

Gene *HPRT1*: metabolismo de purinas e síndrome de Lesch-Nyhan

Carlos Alberto Machado da Rocha¹, Rommel Burbano²

¹ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, IFPA, Belém, PA

² Laboratório de Citogenética Humana, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal do Pará, UFPA, Belém, PA

Autor para correspondência: carlos.rocha@ifpa.edu.br

Palavras-chave: artrite gotosa, HPRT1, purinas, síndrome de Lesch-Nyhan

O gene *HPRT1* relaciona-se com o metabolismo das bases nitrogenadas púricas, um importante conteúdo das disciplinas de Genética e Bioquímica. O artigo apresenta uma revisão geral sobre este gene, incluindo a localização cromossômica, sua organização estrutural e aspectos moleculares da enzima por ele codificada, a HPRT. Nas seções finais são abordados aspectos relevantes da síndrome de Lesch-Nyhan, a principal consequência clínica de mutações nesse gene.

O PAPEL DA ENZIMA HPRT NA RECICLAGEM DAS BASES NITROGENADAS PÚRICAS

Os nucleotídeos são as subunidades que compõem os ácidos nucleicos (DNA e RNA), além de exercerem outras importantes funções no organismo, como: manutenção e utilização da energia liberada durante o metabolismo celular; mediação da ação de hormônios; constituição de

coenzimas. Em cada nucleotídeo a base nitrogenada pode ser púrica (purina) ou pirimídica (pirimidina). As bases nitrogenadas púricas são compostos orgânicos heterocíclicos pouco solúveis em água em pH neutro e o principal metabólito de sua degradação é o **ácido úrico**. São bases púricas a adenina (6-aminopurina), a guanina (2-amino-6-oxipurina), a hipoxantina (6-oxipurina) e a xantina (2,6-dioxipurina) (Figura 1).

Ácido úrico é um composto orgânico com fórmula química $C_5H_4N_4O_3$, encontrado normalmente na urina em pequenas quantidades. Corresponde a um ácido fraco (pK_a 5,8) que, em pH fisiológico, ocorre largamente na forma ionizada de urato, cuja concentração normal no plasma humano é de 4 a 6 mg/dL.

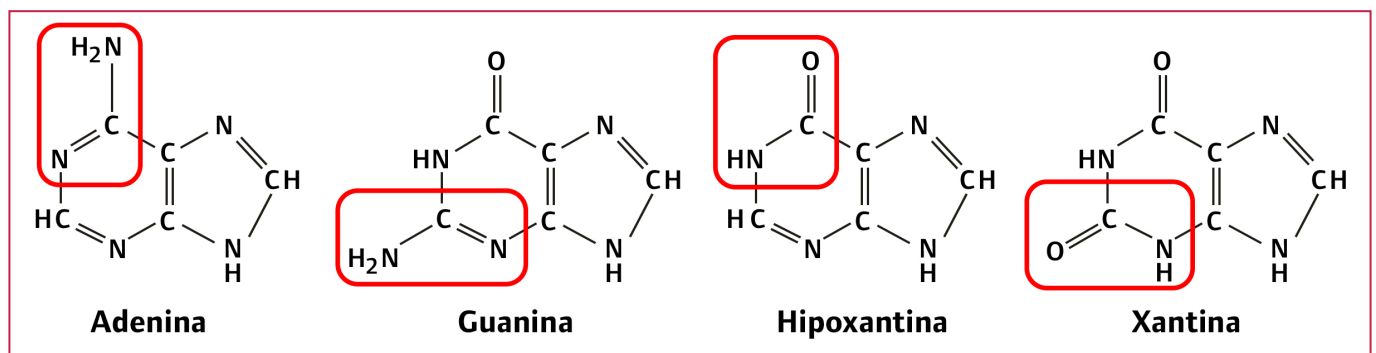


Figura 1. Bases nitrogenadas púricas. As bases adenina e guanina ocorrem naturalmente nos ácidos nucleicos (DNA e RNA); as bases hipoxantina e xantina resultam de reações de desaminação das duas primeiras.

A enzima hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HPRT ou HGPRT, do inglês Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) permite que as células reciclem bases nitrogenadas púricas (Figura 2). A construção de novas moléculas exigiria mais tempo e energia do que a **via de salvamento** de purinas, justificando a reciclagem que é capaz de gerar cerca de 90% das bases púricas no metabolismo intracelular.

A enzima HPRT catalisa a transferência reversível do radical 5'-fosforribosil do 5'-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) para uma base púrica, guanina ou hipoxantina, formando um nucleosídeo monofosfato: guanosina monofosfato (GMP) ou inosina monofosfato (IMP), respectivamente. Na presença de pirofosfato, a enzima HPRT também catalisa a hidrólise de IMP e GMP, embora esta reação inversa seja muito menos favorecida.

A **via de "salvamento"** reutiliza as bases livres e os nucleotídeos liberados na quebra dos ácidos nucleicos. O mecanismo de reciclagem de purinas gasta menos energia do que a sua síntese "de novo" e garante que a célula tenha precursores suficientes para a síntese de DNA e RNA.

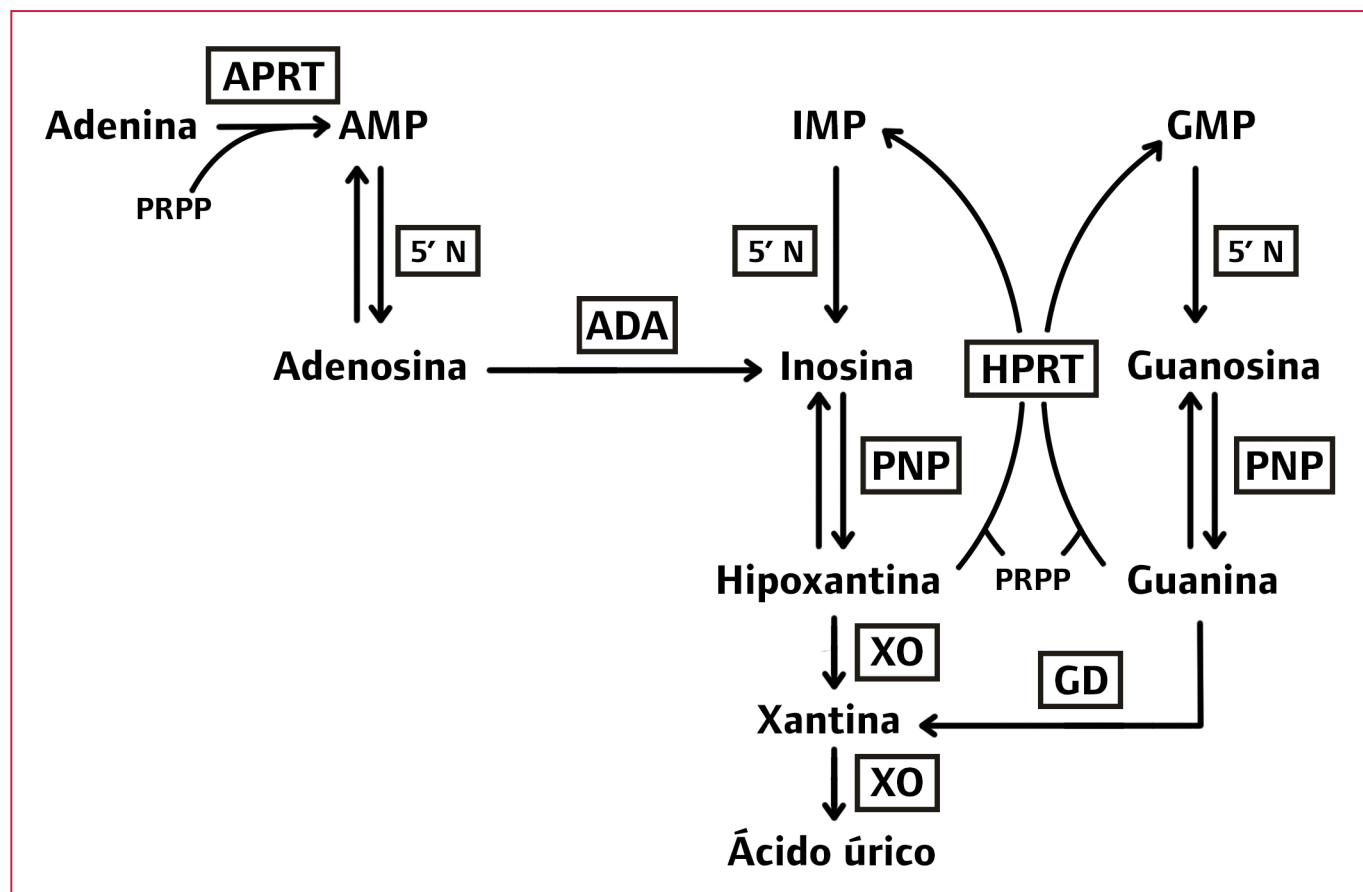


Figura 2.

Vias de interconversão de purinas em células de mamíferos. APRT: Adenina fosforribosil-transferase, PRPP: 5'-fosforribosil-1-pirofosfato, ADA: Adenosina deaminase, 5'-N: 5'-Nucleotidase, HPRT: Hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase, PNP: Purina nucleosídeo-fosforilase, GD: Guanina desaminase ou guanase, XO: Xantina oxidase. Elaborado tomando por base Harvey; Ferrier (2012) e Stout; Cashey (1985).

Os gânglios da base do cérebro ocupam grande

parte das regiões inferiores de ambos os hemisférios cerebrais, constituindo um sistema motor acessório. Eles ajudam a planejar e a controlar a intensidade relativa dos movimentos distintos, as direções dos movimentos e as sequências de movimentos múltiplos, sucessivos e paralelos, para o alcance de objetivos motores complicados específicos.

O GENE *HPRT1* E A ENZIMA HPRT

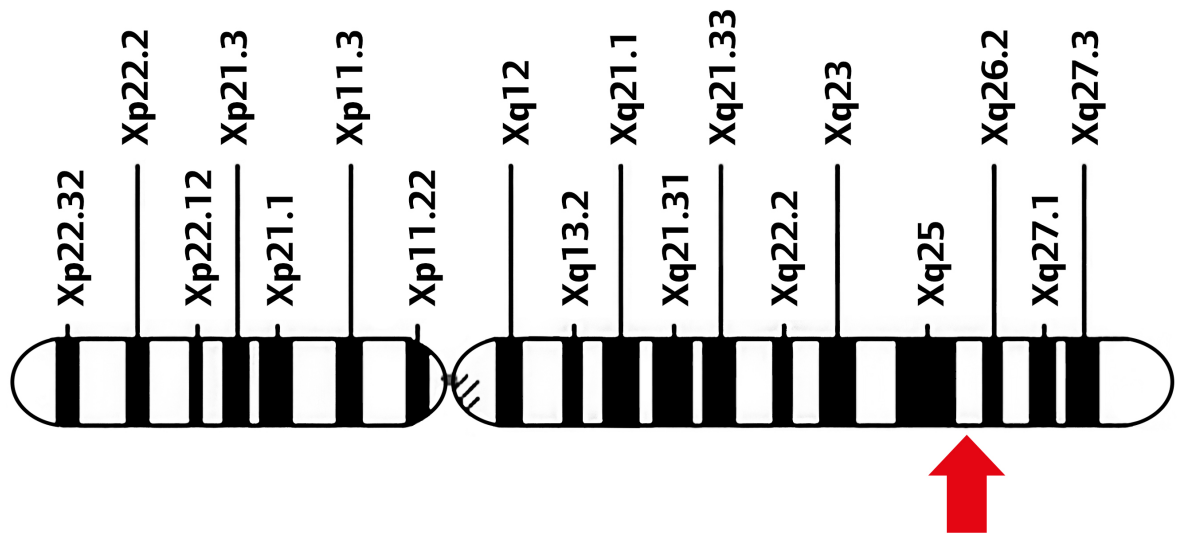
O gene *HPRT1* codifica a enzima HPRT e é um dos genes mais bem caracterizados do genoma humano, principalmente pelas consequências clínicas da deficiência da proteína por ele codificada. Localizado no braço longo do cromossomo X (banda Xq26.1) ele é constituído por cerca de 40,5 kb (entre os pares de bases 134.460.144 e 134.500.667) e apresenta nove éxons (Figura 3).

Observa-se a expressão do gene *HPRT1* em uma grande variedade de tecidos, até mesmo em células cultivadas, produzindo um transcrito com 1.435 nucleotídeos. A tradução do

RNA mensageiro resulta em uma proteína com peso molecular de ~24,5 kDa e 218 aminoácidos em sua composição. A Figura 4 mostra um modelo tridimensional do tetramero de moléculas da proteína HPRT.

Estudos de distribuição da enzima em tecidos de mamíferos têm indicado que sua atividade no cérebro é aproximadamente sete vezes superior àquela observada em outros tecidos. Embora ainda não se conheça precisamente o mecanismo responsável por essa diferença de atividade, já está comprovado que os **gânglios da base do cérebro** são particularmente dependentes da atividade dessa enzima para a manutenção dos níveis de purinas teciduais através da via de recuperação.

(A) Cromossomo X



(B) Gene *HPRT1*

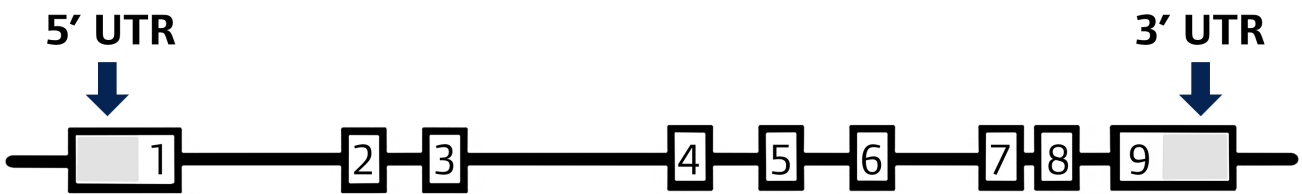


Figura 3. Localização e representação esquemática da estrutura do gene *HPRT1*. (A) Bandas do cromossomo X, com a seta indicando a localização do gene na banda Xq26.1. (B) Esquema da estrutura com nove éxons (regiões codificadoras). Fazem parte dos éxons 1 e 9, respectivamente, as regiões 5'- e 3'-não traduzidas. (UTR – do inglês *untranslated region*)

Atualmente, já são descritas mais de 600 mutações no gene *HPRT1* humano, e que levam à perda parcial ou total da atividade da enzima HPRT. A maioria dessas mutações genéticas, cerca de 60%, resulta de substituição de bases únicas. Os portadores de deficiência de HPRT realmente podem revelar uma impressionante variedade genotípica e fenotípica.

Devido à importante função da HPRT na biossíntese de purinas, bem como às suas atuações no sistema nervoso central, a completa falta de atividade da enzima está associada com a síndrome de Lesch-Nyhan, que inclui elevação dos níveis de ácido úrico,

retardo mental, movimentos involuntários e automutilação. Por outro lado, a deficiência parcial resulta, ao menos, na produção excessiva de ácido úrico.

Na maioria dos mamíferos a enzima urato oxidase (uricase) é responsável pela conversão do ácido úrico em alantoína, uma substância 80 a 100 vezes mais solúvel que o urato e que é facilmente excretada por via renal. Durante a evolução, entretanto, humanos e diversos outros primatas perderam a capacidade de produzir essa enzima. Em humanos, os níveis séricos de ácido úrico já são normalmente 10 a 20 vezes superiores aos de outros mamíferos.

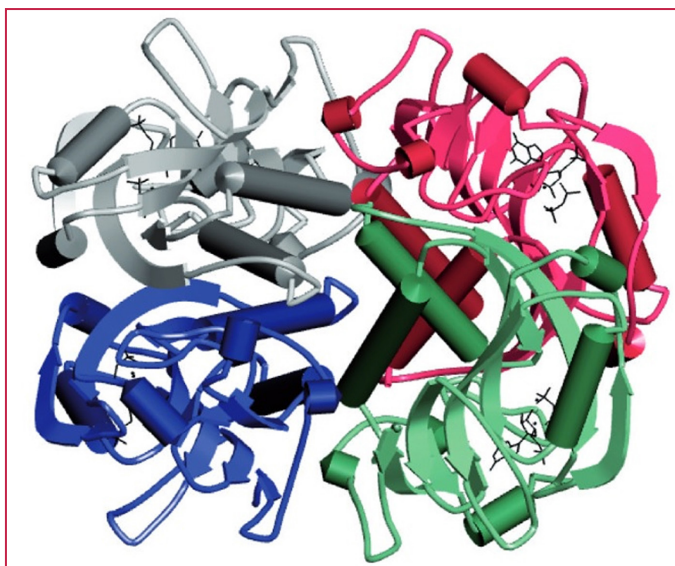


Figura 4.

Modelo tridimensional da enzima HPRT: um tetrâmero de HPRT, com cada uma das quatro subunidades representadas em cores diferentes (A em cinza, B em azul, C em vermelho e D em verde) (FU *et al.*, 2013, com permissão dos autores e editora).

Disartria é um termo que abrange transtornos neurológicos que afetam a articulação da fala. Esses transtornos podem ser causados por coordenação imperfeita de estruturas fundamentais como: faringe, laringe, língua e/ou músculos faciais.

SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

Manifesta-se na primeira infância, com superprodução de purinas e excreção excessiva de ácido úrico, além de insuficiência renal, retardo mental, movimentos involuntários, **disartria** e automutilação. Embora já tivessem sido descritos pacientes com as características acima, somente em 1964 Michael Lesch (1939-2008) e William Nyhan (1926-) relacionaram pela primeira vez essa doença a um defeito no metabolismo das purinas. O *HPRT1* é o único gene conhecido associado com a síndrome e, neste caso, a atividade da enzima HPRT está grandemente reduzida, ou ausente, tornando a “via de salvação” inoperante e as purinas não são reconvertidas a nucleosídeos, acarretando hiperuricemia e hiperuricosúria (elevados níveis de ácido úrico no sangue e na urina, respectivamente).

A síndrome de Lesch-Nyhan é uma condição relativamente rara (frequência inferior a 1/300.000 recém-nascidos). Trata-se de uma moléstia de herança recessiva ligada ao cromossomo X e encontrada particularmen-

te em indivíduos do sexo masculino. Basta que um homem herde um alelo recessivo (de sua mãe normal portadora) para desenvolver a síndrome; entretanto a mulher precisaria herdar dois, um do pai e outro da mãe.

Estudos recentes indicam que mutações do gene *HPRT1*, além de alterar os níveis de ácido úrico, podem afetar os neurônios dopaminérgicos, influenciando nos mecanismos do desenvolvimento comportamental. A hiperuricemia costuma levar à formação de cálculos de ácido úrico nos rins e à deposição de cristais de urato nas articulações (gota ou artrite gotosa). A gota é uma artropatia inflamatória que atinge principalmente a articulação metatarso-falangiana do hálux (Figura 5).

Os pacientes com gota apresentam geralmente níveis sanguíneos de ácido úrico acima de 7,0 mg/dL e existem formas agudas e crônicas. As formas agudas, chamadas de artrite gotosa aguda, surgem como crises súbitas e autolimitadas de artrite (tumefação, rubor, dor e calor de uma articulação). Já as formas crônicas resultam na deposição de agregados de cristais de ácido úrico sob

a forma de tofos intra e periarticulares, com progressiva destruição articular. A esta forma crônica de gota chamamos gota tofácea crônica.

Anormalidades no metabolismo das enzimas envolvidas na síntese de nucleotídeos purínicos, como a HPRT, são identificadas

em apenas uma pequena fração (menos de 10%) dos hiperprodutores de ácido úrico. Alguns exemplos de enzimas mutantes são a HPRTLondres e HPRTMunich. Na primeira, verifica-se mudança de serina para leucina (posição 109) e, na segunda, de serina para arginina (posição 103).

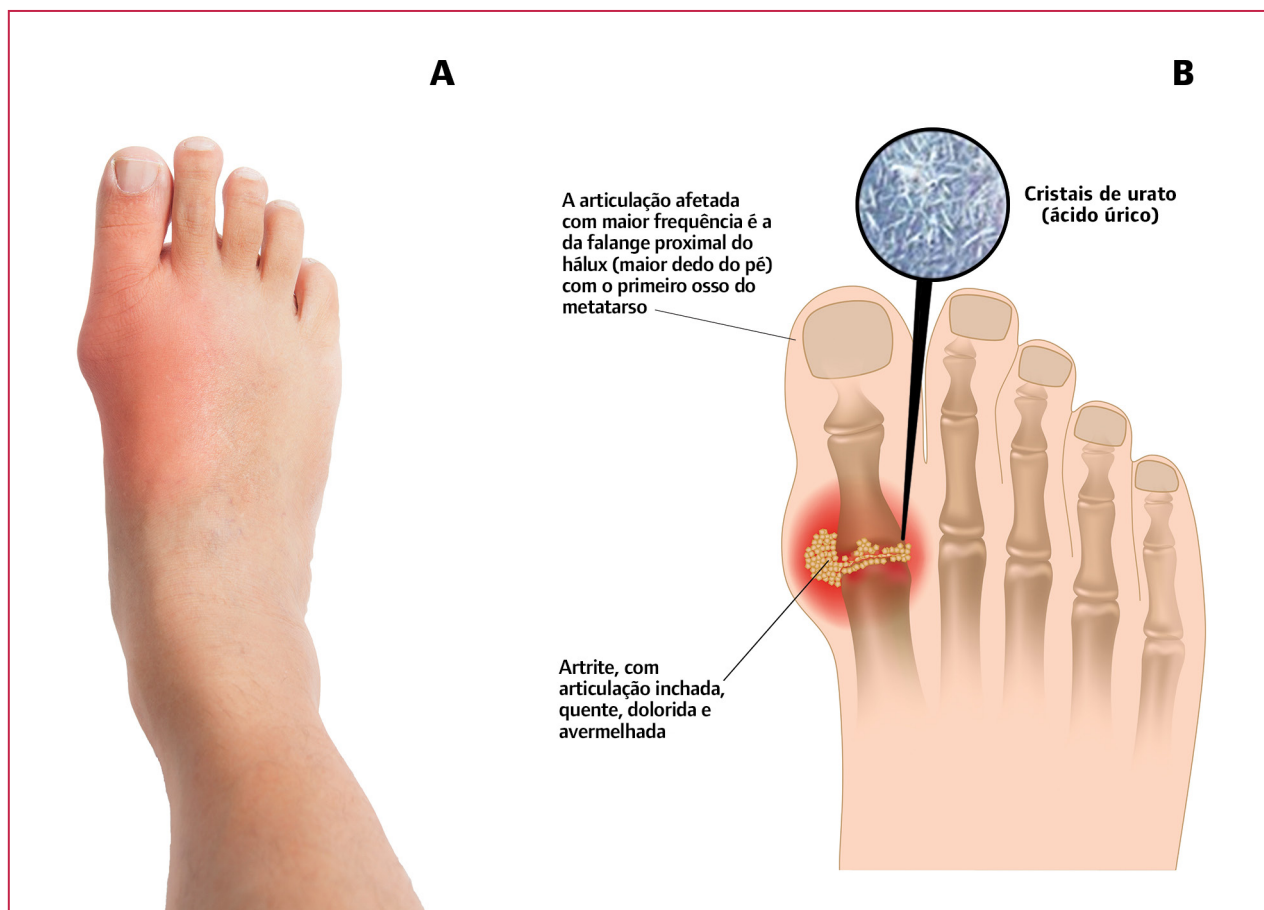


Figura 5.

Articulção metatarso-falangiana do hálux. **A** - Fotografia do pé mostrando a área afetada; **B** - Desenho esquemático mostrando detalhes da articulação e da artrite.

Efetivamente, as mutações em *HPRT1* que reduzem em até 70% a atividade da enzima são responsáveis por apenas 1 a 2% de todos os casos de gota. Entretanto, a gota primária é causada principalmente pela superatividade da enzima fosforribosil-pirofosfato-sintase (PRPS) na síntese do 5'-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), determinada por uma mutação no gene *PRPS1*, também localizado no cromossomo X.

Nos pacientes com a síndrome de Lesch-Nyhan são muito comuns os cálculos renais de ácido úrico e a nefropatia obstrutiva. A hiperuricemia não tratada geralmente é a causa de óbitos durante a infância. O diagnóstico é baseado na observação dos sintomas e exame de sangue para verificação da uricemia. Técnicas de genética molecular podem ser úteis para diagnosticar tanto os indivíduos doentes quanto aque-

Aconselhamento genético

é um processo que auxilia o portador de doença hereditária e seus familiares a compreender a probabilidade de ocorrência e as consequências caso a doença seja transmitida aos descendentes. O processo de aconselhamento genético tem várias etapas que incluem: levantamento da história genealógica e construção do heredograma, exame clínico e exames laboratoriais para o diagnóstico correto da alteração genética, cálculo de risco de ocorrência e sessões de explicação sobre o mecanismo de origem da doença e riscos genéticos. Alternativas de tratamento e estratégias de planejamento familiar são abordadas nesse processo.

les que possuem o alelo mutado, mas não desenvolvem a doença. Se informados do risco elevado de ter descendentes afetados por meio do **aconselhamento genético**, os portadores podem se abster de ter filhos, recorrer a diagnóstico pré-natal ou a diagnóstico pré-implantatório. Essas medidas podem prevenir o nascimento de crianças afetadas.

O tratamento da hiperuricemia na síndrome de Lesch-Nyhan é feito com drogas como o alopurinol (inibidor da enzima xantina oxidase), para reduzir os níveis de ácido úrico e evitar a formação de cálculos e outras complicações, sem reduzir, entretanto, os efeitos prejudiciais ao sistema nervoso central; a automutilação somente pode ser evitada por meio de medidas como a retirada dos dentes e a contenção do paciente.

REFERÊNCIAS

- FU, R.; CEBALLOS-PICOT, I.; TORRES, R.J.; LAROVERE, L.E.; YAMADA, Y.; NGUYEN, K.V.; HEGDE, M.; VISSER, J.E.; SCHRETLEN, D.J.; NYHAN, W.L.; PUIG, J.G.; O'NEILL, P.J.; JINNAH, H.A. Genotype–phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain* 137 v. 5, p. 1282-303, 2014.
- STOUT, J.T.; CASHEY, C.T. HPRT: Gene structure, expression, and mutation. *Ann. Rev. Genet.* v. 19, p. 127-148, 1985.

PARA SABER MAIS

- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. *Genética Humana*. 3a edição. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- HARVEY, R.A.; FERRIER, D. R. *Bioquímica Ilustrada*. 5a edição. Porto Alegre: Artmed, 2012.

