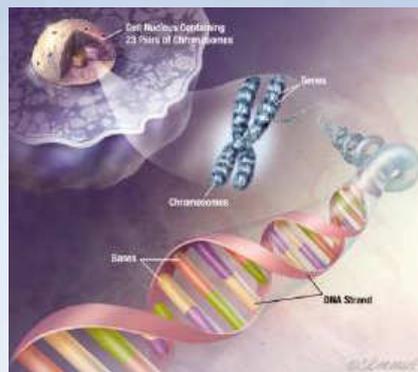
CARIÓTIPO - CROMOSSOMOS



Xq27.3

A SINDROME DO X FRÁGIL (SXF)

- **Verkerk : 1991**
Descoberta do gene **FMR1**
- (Fragile X mental retardation 1)
- Mutação mais comum:
FRAXA = CGG
- Outras Mutações
FRAXE
FRAXF
FRAXD



4

Síndrome do X Frágil(SXF)

- Incidência Afetados: meninos: 1:2000
 meninas: 1:4000
- Incidência Pré-mutados: homens: 1:800
 mulheres: 1:280

(a incidência varia de acordo: com o pesquisador,
região, parâmetro clínico)

**É a mais comum Síndrome genética e hereditária
associada ao RM**

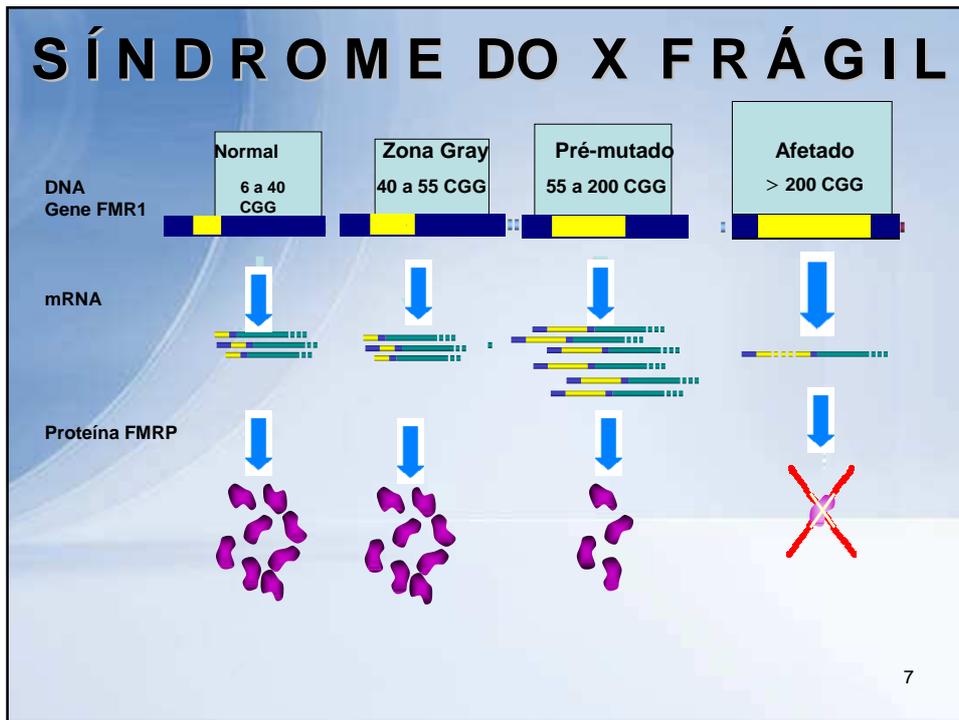
5

Síndrome do X Frágil O que Causa?

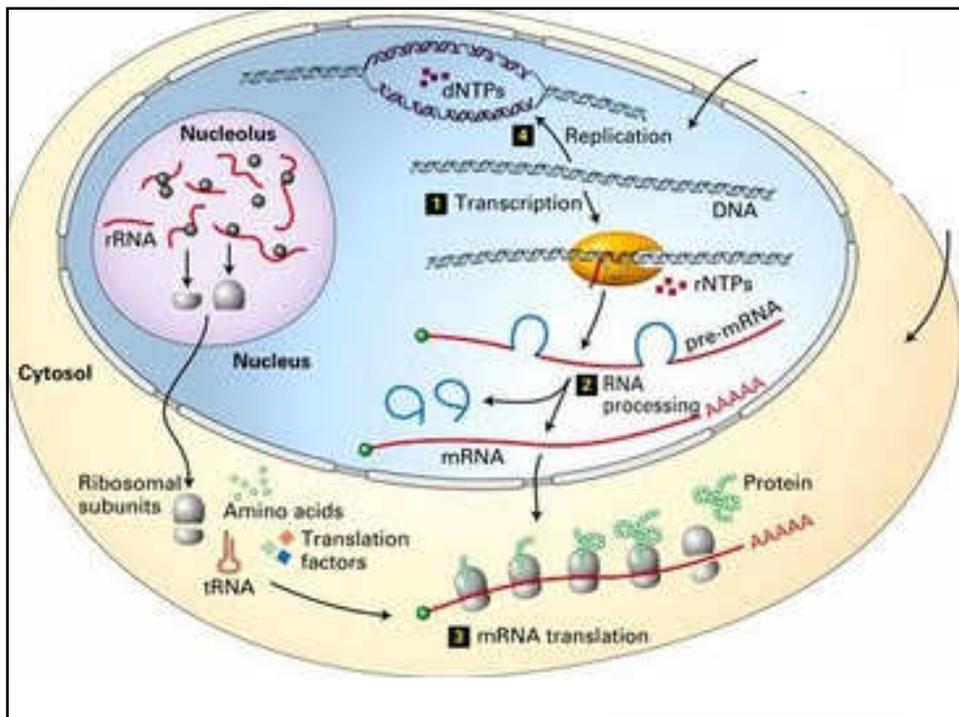


6

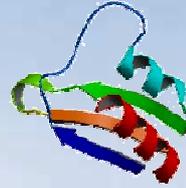
SÍNDROME DO X FRÁGIL



7



FMRP

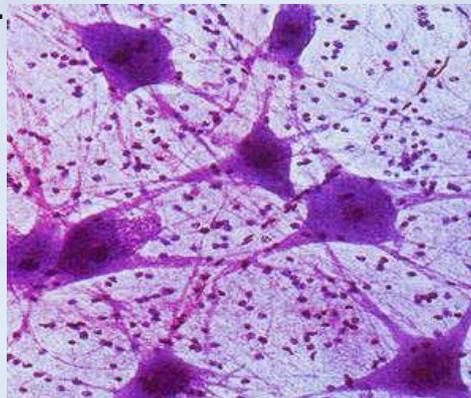


- Expressa no TESTÍCULO
- Expressa no CÉREBRO
- Quando nos neurônios:
 - Na **formação e maturação** das **sinapses**.
 - Liga-se com mais de 600 outras proteínas no cérebro

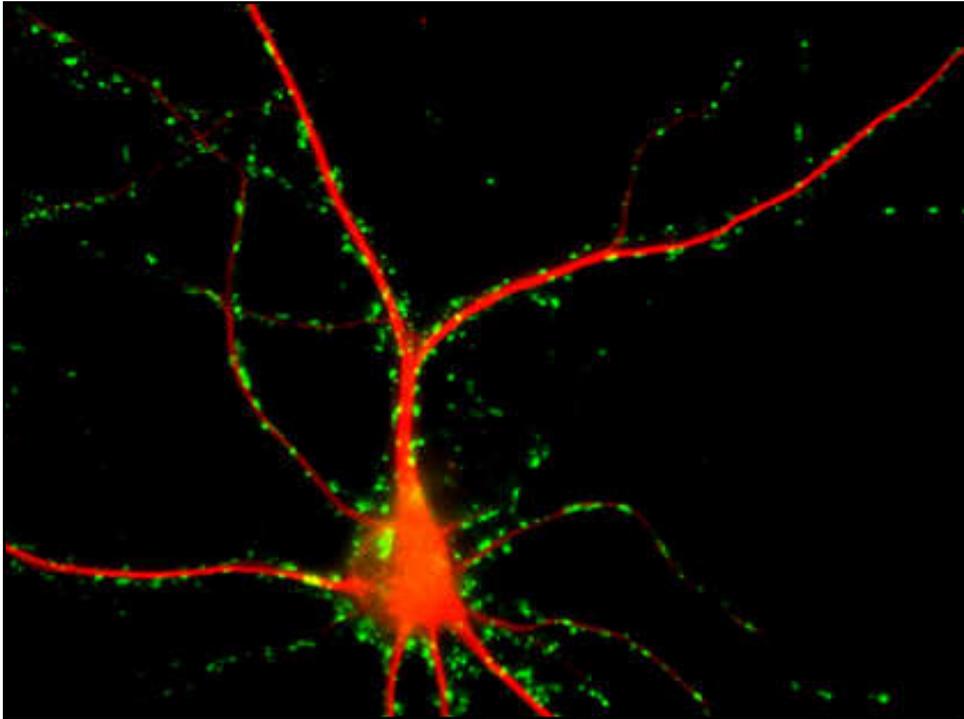
9

Sinapses e Neurônios

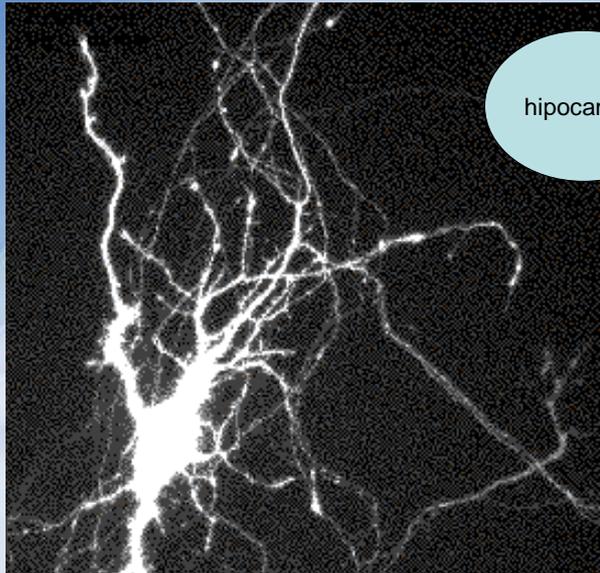
- É necessário que ocorra ação correta de centenas de genes, para que os neurônios e as sinapses, consigam fazer sua manutenção.



10



www.ohsu.edu/croet/faculty/banker/bankerlo.html



hipocampo

12

Sinais Clínicos

Conjunto de sinais clínicos variáveis

- Retardo Mental (leve, moderado ou severo) ou Distúrbio de Aprendizagem
- Alterações Cognitivas
- Distúrbio no Comportamento
- Distúrbio Emocional e Motor
- Sinais físicos evidentes principalmente na puberdade

13

Síndrome do X Frágil

Sinais e Sintomas

Fase Escolar

Adolescência

14

Síndrome do X Frágil

Classificação por fases

➤ Infância

ADNPM (atraso do desenvolvimento neuropsicomotor)
autismo Like
irritabilidade
estereotípias
epilepsia
macrocefalia
testa proeminente
pés planos,
palato alto
micrognatia

15

Síndrome do X Frágil

Classificação por fases

➤ Infância

16

Síndrome do X Frágil

Classificação por fases

➤ **Escolar**

Déficit de aprendizagem

TDA ou TDAH

Ansiedade

Hiperatividade

Distúrbio no comportamento

Distúrbio emocional

Agressividade

Estrabismo, miopia

Imitativo, repetitivo

17

Síndrome do X Frágil

Classificação por fases

➤ **Escolar**

Terror noturno

Auto-estima baixa

Má oclusão dentária

18

Síndrome do X Frágil

Classificação por fases

➤ Puberdade

Face alongada

Macroorquidia

Agressividade

Timidez

Isolamento social

Orelhas grandes ou em abano

Ansiedade

Depressão

19

➤ Puberdade

Agitação

Auto-agressividade

Falta de contato no olhar

Impulsividade

Tics

Instabilidade do humor

20

Síndrome do X Frágil ***Sinais físicos***

21

Características Autísticas

22

QUALIDADES NA SXF

- Excelente memória fotográfica
- Facilidade em identificar logotipos e sinais gráficos
- Geralmente bom vocabulário
- Facilidade para cópia
- Habilidade para leitura
- Uso de jargões e frases de efeito
- Prestativos



23

Meninas

**Dificuldade na Aprendizagem
(matemática)**

Timidez

Ansiedade

Depressão



24

COMO FAZER O DIAGNÓSTICO?



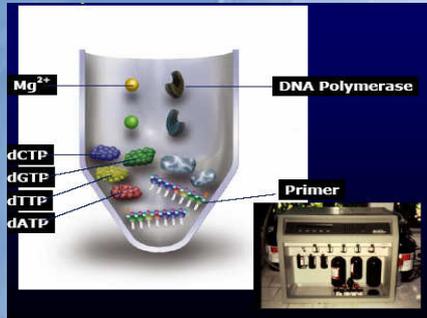
25

Biologia Molecular *Técnicas Utilizadas*

- PCR(Reação em Cadeia da Polimerase)
- SOUTHERN BLOTTING
- 96% do diagnóstico
- CARIÓTIPO

26

PCR e Southern Blotting



27

Cariótipo – Bandas G



28

Quem deverá ser testado?

- Homem, mulher, criança com retardo mental sem causa conhecida
- Sempre que ocorre mais de um caso de deficiência intelectual na mesma família
- Criança com feições autísticas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperatividade e problemas na fala.
- Autistas
- S. de ASPERGER, S. de RETT
- S. de PRADER WILLI
- Mulheres que pretendem engravidar com antecedentes familiares

29

Terapia Medicamentosa Sintomática

- Hiperatividade
- Falta de Concentração
- Agressão
- Impulsividade
- Irritabilidade
- Dificuldades do sono
- Inibição da sexualidade

30

TRATAMENTO SINTOMÁTICO SXF

- Ácido fólico (Folin)
- Estimulantes:
metilfenidato(ritalina)
- Tricíclicos
imipramina (tofranil)
- Clonidina (bloqueador
alfa-adrenérgico):
atensina
- Carbamazepina e
valproato: (Tegretol e
Depakene)
- Risperidona (Risperdal)
- **Ampaquinas: CX516**
- **Carbonato de Lítio:**
Litium

31

Síndrome do X Frágil *Tratamento Multidisciplinar*

- Psicoterapia
- Pedagogia
- Psicopedagogia
- Terapia Ocupacional
- Fisioterapia
- Musicoterapia
- Neuropsicologia



32

Testes com ANIMAIS MODELO sem a proteína FMRP

- Camundongo Knockout: *fmr1* (Abtibol, 1993)



- *D.melanogaster*: *dmfr1* (Hinds, 1993)



33

Nova Perspectiva na SXF

- 2001- Dois irmãos afetados para a SXF
- São tratados com um pool de aminoácidos **Face®** (Laboratório LBE- São José- SC)

34 □

JUSTIFICATIVA

- Nova opção de um tratamento na SXF.
- Amenizar **alguns** dos muitos sintomas.
- Produto **natural** e com possibilidade de baixo custo para os pacientes com a SXF.
- Estar diante de um **senalizador celular**.

35

Effect of an amino acid pool on Fragile X Syndrome Carriers: Clinical and Neurochemical Preclinical Study

Ingrid Barbato, Tania de Liz, Luismar Porto, Carla I. Tasca



15 days

30 days

45 days

60 days

Córtex and hipocampus

Uptake glutamate
Western Blotting (FMRP)
Western Blotting (mGluR1)
Amônia (60 days)
MTT (60 days)

36

Estudo Clínico: Duplo-cego Melhorias após intervenção

PlaceboX Face®

VARIÁVEL OU SINTOMA	FACE® (n=29) n (%)	PLACEBO (n=14) n (%)	Valores de p
Alteração física (controle esfíncter)	1 (3,5%)	0(0%)	0,055
Retardo mental	1 (3,5%)	0(0%)	0,52
Fala	12 (41,3%)	0(0%)	0,089
Autismo	6 (20,7%)	0(0%)	<0,039
Aprendizado	26 (89,3%)	0(0%)	<0,001
Comportamento	24 (83%)	0(0%)	<0,001
Emocional	26 (89,7%)	1 (7,4%)	<0,001
Motor	2 (6,9%)	0(0%)	0,99

37

Terapia Genética da Síndrome do X Frágil ...O FUTURO

**CORREÇÃO do
GENE FMR-1**

**REATIVAÇÃO
do mRNA**

**ENZIMA PAK
(JUNHO 2007)**

**REPOSIÇÃO da
PROTEINA
FMRP**

38



OBRIGADA!

Ingrid Tremel Barbato
Bióloga
ingridbarbato@yahoo.com.br
Laboratório Neurogene
(048) 3223-0229

39



**ASSOCIAÇÃO CATARINENSE
DA SÍNDROME DO X FRÁGIL**

**OBRIGADA A TODOS QUE CONTRIBUÍRAM
PARA ESTE NOVO MARCO NO ESTADO DE SANTA CATARINA!**

**DIA CATARINENSE DA SÍNDROME DO X FRÁGIL
22 DE SETEMBRO DE 2009**

40