

Los canales TRP y su participación en la termotransducción

Esperanza Herrera¹, Ricardo Galindo², Ingrid Johanna Díaz², Leidy Vargas²

RESUMEN

El hombre tiene una fina capacidad para discriminar cambios de temperatura, lo cual sugiere la existencia de sensores con umbrales térmicos variables. Recientes investigaciones demuestran la participación de una familia de canales TRP (Transient Receptor Potential) en la termotransducción. En mamíferos se reconocen 20 canales TRP, con funciones sensoriales diversas: reconocimiento de la luz y de feromonas, dolor, mecano-sensación, gusto y termotransducción; además se describe su sobre-expresión en células cancerígenas. Estos canales poseen permeabilidad no selectiva a cationes monovalentes y al Ca^{2+} . Se proponen seis canales TRP sensibles a temperatura, de los cuales los TRPV1, TRPV2, TRPV3 y TRPV4 se activan por calor y los TRPM8 y TRPA1 por frío. El objetivo del artículo es revisar la estructura, el funcionamiento y la participación de los canales TRP en la termotransducción. Este tema es clínicamente relevante, porque permite explicar efectos terapéuticos de algunas modalidades analgésicas, como la termoterapia. *Salud UIS 2008; 40: 110-119*

Palabras clave: transducción de señales, canales catiónicos TRP, temperatura, calor, frío

ABSTRACT

The human being is able to discriminate few changes in environmental temperature. It suggests there are different types of sensors with variable thermal thresholds. Current researches have demonstrated the participation of a wide family of TRP channels (Transient Receptor Potential) in the thermotransduction. In mammals 20 TRP channels have been recognized, which perform diverse sensorial functions related with the recognition of the light, feromones, mechano-sensation, taste and temperature. Besides, has been described its role in the over-expression of cancerigenic cells. They have a non-selective permeability to monovalents cations and Ca^{2+} . Six TRP channels sensitive to temperature have been proposed such as TRPV1, TRPV2, TRPV3 and TRPV4 that are activated by heat and TRPM8 and TRPA1 by cold. In this article we review the structure, functioning and participation of the TRP channels in the thermo transduction. This issue is clinical relevant, because it allows to explain therapeutic effects of some analgesic modalities, as the thermotherapy. *Salud UIS 2008; 40: 110-119*

Key words: Signal transduction, TRP cation channels, temperature, heat, cold

1. M.Sc. Universidad Industrial de Santander, Profesora Asociada, Escuela de Fisioterapia.

2. Estudiantes Escuela de Fisioterapia. Universidad Industrial de Santander

Correspondencia: Esperanza Herrera Villabona. Profesora Asociada Escuela de Fisioterapia. Tel. 6358582 (Fax). Escuela de Fisioterapia. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. E-mail eshevi@uis.edu.co

Recibido: Mayo 22 de 2008 – **Aceptado:** Julio 30 de 2008

INTRODUCCIÓN

El contacto inicial de los mamíferos con el mundo externo ocurre a través de receptores sensoriales que se ubican en la piel y en otras estructuras corporales^{1,2}. Dichos receptores constan de una terminación nerviosa dotada de canales iónicos especializados, los cuales al ser activados por estímulos específicos, promueven modificaciones transitorias y graduales en la permeabilidad de la membrana, que inducen corrientes iónicas despolarizantes o hiperpolarizantes. El consecuente cambio local del potencial de membrana, es comúnmente denominado potencial del receptor¹⁻³.

Durante las dos últimas décadas se han realizado diversas investigaciones relacionadas con la transducción sensorial. Un tema aún controversial es la identificación específica de los receptores y los mecanismos implicados en la percepción y transmisión del cambio de temperatura corporal. Dicho cambio es conducido desde las terminaciones nerviosas libres ubicadas en la piel hacia el Sistema Nervioso Central por neuronas sensoriales del Ganglio de la Raíz Dorsal y del Trigémino, a través de fibras nerviosas delgadas tipo A δ y C³⁻⁶.

El ser humano tiene la capacidad para discriminar cambios inferiores a 1°C en la temperatura ambiental. Las neuronas termo-sensibles detectan cambios en un amplio rango que va desde temperaturas inocuas hasta temperaturas nocivas; valores inferiores a 8°C o superiores a 52°C son identificados respectivamente, como frío y calor nocivo. Esta fina capacidad discriminatoria del sistema sensorial, sugiere la existencia de diferentes tipos de sensores con umbrales térmicos variables⁴⁻⁶.

Recientes investigaciones han demostrado la participación en la termo transducción de una gran familia de canales iónicos de potencial del receptor transitorio (canales TRP, de su sigla en inglés Transient Receptor Potential), a través de los cuales difunden cationes, en forma no selectiva^{5,7-17}. Adicionalmente, existe evidencia de la participación de los TRP en la transducción de otros estímulos sensoriales de tipo mecánico y químico, en el mantenimiento del potencial de reposo de la membrana y en la regulación de los niveles de Ca²⁺ y Mg²⁺ en neuronas y otras células no excitables^{6,7,18-23}. De otro lado se ha postulado la sobre regulación de estos canales en células cancerígenas^{18,19,22,24}.

El objetivo de esta publicación es revisar la estructura,

el funcionamiento y la participación de los canales TRP en la termotransducción. Este tema ocupa el interés de múltiples investigaciones y tiene gran relevancia clínica, pues provee posibles explicaciones a los efectos terapéuticos de algunas modalidades comúnmente utilizadas para el manejo del dolor, como por ejemplo la termoterapia.

METODOLOGÍA

Para la elaboración del artículo se consultaron diversos recursos electrónicos (revistas y bases de datos) como: Proquest, Elsevier, Web of Science, Up to Date, Doyma, Pubmed y Free Medical Journals. Los términos descriptores fueron entre otros, los siguientes: TRP cation channels, signal transduction, temperature, heat, cold, cutaneous sensory receptors. Las figuras presentadas en el texto son originales y fueron elaboradas por uno de los autores del artículo.

LOS CANALES TRP Y SU PARTICIPACIÓN EN LA TERMOTRANSDUCCIÓN

Estructura de los canales TRP

La función general de las proteínas canales de la membrana celular es regular el flujo de los iones entre la célula y su ambiente, para lo cual poseen una permeabilidad diferencial. Los canales difieren en cuanto a sus características relacionadas con: conductancia, cinética, mecanismos de apertura y cierre, dependencia de los cambios de voltaje de la membrana y otros aspectos reguladores^{1,3,23}.

El estudio de los canales TRP se originó aproximadamente hace 20 años a través de investigaciones experimentales en *Drosophila*, en las cuales se determinó que los estímulos luminosos inducen un cambio en la permeabilidad de la membrana, permitiendo una corriente transitoria de entrada de Ca²⁺, similar a la que origina el Potencial del Receptor^{6,18-20,23,25}. Más recientemente, se han desarrollado otros estudios electrofisiológicos, anatómicos y genéticos, en ratones, ratas y células humanas embrionarias.

Los canales TRP se ubican en la membrana celular y poseen una permeabilidad no selectiva a cationes monovalentes y al Ca²⁺, ligeramente mayor para este último catión en relación al Na⁺ ($P_{Ca} / P_{Na} \geq 10$)^{6,7,18,20}. Excepcionalmente, los canales TRPM4 y TRPM5 son selectivos a cationes monovalentes, mientras que los TRPV5 y TRPV6 lo son al Ca²⁺¹⁸.

La estructura primaria común de los canales TRP se asemeja a la de los canales de K⁺. En general constan de 6 subunidades transmembranales, de las cuales 2 conforman el poro central (S5 y S6) y las demás constituyen un tetrámero que rodea dicho poro (S1-S4) (Figura 1). La permeabilidad a los cationes está definida

en la hélice α , ubicada en el lado extracelular del poro; adicionalmente, las terminaciones citoplasmáticas de S6 forman una compuerta menor que regula la entrada de estos iones hacia el canal. Además de la estructura primaria, los canales TRP poseen dominios diferenciales que han definido su clasificación en diversas subfamilias^{6,7,18-20}.

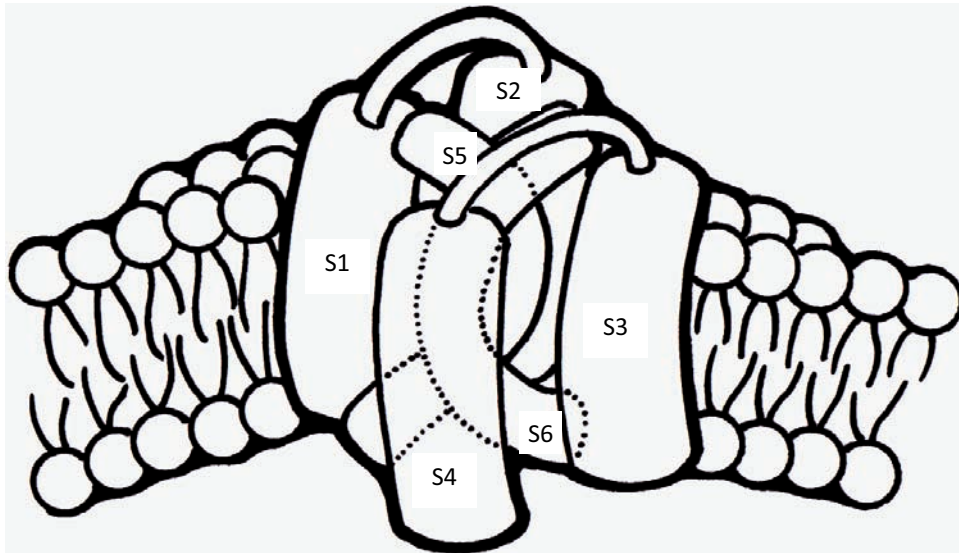


Figura 1. Estructura primaria del canal TRP. Cada canal está conformado por 6 subunidades transmembranales. S1-S4 constituyen un tetrámero y S5 y S6 forman el poro del canal.

Clasificación de los canales TRP

Los canales TRP han sido clasificados basándose en su homología y la presencia de dominios estructurales, los cuales cumplen diversas funciones sensoriales (Tabla 1). Recientemente se han identificado tres subfamilias: la TRPC (Transient Receptor Potential Canonical), la TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid) y la TRPM (Transient Receptor Potential Melastatin). Aún existe desacuerdo sobre la inclusión de otras subfamilias en esta clasificación, como la TRPA (Transient Receptor Potential Ankyrin), TRPP (Transient Receptor Potential Polycystin) y TRPML (Transient Receptor Potential Mucolipin)^{6,7,18-20}. En mamíferos se han reconocido 20 tipos de canales TRP, que participan en el reconocimiento de la luz, las feromonas, el dolor, la mecano-sensación, el gusto y la temperatura²⁰.

Tabla 1: Funciones sensoriales de los canales TRP. Cumplen variadas funciones porque se distribuyen en diversos tejidos.

Subfamilia	Miembros	Funciones
TRPC	TRPC1-TRPC7	Fotosensación, olfato y feromonas
TRPV	TRPV1-TRPV6	Termosensación, audición, nocicepción, mecanosensación
TRPM	TRPM1-TRPM8	Gusto, termosensación
TRPA	TRPA1	Termosensación, nocicepción
TRPML	TRPML1-TRPML3	Tráfico vesicular
TRPP	TRPP2, TRPP3, TRPP5	Mecanosensación

Con relación a la termo-transducción, varios TRP han sido propuestos, los cuales responden con distintos umbrales de activación y se ubican en diversos tejidos (Tabla 2). Cuatro canales de la subfamilia TRPV se han involucrado en el reconocimiento de temperaturas intermedias y altas, que varían entre 23° y 52°C. El canal TRPV1 responde a temperaturas nocivas mayores de 43°C²⁶⁻³⁰, el TRPV2 se activa con temperaturas

superiores a 52°C^{27,28}, en tanto que el TRPV3 reconoce estímulos térmicos entre 23-39°C^{16,17,31}; por último, el TRPV4 es activado por temperaturas inocuas (27-34°C)^{14,15}. Los receptores TRPM8 y TRPA1 participan respectivamente, en la percepción del frío inocuo y del frío nocivo^{4,10,11,32}; sin embargo, a diferencia de los receptores de calor, poco se conoce acerca de su funcionamiento

Tabla 2. Canales TRP térmicos. Difieren en cuanto al umbral de activación, distribución en los tejidos y su respuesta a algunos agentes químicos

Tipo de canales	Umbral de activación (°C)	Agonistas no térmicos	Bloqueadores	Distribución en los tejidos
TRPV1 o VR1	≥43	Capsaicina, Lipoxigenasa, pH ácido, Resiniferatoxina, Anandamida, Etanol	Rutenio, capsazepina	SNP, cerebro, médula espinal, lengua, piel y vejiga
TRPV2	≥ 52	Factor de crecimiento	Rutenio rojo	SNP, cerebro, médula espinal
TRPV3	23-39	--	Rutenio rojo	SNP, piel
TRPV4	27-34	4-alfa. Forbol,	Rutenio rojo, Gadolinio	SNP, cerebro, piel, oído interno, riñón, traquea, hígado, hipotálamo, endotelio graso
TRPM8	≤25	Mentol, Icilina, Eucalipto	pH ácido	SNP, próstata
TRPA1 o ANKTM1	≤ 17	Icilina	Rutenio rojo	SNP

SNP: Sistema Nervioso Periférico

Funcionamiento de los canales TRP

Aunque se ha avanzado en el conocimiento estructural de estos canales, aún existen dos enigmas centrales en cuanto a su funcionamiento: cuáles mecanismos operan sus compuertas de apertura y cierre y cuáles son sus funciones. En la actualidad existe un conocimiento incipiente acerca de los ligandos intra o extracelulares que median los mecanismos de transducción del receptor, por lo cual las respuestas a las preguntas mencionadas están en pleno desarrollo^{18,19,23,25}; a continuación se esbozan algunas teorías e hipótesis, las cuales guardan similitudes entre sí y en algunos casos parecen complementarse.

Teoría de la cascada de transducción de señales

Este mecanismo, muy comúnmente utilizado por las células eucariotas, ha sido propuesto para explicar principalmente el funcionamiento de los canales TRP de la *Drosophila*. En esta teoría se postula la participación de un complejo multi-molecular que desencadena una cascada de eventos^{18,22,23,25}, en la cual un receptor de superficie de la membrana celular se activa en respuesta a proteínas G y por la vía de la fosfolipasa C (PLC) produce dos segundos mensajeros: el diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5-trifosfato (InsP₃). El InsP₃ a su vez, podría activar un receptor ubicado

en la membrana del retículo endoplasmático (RE), que conduce a la liberación de Ca²⁺ desde este depósito intracelular y genera la apertura de los canales TRP situados en la membrana celular. En consecuencia, se produce un influjo de Ca²⁺ que señala la activación de una gran variedad de funciones celulares. Hasta el momento no se ha esclarecido cómo funciona en adelante la cascada y sólo se han identificado las proteínas que interactúan antes de la activación de la PLC (Figura 2)^{18,19,23,25,30,33,34}.

Para establecer esta teoría ha sido necesario identificar los receptores nativos que activan un canal en particular y el rol fisiológico de estas proteínas y mensajeros en los tejidos donde se expresan. Por tanto, el principal reto es determinar cuál es el segundo mensajero que activa de manera específica, los canales TRP modulados por este mecanismo¹⁸.

Entrada de Ca²⁺ mediada por los depósitos intracelulares de Ca²⁺

El Ca²⁺ citoplasmático ha sido considerado como un mensajero señalizador en casi todas las células y por esto mismo es un regulador de un amplio espectro de procesos cinéticamente diferentes tales como la exocitosis, la transcripción genética y la motilidad celular, entre otros. Las células eucariotas disponen de

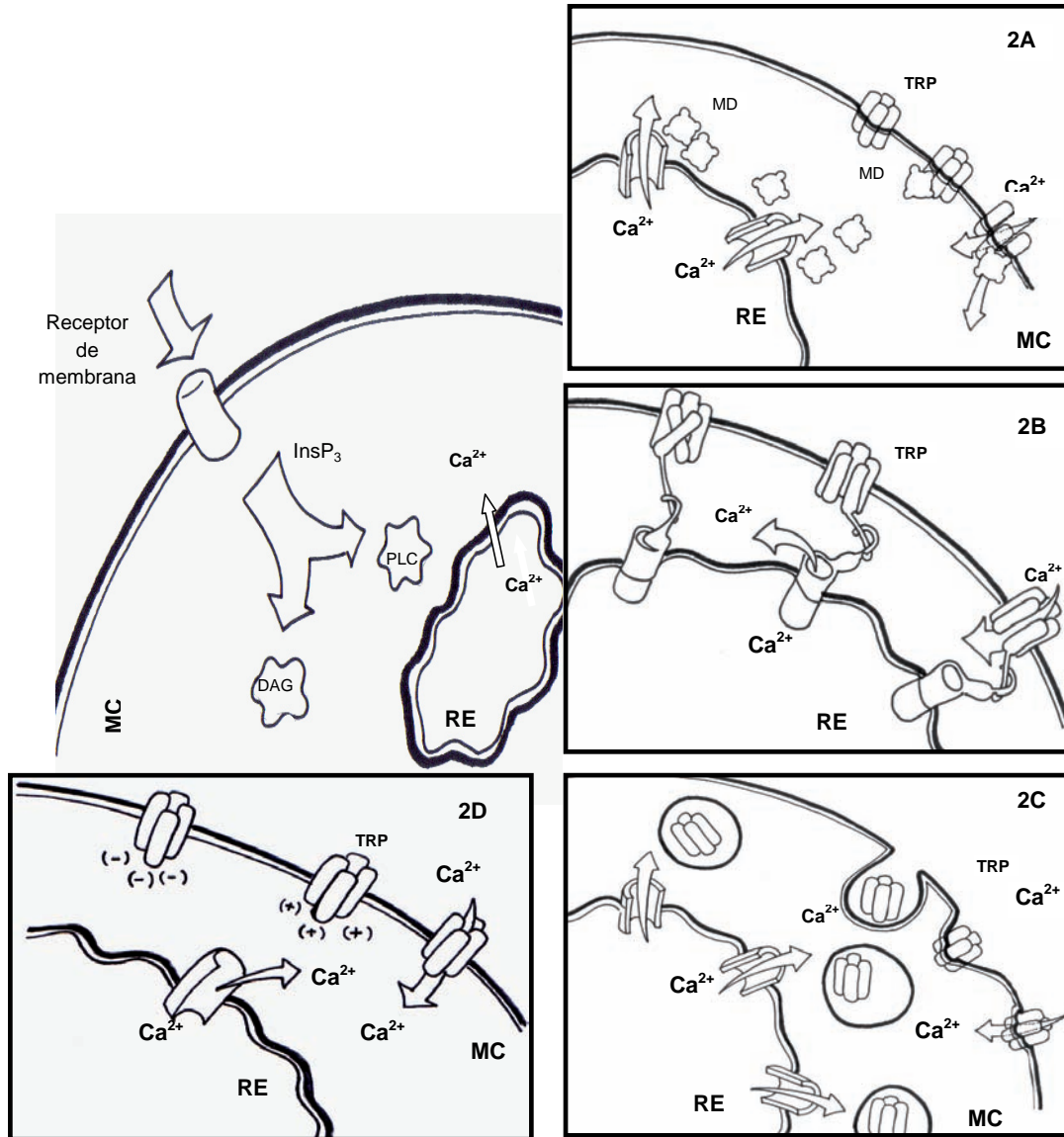


Figura 2. Mecanismos de apertura de los canales TRP. La activación de un receptor transmembranal induce la producción de InsP_3 a través de la vía de la fosfolipasa C, lo que genera el vaciamiento de Ca^{2+} desde el RE. En consecuencia se abren los canales TRP de la membrana celular, por medio de 4 posibles mecanismos: (2A) la participación de un mensajero difusible, (2B) el acople directo entre los almacenes y el canal TRP, (2C) la fusión de vesículas que contienen canales TRP y (2D) la remoción de la inhibición del Ca^{2+} . InsP_3 : inositol trifosfato, PLC: Fosfolipasa C, DAG: Diacilglicerol RE: Retículo Endoplasmático, MC: Membrana Celular, MD: Mensajero Difusible, TRP: Transient Receptor Potential

dos posibilidades para incrementar la concentración citoplasmática de Ca^{2+} : (i) la liberación del Ca^{2+} desde los almacenes intracelulares, principalmente el RE, o (ii) el influjo del Ca^{2+} desde el espacio extracelular^{23,25,34}.

Cuando la célula está en reposo la membrana plasmática posee una baja permeabilidad al Ca^{2+} ; sin embargo dado que la fuerza electromotriz favorece la entrada de este ión, la apertura de los canales transmembranales de Ca^{2+} genera una gran corriente de entrada que normalmente

es transitoria y se desactiva rápidamente a través de la captación por parte de las organelas (mitocondria y RE, principalmente) y por la expulsión de este ión desde la célula, a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y las Ca^{2+} -ATPasas de la membrana plasmática^{28,31,36}.

Durante las últimas décadas se ha venido documentando la existencia de una amplia variedad de canales transmembranales de Ca^{2+} , cuya denominación se deriva del mecanismo activador: voltaje, receptor, segundos

mensajeros y depósitos intracelulares de Ca^{2+} . Los canales tipo SOC (de su sigla en inglés *Store-Operated Channel*) se encuentran ampliamente distribuidos en varias células no excitables y, dada su coincidente permeabilidad al Ca^{2+} , se cree que los TRP poseen un funcionamiento similar al de ellos.²⁵

La teoría de la entrada de Ca^{2+} activada por los depósitos intracelulares, inicialmente fue denominada entrada capacitativa de Ca^{2+} . Esta teoría propone que el vaciamiento de los almacenes intracelulares de Ca^{2+} (el aparato de Golgi, el lisosoma, la mitocondria y principalmente, el RE), genera la apertura de los canales tipo SOC y una consecuente corriente de entrada de Ca^{2+} ^{18,23,25,30,33,34}. El paso inicial en la activación de los canales tipo SOC es entonces la detección de la disminución del contenido de Ca^{2+} en los depósitos, que podría derivarse de alguno de los siguientes mecanismos: (a) la participación de un mensajero difusible, (b) el acople directo entre los almacenes y el canal tipo SOC, (c) la fusión de vesículas que contienen canales de Ca^{2+} y (d) la remoción de la inhibición del Ca^{2+} ^{18, 25,34}.

El primer mecanismo fue propuesto por Parekh et al²⁵, quienes postularon la participación de un mensajero (aún desconocido), que en respuesta al vaciamiento de los depósitos de Ca^{2+} , difunde desde ellos hacia el citoplasma para activar los canales tipo SOC (Figura 2A). Entre los posibles mensajeros difusibles se encuentran: el factor del influjo de Ca^{2+} , la proteínkinasa C, la tirosinkinasa 5,6-EET, los lisofosfolípidos, la lipoxigenasa derivada, las proteínas de unión al GTP, la calmodulina y la esfingosina-1-fosfato^{18,25}.

El mecanismo de acople directo sugiere la existencia de una conexión física entre un canal de Ca^{2+} del RE y un canal tipo SOC, ubicado en la membrana celular. El primero señalaría la apertura del canal tipo SOC, a través del cual se generaría la entrada de Ca^{2+} , hacia el citoplasma (Figura 2B). Este mecanismo es análogo al propuesto para el acople excitación-contracción del músculo esquelético, en el cual el canal de Ca^{2+} sensible a dihidropiridina presente en la membrana celular, se conecta físicamente con el receptor de rianodina ubicado en el retículo sarcoplásmico. En esta analogía, los canales TRP serían los canales de Ca^{2+} operados por depósitos, dada su conductancia y participación en la entrada de este ión a la célula. Sin embargo aún no ha sido demostrada una relación directa entre los TRP y los almacenes intracelulares del Ca^{2+} , por lo cual el mecanismo de acople ha recibido poca aceptación^{18,25}.

La hipótesis de la fusión vesicular postula una posible

carencia de canales tipo SOC en la membrana celular, cuando ésta se halla en condiciones de reposo. En forma alternativa, se cree que los canales tipo SOC se hallan en vesículas que son liberadas por un mecanismo de exocitosis, en respuesta al vaciamiento de los depósitos de Ca^{2+} (Figura 2C). Aunque ha sido probada la participación de los canales TRPML en el tráfico intravesicular, se desconoce su función y real presencia en la membrana plasmática. Se requiere una mayor investigación para demostrar este mecanismo en los demás canales TRP y elucidar el posible estímulo que induciría la liberación de las vesículas contenedoras^{18,25}.

La carente identidad de una señal que inequívocamente active el influjo de Ca^{2+} por el vaciamiento de los depósitos intracelulares, ha conllevado a que algunos investigadores cuestionen la real existencia de un mecanismo de activación. En su lugar podría pensarse que la elevación de la concentración del Ca^{2+} en sitios sub-membranales vecinos a los canales tipo SOC, podrían mantenerlos en un estado de inactivación y que dicha inactivación podría suprimirse en cuanto se produce la depleción del depósito y el incremento de la actividad de las bombas de Ca^{2+} -ATPasa, ubicadas en las membranas de los depósitos y responsables de la remoción del Ca^{2+} desde esos sitios (Figura 2D). En síntesis no existiría un mecanismo de activación de los canales tipo SOC sino un mecanismo que suprimiría su inactivación²⁵.

Características funcionales de los canales TRP térmicos

El conocimiento del funcionamiento de los TRP térmicos es escaso debido en parte a que las investigaciones relacionadas con este tema son recientes. En esta sección se revisan las características funcionales y los mecanismos específicos de activación de los canales TRP que participan en la génesis del potencial del receptor activado por temperatura; aunque estos canales comparten características estructurales con los otros TRP, al parecer su funcionamiento es diferente.

Los estudios de los TRP térmicos comparten un modelo experimental en el cual el soma de una neurona sensorial primaria (ya sea del ganglio de la raíz dorsal o del trigémino) se mantiene en un cultivo que induce la expresión de los canales. Una vez se expresan, estas proteínas son expuestas a cambios directos de temperatura o a sustancias químicas exógenas que se comportan como agonistas térmicos; tal es el caso de la capsaicina para el calor y el mentol para el frío. Los flujos iónicos y cambios de potencial resultantes, son estudiados con técnicas como el seguimiento

fluoroscópico iónico y la fijación de membrana^{4,5,9-12,18}.

TRP sensibles al calor

TRPV1

Además de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del trigémino, el canal TRPV1 se expresa en el cerebro, la médula espinal, la piel, la vejiga y la lengua^{26,28,29}. Este canal muestra una sensibilidad más alta al calor que la mayoría de los canales iónicos y posiblemente participa en la detección de temperaturas mayores que 43°C²⁶⁻²⁹; así mismo es activado por eicosanoides, agonistas tipo vaniloides como la anandamida²⁷ y la capsaicina²⁶⁻²⁹ y, por la resiniferatoxina^{26,28}. Caterina et al²⁶ registraron la activación de una corriente de entrada en el canal TRPV1 al aplicar capsaicina y resiniferatoxina; sin embargo al retirar el primer agonista, la actividad del canal retornaba rápidamente a su condición inicial, mientras que al retirar la resiniferatoxina el TRPV1 continuaba activo. Estos mismos autores determinaron que el rutenio rojo y la capsazepina antagonizan la acción de estas dos sustancias.

El umbral de temperatura del TRPV1 no es estático, pues su actividad resulta incrementada ante la presencia de condiciones y sustancias pro-inflamatorias como el pH ácido, el factor de crecimiento neuronal, la bradiquinina, la proteinkinasa A y C, las prostaglandinas, los productos derivados de la lipo-oxigenasa y el ATP²⁸. Por esta razón, a este canal se le atribuye un rol en la integración de estímulos nocivos y en el fenómeno de hiperalgesia térmica^{25,27,28,30}.

Los mecanismos fisiológicos propuestos para la activación del TRPV1 son controversiales, pues es posible que además de la influencia directa de la temperatura, intervenga la participación de un mensajero difusible liberado desde los depósitos intracelulares de Ca²⁺. Estos mecanismos no son excluyentes entre sí y no niegan la contribución de factores endógenos adicionales en la modulación de la actividad del TRPV1²⁶.

TRPV2

Este canal ha sido propuesto como un transductor molecular de alto umbral térmico que responde a temperaturas iguales o superiores a 52°C^{20,30} y comparte un 49% de similitud genética con el TRPV1²⁹. Además de expresarse en el ganglio de la raíz dorsal y del trigémino^{14,26,28,31}, el TRPV2 también se encuentra en sistemas diferentes al sensorial, lo que sugiere su participación en funciones adicionales, aún no identificadas^{27,28}.

Este canal es insensible a la capsaicina y a los cambios

de pH, y hasta la fecha no se ha demostrado que otros moduladores afecten su actividad¹⁹. El TRPV2 exhibe el fenómeno de desensibilización, semejante al que se presenta en algunos nociceptores. Caterina et al²⁸, demostraron que tras la aplicación de una serie de estímulos térmicos umbrales ($\geq 52^{\circ}\text{C}$), el canal empieza a responder a temperaturas inferiores, cercanas a 40°C.

TRPV3 y TRPV4

Estos canales se han involucrado en la detección de temperaturas intermedias que varían entre 23 y 39°C (calor inocuo); sin embargo, las investigaciones hasta ahora realizadas no han logrado demostrar su funcionamiento *in vivo*⁶.

El TRPV3 se activa en un rango de temperatura de 23-39°C^{16,27,31}, y a diferencia de otros TRP térmicos, no se ha vinculado ningún agente agonista con su apertura, aunque sí es inhibido por el rutenio rojo.^{16,31} Este canal comparte un 40% de identidad molecular con el TRPV1⁶ y se expresa en neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del trigémino, en el cerebro, la médula espinal, la piel y la lengua^{16,31}.

Xu et al³¹, demostraron que el canal se sensibiliza notoriamente ante estímulos térmicos incrementales; así la primera respuesta a un aumento de la temperatura es frecuentemente pequeña, pero se eleva significativamente al repetir los estímulos. El mecanismo que fundamenta tal comportamiento aún es desconocido, pero dado que el TRPV3 se activa tanto a temperaturas inocuas como nocivas, este fenómeno podría alertar al organismo ante estímulos potencialmente lesivos.

El TRPV4 es activado por temperaturas inocuas entre 27-34°C, así como por ésteres de forbol y soluciones hipotónicas^{14,15}; comparte un 50% de similitud con el TRPV1⁶ y al igual que los TRPV previamente revisados, es bloqueado por el rutenio rojo^{14,15}. Sin embargo el TRPV4 se desensibiliza al aplicar estímulos térmicos repetidos, pero una vez la actividad del canal se estabiliza a 37°C, éste aún responde a incrementos de temperatura que llegan a 52°C¹⁵. Este canal se expresa en el hipotálamo, el sistema nervioso periférico, la tráquea, el corazón, el riñón, el hígado y la piel^{14,15}.

El TRPV4 ha sido también postulado como un osmosensor dado que su funcionamiento se inhibe con incrementos de la osmolaridad y se activa con el edema celular inducido por soluciones hipotónicas^{14,15}; se presume que esta función esté mediada por la unión de un ligando endógeno con el canal¹⁴. Recientemente se ha sugerido su papel en la termorregulación, al considerar

su ubicación en el hipotálamo y en células endoteliales vasculares⁶.

Hasta el momento no han sido identificados los mecanismos por los cuales este canal responde al calor, pero es probable que se deba a un cambio conformacional en la membrana celular o a la participación de un segundo mensajero¹⁴.

TRP sensibles al enfriamiento

TRPM8

Las bajas temperaturas han sido clasificadas según su intensidad, en inocuas y nocivas. Las primeras varían en un rango de 15-30°C, mientras que las nocivas corresponden a temperaturas inferiores a 15°C. El canal TRPM8 ha sido propuesto como el principal receptor del frío inocuo, dado que responde a temperaturas inferiores a 25°C^{4,6,7,10-13}, mostrando su máxima actividad a 8°C, razón por la cual McKemy et al¹³ lo sugieren también como partícipe de la detección del frío nocivo.

Para el caso de este canal, el Ca²⁺ es un importante modulador de los fenómenos de adaptación y sensibilización. Story et al⁹ registraron corrientes específicas de Ca²⁺ en *oocitos Xenopus* y notaron que éstas se incrementan con el enfriamiento y disminuyen, aunque no desaparecen por completo, al realizar un segundo enfriamiento. Este hallazgo está a favor de un fenómeno de adaptación, el cual requiere de la presencia de un componente citosólico sensible al Ca²⁺, como la calmodulina o la α -actinina y se interrumpe cuando el Ca²⁺ extracelular es removido³⁵. Además del enfriamiento, este receptor puede ser estimulado por agentes químicos como el mentol, el eucalipto y principalmente la icilina. El mentol induce la sensibilización de los TRPM8, la cual es atenuada con el incremento del Ca²⁺ extracelular¹¹. Adicionalmente, Behrendt et al¹⁰ demostraron que los agonistas químicos del frío poseen propiedades analgésicas, por lo cual se sugiere la participación de este canal en la modulación del dolor.

El canal TRPM8 posee mecanismos específicos de funcionamiento, distintos a los expuestos anteriormente para los TRP en general. La apertura de este canal en respuesta al enfriamiento parece deberse a una modificación estructural de las proteínas, derivada de una variación transitoria en la tensión y fluidez de la membrana celular. Los hallazgos encontrados por Luzzati et al³⁶ apoyan esta hipótesis, al demostrar que el componente lipídico de la membrana axonal se hace más rígido cuando disminuye la temperatura, lo que podría incrementar la tensión en los canales de la membrana

celular, causando un cambio transitorio en la función de los canales iónicos incorporados en ella.

Si bien se considera que los canales TRP tienen poca o ninguna dependencia de voltaje, Voets et al⁵ contradicen esta idea y proponen que la activación del TRPM8 sea dada por un desplazamiento en su dependencia de voltaje, inducido por el enfriamiento. Además, por medio de la técnica de fijación de membrana, recientes estudios han demostrado que la apertura del TRPM8 se delimita a un factor propio de la membrana; si se consideran los posibles mecanismos de detección del frío inocuo, el anterior hallazgo es de relevancia debido a que se opone a la participación de segundos mensajeros como mecanismo activador^{5,11}.

TRPA1

El canal TRPA1 o ANKTM1 se ha asociado con la transducción de estímulos térmicos nocivos, debido a que su umbral de activación es de 17°C; además del estímulo térmico, su apertura es generada por componentes irritantes naturales^{9,37,38}, bradikina y péptidos inflamatorios^{37,38}, los cuales actúan sobre los receptores acoplados a proteínas G para generar su activación³⁷. Por lo tanto el TRPA1 se ha implicado en la señalización del dolor y en la modulación de la hipersensibilidad ante estímulos térmicos, propia de los procesos inflamatorios^{9,37,39,40}.

Story et al⁹, encontraron que al aplicar un estímulo térmico mantenido igual o inferior a 17°C, se induce una corriente inicial de entrada de Ca²⁺, la cual se inactiva rápidamente reflejando un fenómeno de adaptación del canal. El TRPA1 se expresa en una sub-población de neuronas de las fibras nerviosas A δ y C que perciben tanto estímulos térmicos como nocivos, por lo cual se propone como un receptor polimodal. Se ha reportado que dichas fibras también coexpresan a los TRPV1^{9,37}; de esta manera, la activación de las fibras que poseen TRPA1/TRPV1, conllevan a percibir un estímulo de frío nocivo, mientras que la activación de neuronas dotadas sólo de TRPV1 evocan calor nocivo^{4,9}.

La participación de los canales TRPM8 y TRPA1 en la señalización del dolor es aún controversial y los mecanismos que definen su funcionamiento no han sido completamente determinados, por lo cual estos temas son en la actualidad, objeto de estudio de diversas investigaciones.

CONCLUSIONES

La revisión presentada permite concluir que los

canales TRP se distribuyen en una gran cantidad de células, en las cuales cumplen múltiples funciones. Recientemente se ha venido elucidando su participación en la transducción sensorial. Estos canales tienen una permeabilidad no selectiva a cationes, principalmente al Ca^{2+} y cuentan con una estructura común conformada por 6 subunidades transmembranales. De acuerdo con la presencia diferencial de dominios estructurales, han sido clasificados en tres subfamilias (TRPC, TRPV y TRPM). En el funcionamiento de los canales TRP está implícita la participación de segundos mensajeros que inducen la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares; sin embargo los mecanismos que explican en forma exacta la apertura de estos canales sigue siendo objeto de investigación.

Durante los últimos años se ha venido estableciendo la contribución de algunos canales TRP, en la detección primaria de estímulos térmicos (TRPV1-TRPV4, el TRPM8 y el TRPA1); sin embargo este tema también requiere una mayor indagación porque los resultados son aún controversiales. Es posible que los TRPV cubran por completo la detección de temperaturas altas e intermedias; sin embargo, es necesario definir el mecanismo específico de transducción y el rol que cumplen en células diferentes a las nerviosas, donde ha sido demostrada su expresión, como por ejemplo en los queratinocitos. De otro lado, los canales TRPM8 y TRPA1 se han involucrado en la percepción del frío inocuo y nocivo, respectivamente.

Finalmente, cabe resaltar la eventual participación de los TRP en la nocicepción y en los fenómenos de hiperalgesia y alodinia. Dichos fenómenos podrían ser explicados por la sensibilización de los canales TRPV1, TRPA1, o inclusive TRPM8. Un mayor abordaje en este tema podría contribuir en el estudio del dolor y en una probable explicación de los efectos derivados de la termoterapia, estrategia terapéutica comúnmente utilizada en nuestro medio, la cual podría en primera instancia afectar el funcionamiento de estos canales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no existe ningún tipo de conflicto de interés en la revisión del tema.

REFERENCIAS

1. Guyton AC, Hall JE. Organización del sistema nervioso; funciones elementales de las sinapsis y las sustancias transmisoras. En: Guyton AC, eds. Tratado

de fisiología médica. 10a edición. España: McGraw-Hill/Interamericana, 2001. 621-38

2. Oaklander AL, Siegel SM. Cutaneous innervation: form and function. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1027-37
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Neurociencia y Conducta*. Madrid: Prentice Hall, 1997
4. Mckemy DD. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Molecular Pain* 2005; 5: 221-28
5. Voets T, Droogmans G, Wissenbanxh U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B et al. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 2004; 430: 748-54
6. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Neuroscience* 2003; 4: 529-39
7. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Ion channels. *Br J Pharmacol*. 2005;144 Supl1: 73-94
8. Viana F, De la Peña E, Belmonte C. Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 254-60
9. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 2003; 112: 819-29
10. Behrendt HJ, Germann T, Gillen C, Hatt H, Jostock R. Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 737-45
11. Reid G, Babes A, Plutenau F. A cold- and menthol-activated current in rat dorsal root ganglion neurons: properties and role in cold transduction. *J Physiol (Lond)* 2002; 545: 595-614
12. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol-a human model for cold pain by activation and sensitization. *Brain* 2004; 127: 1159-71
13. Mckemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52-8
14. Watanabe H, Suh SH, Benham C, Droogmans G, Nilius B. Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 47044-51
15. Güler AD, Lee H, Lida T, Shimizu I, Tominaga M, Caterina M. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci* 2002; 22: 6408-14
16. Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE, Hayes PD, Reilly P, Facer P et al. TRPV3 is a temperature

- sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* 2002; 418: 186-90
17. Moqrich A, Wook SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer K.S et al. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science* 2005; 307: 1468-72
 18. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 426: 517 - 24
 19. Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nature* 2001; 2: 387-6
 20. Voets T, Nilius B. TRPs make sense. *J Membr Biol* 2003; 192: 1-8
 21. Kaczmarek LK. Non-conducting functions voltage-gated ion channels. *Nature* 2006; 7: 761-71
 22. Vennekens R, Voets T, Bindels RJ, Droogmans G, Nilius B. Current understanding of mammalian TRP homologues. *Cell Calcium* 2002; 31: 253-64
 23. Minke B, Cook B. TRP channel protein and signal transduction. *Physiol Rev* 2002; 82: 429-72
 24. Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 937-46
 25. Parekh AB, Putney JR JW. Store-operated calcium channels. *Physiol Rev* 2005; 85: 757-810
 26. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24
 27. Benham CD, Gunthorpe MJ, Davis JB. TRPV channels as temperature sensors. *Cell Calcium* 2003; 33: 479-87
 28. Caterina MJ, Schumacher MA, Rosen TA, Tominaga M, Brake A, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 1999; 398: 436-41
 29. Tominaga M. Capsaicin receptor and its homologue in nociception. *Pain Reviews* 2000; 7: 97-104
 30. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Traftin J, Peterson K.R et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13
 31. Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, Moran MM, Chong JA, Lawson D et al. TRPV3 is a calcium permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* 2002; 418: 181-6
 32. Dai Y, Wang S, Tominaga M, Yamamoto S, Fukuoka T, Higashi T et al. Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to de sensation of inflammatory pain. *J Clin Invest* 2007; 117: 1979-87
 33. Putney JW. Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and capacitative calcium entr. *Cell Calcium* 1997; 21: 257-61
 34. Venkatachalam K, Rossum DB, Patterson RL, Ma H, Gill DL. The cellular and molecular basis of store-operated calcium entry. *Nature Cell Biology* 2002; 4: E263-72
 35. Okazawa M, Takao K, Hori A, Shiraki T, Matsumura K, Kobayashi S. Ionic basis of cold receptors acting as thermostats. *J Neurosci* 2002; 22: 3994-4001
 36. Luzzati V, Mateu L, Marquez G, Borgo M. Structural and electrophysiological effects of local anesthetics and low temperature on myelinated nerves: implication of the lipid chains in nerve excitability. *J Mol Biol* 1999; 286: 1389-402
 37. Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 2004; 41: 849-57
 38. Doerner JF, Gisselmann G, Hatt H, Wetzel CH. Transient Receptor Potential Channel A1 Is Directly Gated by Calcium Ions. *J Biol Chem* 2007; 282: 13180-9
 39. Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, Christensen AP, Zhang D, Woolf CJ et al. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 2006; 50: 277-89
 40. Obata K, Katsura H, Mizushima T, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka et al. TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 2393-401