

INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante progressiva, caracterizada pela deposição sistémica, extracelular de fibrilas amilóides afectando particularmente o sistema nervoso periférico.¹

As fibrilas de amilóide são compostas por uma variante da transtirretina em que a valina é substituída pela metionina na posição 30 da molécula (TTR V30M).²

Actualmente, a única terapia que melhora a condição clínica é o transplante hepático³ que, abolindo a síntese da proteína mutada, resulta numa paragem da deposição de amilóide.

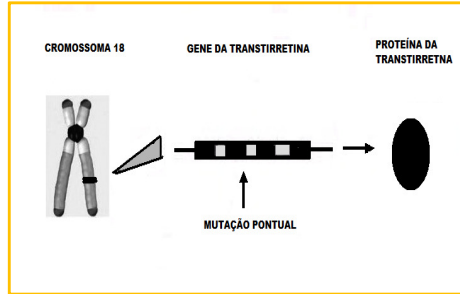


Figura 1. Ilustração da mutação ocorrida no gene da transtirretina. Adaptado de 13.

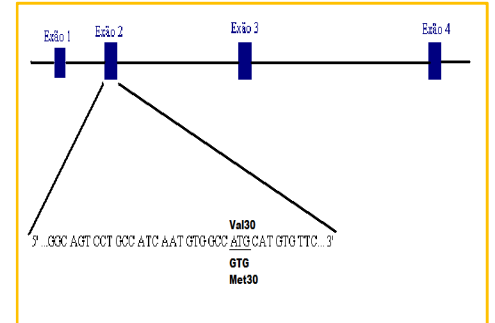


Figura 2. Substituição de aminoácidos na posição 30 da molécula de transtirretina. Adaptado de 14.

OBJECTIVO

O objectivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica acerca das novas terapêuticas para o tratamento da PAF.

METODOLOGIA

Recorreu-se a uma pesquisa sistemática de vários artigos científicos e livros publicados, acedidos quer através da *Internet* quer em instituições que dispõem de informação específica para a pesquisa.

RESULTADOS

O mecanismo de formação das fibras de amilóide ainda não se encontra totalmente explicado, pensa-se que este processo envolva a dissociação da proteína da sua forma tetramérica, dando origem a espécies monoméricas intermediárias, que se agregam sob a forma de amilóide. Assim, têm sido propostos vários compostos que interferem com o processo de formação de fibras ou com a sua capacidade para as desagregar.

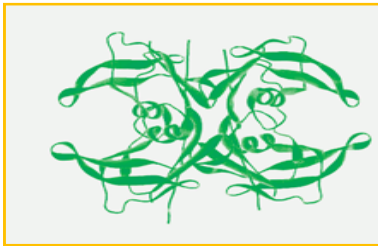


Figura 3. Ilustração do tetrâmero de transtirretina.

Retirado de 14.



Figura 4. Representação dos monómeros resultantes da dissociação do tetrâmero de transtirretina.

Retirado de 14.

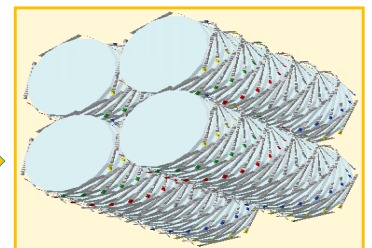


Figura 5. Ilustração das fibras de amilóide já formadas.

Retirado de 14.

Compostos que interferem com a estabilização do tetrâmero de transtirretina. Exemplo: ácido flufenâmico,⁴ o diclofenac,⁵ o diflunisal⁶ e o ácido acetilsalicílico.⁷

Os derivados de diflunisal,⁸ e em particular o iododiflunisal, parece ser o melhor candidato, dado que em estudos *ex vivo* apresentam elevada especificidade e selectividade para a ligação à transtirretina.

Compostos que interferem com a desagregação das fibras já formadas. Exemplo: 4'-iodo-4'-deoxidoxorrubicina (I-DOX)⁹ e dos derivados de tetraciclina.¹⁰

Parece existir uma preferência para as tetraciclina, devido à cardiotoxicidade da I-DOX.¹¹ Das várias tetraciclina que já foram testadas, a doxiciclina foi o desagregador mais efectivo.¹²

Terapêuticas alternativas

CONCLUSÃO

Com a pesquisa bibliográfica realizada foi possível constatar que existem duas alternativas principais de tratamento a serem investigadas relacionadas com a estabilização do tetrâmero de transtirretina e com a desagregação das fibras de amilóide. Até à data, nenhuma destas vias terapêuticas conduziu a resultados aplicáveis na prática mas os trabalhos de investigação parecem continuar a desenvolver-se esperando-se que no futuro, os fármacos estudados possam vir a estar incluídos tanto na profilaxia como no tratamento desta patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Coimbra A, Andrade C. Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of peripheral nerve in five cases. II. Nerve fibril changes. Brain 1971b; 94:207-212.
- 2- Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). J. Clin. Invest. 1984; 74:104-119;
- 3-Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP met30). Clin Genet 1991; 40:242-246.
- 4-Saures PW, Oza VB, Peterson SA, Kelly JW. Synthesis and evaluation of inhibitors of transthyretin amyloid formation based on the non-steroidal anti-inflammatory drug, flufenamic acid. Bioorg Med Chem 1999; 7:1339-47.
- 5- Oza VB, Smith C, Raman P, Koepf EK, Lashuel HA, Petrassi HM, et al. Synthesis, structure and activity of diclofenac analogues as transthyretin amyloid fibril formation inhibitors. J Med Chem 2002; 45:321-32
- 6- Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, Raman P, Kelly JW, Sacchetti JC. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. Nat Struct Biol 2000; 7:312-21.
- 7- Gales L, Almeida MR, Arsequell G, Valencia G, Saraiva MJ, Damas AM. Iodination of salicylic acid improves its binding to transthyretin. Biochimica et Biophysica Acta 2008; 1784:512-517.
- 8- Almeida MR, Macedo B, Cardoso I, Alves I, Valencia G, Arsequell G, Planas A, Saraiva MJ. Selective binding to transthyretin and tetramer stabilization in serum from patients with familial amyloidotic polyneuropathy by an iodinated diflunisal derivative. Biochem J 2004; 381:351-6.
- 9-Palha JA, Ballinari D, Amboldi N, Cardoso I, Fernandes R, Bellotti V, Merlini G, Saraiva MJ. 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin disrupts the fibrillar structure of transthyretin amyloid. Am J Pathol 2002; 156: 1919-25.
- 10-Fortoni G, Colombo L, Girola L, Tagliavini F, Salmona M. Anti-amyloidogenic activity of tetracyclines: studies in vitro. FEBS Lett 2001; 487:404-7.
- 11- Mross K, Mayer U, Hamm K, Burk K, Hossfeld DK. Pharmacokinetics and metabolism of iodo-doxorubicin and doxorubicin in humans. Eur. J. Clin. Pharmacol 1990; 39:507-13.
- 12-Cardoso I, Merlini G, Saraiva MJ. 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin and tetracyclines disrupt transthyretin amyloid fibrils in vitro producing nontoxic species: screening for TTR fibril disrupters. FASEB J 2003; 17: 803-9.
- 13- Associação Portuguesa de Paramiloidose. Consultado em 20 de Setembro de 2008 através de <http://www.paramiloidose.com/site.php?Tipo=1&IDPag=5258>.
- 14- Polineuropatia Amiloidótica Familiar- Bases moleculares de uma doença portuguesa (2005). Consultado em 20 de Setembro de 2008 através de <http://medicina.med.up.pt/bcm/trabalhos/2005/SemDoencadospeszinhos.ppt>.