

---

**Receptores de Potencial Transitório (TRP): alvos para a modulação da dor e para o desenvolvimento de novos fármacos analgésicos****Marcelo Lourenço da Silva \***

A dor é normalmente de uma sensação desagradável transitória subsequente a um estímulo nocivo, ou potencialmente prejudicial, gerada em tecidos somáticos ou viscerais. Ao contrário da dor aguda, a dor inflamatória e a neuropática são muitas vezes estados crônicos persistentes. A dor inflamatória é causada por uma lesão, irritação ou infecção dos tecidos somáticos ou viscerais e sua função básica é a de evitar o agravamento, enquanto a dor neuropática é causada por uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso periférico.

O manejo da dor crônica é uma necessidade não atendida em nossa sociedade em envelhecimento. O aumento associado na ocorrência de muitas doenças (como por exemplo, artrite, diabetes, infecções virais e efeitos secundários do tratamento de câncer e AIDS) e a insuficiência relativa de terapias da dor atualmente disponíveis (por exemplo, anti-inflamatórios não-esteroidais, opioides, antiepilépticos e antidepressivos tricíclicos) para produzir alívio contínuo em pacientes com dor crônica, tem gerado um crescente interesse em perseguir novas abordagens farmacológicas.

Os pacientes que sofrem de dor crônica, muitas vezes experimentam hipersensibilidade a estimulação mecânica, térmica e/ou química, na forma de hiperalgesia/hipernocicepção (resposta exacerbada de dor a estímulos normalmente dolorosos) e/ou alodinia (dor em resposta a estímulos normalmente inócuos).

Dadas as diversas etiologias (por exemplo, trauma físico, neurotoxinas, quimioterapia, infecções, hereditariedade, imunológico e doenças metabólicas) e a variedade de mecanismos moleculares subjacentes a hipersensibilidade à dor (por exemplo, diferentes vias de segundo mensageiro e funções mitocondriais), o estudo de canais iônicos em neurônios aferentes primários nociceptivos, que contribuem para a detecção de estímulos físicos, pode ser uma estratégia para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para síndromes dolorosas.

No presente editorial, vamos nos concentrar no papel dos canais TRP, sigla em inglês para *transient receptor potencial*, na nocicepção e novas abordagens clínicas no tratamento de dores crônicas.

Dentre os canais catiônicos não seletivos, os canais TRP têm atraído a atenção por serem canais catiônicos, na sua maioria, permeáveis a íons  $Ca^{2+}$  que podem ser ativados por uma grande diversidade de estímulos e que possuem graus diferentes de seletividade. Os canais TRP foram assim denominados, pois quando ativados esses canais permitem o influxo de cargas positivas para a célula, gerando uma despolarização. Entretanto esta despolarização não se caracteriza por um potencial de ação e sim um potencial receptor transiente, podendo ou não vir a gerar um potencial de ação.

A hiperalgesia/hipernocicepção ao calor, frio ou estímulos mecânicos, sintomas bem documentados de dor inflamatória e neuropática, é mediada pela sensibilização dos processos de transdução de fibras C não mielinizadas de pequeno diâmetro e de fibras A-delta mielinizadas de médio calibre. Estes neurônios nociceptivos podem responder a um tipo de estímulo físico (nociceptores unimodais), ou, mais comumente, integram e geram respostas a estímulos térmicos, mecânicos e/ou químicos potencialmente prejudiciais (nociceptores polimodais).

A inflamação e a disfunção dos nervos periféricos têm sido associadas à excitabilidade aumentada dos nociceptores, como resultado de alterações nas suas propriedades de condutância iônica levando à especulação de que as terminações nociceptivas detectam estímulos físicos por meio de canais de íons que respondem a estímulos químicos, térmicos e/ou mecânicos. A busca de tais moléculas foi apoiada pelo

principal conclusão que tanto o calor quanto a capsaicina, o ingrediente picante da pimenta malagueta, induzem influxo de cátions nos nociceptores. Devido ao fato da capsaicina induzir uma sensação de dor em queimação, existe a hipótese de que a capsaicina e o calor podem evocar respostas dolorosas através de um transdutor comum. De fato, em 1997, Caterina e cols. clonaram o receptor vaniloide do tipo 1, posteriormente renomeado TRPV1, um canal catiônico sensível a capsaicina e ao calor.

### **Superfamília de canais TRP**

A família dos canais TRP é uma das maiores famílias de canais de íons com membros representativos em toda a árvore filogenética, desde leveduras até seres humanos. Esses canais são expressos em vários órgãos, tais como cérebro, coração, rim, testículos, pulmão, fígado, baço, ovários, intestino, próstata, placenta, útero e tecidos vasculares, e em muitos tipos de células, incluindo neurônios (sensoriais e aferentes primários), células endoteliais vasculares, epiteliais e musculares lisas.

A superfamília de canais TRP é dividida em dois grupos dependendo das sequências e diferenças topológicas apresentadas por esses canais. O grupo 1 apresenta uma forte sequência homológica e sua maior região abrange os seis segmentos transmembrana incluindo o poro que é formado entre o quinto e sexto segmento. Já o grupo 2 está distantemente relacionado, pelo fato de suas proteínas compartilharem uma diferente sequência homológica nos segmentos transmembrana e também conter uma alça separando o primeiro e o segundo domínios transmembrana.

O grupo 1 é dividido em cinco subfamílias: canais TRP clássicos (TRPC), TRP receptores vaniloides (TRPV), TRP melastatinas ou TRP longos (TRPM), TRP mecanorreceptores potencial C (TRPN), TRP proteínas transmembranas ancrinas (ANKTM ou TRPA). Já o grupo 2 possui duas subfamílias: canais TRP receptores policistinas (TRPP) e TRP receptores mucopolipinas (TRPML) (VENKATACHALAM; MONTELL, 2007). Nos mamíferos foram encontrados 28 membros de TRPs pertencentes às subfamílias C, V, M, A, ML e P.

De forma diferente de outras famílias de canais de íons, a homologia da sequência dos canais TRP de mamíferos é baixa e por isso os canais apresentam uma grande variedade de modos de ativação (temperatura alta ou baixa, compostos químicos, osmolaridade, estimulação mecânica, lipídios, stress, luz, ácido, feromônios), de regulação (transcrição, glicosilação, fosforilação), seletividade iônica, distribuição no tecido (quase todas as células testadas expressam pelo menos um membro da família) e funções fisiológicas. Hoje, anos depois da publicação da clonagem de TRPV1, vários outros TRP foram descritos em gânglios da raiz dorsal (GRD); TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 e TRPM8. Estes canais atuam como transdutores sensoriais que podem participar na geração de sensações de dor evocadas por estímulos químicos, térmicos e mecânicos. Os canais TRPV1, TRPV2, TRPV3 e TRPM8 são normalmente referidos como termorreceptores e os TRPV4 e TRPA1 como mecanorreceptores. No entanto, a principal característica dos canais TRP é a sua poli modalidade. Os canais TRPV1, TRPV3, TRPM8 e TRPA1 também são reconhecidos como quimiorreceptores, respectivamente sensíveis a capsaicina e endocanabinoides, cânfora, mentol, mostarda e óleo de canela, e TRPV4 e TRPA1 como termorreceptores. Estudos recentes em camundongos deficientes em canais TRP indicam que os canais podem ter um papel crucial na hipersensibilidade a estímulos químicos, térmicos e mecânicos, que está associada com inflamação periférica e neuropatias.

### **TRPV1**

O canal TRPV1, originalmente chamado de receptor vaniloide 1 (VR1) e comumente referido como o receptor da capsaicina, foi descrito pela primeira vez como um

receptor polimodal ativado por três estímulos que induzem dor, compostos vaniloides (capsaicina, resiniferatoxina), calor moderado (= 43 ° C) e pH baixo (<5,9). Desde então, tem sido relatado que o TRPV1 também pode ser ativado pela cânfora, alicina, óxido nítrico, toxinas de aranha, potenciado pelo etanol e modulado por cátions extracelulares.

O canal TRPV1 foi descrito inicialmente em uma subpopulação de neurônios de pequeno diâmetro na raiz dorsal, gânglios do trigêmeo e nodoso. O canal TRPV1 já foi descrito em muitas outras células neuronais e não neuronais, o seu nível mais elevado de expressão é em neurônios sensoriais.

A expectativa inicial era de que o TRPV1 seria o transdutor do calor em neurônios sensoriais, porque o seu limiar de ativação térmico foi comparável a: 1) o limiar para a percepção da dor na pele humana; 2) o limiar *in vivo* para fibras C em nociceptores, e 3) o limiar para correntes catiônicas evocadas por calor registrado em fibras de pequeno diâmetro no GRD. De fato, camundongos sem o gene para TRPV1 funcional foram gerados e a perspectiva inicial de ter o canal TRPV1 como o transdutor de calor em neurônios sensoriais foi testado. Neurônios sensoriais de camundongos sem expressão de TRPV1 não responderam a capsaicina, a resiniferatoxina, a prótons ou a temperatura (<50 ° C) *in vitro* e a resposta comportamental a capsaicina estava ausente e as respostas a estímulos térmicos agudos foram diminuídas. Em contraste, os camundongos sem expressão de TRPV1 mostraram respostas fisiológicas e comportamentais normais para estímulos mecânicos nocivos. No entanto, a característica mais marcante destes animais foi a ausência de hipersensibilidade térmica na inflamação, enquanto que animais selvagens tinham latência de retirada a estímulos mecânicos e limiar térmicos diminuídos, respectivamente, nos modelos de óleo de mostarda, adjuvante completo de Freund, carragenina ou mediadores inflamatórios, como a bradicinina, fator de crescimento neural e trifosfato de adenosina.

Mediadores inflamatórios sensibilizam o canal TRPV1 através de vários mecanismos: podem aumentar os níveis de expressão de TRPV1 na membrana, induzir a fosforilação de TRPV1 por quinases ou reduzir a inibição dos canais TRPV1 por fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, que torna o canal mais sensível à estimulação de agonista. Além disso, estes mediadores inflamatórios agem sobre os receptores que estão acoplados a proteínas G ou vias da tirosina quinase ativando assim a fosfolipase C e/ou a fosfolipase A2, que, por sua vez, induz a liberação de metabolitos do ácido araquidônico.

Várias amidas derivadas do ácido araquidônico (anandamida) e os produtos de lipoxigenase do ácido araquidônico, tais como o 12-(S)-HPETE, são agonistas de TRPV1 e, portanto, são candidatos a substâncias endógenas que atuam como a capsaicina. Além de mediadores inflamatórios, as proteases liberadas durante a inflamação ou lesão de nervo, tais como as tripsinas e triptase de mastócitos, podem também sensibilizar o canal TRPV1. Estas proteases clivam o receptor de protease ativada 2 para sensibilizar TRPV1 e induzir hiperalgesia térmica através de PKA e PKC $\xi$ . Estes resultados demonstram que o TRPV1 não só participa da dor evocada por estímulos químicos e calor moderado, mas que os canais TRPV1 contribuem para a sensibilização periférica, atuando como o final de substrato para vários mediadores inflamatórios que atuam através de diferentes vias de sinalização intracelular.

Estudos recentes têm demonstrado que os canais TRPV1 desempenham um papel pronociceptivo em alguns modelos de dor inflamatória aguda. Camundongos sem o gene TRPV1 funcional (TRPV1 $^{-/-}$ ) não exibem comportamento nocivo após injeção intraplantar de PMA (4 $\alpha$ -phorbol 12-myristate 13-acetate) um ativador da proteína kinase C, sugerindo que o comportamento nociceptivo induzido por PMA foi exclusivamente dependente de TRPV1. Para lembrar, a PKC desempenha um papel proeminente na hipersensibilidade a estímulos térmicos após a inflamação.

No modelo de lesão por calor moderado, camundongos TRPV1 $^{-/-}$  tiveram a hiperalgesia térmica e mecânica substancialmente reduzida. Esta descoberta tem

---

importância clínica devido à lesão térmica cutânea induzir hiperalgesia térmica e mecânica na pele humana.

O receptor TRPV1 tem sido considerado um alvo terapêutico importante no tratamento da dor, uma vez que seus agonistas, como a capsaicina, causam dessensibilização dos receptores, provocando um alívio da dor em estudos pré-clínicos, e seus antagonistas reduzem os comportamentos relacionados à dor em modelos animais de inflamação, osteoartrite, câncer e dor pós-operatória. Além disso, muitos agonistas e antagonistas de receptores TRPV1 já estão sob investigação em estudos clínicos. Um exemplo é o composto Adlea (ALGRX-4975), derivado da capsaicina, que reduziu a dor em pacientes com artroplastia total do joelho, em pacientes com osteoartrite e outras condições dolorosas clínicas, após uma única injeção. Assim, compostos com a capacidade de modular a atividade do receptor TRPV1 constituem alvos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos analgésicos com utilidade terapêutica.

### Referências

- Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:487-517;
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997 Oct 23;389(6653):816-24;
- Cortright DN, Szallasi A. TRP channels and pain. *Curr Pharm Des.* 2009;15(15):1736-49. Eid SR. Therapeutic targeting of TRP channels--the TR(i)P to pain relief. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(17):2118-30;
- Levine JD, Alessandri-Haber N. TRP channels: targets for the relief of pain. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Aug;1772(8):989-1003;
- Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov.* 2009 Jan;8(1):55-68;
- Remadevi R, Szallasi A. Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting pain relief. *IDrugs.* 2008 Feb;11(2):120-32;
- Sałat K, Moniczewski A, Librowski T. Transient Receptor Potential Channels - Emerging Novel Drug Targets for the Treatment of Pain. *Curr Med Chem.* 2013 Jan 28.

---

\* Fisioterapeuta, Acupunturista, Pós-Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP