

Canais iônicos TRPML

Andreza Urba de Quadros *

Canais de Potencial Transiente ou TRP são um grupo de canais iônicos situados principalmente na membrana plasmática de vários tipos de células humanas e animais, inicialmente identificados em moscas do gênero *Drosophilla*. A maioria destes canais é composta por 6 hélices transmembrana com as extremidades N e C terminais intracelulares, podendo ser ativados e regulados por uma grande variedade de estímulos. Há cerca de 28 canais TRP que compartilham alguma semelhança estrutural entre si e que podem ser agrupados em dois grandes grupos: o primeiro que inclui o TRPC ("C" para canônica), TRPV ("V" para vanilóide), TRPM ("M" para melastatina), TRPN ("N" de receptor não mecânico) e TRPA ("A" de anquirina); e um segundo grupo, onde estão o TRPP ("P" para policistina) e TRPML ("ML" para mucolipina). Esses canais medeiam uma variedade de sensações como a dor, a sensação térmica, tátil ou do paladar, além de estímulos de pressão. São canais catiônicos não seletivos, permeáveis a sódio, cálcio e magnésio. Em continuação a nossa sequência de editoriais sobre estes importantes receptores, este mês falaremos sobre os canais TRPML.

Identificado apenas em 2000 por Sun e colaboradores, o TRPML ou mucolipina, é uma proteína pertencente a família dos TRPs, codificada pelo gene ML4. São três variantes proteicas: 1 a 3. Infelizmente, por hora, não existem estudos que mostrem qualquer participação destes receptores na dor, mas seu papel como reguladores do transporte lisossomal já está bem estabelecido. A baixa expressão do gene que codifica a mucolipina 1 ou TRPML1 é a causa de uma doença rara, mas importante, a mucopolidose tipo IV, que provoca retardo cognitivo e degeneração da retina. Além disso, estes pacientes sofrem também de anemia ferropriva e de acloridria (ausência ou redução de ácido gástrico). A alteração genética na codificação do TRPML3 produz também uma doença neurodegenerativa caracterizada por surdez e distúrbios da pigmentação da pele. Por estes achados clínicos, pode-se perceber um papel amplo desses receptores e sua função como importante canal iônico.

O TRPML1 é expresso em células do cérebro, fígado e coração. Já o TRPML2 é expresso no timo, linfócitos T e B, e o TRPML3 por sua vez, nos pulmões, timo, olhos e células epiteliais. Todos são expressos nos rins e no baço. A expressão de TRPML1 parece regular a expressão do TRPML2 nos tecidos onde são co-expressos, mas a razão deste fenômeno ainda não é bem compreendida. Nos tecidos onde estão presentes, os TRPML encontram-se nas membranas de vesículas de trânsito celular, sejam endo ou exocíticas, especialmente lisossomos, exercendo papel fundamental nas diferentes etapas de fusão entre elas. São permeáveis e retificadores das concentrações de íons Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} e Fe^{2+}/Mn^{2+} , ou seja, regulam diversas vias de sinalização celular onde estes íons estão presentes. Especula-se que os TRPML estejam especialmente relacionados a um mecanismo relativamente novo onde os lisossomos, assim como o retículo endoplasmático, pode também liberar cálcio intracelularmente mediante sinalização. Os TRPML podem ainda participar do processamento de antígenos por células imunes, uma vez que o TRPML2 está co-expresso com o MHC de classe I e o TRPML1 com o MHC de classe II em macrófagos.

A ausência ou deficiência desses receptores está relacionada a processos de endo e exocitose. Neste contexto, ocorre o acúmulo de toxinas celulares, que não podem sair da célula pelo mecanismo de exocitose, levando a neurodegeneração. Além disso, não é possível a endocitose do ferro, causando anemia ferropriva. Também são alterados diversos processos de sinalização celular dependentes de cálcio, bem como a capacidade fagocítica de células imunes e da microglia. A exocitose de neurotransmissores, como o ATP pela microglia, também pode estar prejudicada.

O fato de estes canais estarem expressos em células imunes e de regularem a concentração de íons e neurotransmissores importantes para a transmissão do estímulo doloroso nos permite sugerir a possibilidade de que os TRPML possam no futuro vir a ser relacionados a processos de dor inflamatória ou neuropática. O receptor foi descoberto recentemente e as ferramentas experimentais para seu estudo ainda são limitadas, mas é possível que em breve estas dificuldades sejam superadas e possamos entender mais sobre a família TRP.

Referências

- Cheng X, Shen D, Samie M, Xu H. *Mucolipins: Intracellular TRPML1-3 channels*. FEBS Lett. 2010 May 17;584(10):2013-21. doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.056.
- Montell C. *Physiology, phylogeny, and functions of the TRP superfamily of cation channels*. Sci STKE. 2001 Jul 10;2001(90):re1.

* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP