

Instituto Superior de Ciências da Saúde - Norte

A doença de Descendência Portuguesa

**Eduarda Teixeira Lopes
Bioquímica 2º Ano
10/12/2007**

Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Introdução

3 designações diferentes:

- Paramiloidose
- Polineuropatia Amiloidótica Familiar
- Doença dos Pezinhos

Deposição de uma substância fibrilar, a amilóide

Professor Corino de Andrade

Transmissão hereditária autossômica recessiva

A atenuação da doença  transplante hepático

História



Professor Corino de Andrade

- 1936: Professor Corino de Andrade (Póvoa de Varzim).
- 1952: Publica artigo na revista Brain.
- Rara (Japão, Suécia, Brasil, e num estado Americano, o Iowa).
- Transmissão ao longo de gerações
→ descobrimentos.
- Zonas afectadas: Vila do Conde, Viana do Castelo, Barcelos, Braga, Figueira da Foz e Serra da Estrela.

O que é a amiloidose

Definição:

É a acumulação de várias proteínas fibrilares insolúveis nos tecidos (amilóide) em quantidades suficientes para prejudicar a função renal.

Três tipos:

- Primária (AL - coração, pulmão, pele, língua, glândula tireóide e os intestinos).
- Secundária (AA – baço fígado, rins, glândulas adrenais e linfonodos).
- Hereditária.

A Paramiloidose

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) faz parte das Amiloidoses Hereditárias.

Doença neurológica progressiva e crónica; hereditária de transmissão autossómica dominante.

Afecta o sistema nervoso  motor, sensitivo e autónomo.

Doença incurável  Afecta o Ser Humano


A nível: biológico, tendo repercussões a nível psicológico, social, cultural e espiritual.

Sintomas

A doença manifesta-se entre os 20 e os 40 anos, e conduz a morte num espaço de 10 a 15 anos.

Sintomas:

- Perda de função motora, de sensibilidade térmica e de dor;
- Arritmias, obstruções auriculoventriculares;
- Disfunções eréctil e urinária;
- Disfunções gastro-intestinais;
- Perturbações oculares.

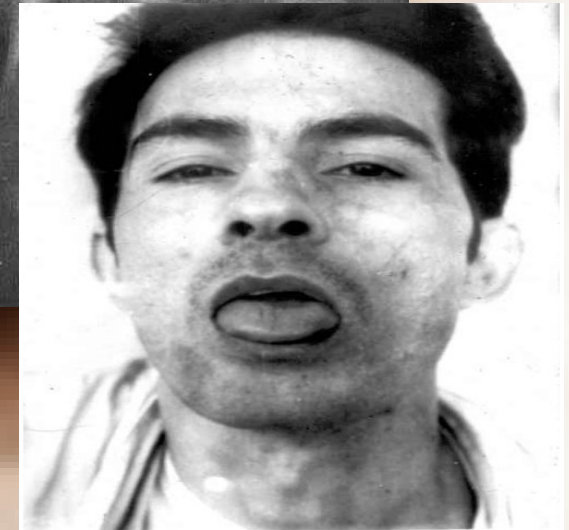
Pode ter progressão rápida – 2 anos



ATROFIA MUSCULAR EM MEMBROS, PREDOMÍNIO DISTAL

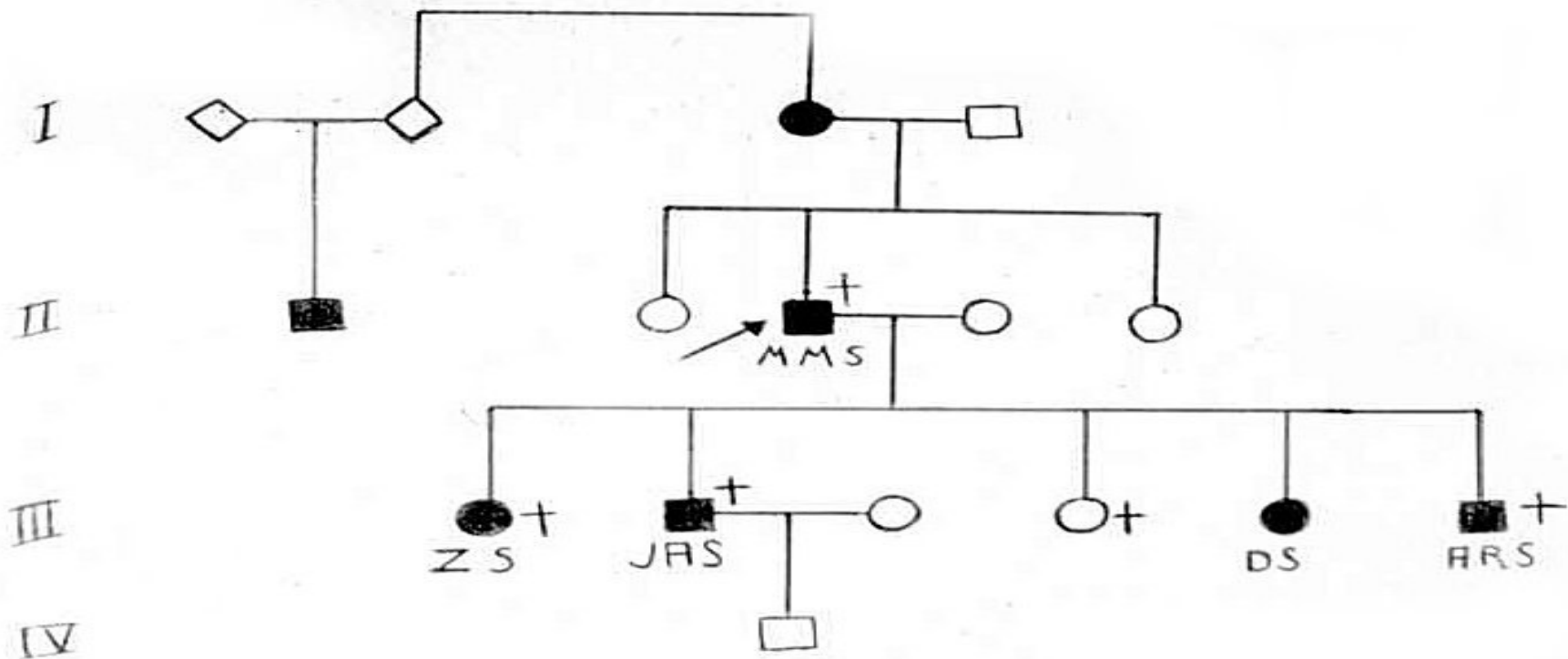


ESPESSAMENTO DO NERVO CUTÂNEO DO PESÇOÇO POR AMILÓIDE



MACROGLOSSIA POR DEPOSIÇÃO DE AMILÓIDE

Hereditariedade



FAMÍLIA "S"

HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Trata-se de uma doença autossômica dominante, em que um indivíduo portador do gene desta doença, quer seja homocigótico ou heterocigótico, vai manifestá-la.

Homozigóticos: os descendentes têm 100% de probabilidade de contrair a doença.

Heterozigótico: os descendentes têm 50% de probabilidade de contrair a doença.

Os homozigóticos e heterozigóticos não apresentam diferenças nos sintomas, mas também pode haver homozigóticos assintomáticos.

A maior parte dos doentes são heterozigóticos.

Base Bioquímica

O gene que codifica para a transtirretina, localiza-se no braço longo do cromossoma 18 (18q) locus 11.2-q12.1

Cromossoma 18

Gene da TTR

**Proteína
TTR**



Mutação pontual

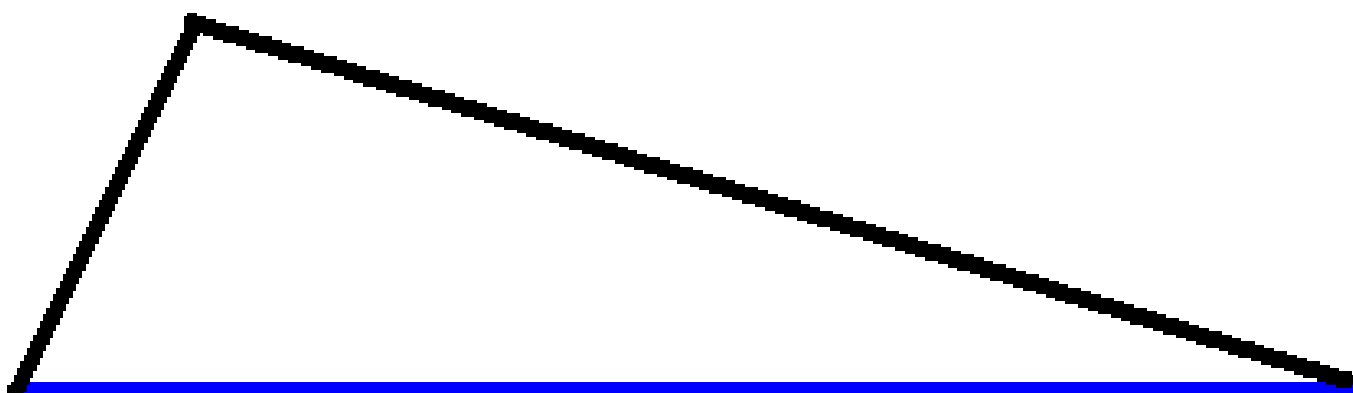
O gene que codifica para a TTR é composto por 4 exões com cerca de 200 pb cada.

Exão 1

Exão 2

Exão 3

Exão 4



5' ...GGC AGT CCT GCC ATC AAT GTG GCC ATG CAT GTG TTC... 3'

Val30

GTG

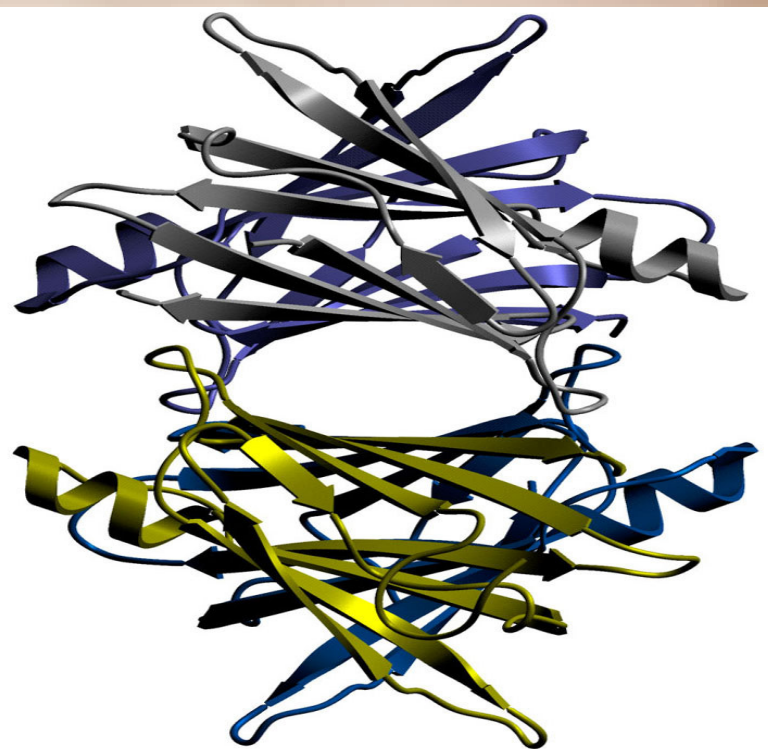
Met30

A Proteína



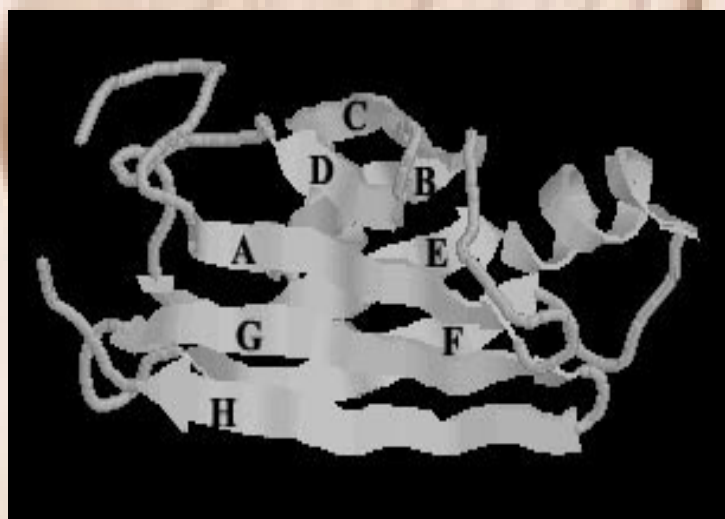
Esta proteína é produzida no fígado, plexos coróides e retina.

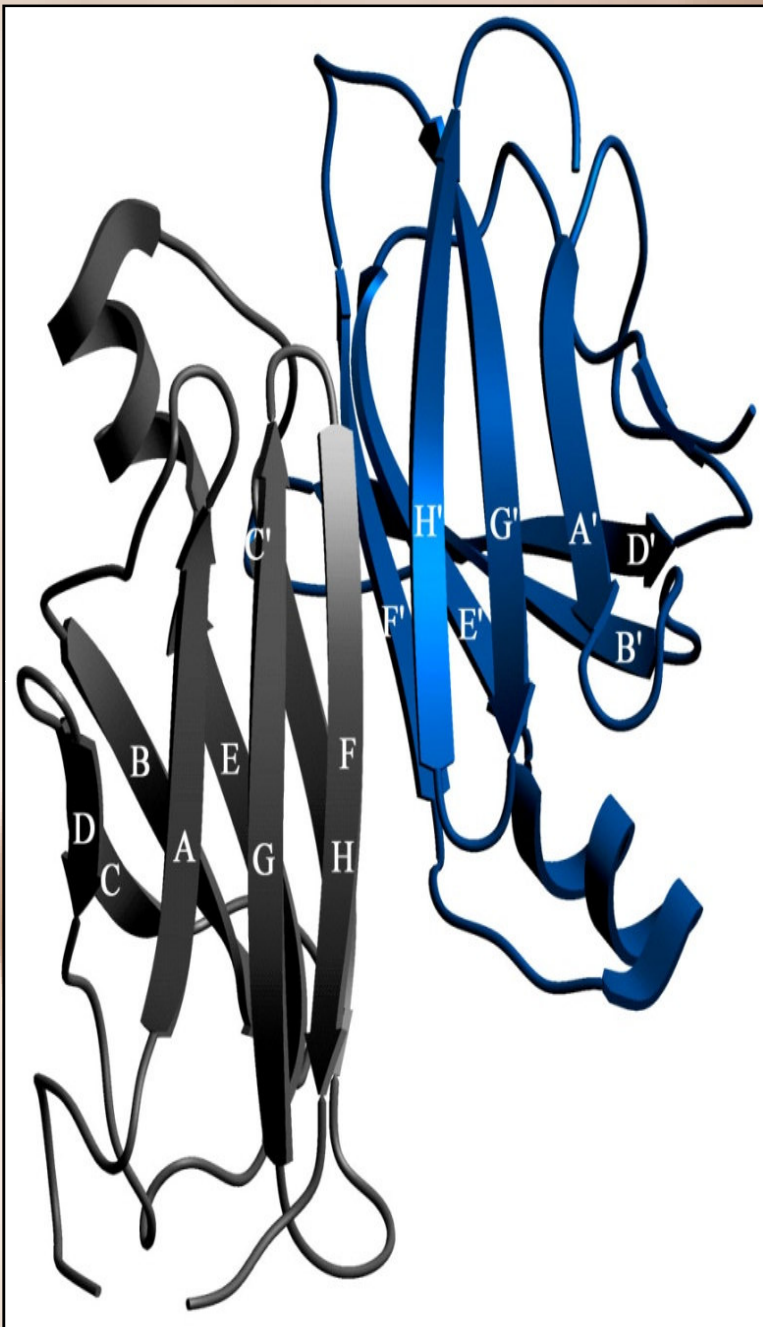
No seu estado normal, esta é solúvel no plasma e estável nos tecidos.



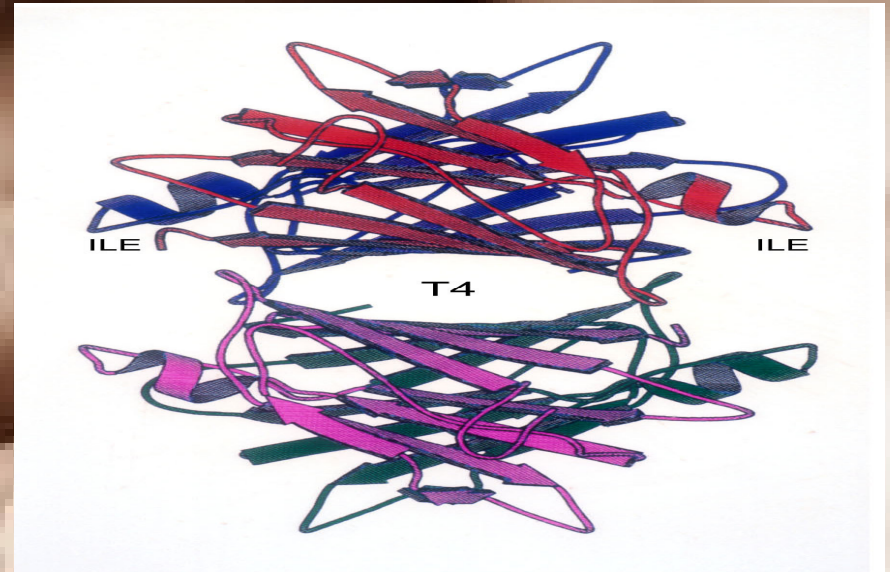
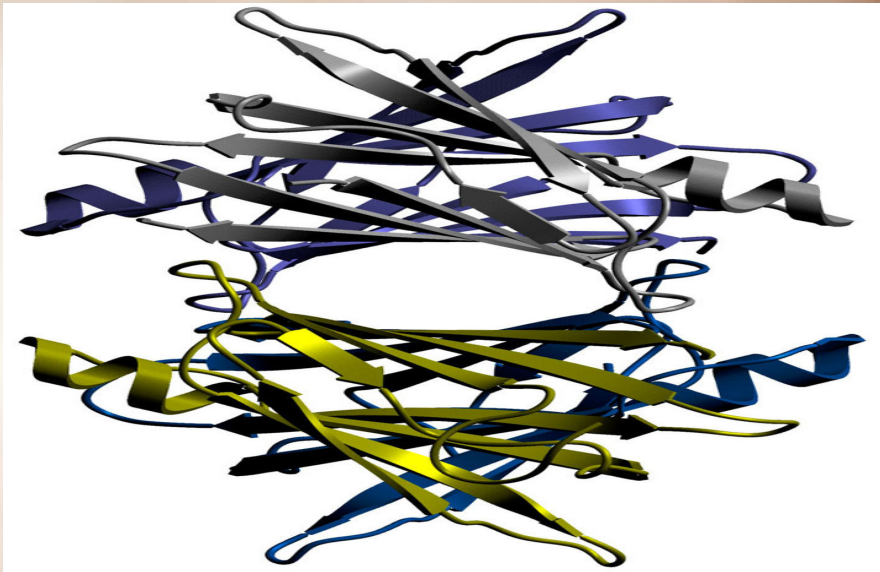
Os monómeros de TTR são constituídos por cerca de 127 aminoácidos.

Cada monómero é composto por 2 folhas pregueadas β e uma pequena hélice α .





A união dos monómeros em dímeros dá-se pela ligação das cadeias β antiparalelas (pontes de hidrogénio).



A ligação de 2 dímeros origina um homotetrâmero da TTR, cada tetrâmero tem um peso de cerca de 56 kDa.

A função da TTR está relacionada com:

- Transporte de hormonas da tireóide – tiroxina;
- Transporte de lípidos;
- Transporte de uma proteína de ligação da vitamina A (RBP – Retinol Binding Protein). ➡ 2RBP por cada TTR;
- Manutenção da RBP plasmática

A Proteína Mutada

A mutação mais comum em Portugal é Val30Met.

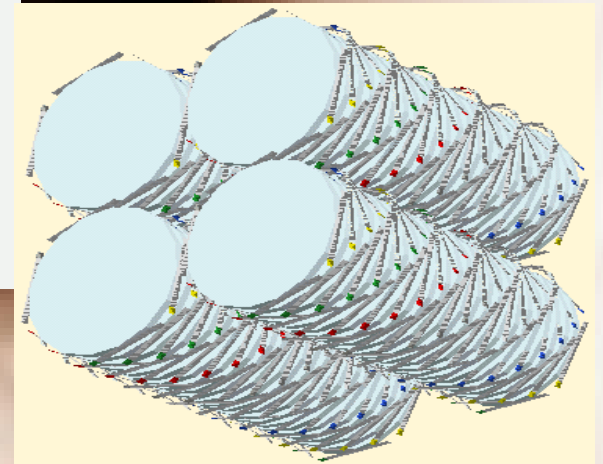
A valina é substituída pela metionina na posição 30 do exão 2, dá-se uma mutação genética em que há substituição de um nucleótido, a adenina pela guanina.

Quando mutada, a proteína torna-se solúvel no plasma e instável nos tecidos, ocorrendo a polimerização da proteína e de seguida a deposição de fibras amilóides nos tecidos.



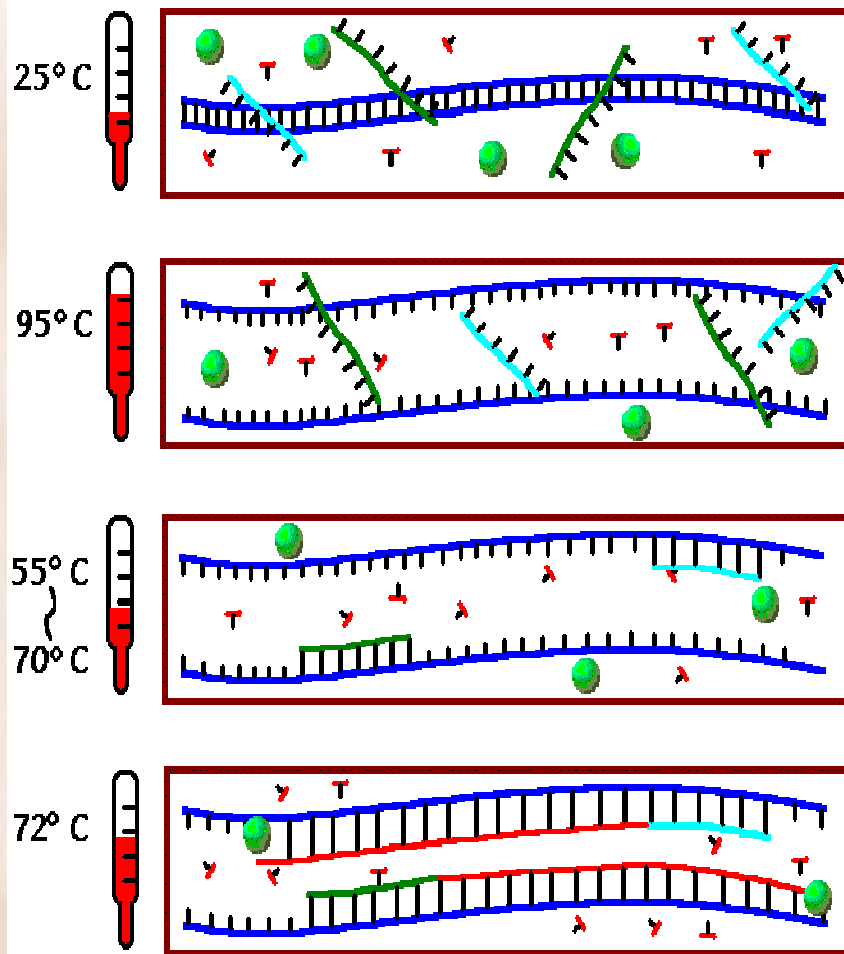
(continuação)

O tetrâmero é composto por mutantes V30M. Este dissocia-se nos seus monómeros, que quando desdobrados formam as fibras amilóides.

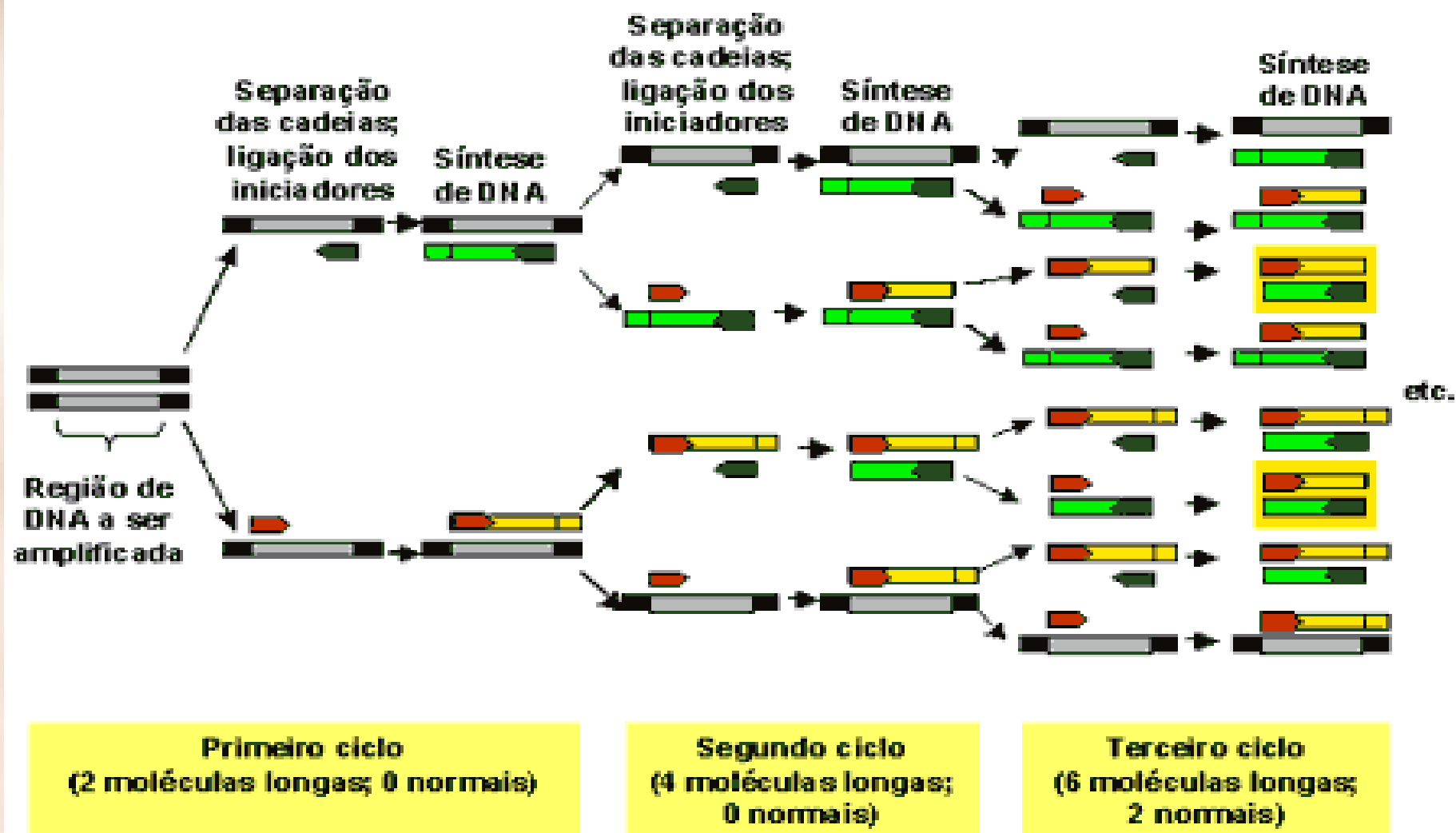


Diagnóstico

PCR - Reação em cadeia da Polimerase

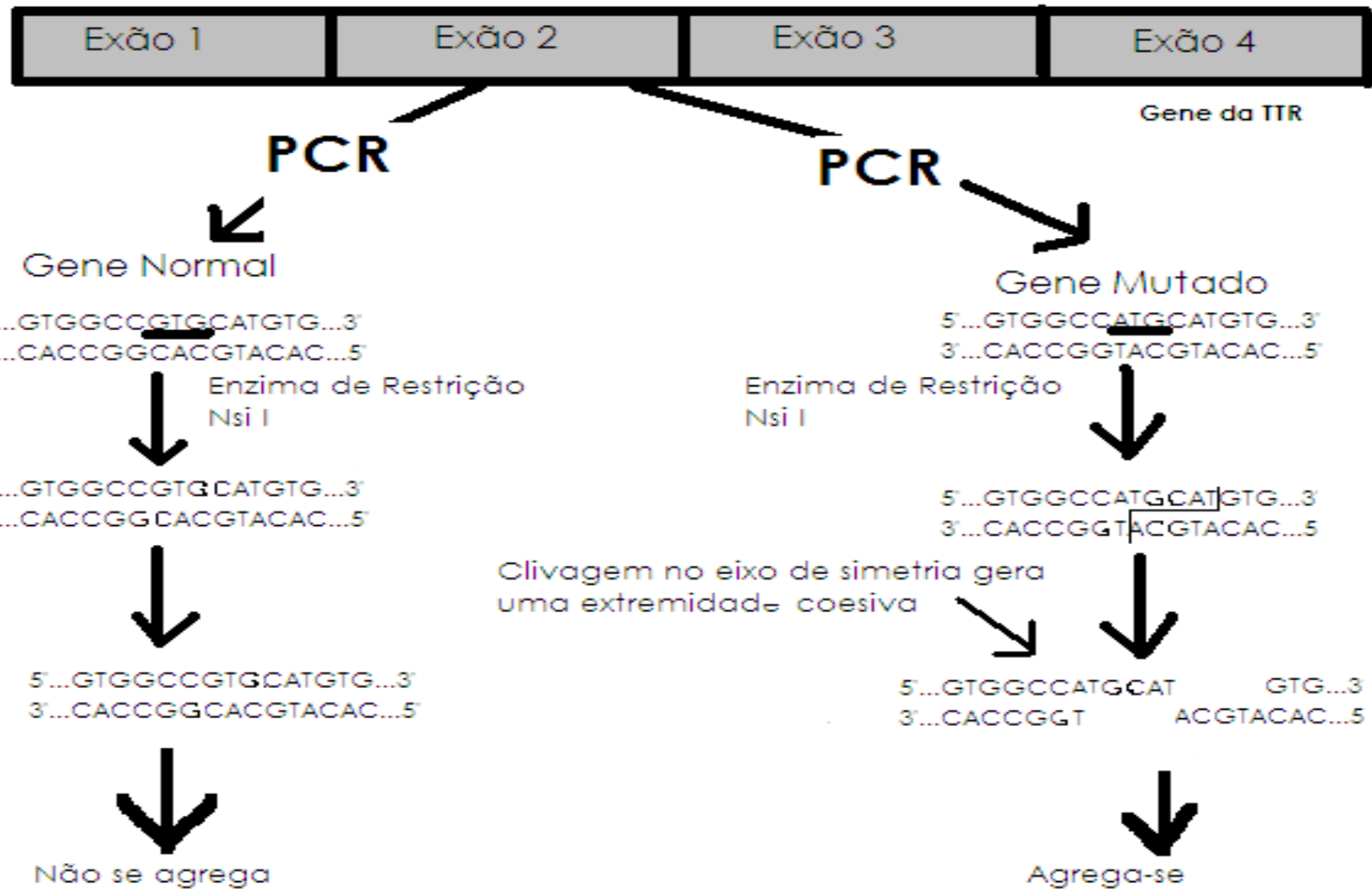


O 1º Passo do diagnóstico:
PCR nested fluorescente

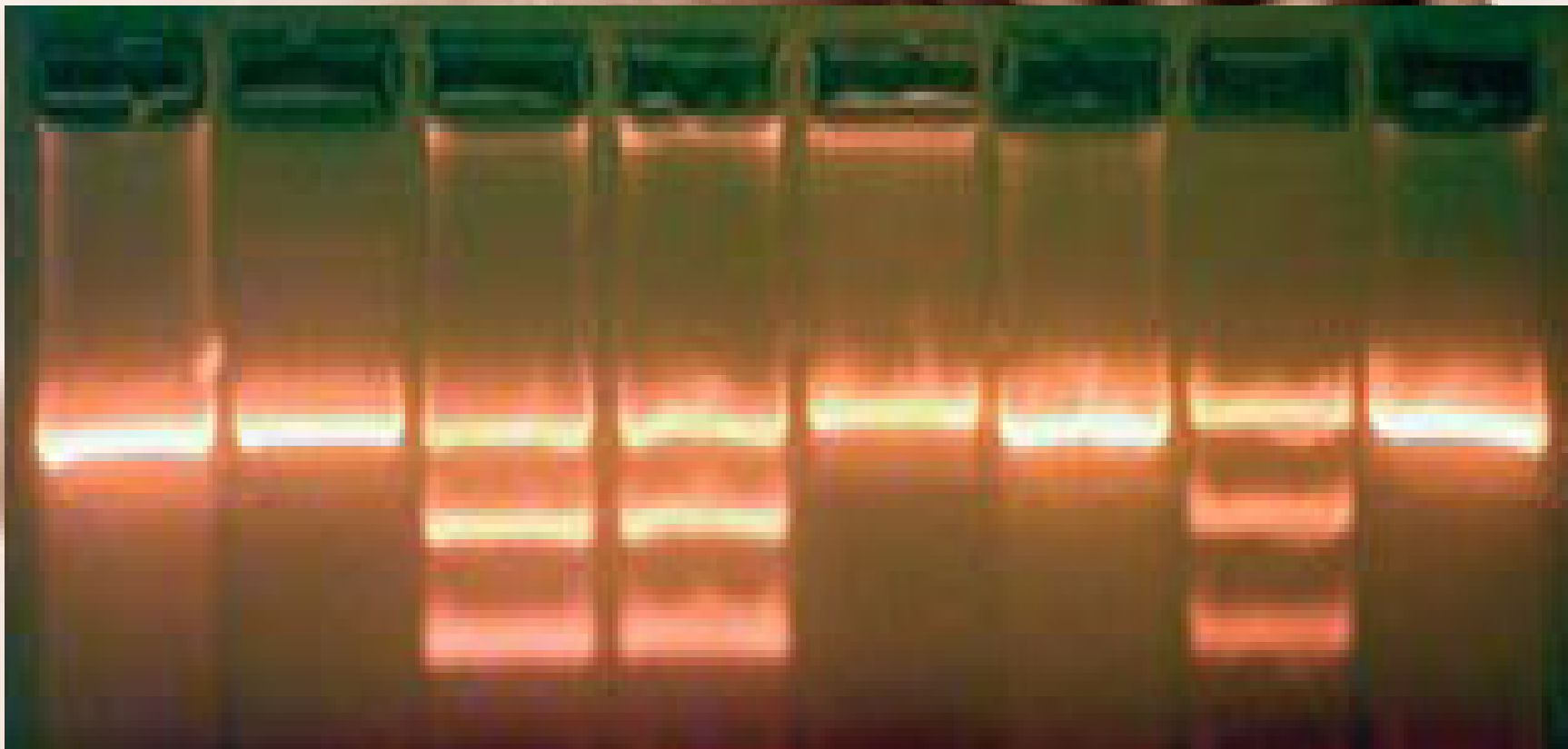


Amplifica-se o exão do gene de interesse de forma a poder ser usado no passo seguinte.

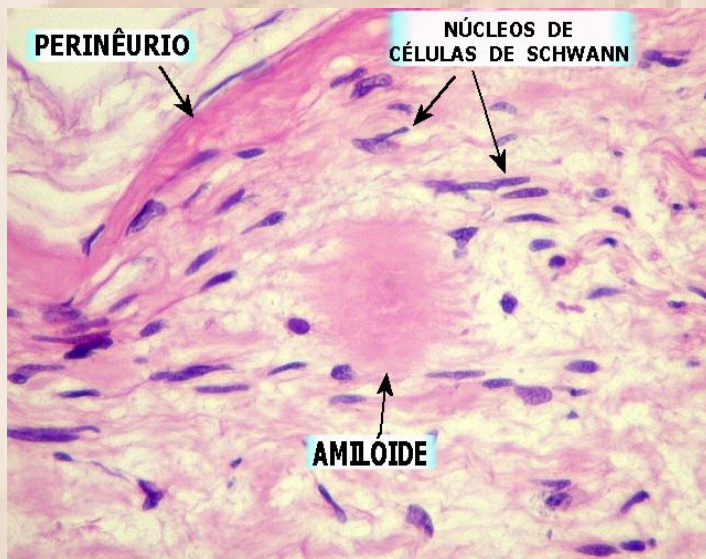
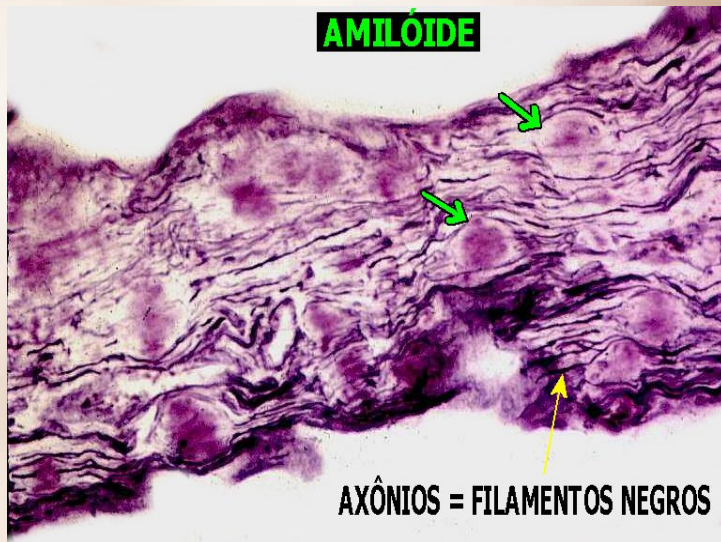
O 2º Passo trata-se da acção da enzima de restrição:



O 3º passo: Electroforese (e interpretação do resultado obtido)



Alterações



As fibras nervosas são as primeiras a serem afectadas (mielinizadas e não mielinizadas de menor diâmetro).

As mielinizadas só são afectas quando a doença já está muito avançada.

As células de Schwann, se entrarem em contacto com as fibras amilóides, degeneram.

Há também uma redução da densidade de fibras nervosas do sistema nervoso autónomo.

O Transplante Hepático

A substituição do fígado, de um indivíduo com paramiloidose , por um fígado saudável, para além de diminuir os níveis de proteína anormal no sangue, também aumenta o tempo de vida do indivíduo.

Resultados:

- A temperatura dos pés e das mãos voltam ao normal;
- Há melhoria na sensibilidade;
- Quanto à função motora, não há qualquer alteração, nem nos órgãos danificados;
- Em casos avançados, mesmo com o transplante, não é possível notar melhoria do indivíduo.

Diagnóstico Pré-Natal

Realização de uma amniocentese às 14 ou 16 semanas de gravidez.

Diagnóstico Genético Pré-Implantatório

- Fertilização *in vitro*;
- Cultura de embriões e biópsia;
- Diagnóstico genético de uma única célula;
- Amplificação da zona de interesse do DNA, por PCR;
- Uso de enzimas de restrição para detecção da mutação.

Fertilização in vitro de embriões criados em laboratório

- Embriões criados em laboratório;
- 3º dia: 8 a 12 células;
- Retiram-se duas células ao embrião e faz uma biópsia;
- Análise genética de forma independente;
- Após 42 obtêm-se os resultados da biópsia
- Caso o resultado dê negativo, o embrião é implantado no útero da mãe, se acontecer o caso de ser positivo, terá de se proceder a novas análises embriológicas;
- Taxa de sucesso: 22% (aproximadamente).

Conclusões

- Polineuropatia Amiloidótica Familiar é um tipo de Amiloidose;
- Doença hereditária, crónica e progressiva;
- Início tardio \longrightarrow limite de vida muito baixo;
- Fatal \longrightarrow tratamento \longrightarrow atenua o avanço da doença
- Solução \longrightarrow transplante hepático, e a fertilização in vitro;
- Através da Bioquímica foi possível o diagnóstico da doença, com o uso de técnicas bioquímicas, como por exemplo, uso de enzimas de restrição, PCR, electroforese, etc.

Bibliografia

- Material fornecido pela professora
- BERKOW, Robert; FLETCHER, Andrew J.; B.,M.; CHIR, B., Manual Merk de Medicina, 16ª Edição. São Paulo, Brasil. Roca, 1995.
- <http://www.paramiloidose.com>
- <http://www.paramiloidose.org>
- <http://www.icicom.up.pt/blog/blogoscopio/arquivos/001523.html>
- <http://www.ff.ul.pt/paginas/cm/geneticahumana200405/resumos/Paramiloidose.doc> -
- <http://medicina.med.up.pt/bcm/trabalhos/2005/SemDoencadospezinhos.ppt>
- <http://www.mayoclinic.com/print/amyloidosis/DS00431/DSECTION=all&METHOD=print>
- http://www.cienciaviva.pt/healthxxi/topics.asp?lang=pt&acao=ibmc1_pt