

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA: GENES PKD1 E PKD2

Angelo Viana Weber

Acadêmico do curso de Biomedicina e do curso Técnico em Citopatologia – CNEC/IESA.
Email: angelo.vw15@hotmail.com

Bruna Vargas

Acadêmica do curso de Biomedicina– CNEC/IESA. Email: brunavargasvargas8@gmail.com

Natália Motter

Acadêmica do curso de Biomedicina e do curso Técnico em Citopatologia – CNEC/IESA.
Email: nataliamotter@hotmail.com

Gabriel Fabrin

Acadêmico do curso de Biomedicina e do curso Técnico em Citopatologia – CNEC/IESA.
Email: gabriel.fabrin@yahoo.com.br

Matias Nunes Frizzo

Farmacêutico. Doutor em Biologia Celular e Molecular – PUC. Professor do curso de Biomedicina e Odontologia– CNEC/IESA. Email: matias.frizzo@gmail.com

RESUMO

As doenças renais constituem um grupo de patologias graves que podem levar o indivíduo a ter complicações sistêmicas graves e vir a óbito se não forem tratadas adequadamente. A causa multifatorial das patologias relacionadas a doença renal policística, decorre do papel desempenhado pelos rins nas funções fisiológicas, como a regulação dos eletrólitos e do pH. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica a fim de avaliar os aspectos moleculares dos genes PKD1 e PKD2 na fisiopatologia da doença renal policística. O estudo foi desenvolvido através de uma revisão descritiva da literatura científica, abordando o tema associação dos genes PKD1 e PKD2 à doença renal policística. Os genes PKD1 e PKD2 codificam as proteínas policistinas 1 e 2 respectivamente, atuando em conjunto na regulação morfológica das células epiteliais e no influxo de cálcio intracelular. Porém, quando há uma anomalia na PC1 ou PC2 o quadro resulta na diminuição do cálcio, aumento dos níveis de AMPc e de receptores da vasopressina, que por sua vez promovem a ativação da adenilato ciclase. Os estudos das proteínas policistinas 1 e 2, desde a identificação dos genes que as codificam, notou-se um avanço na pesquisa sobre estas patologias. No entanto, não há muito conhecimento sobre as proteínas que estes genes codificam. Desta maneira, questões importantes a cerca de suas funções na regulação da proliferação e diferenciação celular, e seu mecanismo de ação, permanecem sem elucidação dos processos da citogênese.

Palavras-chave: Rins Policísticos. PKD1. PKD2. Doenças Renais.

ABSTRACT

Kidney diseases are a group of serious pathologies that may lead the individual to have serious systemic complications and death if not treated properly. The multifactorial causes of pathologies related to polycystic kidney disease, stems from the role played by the kidneys in physiological functions such as the regulation of electrolytes and pH. Given this, the present study aims to conduct a literature search in order to evaluate molecular aspects of PKD1 and PKD2 genes in the pathophysiology of Polycystic Kidney disease. The study was

p. 41-47

carried out through a descriptive review of the scientific literature, addressing the theme of PKD1 and PKD2 genes Association to polycystic kidney disease. PKD1 and PKD2 genes encode proteins polycystin 1 and 2 respectively, working together on morphological regulation of epithelial cells and intracellular calcium influx. However, when there is an anomaly in PC1 PC2 or the frame results in a decrease in the calcium, increased levels of Camp and vasopressin receptors, which in turn promote the activation of Adenylate Cyclase. Studies of proteins polycystin 1 and 2, since the identification of genes that encode, noted a breakthrough in research on these diseases. However, there is not much known about the proteins that these genes encode. In this way, important questions about their roles in the regulation of cell proliferation and differentiation and its mechanism of action, remain without elucidation of cystogenesis processes.

Keywords: Polycystic Kidneys. PKD1. PKD2. Kidney Diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças renais constituem um grupo de patologias graves que podem levar o indivíduo a ter complicações sistêmicas graves e vir a óbito se não forem tratadas adequadamente. As Doenças Renais Crônicas (DRCs) caracterizam-se como uma síndrome metabólica decorrente da perda progressiva, geralmente lenta, da capacidade excretória renal, levando a um processo de Insuficiência Renal Crônica (IRC), a qual, em casos avançados, requer o tratamento dialítico ou o transplante renal. Em função da redução da função renal, identifica-se no organismo a retenção de solutos tóxicos, geralmente provenientes do metabolismo protéico, que podem ser avaliados indiretamente através das dosagens da uréia e creatinina plasmática, que se elevam progressivamente (LIMA, 2011).

A causa multifatorial das patologias relacionadas a IRC, decorre do papel central desempenhado pelos rins numa variedade de funções fisiológicas, como a regulação dos eletrólitos e do pH, a manutenção da pressão arterial, a regulação da volemia, a ativação da vitamina D e a síntese da eritropoetina. Inúmeras são as causas de IRC, sendo as doenças mais comuns a glomerulonefrite crônica, nefropatia túbulo-intersticial crônica (pielonefrite), necrose cortical renal, hipertensão arterial grave, processos renais obstrutivos crônicos, diabetes, amiloidose, lúpus eritematoso disseminado e doenças hereditárias, tais como, rins policísticos e síndrome de Alport (MOURA, 2007). Dentre as doenças renais, destacam-se as doenças renais policísticas (DRP), sobretudo as hereditárias: a Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR) (MALHEIROS, 2012).

A DRPAD é a enfermidade renal hereditária mais comum em seres humanos, com prevalência de um caso a cada mil habitantes, sendo responsável por 7-10% dos pacientes com doença renal em fase terminal (MCGOVERN, 2014). Esta patologia é reconhecida como doença monogênica multissistêmica, sendo caracterizada por progressivo crescimento e desenvolvimento de múltiplos cistos renais bilaterais que destroem o parênquima funcional, bem como por manifestações extrarrenais (cistos em outros órgãos, anormalidade valvular cardíaca, aneurismas cerebrais, hérnias abdominais, dores pelo corpo, colecistopatia calculosa e doença diverticular) (IRAZABEL; TORRES, 2011).

A configuração dominante é causada por mutações em genes específicos dos cromossomos 16p 13.3 (PKD1) responsáveis por 85% dos casos; 4q 21-23 (PKD2) com frequência de 10-15% dos casos; e possivelmente em um terceiro gene, PKD3, que ainda não foi identificado (ALVES et al., 2014). Os genes PKD1 e PKD2 codificam proteínas que participam de processos celulares básicos, como a proliferação, diferenciação e transporte

de moléculas. Diversas mutações têm sido identificadas nestes genes que codificam as policistinas dos tipos 1 e 2, manifestando uma aparente redução no potencial funcional destas proteínas, promovendo o surgimento da doença renal policística (NUNES, 2002; ROWE et al., 2014).

A forma recessiva (DRPAR) está ligada ao público infantil, inclusive em neonatos. A doença é caracterizada por mutações nos genes específicos do cromossomo 6p.21.1-p12 (PKHD1) que é responsável pela codificação de uma proteína integral de membrana que contém 4.074 aminoácidos, denominada de poliductina ou fibrocistina, porém a sua função ainda é pouco conhecida (DIAS et al., 2010). Esta proteína compõe a estrutura primária dos cílios das células epiteliais tubulares do rim, e as alterações que ocorrem em sua estrutura levam a desordens de polaridade e conseqüentemente ao surgimento de cistos (MALHEIROS, 2012). São necessários dois alelos mutantes em homozigose para que o fenótipo policístico seja expresso, como o esperado para uma doença recessiva (NUNES, 2002).

O tratamento específico e curativo para as DRP's, ainda não foi desenvolvido, dessa forma são apenas realizados tratamentos sintomáticos dos pacientes através do uso de analgésicos para dor, antibióticos para infecção cística, controle da pressão arterial e evitando-se e/ou controlando os fatores de risco, como hiperlipidemia, tabagismo, sobrepeso, diabetes, cafeína e estrógeno (MALHEIROS, 2012; MCGOVERN, 2014). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica a fim de avaliar os aspectos moleculares dos genes PKD1 e PKD2 na fisiopatologia da doença renal policística.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido através de uma revisão descritiva da literatura científica, abordando o tema associação dos genes PKD1 e PKD2 à doença renal policística. O processo de revisão foi realizado através de uma busca nas bases de dados eletrônicas Pubmed, PNAS e Scielo, a partir de artigos publicados no ano 2000, utilizando os descritores Rins policísticos (*polycystic kidneys*), genes PKD1 (*pkd1*), e PKD2 (*pkd2*), doenças renais (*renal diseases*). Foram encontrados 1092 artigos, os quais passaram por uma análise de título e resumo, para então refinar aqueles que estavam mais relacionados ao tema pesquisado e que foram publicados a partir do ano de 2000. Após essa análise, foram selecionados 94 artigos, nos quais foi realizada uma leitura na íntegra, sendo selecionados 21 artigos. Os demais artigos, total de 73 foram excluídos por não abordarem a temática pretendida nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os genes PKD1 e PKD2 codificam as proteínas policistinas 1 e 2 (PC1 e PC2) respectivamente. Estas proteínas atuam em conjunto na regulação morfológica das células epiteliais e no influxo de cálcio intracelular. Porém, quando há uma anomalia na PC1 ou PC2 o quadro resulta na diminuição do cálcio, aumento dos níveis de AMPc e de receptores da vasopressina, que por sua vez promovem a ativação da adenilato ciclase. Desta forma, os níveis elevados de AMPc promovem a proliferação celular, secreção de fluídos e a migração

da aquaporina 2 para a membrana apical, levando as alterações fenotípicas (FERNANDES, 2011).

Antes da identificação das policistinas, três mecanismos eram considerados necessários para a formação e crescimento dos cistos: a proliferação celular, a secreção de fluídos e as interações anormais entre as células. As policistinas regulam cada um desses processos através de complexas vias celulares e tornam-se essenciais para a diferenciação do epitélio tubular. A redução em uma das proteínas resulta na alteração fenotípica dos túbulos renais, que se caracteriza por uma ineficácia em manter a polaridade celular do epitélio do túbulo, apresentando taxas aumentadas de proliferação e apoptose, expressão de um fenótipo secretor e remodelação da matriz extracelular (CHAPMAN, 2007).

Braun (2009) relata em sua pesquisa que a mutação herdada no gene PKD não é suficiente para a formação do cisto, tornando-se necessário uma segunda mutação somática para que ocorra a proliferação focal anormal das células tubulares renais e consequentemente a formação dos cistos. Na DRPAD desenvolve-se hiperplasia epitelial da parede tubular, posteriormente, aparecem os cistos saculares que crescem progressivamente e tornam-se preenchidos por fluídos, que são derivados do filtrado glomerular. O processo de expansão destes cistos podem ser acentuados pelos níveis de AMPc e EGF (fator de crescimento epidérmico), que resulta da proliferação e secreção celular (GRANTHAM, 2008).

A diferenciação anormal, a maturação e a apoptose são responsáveis pela formação dos cistos. Desta maneira, Torres e Harris (2009) e Bennett (2010) relatam que os principais mecanismos bioquímicos responsáveis por este fenômeno são a localização anormal da bomba de NA-K-ATPase na membrana do lúmen, favorecendo a secreção de Na⁺ e H₂O para o crescimento e desenvolvimento dos quistos, e também a diminuição do cálcio intracelular, que leva ao acúmulo de AMPc. Devido ao aumento de AMPc através de diversos mecanismos, a aquaporina 2 realiza a sua migração facilmente até membrana apical, aumentando a permeabilidade osmótica da membrana e consequentemente o defeito precoce na capacidade de concentração urinária que se é observado em pacientes com esta patologia renal. O AMPc estimula também a secreção de cloro, que acarreta a entrada de sódio na cavidade dos cistos através de mecanismos paracelulares, o que causa o movimento da água através das aquaporinas (TORRA, 2008).

Distefano et al. (2009) abordam em sua pesquisa a hipótese da ativação da via mTOR, que por sua vez, desempenha um papel importante na proliferação celular. Esta ativação é realizada através da interação entre a porção caudal da Policistina 1 com a Tuberina, sendo que a tuberina é o produto do gene TSC2 (um dos genes mutados na esclerose tuberosa). A via mTOR estimula o crescimento e proliferação celular, mas por outro lado, a inibição da mTOR favorece a apoptose. Desta forma, uma disfunção na policistina 1 dá lugar a uma ativação da mTOR (BRAUN, 2009; TORRA, 2008).

As mutações nos genes PKD1 e PKD2 fenotipicamente são indistinguíveis, pois ambas são caracterizadas pela formação bilateral de cistos renais. O paciente que apresenta o gene PKD1 alterado possui a forma mais agressiva desta doença renal, a DRPAR, mas se houver alteração no gene PKD2 este paciente desenvolverá a DRPAD, que apresenta um quadro menos agressivo, porém, com diagnóstico tardio. Fencl et al. (2009) relatam em seus estudos, que aqueles indivíduos que apresentarem mutações nos genes PKD1 irão possuir

mais cistos renais e que estes serão mais volumosos, sendo também apresentado como consequência a hipertensão arterial (HTA).

A presença de cistos e o edema renal, é uma das chaves para o diagnóstico destas patologias, pois através de exames como ultrassom abdominal, ressonância magnética e tomografia computadorizada, é capaz de detectar estas anormalidades morfológicas, direcionando o médico para o diagnóstico. Entretanto, nos casos de transplantes renais em que o doador é familiar do paciente em estágio final de doença renal secundário a DRPAD, deve-se proceder a exames de DNA, uma vez que em doadores jovens (<40 anos) com risco para DRPAD, os exames de imagem podem resultar em falso negativo ou então mostrar cistos incidentais, resultando em falso positivo. Nestas situações em que os exames de imagem são inconclusivos utiliza-se os diagnósticos moleculares através de duas técnicas principais: o linkage e a análise direta das mutações nos genes PKD1 e PKD2. O teste do Linkage utiliza um conjunto de marcadores de DNAs para os genes PKD. Analisando a distribuição desses marcadores em familiares afetados e não afetados, é possível discorrer sobre o padrão de herança dos cromossomos da doença. A maior limitação do Linkage é ser um método comparativo. Por isso, nos casos em que o número de familiares afetados do possível doador for insuficiente, realiza-se a análise direta das mutações em PKD1 e PKD2 (HUANG et al., 2009).

Os métodos atualmente utilizados baseiam-se nos seguintes princípios: especificidade, fornecendo uma resposta verdadeiramente positiva para a mutação; sensibilidade, permitindo a identificação de uma mutação a partir de quantidades muito pequenas de determinada amostra, possibilitada pela amplificação de sequências do DNA através da reação em cadeia da polimerase (PCR); e simplicidade, aplicando um ensaio para mutação eficiente, eficaz e de baixo custo à rotina laboratorial, possibilitando um amplo apoio de diagnóstico a estas patologias (PASTERNAK, 2002).

CONCLUSÃO

Os estudos das proteínas policistinas 1 e 2, desde a identificação dos genes que as codificam, que por sua vez, são mutados para dar origem a DRPAD e DRPAR, notou-se um avanço na pesquisa sobre estas patologias. No entanto, não há muito conhecimento sobre as proteínas que estes genes codificam. Desta maneira, questões importantes a cerca de suas funções na regulação da proliferação e diferenciação celular, e seu mecanismo de ação, permanecem sem elucidação dos processos da cistogênese. A resposta para estas perguntas, mantém a promessa para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento destes pacientes, e medidas de controle para o desenvolvimento desta patologia.

REFERÊNCIAS

ALVES, E. F., TSUNETO L. T., PELLOSO S. M., TORRES P. R. A., OTTO G. L. G., SILVA A. A., OBREGON J. M. V., SILVA L. N., CARVALHO M. D. V. Doença renal policística autossômica dominante em pacientes em hemodiálise no sul do Brasil. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 36 n. 1, p. 18-25, Março. 2014.

BENNETT, W. M. Autosomal dominant polycystic kidney disease: 2009 update for internists. *Journal de Medicine Internal*, Portland, v. 24 n. 3, p. 165-168, Agosto. 2010.

BINU, P. M; BADE, G; HEUVEL, V. Kidney: polycystic kidney disease. *Wires Developmental Biology*, Kalamazoo, v. 3 n. 2, p.465-487, November. 2014.

Rev. Sau. Int., v.9, n. 17 (2016)

ISSN 2447-7079

BRAUN, W. E. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Cleveland, v. 76 n.2, p. 97-104, February. 2009.

CHAPMAN, A. B. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *Journal of the American Society of Nephrology*, Atlanta, v.18 n.5, p.1399-1407, May. 2007.

DIAS, N. F., LANZARINI V., ONUCHIC L. F., KOCH V. H. K. Aspectos clínicos da doença renal policística autossômica recessiva DRPAR. *Jornal Brasileiro De Nefrologia*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 263-267, Setembro. 2010.

DISTEFANO, G., BOCA M., ROWE I., WODARCZYK C., MA L., PIONTEK K. B., GERMINO G. G., PANDOLFI P. P., BOLLETA A. Polycystin-1 regulates extracellular signal-regulated kinase-dependent phosphorylation of tuberin to control cell size through mTOR and its downstream effectors S6K and 4EBP1. *Molecular and Cellular Biology*, Milão, v. 29 n. 9, p. 2359-2371, May. 2009.

FERNANDES, M. S. O. M. *Doença Poliquística Renal Autossômica Dominante/Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Coimbra. Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2011.

FEDELES, S., GALLAGHER A., SOMLO S. Polycystin-1: a master regulator of intersecting cystic pathways. *Trends in Molecular Medicine*, New Haven, v. 20 n. 5, May. 2014.

FENCL, F., JANDA J. et al. Genotype-phenotype correlation in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Praga, v. 24 n. 5, p. 983-989, May. 2009.

GRANTHAM, M. D., JARED J. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England Journal Of Medicine: clinical practice*, Kansas, p. 1477-1485, October. 2008.

HUANG, E., PICOTA S. M., MCCUNE T., MELANCON J. K., MONTGOMERY R. A., UGARTE R., KRAUS E., WOMER K., RABB H., WATNICK T. DNA Testing For Live Kidney Donors At Risk For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *National Institute Of Health*, Baltimore, v. 87 n. 1, p.133-137, January. 2009.

IRAZABEL, M. V., TORRES, V. E. Poliquistica renal autossômica dominante. *Nefrologia Sup Ext*. v. 2, p. 38-51, 2011.

LIMA, E. G. G. R. *Estudo das alterações renais induzidas por meio de contraste de alta e baixa osmolalidade*. Fortaleza. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Farmacologia, Universidade Federal do Ceará. 2011.

MALHEIROS, G. O. M. *Doença Renal Policística: uma revisão da literatura*. Salvador. Monografia (Graduação). Universidade Federal da Bahia. 2012.

MCGOVERN, A. P., JONES S., VLYMEN J. V., SAGGAR A. K., SANDFORD R., LUSIGNAN S. Identification of people with autosomal dominant polycystic kidney disease using routine data: a cross sectional study. *Bmc Nephrology*, Minnesota, v. 182, n. 15 p.1-7, June. 2014.

MOURA, L. *Monitoramento da Doença Renal Crônica Terminal pela Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade – APAC – Brasil 2000 a 2006*. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2007.

NUNES, A. C. F. *Doença renal policística do adulto em pacientes atendidos nos serviços de hemodiálise de porto alegre*. Porto alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia. 2002.

PASTERNAK, J. J. *Uma introdução à genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias*. 2ª edição. São Paulo: Guanabara Kooganp. 2002.

ROWE I., CHIARAVALLI M, PIONTEK B, GERMINO G, BOLETT A. Impaired glomerulogenesis and endothelial cell migration in Pkd1-deficient renal organ cultures. *Jornal Elsevier*, Milão, v. 444 n. 4, p. 473-479, February. 2014.

TORRA, R. New therapeutic prospects in autosoma dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia*, Barcelona, v. 28 n. 3, p.257-262, 2008.

TORRES, V. E.; HARRIS, P. C. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney International*, Minnesota, v. 76, n. 2, p. 149-168, July. 2009.

Recebido em: 05/03/2016

Aceito em: 18/08/2016