

TMEM16A: um novo colaborador no processo de hiperalgesia

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

Apesar do grande número de estudos descrevendo fenômenos que participam da hiperalgesia inflamatória aguda, de tempos em tempos alguns trabalhos ainda demonstram mecanismos até então inéditos que participam deste processo. O Membro Transmembrana 16A (TMEM16A) trata-se de um canal de cloreto ativado por cálcio (CCAC) descoberto em 2008 simultaneamente por três grupos de pesquisa independentes. Em 2012, pesquisadores da universidade Nacional de Seoul, República da Coreia, publicaram um estudo no Nature Neuroscience demonstrando que o TMEM16A atua como sensor de calor a estímulos térmicos em neurônios sensoriais. Em 2013, Jin e colaboradores publicaram na Science Signalling, estudo demonstrando um mecanismo que sugeria a participação do canal TMEM16A também na hiperalgesia inflamatória. Demonstraram que apesar de ser um CCAC, o TMEM16A responde preferencialmente ao aumento das concentrações citoplasmáticas de cálcio oriundas do retículo endoplasmático em neurônios de pequeno diâmetro (sensitivos), em comparação ao cálcio oriundo de canais de cálcio ativados por voltagem (CCAV). Uma possível explicação demonstrada para esta preferência foi a localização do TMEM16A mais próxima aos receptores IP3 (IP3R), que se localizam justamente no retículo endoplasmático, o que permitiria uma "seletividade" no reconhecimento da origem das correntes de cálcio, devido ao maior gradiente de concentração das correntes de cálcio. Não obstante, estímulos que geram IP3 e consequente ativação dos IP3R no retículo endoplasmático, tais como bradicinina ativando

receptor B2 ou ativação do PAR2, são eficientes em gerar correntes de cloreto via TMEM16A, favorecendo a despolarização neuronal. Em 2014, o mesmo grupo de pesquisadores de Seoul demonstrou, em um estudo publicado no Molecular Pain, que realmente os canais TMEM16A participam tanto da hiperalgesia inflamatória, como a induzida por bradicinina, quanto da neuropática. O mecanismo se deve ao fato de que em neurônios sensoriais as concentrações intracelulares de cloreto são maiores que as extracelulares; logo a abertura dos TMEM16A ocasiona a saída de cloreto e aumento do potencial de membrana a valores mais positivos, facilitando a despolarização neuronal. Referências: Jin X, Shah S, Liu Y, Zhang H, Lees M, Fu Z, Lippiat JD, Beech DJ, Sivaprasadarao A, Baldwin SA, Zhang H, Gamper N. Activation of the Cl⁻ channel ANO1 by localized calcium signals in nociceptive sensory neurons requires coupling with the IP3 receptor. Sci Signal. 2013;6(290):ra73. Cho H, Yang YD, Lee J, Lee B, Kim T, Jang Y, Back SK, Na HS, Harfe BD, Wang F, Raouf R, Wood JN, Oh U. The calcium-activated chloride channel anoctamin 1 acts as a heat sensor in nociceptive neurons. Nat Neurosci. 2012; 15(7):1015-21. Lee B, Cho H, Jung J, Yang YD, Yang DJ, Oh U1. Anoctamin 1 contributes to inflammatory and nerve-injury induced hypersensitivity. Mol Pain. 2014;10:5. (Alerta submetido em 05/09/2015 e aceito em 08/09/2015)

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/tmem16a-um-novo-colaborador-no-processo-de-hiperalgesia · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.