

CANAIS DE CLORO E FIBROSE CÍSTICA

Isabela Vieira Mion
isabela.mion@aluno.fpp.edu.br
Clara Helena Cordeiro Campos
Gabrielle Bley
Beatriz Essenfelder Borges

INTRODUÇÃO: A Fibrose Cística, ou mucoviscidose, é uma doença autossômica recessiva letal que resulta de mutações no braço longo do cromossomo 7, que codifica a proteína reguladora de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Essa faz a manutenção da homeostase iônica, funcionando como um canal de cloro. Por conta dessa atuação, em casos de defeito na CFTR, existe um comprometimento da maioria das glândulas exócrinas podendo acarretar disfunções no sistema respiratório, digestório e reprodutor. Assim o objetivo do trabalho é compreender o funcionamento normal da CFTR e comparar com seu funcionamento anômalo. **PERCURSO TEÓRICO:** Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Scielo e PubMed, utilizando os descritores, fibrose cística, canalopatias e CFTR, em seguida foi realizada uma análise dos artigos encontrados. A proteína CFTR pertence à família de proteínas ABC, que funcionam como ATPases transportadoras, porém esta, também funciona como um canal iônico. Junto a isso, a manutenção desse é via domínio regulador, o qual atua em conjunto com os domínios transmembrana e de ligação de nucleotídeo para manter a homeostase iônica. Ademais, em condições normais, é ativada por cadeia de fosforilação (PKA) dependente de AMPc, mediando o transporte (efluxo) de cloreto e bicarbonato através da membrana apical de células epiteliais. Além disso, a CFTR pode regular negativamente o canal de sódio epitelial (ENaC), cuja ativação contribui para o fenótipo pulmonar da fibrose cística. É importante salientar que o ENaC é responsável por reabsorver sódio, água e cloro passivamente por via paracelular, logo uma mudança neste canal também afeta o transporte de cloreto e de sódio. A proteína CFTR pode ser afetada por mutações, e dentre todas as possíveis, quatro apresentam maior relevância: as de classe I são defeitos na produção da proteína; nas de classe II a proteína tem um mau processamento e dobramento, ocorrendo degradação; nas de classe III existe um defeito na regulação executada pelos domínios de ligação de nucleotídeos, e conseqüentemente de fosforilação; e a classe IV envolve defeitos no domínio transmembrana. Vale ressaltar que a classe II, da qual faz parte a mutação delta F508 ($\Delta F508$), é a que se destaca dentre as anomalias, representando 70% dos casos desta patologia. Como resultado das alterações da proteína CFTR, que impedem a ativação por fosforilação da mesma - efluxo dos íons cloreto para o líquido extracelular (LEC) - esses ficam retidos no líquido intracelular (LIC), juntamente com outros íons como cálcio e sódio. Com o intuito de manter um equilíbrio elétrico, e também seguindo a osmolaridade, ocorre influxo de água para o meio interno da célula, levando a desidratação e acidificação apical, provocando a formação de um muco espesso, viscoso e pegajoso. Conseqüentemente, ocorre a obstrução dos compartimentos e dos ductos luminiais (falta de *clearance* mucociliar), causando disfunção de muitos órgãos. No sistema respiratório, o acúmulo de muco compromete as trocas gasosas, gerando hipóxia e propiciando a adaptação e crescimento de agentes infecciosos e bacterianos (falha na defesa pulmonar). Junto a isso, tosse seca e curta, cansaço ao esforço, sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e sinusite são manifestações comuns associadas à Fibrose Cística nesse sistema. No trato gastrointestinal, ocorre insuficiência pancreática, devido à obstrução

dos ductos desta glândula e má absorção de nutrientes associada à desnutrição. Já no sistema reprodutor masculino ocorre obstrução dos ductos deferentes por acúmulo de muco, em aproximadamente 95% dos casos, e no reprodutor feminino o espessamento e alteração bioquímica do muco cervical podem levar à infertilidade. Em 2012 foi aprovado o primeiro de vários moduladores da proteína CFTR, considerado marco das pesquisas científicas sobre as canalopatias. Com o desenvolvimento científico, as opções terapêuticas antes limitadas foram otimizadas, a fim de promover um melhor diagnóstico e tratamento. Por exemplo, o IVAFTOR, restaurador da atividade da proteína CFTR nas células que expressam sua primeira mutação com sucesso farmacológico - G551D, deu visibilidade à farmacoterapia voltada à Fibrose Cística e a demais doenças genéticas. Outras opção de terapia são: broncodilatadores B-agonistas (salbutamol e fenoterol); inibidores de ENaC, moduladores da fosforilação e ativadores da expressão gênica. Em relação a terapia não medicamentosa, recomenda-se acompanhamento médico, nutricional, psicológico, aconselhamento genético e manutenção de um estilo de vida saudável e equilibrado. **CONCLUSÃO:** A proteína CFTR regula o transporte de íons cloreto em basicamente todas as glândulas exócrinas do corpo humano, portanto, uma alteração mutagênica que comprometa sua função altera as características do transporte de cloro, sódio (pois os canais ENaC também são controlados por esta proteína), cálcio e água. Como consequência, o muco produzido por estas glândulas ficará mais espesso, ocasionando adversidades sistêmicas que comprometem o bom funcionamento do organismo.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose Cística, canalopatias e CFTR.

REFERÊNCIAS:

COUTINHO, H.; FIGUEREDO, F.; TINTINO, S.; LIMA, L.; FERREIRA, J.; MARTINS, G.; FREITAS, M. Canais Iônicos e Fibrose Cística. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 2, n.5, nov. 2014

GENTZSCH, M.; MALL, M. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. **Chest: official publication of the American College of Chest Physicians**, v.154, n.2 , p. 383–393, agosto. 2018.

JENTSCH, T.; MARITZEN, T.; ZDEBIK, A. Chloride Channel Diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. **JCI: The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 8, p.2039-2046, ago, 2005.