

Descoberto novo mecanismo envolvido na sensibilidade ao frio do canal iônico TRPA1

Estímulos nocivos térmicos são considerados um sinal de perigo para os animais. Diversos estudos têm tentado esclarecer como os animais percebem, ou seja, quais são os sensores destes estímulos térmicos em geral. Neste sentido, os estímulos

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

Estímulos nocivos térmicos são considerados um sinal de perigo para os animais. Diversos estudos têm tentado esclarecer como os animais percebem, ou seja, quais são os sensores destes estímulos térmicos em geral. Neste sentido, os estímulos térmicos do tipo calor têm sido investigados a mais tempo e hoje temos mais conhecimento dos mecanismos moleculares de como estes ocorrem. Contudo nossa compreensão de como ocorre com estímulos térmicos ao frio, ainda é pouco entendido (apesar do papel do canal TRPM8 neste processo já estar bem avançado). Um importante canal envolvido também na percepção de estímulos frios é o TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1). O canal iônico sensível a cátions TRPA1 é um nociceptor polimodal, que apresenta um importante papel na geração da dor. O canal TRPA1 pode ser aberto por um grande número de estímulos irritantes e também por estímulos oxidativos, como as espécies reativas de oxigênio (ROS- Reactive Oxygen Species). Interessantemente, para ocorrer a abertura do canal é necessária uma modificação covalente reversível ou uma modificação oxidativa nos resíduos de cisteína ou lisina na região N terminal do TRPA1. Estudo prévio do grupo do Dr. Kaneko na Universidade de Quioto no Japão demonstrou que a ativação do

receptor TRPA1 pode ocorrer por diferentes mecanismos, como através da enzima prolil-hidroxilase (PHD). Recentemente o grupo do Dr. Kaneko publicou um estudo no periódico Nature Communications, onde foi investigado se a base molecular da ativação do TRPA1 mediada pela inibição da PHD, pode também ser o mecanismo da hipersensibilidade ao frio induzida pela L-OHP (modelo de dor induzida pelo quimioterápico oxaliplatina), uma vez que os grupos funcionais do oxalato 1-carboxilato e 2-oxo são grupos comuns ao co-substrato da PHD, o acetoglutarato, e o inibidor artificial da PHD, o dimetiloxalilglicina (DMOG). Ainda, uma vez que a estimulação fria leva a geração de ROS derivados da mitocôndria, os autores também investigaram a relação entre o frio dependente de ROS e a hipersensibilidade ao frio. Primeiramente foi observado que a inibição da hidroxilação do resíduo de prolina na região N-terminal do TRPA1 humano por mutação ou utilizando um inibidor de PHD, potencializa a sensibilidade ao frio do TRPA1 na presença de peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Além disso, inibindo a PHD em camundongos ocorre uma sensibilização do TRPA1 em camundongos suficiente para fazê-los sentir/perceber o frio induzido por ROS, o que leva a uma hipersensibilidade ao frio. Ainda, este fenômeno também causa a hipersensibilidade aguda ao frio induzida pelo agente quimioterápico oxaliplatina ou pelo seu metabolito oxalato. Deste modo, os dados encontrados neste trabalho trazem mais evidências do papel do TRPA1 na sensibilidade ao frio. O bloqueio da prolil-hidroxilação leva a sensibilização do TRPA1 pelas ROS, que permite o TRPA1 transformar a sinalização de ROS em sensibilidade ao frio.

[Ee pa RES 150 ER o peste SRT oa e ER ORE Z AR: Loto fere ER inibição da PHD.

a) Frio desencadeia a geração de ROS, mas o frio é insuficiente para ativar ITRPA1 com a região de hidroxilação do resíduo de prolina, mediada por PHD, conservada. b) Inibição da PHD (ou mutação do resíduo de prolina a alanina) aumenta a sensibilidade do JULGA SL o = co RES o ele SR ETA a oie Ra oe Cl pet Pato [o o a(o RR 11282] o/a og elo ERR LATO os Ras os ae ETR [6 Pares cor TR

Para saber mais sobre o canal TRPAL, veja nosso - editorial

Referência: Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. Cold sensitivity of TRPAI is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. Nat Commun. 2016; 15;7:12840.

Alerta submetido em 21/09/2016 e aceito em 27/09/2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/descoberto-novo-mecanismo-envolvido-na-sensibilidade-ao-frio-do-canal-ionico-trpal · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE