

TRPM: receptores de potencial transiente ativados por diferentes estímulos térmicos e químicos

Larissa Garcia Pinto *

Os canais TRP (*transient receptor potential*) são a vanguarda do nosso sistema sensorial, respondendo a temperatura, tato, dor, osmolaridade, feromônios, sabor e outros estímulos. Mas o seu papel é muito mais amplo do que a transdução sensorial clássica. Eles são um sistema sensorial antigo para a célula, não somente dos organismos multicelulares, e têm sido adaptados para responder a todos os tipos de estímulos, tanto de dentro como de fora da célula. Os canais TRP foram primeiramente descritos no gênero *Drosophila*, onde fotorreceptores carregando mutações no gene *trp* apresentaram uma resposta de potencial transitório à luz contínua. O sequenciamento de diferentes genomas acelerou a descoberta de proteínas homólogas em vermes e no homem, e logo os canais TRP conhecidos cresceram até uma superfamília com mais de 20 diferentes genes que codificam para proteínas homólogas dos canais TRP em humanos.

Os canais TRP são permeáveis ao cálcio, expressos em diversos tecidos e tipos celulares em humanos. A superfamília de canais iônicos (cátions) de potencial transiente TRP é uma família constituída por 28 canais de cátions que apresentam diversas funções fisiológicas, incluindo: sensação térmica, química, transporte de magnésio e ferro. A superfamília de canais TRP é classificada dentro de seis subfamílias relacionadas: subfamília C de canais de cátion TRP (canônica, TRPC), subfamília V de canais de cátion TRP (vanilóide, TRPV), subfamília M de canais de cátion TRP (melastatina, TRPM), subfamília A de canais de cátion TRP (anquirina, TRPA), subfamília policistina de canais de cátion TRP (TRPP) e a subfamília mucolipina de canais de cátion TRP (TRPML).

Dando continuidade ao assunto abordado na edição anterior do DOL, neste mês nosso foco será na subfamília de canais iônicos TRPM. A subfamília TRPM foi denominada a partir do primeiro membro conhecido TRPM1, devido à melastatina, uma proteína identificada em uma análise comparativa de genes que distinguem melanoma maligno de benigno. Em humanos, existem oito genes que codificam para família TRPM, os quais podem ainda ser subdivididos com base na sequência de homologia em: TRPM1 e TRPM3, TRPM2 e TRPM8, TRPM4 e TRPM5, TRPM6 e TRPM7.

Em geral, a maquinaria estrutural dos canais TRPM inclui domínios intracelulares N e C terminal, seis segmentos transmembrana e a região de poro que se encontra entre segmentos transmembrana 5 e 6 (Figura 1).

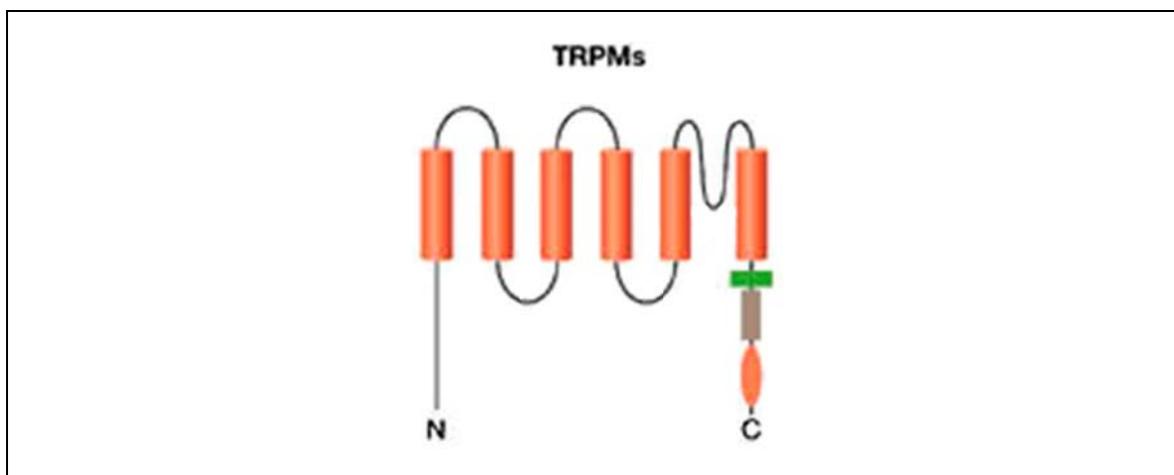


Figura 1- Estrutura do canal iônico de potencial transiente TRPM

As funções dos canais TRPM são diversas e incluem: regulação das concentrações de cálcio após ativação de células T (TRPM4), transdução sensorial nas células gustativas (TRPM5), sensação de frio (TRPM8), regulação da reabsorção de magnésio nos rins e absorção no intestino (TRPM6), regulação da adesão celular e homeostasia de magnésio celular (TRPM7), sensor de estresse oxidativo (TRPM2), entre outras. Porém, a função do canal TRPM1 ainda não está muito bem esclarecida apesar de este canal ser expresso em tecidos normais e também cancerosos. Ainda, é importante destacar que entre os canais TRPM, já foi descrito o papel do TRPM3 e 8 na dor.

TRPM3

O receptor de potencial transiente melastatina 3 (TRPM3) é um dos membros da família de canais TRP, sendo um canal de cátions não seletivo permeável ao cálcio. O TRPM3 é expresso em uma variedade de tecidos neuronais e não neuronais. O neuroesteróide sulfato de pregnenolona (PS) é o ativador mais potente conhecido do canal TRPM3 e sua ativação tem sido associada à contração do músculo liso vascular e liberação de insulina induzida pelo cálcio a partir das ilhotas pancreáticas *in vitro*. Além disso, estudos prévios têm demonstrado expressão de RNA mensageiro para TRPM3 nos neurônios sensoriais, e um comportamento de dor induzido pela administração de PS em camundongos, dados estes que incentivaram outros pesquisadores a investigar o possível papel do TRPM3 na nocicepção. Recentemente foi demonstrado que o canal TRPM3 é funcionalmente expresso em um grande subtipo de neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal (DRG) e gânglio trigeminal (TG) e representa a maioria das respostas ao PS nestas células. Ainda foi observado que a injeção intraplantar de PS induz respostas nociceptivas em camundongos selvagens, mas não em camundongos deficientes para TRPM3, indicando que a ativação de TRPM3 provoca dor. Outro fato interessante foi a descoberta de que o canal TRPM3 também é ativado por calor, o que foi demonstrado em animais TRPM3 nocautes que apresentaram um déficit na resposta para evitar o calor nocivo, mas não a estímulos frios nocivos ou mecânicos. Ainda, camundongos TRPM3^{-/-} também não desenvolveram hiperalgesia ao calor após uma inflamação.

O canal TRPM3 apresenta um papel até então inesperado como um canal nociceptivo, estando envolvido na sensação de calor agudo e hiperalgesia inflamatória ao calor, sendo assim um potencial alvo para tratamento analgésico.

TRPM8

O receptor de potencial transiente melastatina 8 (TRPM8) é um canal catiônico não seletivo permeável a íons cálcio ativado diretamente por temperaturas baixas e agonistas químicos como o mentol. É um sensor bem estabelecido de temperaturas frias, encontrados em neurônios periféricos sensoriais, onde sua ativação induz despolarização e potenciais de ação. A atividade do TRPM8 é regulada por certo número de vias de sinalização celular, principalmente por fosfoinositóis e ativação da fosfolipase C.

Nos gânglios sensoriais, a expressão de TRPM8 distingue uma subpopulação específica de neurônios sensoriais primários que são sensíveis ao frio. A constatação de que o TRPV1 sensível ao calor e que TRPM8 sensível ao frio são coexpressos em alguns neurônios reforça a hipótese de que neurônios individuais podem ser capazes de detectar uma variedade de temperaturas tanto quentes como frias.

Estudos *in vitro* demonstraram que o TRPM8 é ativado por temperaturas baixas na faixa de 10-23 °C, assim como os agentes refrescantes como mentol e icilina (um super agonista sintético de TRPM8). Além disso, camundongos deficientes para TRPM8 não apresentaram preferência por temperaturas quentes mais que temperaturas frias, e ainda

apresentaram déficit no comportamento de evitar estímulos frios, o que destaca o papel essencial do TRPM8 na sensação de frio.

Existem controvérsias que envolvem a utilização do TRPM8 como alvo de um analgésico. O agonista de TRPM8 mentol diminui as respostas nociceptivas em modelos animais de dor inflamatória e neuropática. No entanto, o antagonismo de TRPM8 também pode proporcionar alívio de alguns tipos de dor. Por exemplo, camundongos TRPM8^{-/-} não desenvolvem alodinia ao frio após lesão por constrição crônica do nervo ou após a injeção de adjuvante completo de Freund (CFA). Um antagonista de TRPM8 reduziu a alodinia ao frio no modelo de lesão por constrição crônica, um modelo de dor neuropática crônica. Ainda, foi demonstrado recentemente que antagonistas de TRPM8 são efetivos em reverter a dor estabelecida em modelos de dor visceral.

No geral, TRPM8 é a principal via responsável pela percepção de temperaturas ambientes de refrigeração nocivas e inócuas, medeia a analgesia induzida pelo frio e possui um importante papel na hipersensibilidade ao frio em condições patológicas.

A observação de que agonistas e antagonistas de TRPM8 podem ser úteis no tratamento da dor reforça a importância de selecionar modelos apropriados para estudar moduladores dos canais TRP.

Os mistérios em relação aos aspectos funcionais da subfamília TRPM são descobertos lentamente e resultam em muitas funções inesperadas, assim como o seu envolvimento na homeostasia do magnésio e na despolarização da membrana plasmática, transdução de estímulos frios ou osmorregulação. Este processo de compreensão é auxiliado pelo uso de ferramentas farmacológicas e provavelmente vai acabar em um conjunto de canais proteicos regulados por mecanismos de ativação muito diferentes. O fenômeno dos canais de cátions duplamente ativados já tem sido descritos para outros canais TRP como: para o canal TRPV1, envolvido na mecanossensação e frio, para o canal TRPV4 ativado pelo calor, pequenos compostos lipídicos e inchaço celular ou hiposmolaridade. A regulação dual provavelmente se tornará uma propriedade comum também aos canais TRPM.

Referências

- Vriens J, Owsianik G, Hofmann T, Philipp SE, Stab J, Chen X, Benoit M, Xue F, Janssens A, Kerselaers S, Oberwinkler J, Vennekens R, Gudermann T, Nilius B, Voets T. *TRPM3 is a nociceptor channel involved in the detection of noxious heat*. *Neuron*. 2011 70 (3): 482-94.
- Clapham DE. *TRP channels as cellular sensors*. *Nature*. 2003 426 (6966): 517-24.
- Moran MM, McAlexander MA, Bíró T, Szallasi A. *Transient receptor potential channels as therapeutic targets*. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 10 (8): 601-20.
- Yudin Y, Rohacs T. *Regulation of TRPM8 channel activity*. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 353 (1-2): 68-74.
- Farooqi AA, Javeed MK, Javed Z, Riaz AM, Mukhtar S, Minhaj S, Abbas S, Bhatti S. *TRPM channels: same ballpark, different players, and different rules in immunogenetics*. *Immunogenetics*. 2011 63 (12): 773-87.
- Harteneck C. *Function and pharmacology of TRPM cation channels*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2005 371 (4): 307-14.

* Farmacêutica, Doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP