

### Canais iônicos TRPP

David Wilson Ferreira \*

Os canais iônicos são amplamente envolvidos na gênese de várias doenças, denominadas de canalopatias, podendo ser resultante de mutações nestes canais que resultem em ganho ou perda de função. Tais efeitos podem ocorrer através de alterações nos níveis de expressão, sensibilização ou dessensibilização, induzindo aumento ou diminuição de respostas frente a vários estímulos patológicos.

Os TRPs (receptores de potencial transitório) são principalmente polimodais, ou seja, são ativados por diversos tipos de estímulos e são integradores para uma multiplicidade de sinais externos ou internos, atuando como sensores celulares multifuncionais. Apenas quatro canalopatias foram identificadas em que um defeito no gene que codifica o canal TRP é a causa direta da doença. Todavia, os canais TRPs também estão envolvidos em várias doenças sistêmicas devido ao seu papel como receptores para agentes irritantes, produtos inflamatórios e toxinas xenobióticas.

Nesta edição, daremos enfoque à família do TRPP, que estruturalmente são divididos em dois grupos:

- PKD1 (doença renal policística 1, também denominado proteínas do tipo TRPP1 ou policistina 1), consistindo de PKD1/TRPP1, PKDREJ, PKD1L1, PKD1L2 e PKD1L3;
- PKD2 (doença renal policística 2, também denominado proteínas do tipo TRPP2 ou policistina 2), consistindo de PKD2/TRPP2, PKD2L1/TRPP3 e PKD2L2/TRPP5.

As proteínas do tipo 1 estão incluídas na família por razões funcionais, pois elas formam complexos funcionais com os TRPP2. Os membros do tipo TRPP2 são canais iônicos seletivos a cátion, que conduzem íons tanto monovalentes quanto bivalentes. De modo geral, TRPP1 foi relatado pela falta de atividade iônica. Entretanto, sua importância foi demonstrada por ativar constitutivamente proteínas G e subsequentemente a quinase c-Jun N-terminal (JNK).

O TRPP2 forma um canal de cátion constitutivamente ativo, permeável a íons monovalentes e bivalentes em sistemas de expressão heteróloga. Além disso, evidências literárias demonstram que TRPP1 e TRPP2 associam-se fisicamente para atuar como um complexo de sinalização. O TRPP2 suprime a ação estimulante de proteína G por TRPP1 e, de maneira recíproca, TRPP1 inibe a atividade constitutiva do canal TRPP2.

O complexo TRPP1-TRPP2 é um componente de um mecanossensor no cílio primário de células epiteliais e está envolvido no desenvolvimento de vários órgãos, especialmente na formação de túbulos. Mutações em TRPPs são responsáveis por várias doenças renais que provocam o desenvolvimento de grandes cistos nos rins, todas denominada doença renal policística (PKD). Os cistos também podem ser encontrados nos tecidos hepáticos e tecidos dos ductos pancreáticos. Mutações de TRPP2 em camundongos resultam em todas essas anormalidades císticas, bem como defeitos na formação do septo cardíaco, edema embrionário generalizado, insuficiência renal e morte precoce. Não obstante, camundongos deficientes para TRPP2 apresentam anormalidades da determinação do eixo esquerdo-direito, que podem resultar de um defeito em uma via de sinalização que estabelece a assimetria do corpo.

Até o momento, a única informação em relação às disfunções em TRPP3, refere-se à alta incidência de defeitos nos rins, incluindo cistos, hipoplasia renal, anormalidades nos olhos, e desenvolvimento comprometido do nervo óptico.

Embora não existam evidências da participação dos canais TRPPs na gênese e/ou manutenção do processo doloroso, estudos adicionais são necessários para melhor compreender a função dessa família de canais, bem como o papel mecânico do mesmo em doenças humanas. Certamente, quanto mais aprendemos sobre a fisiologia de canais TRPs e seus respectivos papéis em diversas patologias, mais próximos estaremos do



desenvolvimento de novas terapias direcionadas a várias doenças relacionadas às canalopatias.

#### Referências

- Nilius B, Voets T, Peters J. *TRP channels in disease*. Sci STKE. 2005(295):re8.
- Nilius B, Owsianik G. *The transient receptor potential family of ion channels*. Genome Biol. 2011; 12(3):218.

---

\* Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP