

ASPECTOS BIOLÓGICOS E MOLECULARES DA ADRENOLEUCODISTROFIA

*Ana Paula Grosko

**Reginaldo Justino Ferreira

GROSKO, A.P.; FERREIRA, R.J. Aspectos biológicos e moleculares da adrenoleucodistrofia. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 1, p. 43-47, jan./abr., 2006.

RESUMO: Esta revisão aborda as principais descobertas sobre a Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD), correlacionando informações moleculares e clínicas, oferecendo subsídios para maior compreensão desta patologia. A X-ALD é a mais freqüente patologia humana decorrente de desordem peroxissomal com freqüência de 1:20.000 meninos. É uma herança recessiva ligada ao sexo, com seu gene ocupando o *locus* Xq28. A desmielinização, ou seja, a solubilização da bainha de mielina é uma consequência da doença, os pacientes desenvolvem os sintomas, como, convulsão, atrofia adrenal e fibrose hepática, geralmente até os 10 anos de idade. A doença tem rápida progressão, culminando em morte, em média, até cinco anos após o aparecimento dos sintomas. A forma atual de tratamento consiste restrição alimentar de ácidos graxos combinada à ingestão de gliceroltrioleico e gliceroltrieructado na proporção de 4:1 (Óleo de Lorenzo). Também o transplante de medula óssea e a imunossupressão foram propostos como alternativas terapêuticas, porém, sem possibilitar a cura dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Adrenoleucodistrofia. X-ALD. Óleo de lorenzo.

BIOLOGICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF ADRENOLEUKODYSTROPHY

GROSKO, A.P.; FERREIRA, R.J. Biological and molecular aspects of adrenoleukodystrophy. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 1, p. 43-47, jan./abr., 2006.

ABSTRACT: This review approaches the major discoveries about adrenoleukodystrophy linked to the chromosome X (X-ALD), correlating molecular and clinical information and offering support for a better understanding of this pathology. X-ALD is the most frequent human pathology resulting from peroxissomal disorder, with an incidence of 1:20.000 boys. It has a recessive heredity linked to chromosome X, its gene located in *locus* Xq28. The demyelination, that is, the solubilization of the myelin sheath, is a consequence of the illness; X-ALD patients usually develop symptoms such as convulsion, adrenal atrophy and hepatic fibrosis, often until ten years old. The disease has a fast progression ending up in death usually five years after the identification of the symptoms. The treatment consists in a fat-free diet combined with the use of glycerol trioleate / glycerol trieruciate at the proportion of 4:1 (Lorenzo's oil). Also, spinal cord transplant and immunosuppression were proposed as therapeutic alternatives, however these therapies still are not the cure for X-ALD patients.

KEY WORDS: Adrenoleukodystrophy. X-ALD. Lorenzo's oil.

Introdução

Os peroxissomos são organelas subcelulares com ampla distribuição tissular, no interior dos quais ocorrem as seguintes reações bioquímicas: síntese de plasmalógenos, colesterol e ácidos biliares; transaminação de glicoxalato em glicina; β -oxidação de ácidos graxos, ácidos dicarboxílicos de cadeia longa e cadeia lateral do colesterol; e oxidação do ácido pipecólico (CARANKUSHANSKY, 2001).

As doenças peroxissomais correspondem a desordens neurológicas resultantes de defeitos biogênicos dos peroxissomos.

A desordem do cromossomo X corresponde a um determinado grupo clínico heterogêneo. Estas doenças, segundo a origem biológica e bioquímica, são classificadas pelos defeitos ocorrentes:

- No número muito reduzido de peroxissomo em todos os

tipos celulares, causando doenças como a de *Refsum* infantil, adenoleucodistrofia neonatal, acidemia hiperpipecólica, condrodysplasia punctata rizomélica e as síndromes cerebroepatorrenal e Zellweger-like;

- Na deficiência de múltiplas enzimas peroxissomais;
- No número variável de peroxissomo no fígado, mas normal em fibroblastos e;
- Na deficiência de uma única enzima peroxissomal a estrutura dos peroxissomos é normal, causando adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD), deficiência da acil-CoA oxidase, deficiência da enzima bifuncional, deficiência da diidroxiacetato fosfato sintetase, doença de *Refsum* adulta, deficiência de alquilidroxiacetona fosfato sintetase, deficiência da glutaril-CoA oxidase hiperoxalúria tipo I, acatalasemia e síndrome pseudo-Zellweger (CARANKUSHANSKY, 2001).

Em alguns casos os pacientes são completamente

*Bióloga. anap.g@terra.com.br. Especialista em Educação Científica e Tecnológica. Mestranda em Tecnologia em Saúde.

**Mestre. Professor de Genética do curso de Ciências Biológicas da Universidade Paranaense Campus Cascavel.

Endereço para correspondência: Ana Paula Grosko, Rua Presidente Costa e Silva, 2233, 85807-450, Cascavel - Paraná, E-mail: anap.g@terra.com.br

assintomáticos, podendo existir vários fenótipos em uma mesma família (KOIKE et al., 1991; KORENKE et al., 1995; MOSER, 1995; WANDERS et al., 1995).

Desenvolvimento

Aspectos moleculares da x-ald

A adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) é a forma mais comum das doenças peroxissomais (GELL, 1997; KORENKE et al., 1995; MOSER, 1997; RUIZ et al., 1996; WANDERS et al., 1995), sendo uma herança recessiva ligada ao sexo e apresentando seis formas clínicas distintas (Tabela 1).

Doenças recessivas ligadas ao cromossomo X se caracterizam pelo fato de mulheres com apenas um alelo mutado não manifestarem os sinais clínicos da doença, sendo denominadas portadoras; enquanto em homens, devido à hemizigose, um único alelo mutado é suficiente para a manifestação clínica da doença (VARGAS et al., 2000a.).

O gene mutado na X-ALD está localizado em Xq28, uma região ímpar no cromossomo X (sem homologia com o cromossomo Y), e codifica a proteína ALDP (do inglês *X-linked adrenoleukodystrophy protein*). Este gene tem aproximadamente 20 Kb e é composto de 10 éxons. Já foram descritas mais de 200 mutações em toda sua extensão, não parecendo haver, no entanto, associação direta entre

Tabela 1 - Formas clínicas associadas a adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD)

Fenótipo	Cerebral Infantil	Cerebral Adolescente	Adrenomieloneuropatia	Insuficiência Adrenocortical Isolada	Cerebral Adulta	Pré Assintomática
Frequência	31-57%		25-46%	8-14%	≥21%	4-10%
Início dos Sintomas	< 10 anos	10-21 anos	>18 anos	> 2 anos	>21 anos	
Distúrbio de Conduta	+	+	-	-	+	
Déficit Cognitivo	+	+	+ ou -	-	F	
Envolvimento Piramidal	+	+	+	-	+	
Insuficiência Adrenal	+ ou -	+ ou -	+ ou -	+	+ ou -	
Polineuropatia	-	R	+	-	+ ou -	

Legenda: +: presente; -: ausente R: raramente; F: freqüentemente. Fonte: (CARAKUSHANSKY, 2001).

genótipo e fenótipo (CARAKUSHANSKY, 2001).

As mutações neste gene podem ser do tipo deleção, detectáveis por *Southern blot* em 6% dos pacientes; e mutações de ponto, concentradas na região entre os domínios transmembrana e na região de ligação ao ATP, sendo metade destas mutações recorrentes. Um estudo detalhado dos éxons 1 e 5 pode identificar mutações em cerca de 50% dos casos (CARAKUSHANSKY, 2001).

A proteína ALDP pertence a uma superfamília de proteínas de membrana que se ligam ao ATP (MOSER, 1995). Sua função ainda não completamente caracterizada, mostra relação com o transporte da proteína VLCFA-CoenzimaA sintetase para o interior dos peroxissomos (RUIZ et al., 1996), estando envolvida, desta forma, no metabolismo de VLCFA (*very long chain fat acid*). A inatividade de ALDP tem como resultado direto, aparentemente, a alteração na função de cinco enzimas peroxissomais, originando o aparecimento dos sintomas da X-ALD, em geral, até os dez anos de idade (MOSER, 1995).

A maioria das etapas da síntese de VLCFA acontece no retículo endoplasmático. Estes ácidos graxos, diferentemente dos de cadeia curta, são quebrados no peroxissomo pela enzima β-oxidase, ao invés do interior das mitocôndrias. Durante a β-oxidação no peroxissomo, duas unidades de carbono são removidas de cada VLCFA, enquanto FADH₂, NADH⁺ e H₂O₂ são produzidos (BEIGUELMAN, 1982; KOIKE et al., 1991).

A X-ALD é resultante da baixa atividade de β-oxidação ou colapso dos ácidos graxos no peroxissomo. As

enzimas da via de degradação de VLCFA são sintetizadas pelos ribossomos livres do citoplasma, sendo posteriormente enviadas para o lúmen do peroxissomo. A primeira enzima desta via é a Coenzima-A, que realiza a adição do grupamento acetil às cadeias longas de ácidos graxos (BEIGUELMAN, 1982; KOIKE et al., 1991).

Ao contrário do que se propôs inicialmente, a X-ALD não é causada devido à deficiência na síntese de VLCFA-Coenzima-A, mas sim, devido ao transporte inadequado desta para o lúmen do peroxissomo, resultado da atividade deficiente de ALDP (SCRIVER et al., 1995; GELL, 1997; MOSER, 1997).

Os ácidos graxos de cadeia longa possuem uma longa cauda hidrofóbica (cadeia de carbono descarregada) e uma cadeia carboxílica carregada (hidrofílica) em uma extremidade. Seu acúmulo permite interação das caudas hidrofóbicas com os componentes da bainha de mielina, resultando em reação imune local e solubilização desta última. Quando o acúmulo ocorre na membrana neural, ocorre a inibição de sua função, caracterizando delimitação central e periférica do sistema nervoso (VALLE & GARTNER, 1993).

Diagnóstico da x-ald

A X-ALD é diagnosticada com base na idade e intervalo entre o surgimento dos sintomas (MOSER, 1997). Quando existem suspeitas de X-ALD, deve ser realizada dosagem de VLCFA. Estas suspeitas consistem em (MOSER, 1997; VARGAS et al., 2000a.):

- Meninos com regressão neurológica, principalmente quando iniciada nos primeiros anos escolares;
- Meninos com epilepsia idiopática, principalmente quando iniciada na infância;
- Homens e mulheres com sintomas neurológicos e história familiar de esclerose múltipla ou mielopatia e;
- Indivíduos do sexo masculino com insuficiência adrenal primária e ou alterações da substância branca.

O diagnóstico pré-natal de indivíduos afetados por X-ALD é realizado através da verificação dos níveis de VLCFA ou estudo citogenético e ou molecular de vilosidade coriônica. Contudo, devido a não associação entre genótipo e fenótipo e descrição de indivíduos com deleção da região Xq28 e ausência de sinais clínicos, sua indicação é controversa (GELL, 1997; MOSER, 1997; RUIZ et al., 1996).

Quando um paciente com X-ALD é diagnosticado, deve-se informar à família a possível identificação de outros portadores. É relativamente fácil identificar portadores do sexo masculino através da dosagem de VLCFA em plasma sanguíneo. O nível plasmático de VLCFA determinado nas famílias de risco mostrou ser independente da idade do paciente e presença de sintomas. A detecção de casos na família é importante para: permitir a detecção de mais outros casos de X-ALD; o tratamento dos assintomáticos ou apenas casos sintomáticos, evitando o surgimento dos sintomas; detecção de portadoras com risco de recorrência na família; fornecer aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal para sujeitos em risco (MOSER, 1995; GELL, 1997; MOSER, 1997).

Entretanto, o diagnóstico das portadoras é mais complicado, devido à inativação não-randômica do X. Deve-se avaliar o nível plasmático de VLCFA de todas as mulheres com portadores de X-ALD na família; caso o resultado seja normal, deve ser feita a dosagem em fibroblastos. A probabilidade de uma mulher exibir padrões normais de VLCFA em plasma e fibroblastos e ser portadora é de aproximadamente 7% (MOSER, 1995). O ideal, nestes casos, é a realização de análise molecular, contudo, esta só é informativa quando a mutação do caso-índice é conhecida ou quando a família é informativa para análise de ligação (CARAKUSHANSKY, 2001; VARGAS et al., 2000b.). Além disso, 20 a 50% das portadoras são sintomáticas (os sintomas nas mulheres portadoras costumam ser semelhantes aos da adrenomielopatia) (GELL, 1997), devendo receber acompanhamento clínico regular (CARAKUSHANSKY, 2001).

Aspectos clínicos

A X-ALD é a mais freqüente patologia humana decorrente de desordem peroxissomal, com freqüência de 1:20.000 meninos (MOSER, 1995; KORENKE et al., 1995). É uma doença bioquímica primariamente neurodegenerativa, mais comum no sexo masculino, com início na primeira infância, causada pela β -oxidação deficiente de VLCFA, que se acumulam em tecidos e fluídos biológicos (VALLE & GATNER, 1993; SCRIVER et al., 1995; MOSER, 1995; MOSER 1997; YAMADA et al., 1999).

Há, contudo, casos completamente assintomáticos, podendo ocorrer grande diversidade de fenótipos em uma mesma família (KOIKE et al., 1991; KORENKE et al., 1995;

MOSER, 1995; WANDERS et al., 1995; MOSER 1997).

Os VLCFA com maiores taxas de acúmulo são os ácidos saturados hexacosanóico (C26:0) e tetracosanóico (C24:0). Em pacientes com X-ALD, há níveis quatro vezes maiores destes ácidos graxos que o normal (ODONE & ODONE 1994; KORENKE et al., 1995; MOSER, 1995). O aumento na concentração de VLCFA causa uma progressiva delimitação da substância branca no sistema nervoso central e insuficiência adrenal (WANDERS et al., 1995; RUIZ et al., 1996; MOSER, 1997).

A X-ALD tem manifestação clínica, geralmente, até os dez anos de idade, exibindo rápida evolução dos sintomas neurológicos. Estes incluem: distúrbio visual e auditivo, hiperpigmentação, apreensão, tremor, diminuição na performance escolar, insuficiência adrenal, dificuldade de andar, irritação e hiperatividade; após alguns meses, cegueira, mudez, paralisia causada pela desmielinização do sistema nervoso central e periférico, entre outros. O paciente é levado ao estado vegetativo em um prazo médio de três anos. A progressão da doença é rápida e os pacientes acabam falecendo, aproximadamente, até cinco anos após o surgimento dos primeiros sintomas (KORENKE et al., 1995; MOSER, 1995; SCRIVER et al., 1995; RUIZ et al., 1996; MOSER 1997).

O diagnóstico precoce e ausência de sintomas neurológicos são fundamentais para a intervenção terapêutica, além de definirem o tratamento mais eficiente.

Terapias

O primeiro tratamento proposto para X-ALD consistia em dieta com baixa ingestão de VLCFA. Os resultados da utilização desta dieta não foram eficientes, permitindo à doença, rápida progressão (MOSER, 1995; SCRIVER et al., 1995).

Outra proposta terapêutica foi a de combinar a dieta com baixa ingestão de VLCFA com a ingestão de ácido oléico monossaturado (GTO). Esta conseguiu reduzir os níveis plasmáticos de C26:0 em até 50% (MOSER, 1995; 1997; SCRIVER et al., 1995). Posteriormente, propôs-se a adição de ácido erúico monossaturado (GTE) ao GTO, na proporção de 4:1 (mistura conhecida como Óleo de Lorenzo), ainda aliada à baixa ingestão de VLCFA, permitindo a normalização dos níveis de C26:0 no prazo de até um mês (SCRIVER et al., 1995; MOSER, 1995; MOSER 1997). Avaliações posteriores, no entanto, questionaram o efeito do tratamento com Óleo de Lorenzo, em alguns pacientes, demonstrando sua ineficiência em impedir o progresso dos sintomas neurológicos (SCRIVER et al., 1995; GELL, 1997; RESTUCCIA et al., 1999; VARGAS et al., 2000b.).

Segundo Moser (1995 e 1997), o Óleo de Lorenzo não tem efeito sobre crianças sintomáticas, provavelmente porque o ácido erúico não é eficaz no cérebro, permitindo o acúmulo de VLCFA. De qualquer forma, a utilização do Óleo de Lorenzo, antes do surgimento dos sintomas, pode retardar o desenvolvimento da doença.

Uma avaliação mais precisa da eficiência do Óleo de Lorenzo é praticamente inviável devido à questões éticas. Estima-se que 30 a 40% dos pacientes pré-sintomáticos avaliados desenvolveriam os sintomas, sendo possível reduzir para 10% com seu uso (MOSER, 1995). Atualmente,

recomenda-se o emprego do Óleo de Lorenzo, dieta com baixo teor de VLCFA e o consumo de ácido linoléico e ácido linolênico. Estes podem ser obtidos do óleo de soja e óleo de peixe. Um melhor prognóstico e progresso lento dos sintomas foram obtidos através desta terapia (RIZZO, 1993; MOSER, 1995; MOSER, 1997; GELL, 1997; SINGH *et al.*, 1998).

Em geral, uma dieta com baixos teores de VLCFA, pode ser obtida utilizando: leite desnatado, carne bovina ou suína magra, frango (exceto pele), frutas e vegetais. Deve-se evitar: suplementos com multivitaminas minerais (fontes essenciais de ácidos graxos – gorduras saturadas), como gordura industrial (manteiga, creme de leite, leite integral, sorvete), gordura de carnes e derivados e óleo vegetal (MOSER, 1995; GELL, 1997; MOSER 1997; VARGAS *et al.*, 2000a.).

Outras terapias foram propostas para o tratamento da X-ALD, como o transplante de medula óssea e a imunossupressão (MOSER, 1995). Resultados favoráveis foram obtidos com transplante de medula óssea em um menino de oito anos com lesões neurológicas. O doador foi um gêmeo dizigótico compatível, não afetado pela X-ALD. Após o transplante, houve um desaparecimento do déficit neurológico e a ressonância magnética (MRI) mostrou atividade normal de sistema nervoso central; a função cognitiva, alterada antes do tratamento, apresentou-se, após o transplante, como no doador da medula. Os níveis de VLCFA plasmático apresentaram-se normais, mesmo com alimentação convencional, demonstrando que a introdução de células da medula óssea, enzimaticamente competentes, foi suficiente para afetar e regular o metabolismo de VLCFA (VARGAS *et al.*, 2000a.).

As enzimas deficientes na X-ALD estão presentes em excesso nos transplantes e talvez uma “troca” (transplante) parcial seria suficiente para influenciar o curso da doença. O maior interesse é a reversão das lesões neurológicas iniciais. O mecanismo desta reversão não é claro. Sugere-se que células derivadas da medula óssea alcancem o sistema nervoso central, o que seria facilitado, talvez, pela infiltração linfocítica perivascular. Outros mecanismos também precisam ser considerados, tais como, o efeito de intensa imunossupressão e a normalização dos níveis de VLCFA plasmáticos. Os efeitos favoráveis sobre o SNC dão a esperança de que a introdução de genes normais, nas células da medula óssea dos próprios pacientes, também possa ser benéfico, colocando os pacientes X-ALD como candidatos à terapia gênica (MOSER, 1997; SINGH *et al.*, 1998; RESTUCCIA *et al.*, 1999).

O retardo da progressão da doença tem sido tentado também através do uso da droga Lovastatin® e fenilacetato de sódio. Estas drogas permitiram a normalização dos níveis citoplasmáticos de VLCFA em fibroblastos da pele de pacientes com X-ALD (MOSER, 1997; RUIZ *et al.*, 1996; WANDERS *et al.*, 1995).

Considerações finais

A X-ALD faz parte de um grupo de doenças chamadas de leucodistrofias. O termo é derivado do grego, referindo-se à desordem que afeta o cérebro, a medula

espinhal e os nervos periféricos.

A progressão do impulso nervoso ao longo do axônio é favorecida pela bainha de mielina. Em pacientes com X-ALD, os níveis de VLCFA aumentam, depositando-se na bainha provocando desmielinização, dificultando gradativamente a condução do impulso nervoso. Como conseqüência, o sistema nervoso perde sua eficiência.

Esta doença atinge principalmente o sexo masculino, enquanto o sexo feminino, normalmente, é apenas portador. É uma doença com rápida progressão e desenvolvimento implacável, culminando em morte de meninos sintomáticos, em um período médio de cinco anos após o diagnóstico.

O diagnóstico é realizado através da avaliação dos níveis de lipídios no sangue. Apesar de se tratar de exame laboratorial de fácil realização, os sintomas são facilmente confundidos com hiperatividade. Somente quando o paciente já apresenta comprometimentos neurológicos é que o exame específico para X-ALD costuma ser realizado.

A X-ALD é uma doença “nova”, já que seus primeiros relatos ocorreram em 1973. Devido a isto, muitos detalhes ainda estão por serem caracterizados e esclarecidos. Esta doença se tornou mundialmente conhecida em 1993, através do filme “O óleo de Lorenzo”, que relata a história dos pais de Lorenzo Odone.

Referências

- BEIGUELMAN, B. **Citogenética humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
- CARAKUSHANSKY, G. **Doenças genéticas em pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GEEL, B. M. V. X- linked adrenoleukodystrophy: clinical, presentation, diagnosis and therapy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 63, n. 1, p. 4-14, 1997.
- KOIKE, R. *et al.* Physiological significance of fatty acid elongation system in adrenoleukodystrophy. **J. Neurol. Sci.** v. 103, n. 2, p. 188-196, 1991.
- KORENKE, *ver nome de autor et al.* Glycerol trioleate/ Glycerol erucate therapy in 16 patients with X- chromosomal adrenoleukodystrophy/ adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. **Eur. J. Pediatr.** v. 154, n.1, p. 64-70, 1995.
- MOSER, H. W. Clinical and therapeutic aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. **J. Neuropathy and Experimental Neurology**, v. 54, p. 740-745, 1995.
- _____. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. **Brain**, v. 120, n. 8, p. 1485-1508, 1997.
- ODONE, A.; ODONE, M. More on Loenzo's Oil. **The New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 26, p.1904-1905, 1994.
- RESTUCCIA, D. *et al.* Neurophysiologic follow-up of long-term dietary treatment in adult-onset adrenoleukodystrophy. **Neurology**, v. 52, n. 4, p. 810-815, 1999.
- RIZZO, W. B. Lorenzo's Oil-hope and disappointment. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n.11, p. 801-802, 1993.
- RUIZ, M.; PAMPOLS, T.; GIRÓS, M. Glycerol trioleato/glycerol trierucato therapy in X- linked adrenoleukodystrophy: Saturated and unsaturated fatty acids in blood cells. Implications for the follow-up. **J. Inherited Metab. Dis.** v. 9, n. 3, p. 188-192, 1996.
- SCRIVER, C. R. *et al.* The metabolic and molecular bases of inherited

disease. 7. th. New York: McGraw-Hill, 1995.

SINGH, I.; PAHAD, K; KHAN, M. Lovastation and sodium phenylacetate normalize the levels of very long chain fatty acids in skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy. **FEBS Lett.** v. 426, p. 342-346, 1998.

VARGAS, C. R. et al. Clinical and biochemical findings in 7 patients with X-linked adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's Oil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 4, p. 697-701, 2000a.

VARGAS, C. R. et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and laboratory findings in 15 Brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 2, p. 261-264, 2000b.

VALLE, D.; GARTNER, J. Penetrating the peroxisome. **Nature**, v. 361, n. 6416, p. 682-683, 1993.

WANDERS, R. J. A.; SCHUTGENS, R. B. H.; BARTH, P. G. Peroxisomal disorders: a review. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 54, p. 726-739, 1995.

YAMADA, T. et al. Adrenoleukodystrophy protein enhances association of very- long acyl- coenzyme A synthetase with the peroxisome. **Neurology**, v. 52, n. 4, p. 614-616, 1999.

Recebido para publicação em: 05/05/2005

Received for publication on: 05/05/2005

Aceito para publicação em: 19/06/2006

Accepted for publication on: 19/06/2006

UNIVERSIDADE PARANAENSE

PÓS-GRADUAÇÃO

STRICTO SENSU

CIDADE
UNIVERSITÁRIA



design

Mestrado em Ciência Animal

Recomendado pela CAPES

Público Alvo:

Destina-se aos portadores de diploma de graduação reconhecidos pelo MEC, em Medicina Veterinária, Ciências Biológicas, Farmácia, e áreas afins.

Área de Concentração:

Saúde Animal

Linhas de Pesquisa:

Cirurgia, Anestesiologia e Terapêutica Experimental
Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal
Morfofisiologia do Sistema Digestório

Objetivos:

Consolidar atividades científicas em Ciência Animal, formando profissionais com capacidade para produzir, divulgar e utilizar conhecimentos relevantes à saúde animal, destinados ao ensino, pesquisa e atuação no setor produtivo.

Informações

www.unipar.br

Secretaria de Pós-Graduação Stricto Sensu
Tel: 44 3621-2885 e/ou 44 3621-2828, ramais 1285 e 1350
e-mail: mtdcienanimal@unipar.br

