**Resumo**

**Colagénio**

-Família de proteínas fibrosas; estrutura longa e rígida da sua tripla hélice, formada por três cadeias polipeptídicas de colagénio, denominadas cadeias α.

- Prolina - estabiliza a conformação da hélice em cada cadeia α

- Glicina - espaçada regularmente entre cada 2 resíduos por toda a região central da cadeia α; sequência repetitiva de três aminoácidos: glicina-X-Y (X e Y são frequentemente prolina e hidroxiprolina).

**Formação de colagénio**

- Transcrição do mRNA

- Formação do pré-propéptido

- De péptido alfa para procolagénio:

- O peptídio sinal no N-terminal é dissolvido.

- Hidroxilação de lisinas e prolinas no propéptido

- Glicosilação

- Modificação no aparelho de Golgi

- Formação de tropocolagénio

- Formação da fibrilha de colagénio.

**Osteogénese imperfeita**

Osteogenesis Imperfecta (OI) é uma doença genética causada é uma deficiência de colagénio tipo I. Existem quatro tipos descritos de OI, diferenciados principalmente pela frequência e gravidade da fratura e por características. Quatro tipos adicionais de OI (tipo V, VI, VII e VIII) também foram identificados.

Genes relacionados com a osteogénese imperfeita As mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 são responsáveis por mais de 90 por cento de todos os casos da doença. As mutações responsáveis pela maioria dos casos dos tipos II, III, e IV ocorrem no gene COL1A1 ou COL1A2. Cada molécula de procolagénio é formada por três cadeias: duas pro-α1, que são produzidos a partir do gene COL1A1, e uma pró-α2 da cadeia, que é produzida a partir do gene COL1A2. Casos causados por mutações CRTAP são geralmente classificados como tipo VII; mutações no gene LEPRE1 são classificadas como sendo do tipo VIII. Mutações em ambos os genes podem perturbar o enrolamento normal, montagem e secreção de moléculas de colagénio. O gene CRTAP fornece instruções para fazer uma proteína denominada cartilage associated protein. O gene LEPRE1, que também é conhecido como P3H1, fornece as instruções para a formação de uma enzima chamada leprecan ou prolil-3 hidroxilase.

**Herança genética**

A maioria dos casos de osteogénese imperfeita tem um padrão autossómico dominante de hereditariedade - tipo I ou IV.

A maioria dos bebés com formas mais graves de osteogénese imperfeita (como tipo II e tipo III) não têm história da doença na família; causada por mutações esporádicas no gene COL1A1 ou COL1A2.

Menos comumente, ocorre um padrão de herança autossómico recessivo; alguns casos de osteogénese imperfeita do tipo III; causada por mutações no gene CRTAP ou LEPRE1.

Mais de 90% dos pacientes com OI tipo 1 têm mutações que reduzem a síntese de cadeias pro-α1 para praticamente metade. As mutações que reduzem a síntese de cadeias pro-α2 produzem fenótipos mais graves;

As cadeias pro-α anormais podem exercer os seus efeitos de 3 formas diferentes, podendo estes ser divididos em efeitos intracelulares e extracelulares.

**Efeitos intracelulares:**

* “**Procollagen suicide”** – quando uma cadeia pro-α anormal interage com duas cadeias normais, o folding não acontece ou é diminuido drasticamente. Estas cadeias acumulam-se no reticulo endoplasmático e são marcadas para serem degradadas pela “ER-associated proteasomal pathway”. Esta situação estimula o stress celular.
* **Substituição da glicina**- quando a glicina é substituída por aminoácidos mais volumosos produzem-se triplas hélices muito instáveis. Isto porque a glicina é o menor AA e, portanto, o único resíduo que se pode adaptar perfeitamente à posição axial na formação da tripla hélice, potenciando a sua estrutura helicoidal.

**Efeito extracelular:**

* **Persistência do N-pro-peptídeo** – as cadeias pro-α anormais previnem o processamento normal dos N-pro-peptídeos; estes persistem e conduzem a uma montagem incorreta das fibrilhas de colagénio.

Quando as moléculas de colagénio mutadas formam agregados insolúveis no RE são degradadas pelo sistema aufogassoma/endossoma.

**Outras considerações:**

Substituições da glicina na região N-terminal tendem a produzir fenótipos menos graves.

Subsituições de aminoácidos carregados ou ramificados nas posições X- ou Y- são letais.

**Sintomas:**

Existem 4 tipos de OI que estão incorporados na Classificação Internacional das Osteocondroneoplasias: tipo I, II, III e IV. Para além destes existem mais 3 tipos que não estão incorporados nesta classificação.

* O tipo I, é o tipo mais comum e suave de OI.
* O tipo II, é a forma mais severa da doença, com muito baixas taxas de sobrevivência.
* O tipo III, caracteriza-se pela ocorrência de uma deformação óssea contínua e frequentemente severa.
* O tipo IV, está entre o tipo I e o tipo III em termos de severidade.

**Diagnóstico**

* Geralmente feito com base clínica: fraturas e deformidades ósseas; esclera azul; Dentinogenesis Imperfecta; história familiar positiva
* Biópsia Óssea
* Devem ser excluídas outras causas de fraturas patológicas
* Raio X do esqueleto
* Densitometria óssea
* Análise molecular (Cultura de fibroblastos da derme: obtenção de colágeno para estudo molecular; Eletroforese (SDS-PAGE): padrão de migração lenta; Sequênciamento: determinação da mutação

Diagnóstico Pré-Natal

* Ultrassonografia
* Biópsia de vilosidades coriônicas
* Amniocentese
* Diagnóstico pré-implantação

**Tratamento**

* Cirurgia ortopédica (rodding);
* Reabilitação, incluindo fisioterapia
* Desenvolvimento de estilo de vida saudável

Terapia Farmacológica

* Bifosfonatos(inibem as células osteoclásticas)
* Teriparatida(hormona semelhante à PTH que estimula a formação de osteoblastos com consequente formação óssea)
* Hormona de Crescimento(Estimula a produção de insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) que promovem a formação óssea)
* Inibição do “receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL)”( faz com que haja menor estimulação dos osteoclastos por parte do osteoblastos e consequente formação óssea)

Terapia Celular e Genética

Transplante de Medula Óssea

Terapia Génica