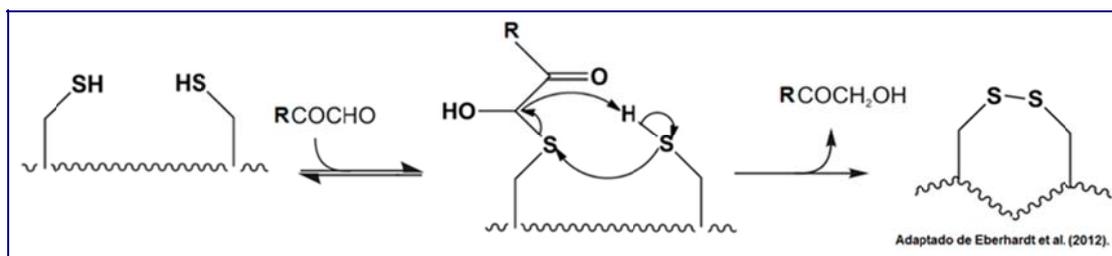


Receptores de Potencial Transitório Ankirina (TRPA)

Rangel Leal Silva *

Seguindo nosso tema de editoriais sobre receptores da família TRP, nosso enfoque este mês é sobre subfamília Receptores de Potencial Transitório Ankirina (TRPA). Embora seja considerada uma subfamília, TRPA conta com apenas 1 membro conhecido em mamíferos, o TRPA1. Em nematoides e moscas existem dois e quatro subtipos, respectivamente. A proteína TRPA1 é caracterizada por conter grande número de repetições de ankirinas (domínios de interação entre proteínas) na sua porção intracelular N-terminal.

O papel do TRPA1, conhecido até então por ANKTM1, no reconhecimento de baixas temperaturas ($\leq 17^\circ\text{C}$) foi descrito inicialmente por Story e colaboradores (2003). Outros compostos que geram a sensação "queimação" e "formigamento" foram descritos como ativadores deste receptor, incluindo o óleo de cravo, óleo de mostarda e gengibre (BANDELL et al, 2004). Para a maioria destes compostos, o mecanismo de ativação do TRPA1 consiste na ligação de duas cisteínas da porção sua extracelular (Figura 1) por adição de Michael, um ataque nucleofílico a uma porção deficiente de elétrons de uma molécula, que é o que ocorre, por exemplo, com o cinamaldeído (bem descrito ativador de TRPA1). Em alguns casos a ativação não envolve este mecanismo, como acontece com o salicilato de metila.



Outras substâncias bem conhecidas também podem ativar TRPA1 como o THC (substância química presente na maconha), prostaglandina E2 e bradicinina, indiretamente, via fosfolipase C (BANDELL et al, 2004).

O TRPA1 é expresso em neurônios no gânglio da raiz dorsal e trigeminal, além de células ciliadas. São expressos em fibras que também expressam TRPV1, e que não expressam TRPM (outro TRP ativado por baixas temperaturas) (STORY et al, 2003).

Camundongos deficientes para a expressão de TRPA1 tem menor hiperalgesia a estímulos térmicos de baixa temperatura, tanto em modelo de lesão do nervo periférico, quanto pela inflamação periférica. Ademais, a lesão do nervo periférico causa uma regulação positiva da expressão deste canal em neurônios sensoriais (NILIUS et al, 2007; MCMAHON, WOOD, 2006). TRPA1 também está envolvido na indução da nocicepção mediada pela clássica formalina, no qual camundongos deficientes para este canal apresentam redução da nocicepção (MCNAMARA et al, 2007).

O TRPA1 pode dimerizar-se com ele mesmo ou com TRPV1, alterando desta forma, a cinética de abertura de ambos os canais (SALAR; HARGREAVES; AKOPIAN, 2009). A permeabilidade do canal a cátions monovalentes segue a seguinte ordem: $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$, enquanto para íons divalentes segue a seguinte ordem $\text{Ca}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{NH}_4^+ > \text{Li}^+ > \text{Na}^+ \geq \text{K}^+ \geq \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ (KIM; CAVANAUGH, 2007).

Um interessante estudo publicado recentemente por Anderson e colaboradores (2011) mostra que o efeito analgésico do paracetamol, por administração intratecal ou sistêmica, é perdida em camundongos com deficiência na expressão de TRPA1, e que este efeito é mediado por dois metabolitos do paracetamol, o N-acetil-p-

benzoquinoneimina e o p-benzoquinona. Por final, Anderson sugere que a ativação de TRPA1 no sistema nervoso central desempenha efeito analgésico.

Apesar de existir um numero considerável de artigos sobre o TPRA1, ainda não é clara seu real envolvimento na modulação da resposta nociceptiva. Devido aos dados que descrevem alguns de seus mecanismos na dor, acreditamos que este seja um receptor que merece ser estudado mais afundo, e pode influenciar várias vias de transmissão do estímulo nociceptivo.

Referências

- MONTELL, C. *The TRP Superfamily of Cation Channels*. Sci. STKE, v. 272, 2005.
- NAGATA, K. et al. *Nociceptor and Hair Cell Transducer Properties of TRPA1, a Channel for Pain and Hearing*. J. Neuroscience, v. 25, n. 16, p. 4052–61, 2005.
- ANDERSSON, D. *TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ9-tetrahydrocannabinol*. Nature Communications, v. 2, n. 2, 2011.
- STORY, G.M. *ANKTM1, a TRP-like Channel Expressed in nociceptive Neurons, Is Activated by Cold Temperatures*. Cell, v. 112, p. 819–29, Mar. 21, 2003.
- MCNAMARA CR, et al. *TRPA1 mediates formalin-induced pain*. PNAS, v. 104, n. 33, p. 13525–30, 2007. MCMAHON SB, WOOD JN. Increasingly irritable and close to tears: TRPA1 in inflammatory pain. Cell, v. 124, n. 6, p. 1123–5, 2006 NILIUS, B. et al. Transient Receptor Potential Cation Channels in Disease. Physiol Rev v. 87, p. 165–217, 2007.
- EBERHARDT, M.J. et al. *Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): A possible mechanism of metabolic neuropathies*. J Biol Chem, v. 287, n. 34, p. 28291–6, 2012.
- SALAS, M.M., HARGREAVES, K.M., AKOPIAN, A.N. *TRPA1-mediated responses in trigeminal sensory neurons: interaction between TRPA1 and TRPV1*. Eur J Neurosci, v. 29, n.8, p.1568-78, 2009.
- KIM, D.; CAVANAUGH, E.J. *Requirement of a soluble intracellular factor for activation of transient receptor potential A1 by pungent chemicals: role of inorganic polyphosphates*. J Neurosci, v. 27, n.24, p. 6500-9, 2007.

* Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia