

Receptores de Potencial Transitório Canônico ou Clássico (TRPC)

Dênis Augusto Santana Reis *

Dando continuidade à série de editorias nos quais destacamos a importância dos receptores de potencial transitório TRPV, TRPM, TRPML, TRPP e TRPA na nocicepção, o editorial do mês de julho destacará a importância dos Receptores de Potencial Transitório Canônico ou Clássico (TRPC).

Na década de 1990, uma série de estudos descreveu a existência de um receptor de potencial transitório (TRP) em camundongos, posteriormente identificando uma proteína homóloga ao TRP em humanos, denominada receptor de potencial transitório canônico, ou clássico (TRPC). Os diversos outros subtipos de TRP foram descritos posteriormente, constituindo uma superfamília de TRP subdividida em dois grupos:

- TRPC, TRPV, TRPM, TRPA e TRPN
- TRPP e TRPN

Até o momento foram descritos sete canais de potencial transitório clássico (TRPC1-7). Esses canais são permeáveis tanto a Ca^{2+} quanto ao Na^{+} , sendo alguns principalmente ao Ca^{2+} . Estes TRPC podem ser subdivididos em três subgrupos, levando em consideração a similaridade entre eles: C1/C4/C5, C3/C6/C7 e C2. Todos os TRPC parecem estar associados a proteínas G, pois foi constatado que após a ativação de receptores associados a proteínas Gq, há aumento bifásico na concentração de íons cálcio intracelular, primeiramente devido à liberação de cálcio das reservas intracelulares (via fosfolipase C/ IP3/retículo endoplasmático) e posteriormente por meio da abertura de canais permeáveis a Ca^{2+} presentes na membrana plasmática, os TRPC (via fosfolipase C/ diacil glicerol/TRPC). Dentre os canais mais estudados destacam-se o TRPC1 e 6, expressos no gânglio da raiz dorsal em condições inflamatórias, mas vale ressaltar que todos os tipos de TRPCs podem ser encontrados lá.

Os TRPC1/6, juntamente com os TRPV4 medeiam a hiperalgesia mecânica e sensibilização de neurônios aferentes primários. Os primeiros não estão implicados na manutenção do limiar mecânico, de modo que a administração intratecal de oligonucleotídeos *antisense* para TRPC1 e 6 reverte a hiperalgesia mecânica, sem alterar o limiar basal dos controles. A administração de *antisense* para TRPC6, mas não de TRPC1 reverte a hipersensibilidade mecânica induzida pela lesão térmica, sugerindo que esses canais possuam diferentes funções, sendo que ambos os TRPV4, TRPC6 e TRPC1 participam da hiperalgesia mecânica e da sensibilização de neurônios aferentes primários. Entretanto, parece que os TRPC6 estão envolvidos principalmente na transdução de estímulos mecânicos em condições inflamatórias ou após a lesão de nervos. Nesse sentido, vários estudos demonstram que a administração de um antagonista de TRPC (SKF-96365) previne ou diminui a nocicepção em modelos experimentais de dor, além de não alterarem os limiares mecânicos e térmicos.

Outros trabalhos mostram a relevância dos TRPCs presente em células da glia, como os astrócitos, visto que neste tipo celular estes canais são responsáveis pela entrada de Ca^{2+} pelos estoques deste íon, do inglês, *store-operated Ca^{++} entry (SOGE)*. O canal possui sensores que são ativados quando as reservas de Ca^{2+} presente no retículo são reduzidas, permitindo a entrada de cálcio na célula, porém não está claro como os TRPCs e o retículo endoplasmático estão acoplados. Recentemente, um grupo de pesquisadores norte-americanos demonstrou que tanto o bloqueio do TRPC1 com anticorpos quanto a administração de oligonucleotídeos *antisense* reduz substancialmente a SOGE em culturas de astrócitos, sugerindo que a sinalização TRPC1/SOGE/ Ca^{2+} modula a liberação de glutamato em resposta à estimulação mecânica. Outros estudos sugerem a relevância desse mecanismo de influxo de íons cálcio na dor óssea, porém muito pouco se sabe sobre a importância de TRPC/SOGE na nocicepção.

Em suma, apesar dos TRPCs terem sido os primeiros receptores de potencial transitório a serem descobertos apenas recentemente foi constatado que o bloqueio farmacológico dos TRPCs é de grande valor terapêutico.

Referências

- Alessandri-Haber N, Dina OA, Chen X, Levine JD (2009). *TRPC1 and TRPC6 channels cooperate with TRPV4 to mediate mechanical hyperalgesia and nociceptor sensitization*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 29(19): 6217-6228.
- Ding J, Zhang JR, Wang Y, Li CL, Lu D, Guan SM, et al. (2012). *Effects of a non-selective TRPC channel blocker, SKF-96365, on melittin-induced spontaneous persistent nociception and inflammatory pain hypersensitivity*. Neuroscience bulletin 28(2): 173-181.
- Harteneck C, Plant TD, Schultz G (2000). *From worm to man: three subfamilies of TRP channels*. Trends in neurosciences 23(4): 159-166.
- Reyes RC, Verkhatsky A, Parpura V (2013). *TRPC1-mediated Ca²⁺ and Na⁺ signalling in astroglia: Differential filtering of extracellular cations*. Cell calcium 54(2): 120-125.

* Biomédico, mestrando do Laboratório de Inflamação e Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP