

TRPM

INTRODUCTION

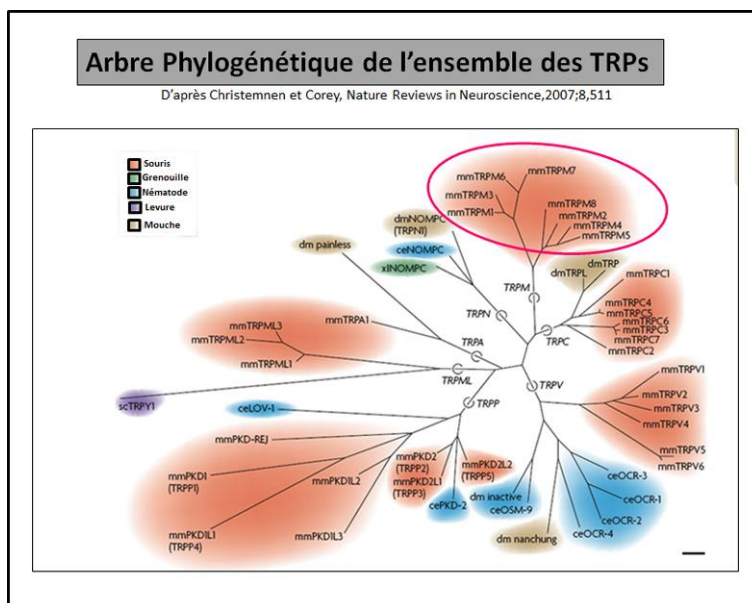
Après la découverte de différentes entités de type « TRPC » (= **Transient Receptor Potential Channel**) spécialisées dans le passage du calcium au travers d'une membrane, il faut signaler que l'on assimile une autre protéine, sans les motifs ANKs, mais qui existe sous une forme plus longue dite : TRPM2 = LTRPC2 et présente les 6 hélices transmembranaires. On va alors découvrir un ensemble de protéines de même type qui formeront une famille de protéines relativement proche et dont le sigle **TRPM** est conservé pour les désigner en général avec la signification de « **Transient receptor potential cation channel subfamily Member** ». **Cependant si on parle alors du groupe dit des TRPMs** cela fut au départ pour qualifier une sous-famille des protéines dites TRPs comme des « **TRP-melastatin** » ce qui faisait référence à un putatif suppresseur de tumeur la **Mélastatine (MLSN)** et représentait alors un groupe mal caractérisé de protéines reliées aux TRPS.

Les TRPMs

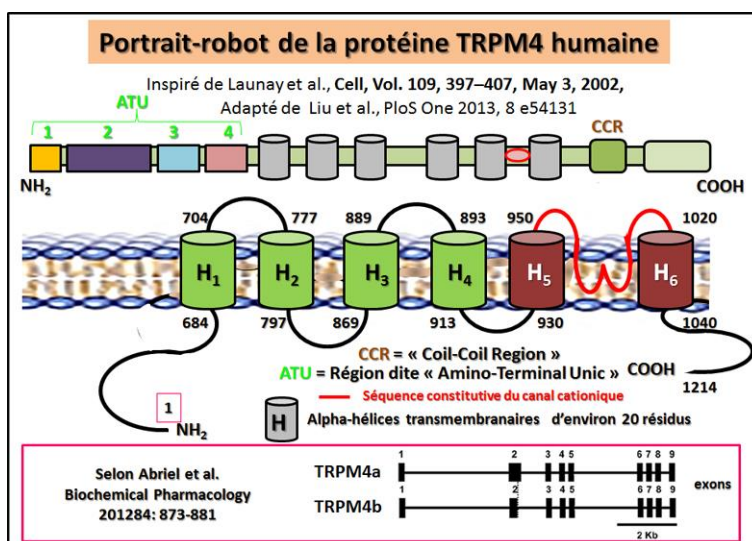
Tableau récapitulatif des séquences des TRPMs			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
TRPM1	182 kDa	15q13-q14	Membranes cellulaires
TRPM2	171,2 kDa	21q22.3	Cerveau, cellule sanguine
TRPM3	197 kDa	9q21.13	Membranes cellulaires
TRPM4	134 kDa	19q13.33	Membranes cellulaires
TRPM5	131 kDa	11p15.5	Membranes cellulaires
TRPM6	232 kDa	9q21.13	Membranes cellulaires
TRPM7	213 kDa	15q21.2	Membranes cellulaires
TRPM8	128 kDa	2q37.1	Membranes cellulaires

Les données accumulées sur cette famille de protéines également référencées sous le sigle des « Long transient receptor potential channel = LTrpC » figurent dans un tableau récapitulatif des séquences associées (au nombre de 8 actuellement connues chez l'homme) avec une fiche spécifique en consultant le lien SwissProt pour plus de détails [Q7Z4N2](#) : [O94759](#) : [Q9HCF6](#) : [Q8TD43](#) : [Q9NZQ8](#) : [Q9BX84](#) : [Q96QT4](#) : [Q7Z2W7](#).

Devant l'abondance de forme de type « TRPM » et du fait de l'existence d'une famille plus large composée par les protéines TRPs il est essentiel de cibler les informations qui seront présentée dans cette fiche



C'est en 2007 qu'une revue permet d'avoir un large **arbre phylogénétique** de l'ensemble des **TRPs** qui place les **TRPMs** (encadrées en rose foncé dans le schéma ci-dessous) parmi un ensemble plus large des protéines dites « TRP = ion channel Transient Receptor Potential superfamily », la superfamille des protéines spécialisées dans le transport des cations au travers d'une membrane cellulaire.

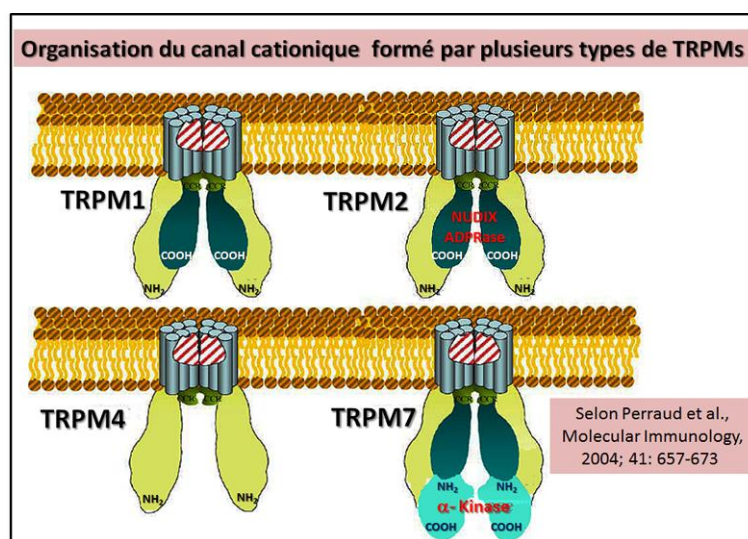


Pour schématiser l'organisation de **ces structures dites TRPMs** on peut consulter la fiche sur les TRPCs. Cependant dans le cadre de plus larges informations ciblées sur les protéines TRPMs une illustration présentée ci-contre, concerne plus particulièrement comme modèle choisi la structure sous forme d'un portrait-robot de la **protéine codifiée TRPM4 chez l'homme**. De plus comme cela sera découvert un peu plus tard il existe une version a et une version b du canal TRPM4 avec en particulier un exon N°2 écourté comme cela est indiqué sous le portrait-robot présenté ci-contre. La zone en rouge sur le schéma indique plus précisément la région de la séquence qui va spécifiquement participer à la formation du canal cationique et se trouve constitué par seulement une vingtaine de résidus.

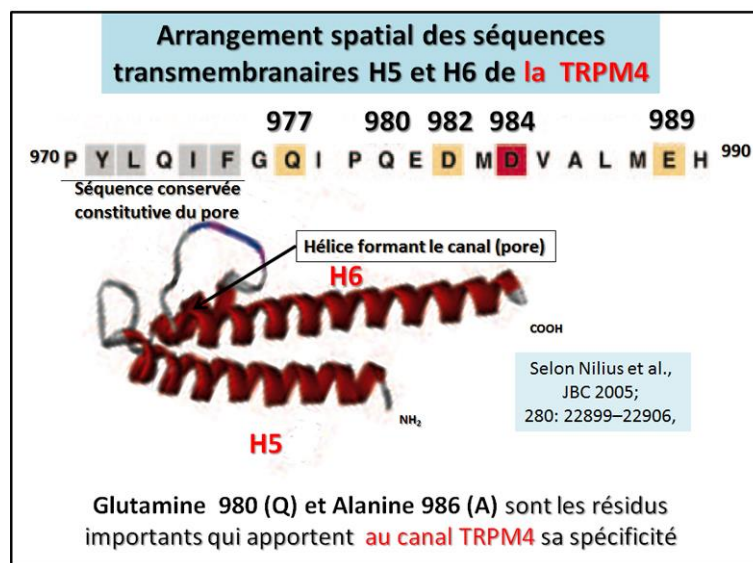
Ainsi l'ensemble des données présentes dans la suite de cette fiche seront en général relative à cette forme TRPM4 de ces canaux non-spécifiques du calcium

La TRPM4

Dès le début des années 2000 et chronologiquement les indications qui vont suivre concerne l'évolution des connaissances sur la TRPM4. Ainsi ces études se concentre sur le canal non spécifique du calcium dénommé TRPM4. Dans un premier temps c'est **la superfamille des TRPs** qui était définie comme incluant un groupe de sous familles qui se présentaient comme des protéines analogues à ces types de canaux mais dont les voies de signalisation faisait appel à une multitude de processus physiologiques. Dans le travail présenté dans cette référence, une identification précise et une [caractérisation détaillée concerne plus précisément la nouvelle entité nommée TRPM4](#).



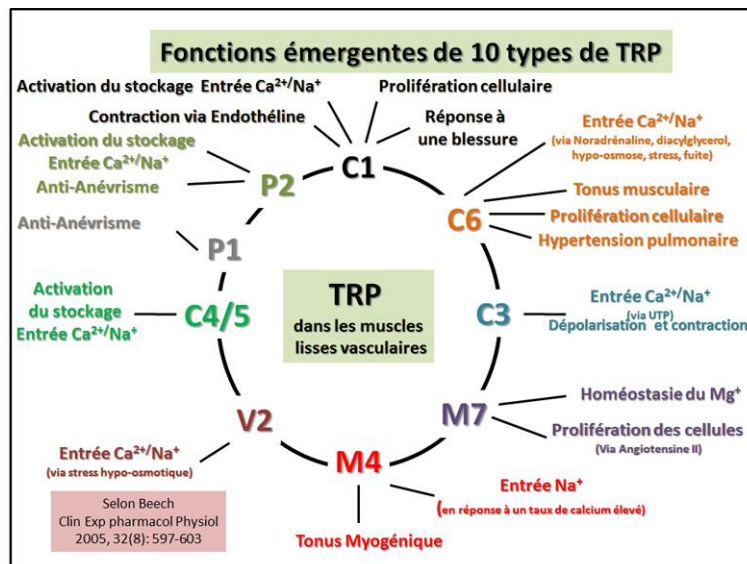
Puis au cours de ces années 2000-2005, de nombreuses études sur le canal cationique [TRPM4](#) montrent qu'il est activé par le calcium de manière non-sélective et qu'il participe ainsi à la dépolarisation de la membrane cellulaire. En particulier il est indiqué [une relative dépendance avec la tension au sein de la cellule](#) de ce canal cationique activé par le calcium, le canal TRPM4. Ainsi des travaux s'attachent à mieux [définir en détail les caractéristiques précises](#) de ce canal TRPM4 en particulier chez la souris. Dans cette autre étude c'est une recherche qui porte sur l'[identification des nucléotides et des polyamines intracellulaires](#) qui sont susceptible d'inhiber le canal cationique de type TRPM4 de forme b. Par ailleurs, progressivement, de nouveaux aspects de la signalisation et de la régulation de l'homéostasie ionique au niveau des immunocytes permettent de mieux définir le rôle potentiel des canaux ioniques de type TRP dans [la modulation de la réponse immunitaire](#). Une représentation comparative de différents types de TRPMs parmi lesquels le TRPM4 est ainsi propose au cours de cette analyse comme cela est illustré ci-contre.



Dans ce travail c'est l'étude de l'[influence du Décavanadate qui est réalisée quant à son action sur les canaux cationiques TRPM4](#). (Analyse en détails des courants calciques et de leur modulation). Cette nouvelle étude porte sur le [rôle critique pour le canal TRPM4](#) dans la **constriction myogénique des artères cérébrales**. Il est par ailleurs établi que le [canal TRPM4 régule les oscillations de calcium](#) après l'activation des lymphocytes T. La **régulation du calcium est analysée** en regard plus spécifiquement [du canal cationique non sélectif TRPM4](#). Pour cette étude une liste d mutations furent programmées sur la séquence du canal TRPM4 en particulier pour tester la liaison avec la Calmoduline mais également par rapport à des sites de phosphorylations avec diverses kinases PKC, PKA. La comparaison des [propriétés fonctionnelles des canaux cationiques activés par le calcium](#) sont analysés chez la souris pour **les canaux TRPM4 et TRPM5**. Enregistrements comparatif des courants calciques gérés par ces 2 types de canaux. Une revue permet alors de faire un **premier bilan sur la Fonction et la pharmacologie** des [canaux cationiques TRPMs](#). Ce travail compare et schématise les canaux 1 à 7 en indiquant des particularités et en illustrant par un arbre phylogénique l'ensemble des canaux TRPMs connu en 2005. Le [filtre à sélectivité de la TRPM4 est clairement déterminé par une analyse en 3D](#) de la séquence constitutive des pores de canal cationique et les acides aminés spécifiques sont indiqués sur l'illustration présentée ci-contre.

Dans cet autre travail un principe thermodynamique est élaboré, qui prédit que [la petite charge de déclenchement des canaux TRP](#) est un facteur crucial pour les grandes variations de tension induite par divers stimuli. Quelques considérations structurales seront données indiquant que, bien que le capteur de tension ne soit pas encore connu, l'extrémité C-terminal peut modifier substantiellement la dépendance de la tension de ces canaux. Puis en 2005 une revue fait [le point sur les connaissances acquises](#) sur l'ensemble **des canaux dits TRPMs**

Rôle de la TRPM4 parmi les canaux de type TRP



Les **fonctions respectives de 10 types de canaux cationiques TRP émergents** sont maintenant répertoriées pour le muscle lisse vasculaire dans un travail élégant avec de nombreuses informations en particulier sur la TRPM4 parmi ces diverses protéines. Un schéma général permet de voir et de résumer l'influence des flux de calcium et de sodium sur les différents rôles que réalisent ces protéines dans les muscles lisses vasculaires.

Le Phosphatidylinositol-4,5-diphosphate permet selon ce travail [de protéger d'une désensibilisation induite les canaux TRPM4](#). Le canal cationique TRPM4 activé par le calcium se trouve ainsi [régulé par le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate](#) comme le confirme l'étude en référence

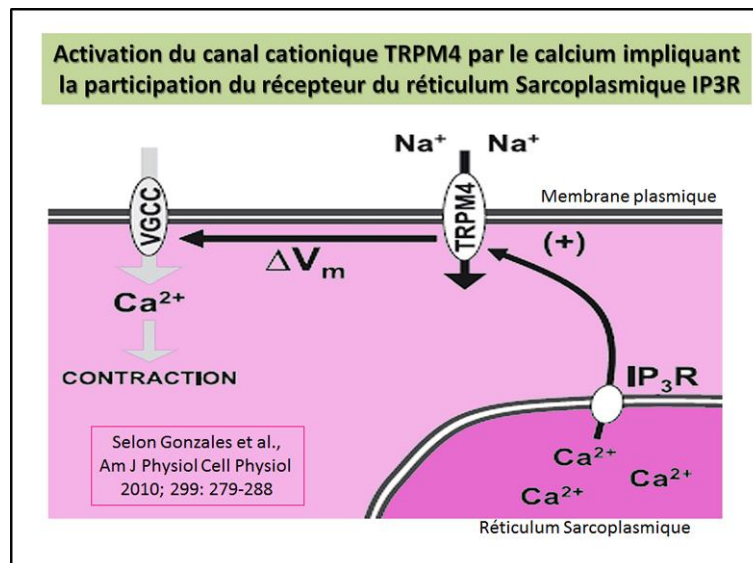
En 2006, une dissection moléculaire précise du canal potentiel TRPM4 est décrite plus particulièrement **au niveau cardiaque**. Ainsi cette étude confirme et apporte des détails sur [l'expression fonctionnelle du courant calcique géré par le canal cationique TRPM4](#) dans des **cardiomyocytes ventriculaires** à partir de rats spontanément hypertendus. De [tels canaux cationiques TRPM4 cardiaques](#) sont ainsi considérablement modulés par les phosphatidylinositol bis phosphate phospholipides (PIP (2) et font partie des canaux TRP thermiques activés par la chaleur comme le démontre le travail indiqué en référence.

En 2007, c'est plus particulièrement un rôle dans les cellules bêta du pancréas qui est rapporté **pour le canal TRPM4**. Ainsi un bilan permet de donner un premier regard général [sur la fonction du canal TRPM4](#), quant à la régulation et le rôle physiologique que celui-ci réalise au sein de la cellule en général.

Une nouvelle étude ciblée [sur les cellules du nœud sino-auriculaire](#) de la souris met en évidence **le rôle non sélectif du canal cationique TRPM4** vis-à-vis du calcium. Une [activation d'un canal non sélectif des cations le canal de type TRPM4](#) est analysée en détail dans un travail sur **les myocytes des artères cérébrales**. Pour autant [un rôle central des canaux TRPM4](#) va être découvert dans la **régulation du débit sanguin cérébral**.

En 2008, on trouve un bilan général qui fait état du rôle des TRP dans certains types de pathologies cardio-vasculaires avec un chapitre spécial par la TRPM4 et son implication dans les troubles du rythme cardiaque

Les partenaires de la TRPM4

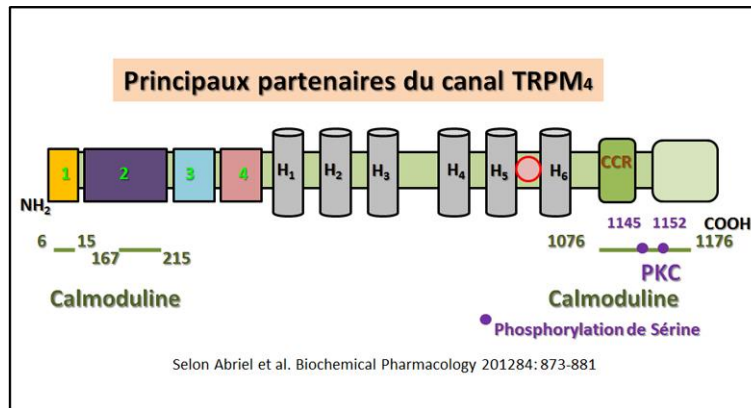


En ce qui concerne plus particulièrement le muscle, c'est **la protéine kinase C qui semble réguler** le tonus myogénique vasculaire par l'activation du canal TRPM4 comme cela est rapporté dans l'étude en référence.

En 2010, c'est la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique qui est décrite comme nécessaire pour l'activité de TRPM4 au niveau des cellules musculaires lisses de l'artère cérébrale. Un schéma récapitulatif montre l'influence du calcium qui est nécessaire à l'activation du canal TRPM4 et la voie de signalisation impliquant le récepteur IP3R du réticulum sarcoplasmique.

Par la suite c'est la vasoconstriction résultant du trafic membranaire dynamique du canal TRPM4 qui est soigneusement étudié dans ce travail sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Puis des études vont plus particulièrement concerner l'inhibition pharmacologique du canal TRPM4 à l'aide d'un dérivé du phénanthrène sous forme isomères phénolique **le 9 Phénanthrol** pour obtenir une hyperpolarisation du muscle lisse vasculaire.

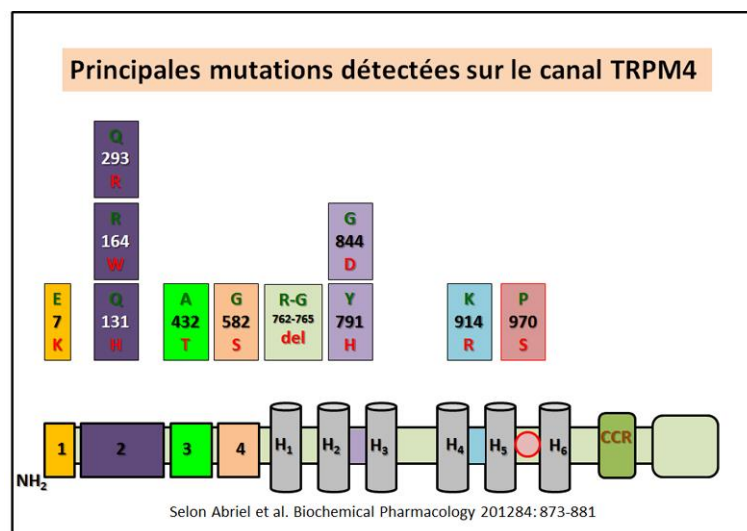
En 2011, de nouveaux bilans vont être disponibles sur l'ensemble des canaux TRPMs et la relation que ceux-ci exercent **sur le système vasculaire**. Par ailleurs une autre revue concerne les canaux TRPs dans le muscle squelettique. C'est une analyse générale sur **l'expression des gènes, la fonction et les implications** pour diverses maladies. L'activité basale de la protéine kinase C de type delta basal est nécessaire pour une localisation et une **activité correcte des canaux TRPM4** dans les cellules musculaires lisses de l'artère cérébrale au niveau membranaire.



En 2012, cette étude rapporte que le calcium endogène a un effet tampon dans le cytoplasme et [est nécessaire pour l'activité du canal TRPM4](#) dans les cellules musculaires lisses de l'artère cérébrale. Les **canaux TRPs** sont analysés en détail dans ce travail [au niveau d'un muscle squelettique normal et dystrophique](#). Seules quelques lignes en fin d'articles réfèrent à **la sous-famille des TRPMs** et apportent quelques informations bilan sur le sujet. Les **canaux TRPM4 dans le système cardiovasculaire** sont analysés en fonction des propriétés physiologiques, physiopathologiques et pharmacologiques. Le schéma indiquant l'organisation exonique du gène codant pour les 2 versions de la TRPM4 (version a et b) est déjà indiquée dans le schéma du portrait-robot tandis que plusieurs sites de mutations [ainsi que la localisation des principaux partenaires](#) connus est présentée dans un schéma récapitulatif comme cela est indiqué ci-contre.

Mais par la suite plus particulièrement ce sont les [résidus acides D-1049 et E-1052 du site C-terminal pour la calmoduline](#) sur la séquence de la Calmoduline qui seraient importants pour une telle interaction.

Pathologies associées au canal TRPM4

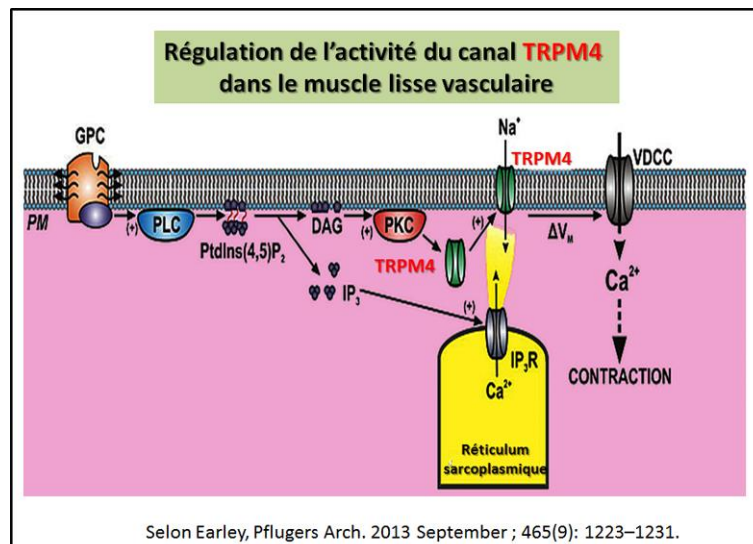


Dès 1977 des défauts altérant le canal TRPM4 furent découverts chez des patients originaires de [la république de l'Afrique du sud](#), ce qui fut [confirmé un peu plus tard](#). Puis en relation avec une pathologie référencée désormais comme la « PROGRESSIVE FAMILIAL HEART BLOCK, de type IB » on [va identifier](#) divers patients d'origine libanaise puis plus [tard](#)

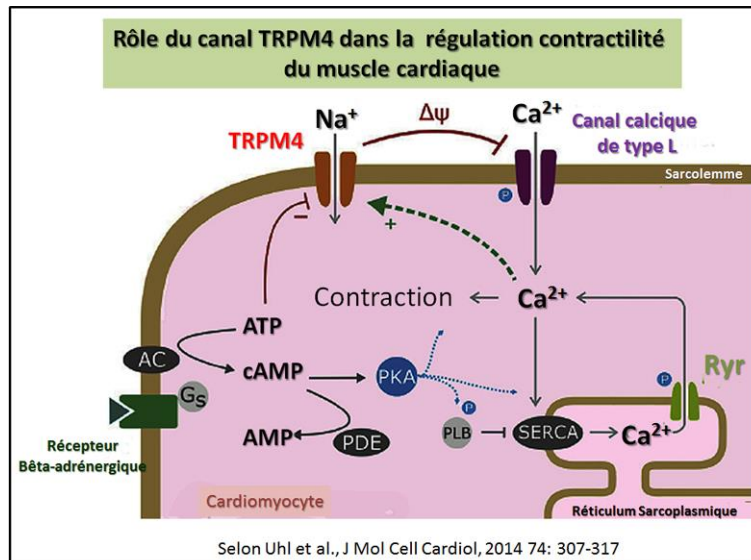
[confirmer](#), mais aussi [d'origine allemande et/ou turque](#), puis également des [patients d'origine française](#)

Un schéma général du portrait-robot du canal TRPM4 permet de représenter la distribution des principales mutations connues et de montrer que parmi celles-ci 1 seule mutation concerne plus particulièrement la séquence constitutive du pore du canal cationique

Avancées depuis 2013



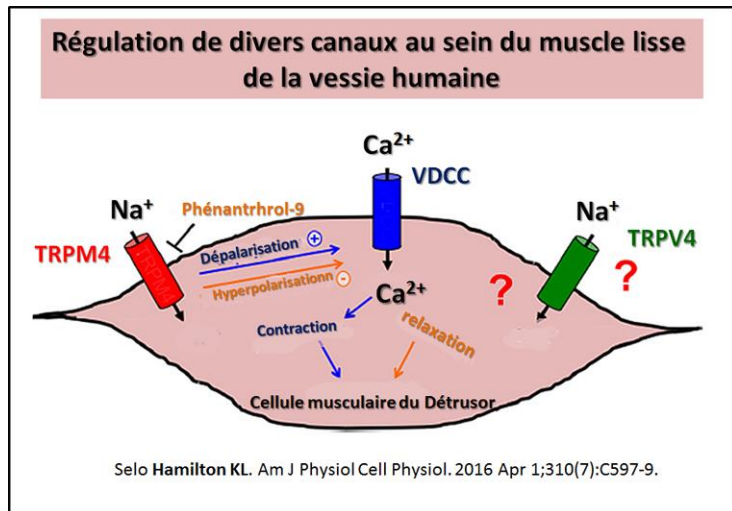
En 2013, le canal TRPM4 apparaît définitivement comme un nouveau [partenaire qui joue un rôle important dans la fonction du muscle lisse](#) de la vessie chez les rats. De plus une autre étude détermine soigneusement comment, le **produit pharmacologique le Phénanthrol-9**, déjà utilisé auparavant, est [susceptible de contrôler l'excitabilité du muscle lisse](#) de la vessie via la **modulation de l'activité du canal de TRPM4**. Puis ce canal cationique non sélectif [TRPM4 se révèle comme acteur principal](#) qui **contribue au potentiel d'action auriculaire** chez les mammifères. Ensuite les données récentes sur les recherches sont mises à jour et [un bilan est établi sur les canaux TRPM4](#) et la fonction qu'ils exercent **au sein du muscle lisse**. Un schéma général résume les voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'activité du canal au sein du muscle lisse vasculaire.



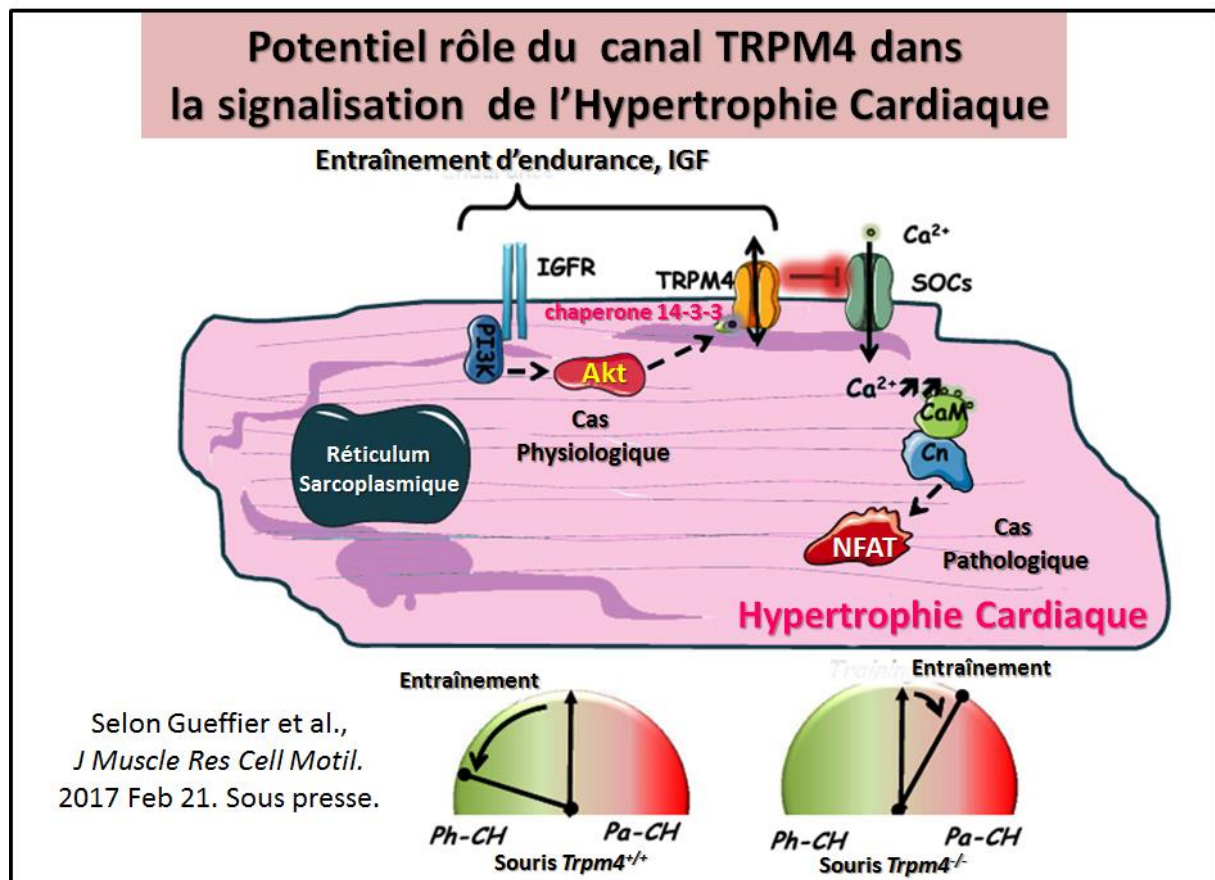
En 2014, une étude engagée chez la souris [au niveau du myocarde ventriculaire](#) fait état d'une augmentation de l'inotropie bêta-adrénergique **impliquant le canal TRPM4**. Une analyse exhaustive [sur l'inhibiteur de canal TRPM4 le Phénanthrol-9](#) permet de faire un bilan précis sur le processus d'action d'un tel inhibiteur. On trouve en particulier dans ce travail une liste et une illustration des différentes formules chimiques de produit relativement similaire au **Phénanthrol-9**. Une augmentation de la contractilité cardiaque induite [par l'Isoprénaline chez les souris déficientes en TRPM4](#) va voir ses effets **impliquer l'Adénylyl cyclase**. Un schéma récapitulatif résume cette situation et les principales vois de signalisations sont indiquées comme présenté ci-contre.

Les canaux [TRPM4](#) sont couplés avec un mécanisme d'activation des récepteurs [purinergiques](#) et avec développement de tonus myogénique dans les artérioles du parenchyme cérébral comme cela est rapporté dans ce travail. Par ailleurs il est observé qu' [une inhibition du canal TRPM4](#) va favoriser l'**angiogenèse après un AVC ischémique**. Par ailleurs il est également démontré la [même année que l'invalidation du gène TRPM4](#) conduit à une hypertrophie cardiaque et dans ce travail il y est indiqué que cela provoque des modifications électrophysiologiques.

En 2015, une nouvelle étude reprend l'action inhibitrice du **Phénanthrol-9** sur le canal TRPM4 ce qui semble indiquer que cela [active la conductance intermédiaire des canaux potassiques](#) via le calcium dans des cellules endothéliales isolées de l'artère mésentérique chez le rat. Ce nouveau travail montre qu'**une invalidation du gène codant pour le canal TRPM4** va [conduire à une hypertrophie cardiaque](#) et entraîne des modifications électrophysiologiques. De plus dans ce nouveau travail les [résultats démontrent bien que le canal TRPM4](#) est responsable des blessures consécutives **à une hypoxie-réoxygénation** au niveau **des cardiomyocytes**.



Ainsi le canal TRPM4 va être identifié comme un régulateur négatif de l'hypertrophie cardiaque induite par l'angiotensine II. Il est alors également proposé un nouveau mécanisme de régulation au niveau de la vessie humaine pour lequel le canal TRPM4 joue un rôle central dans la fonction du muscle lisse. En particulier cela va concerner un muscle particulier qui est le **Détrusor**, aussi connu comme étant la partie **muscleuse de la vessie**. Un schéma simplifié indique la distribution de divers canaux au sein de la membrane d'un tel muscle.



En 2016, un travail original rapporte que la [dépolarisation post-synaptique via le canal TRPM4](#) est essentielle pour l'induction du récepteur NMDA (=N-méthyl-D-aspartate) dans les neurones dépendant LTP (=long term potentiation) de type CA1 de l'hippocampe.

En 2017 ce travail confirme que le [canal TRPM4 est fonctionnellement important pour le remodelage cardiaque bénéfique](#) induit par l'entraînement d'endurance. Le rôle possible de canal TRPM4 dans la signalisation de l'hypertrophie cardiaque (CH) est analysé en détail dans cet élégant travail. L'activation de la voie IGF-1-PI3K-Akt induit par un entraînement d'endurance passe par l'activation de la protéine chaperonne 14-3-3. Cette protéine chaperonne peut ensuite induire une expression accrue du canal TRPM4 au niveau de la membrane plasmique. Une fois exprimé à la membrane, le canal TRPM4 est susceptible de réguler négativement la SOCE et donc la voie impliquant NFAT. Un schéma récapitulatif permet résumé la situation normale (Physiologique) et la situation pathologique (Voir détail dans l'article original).

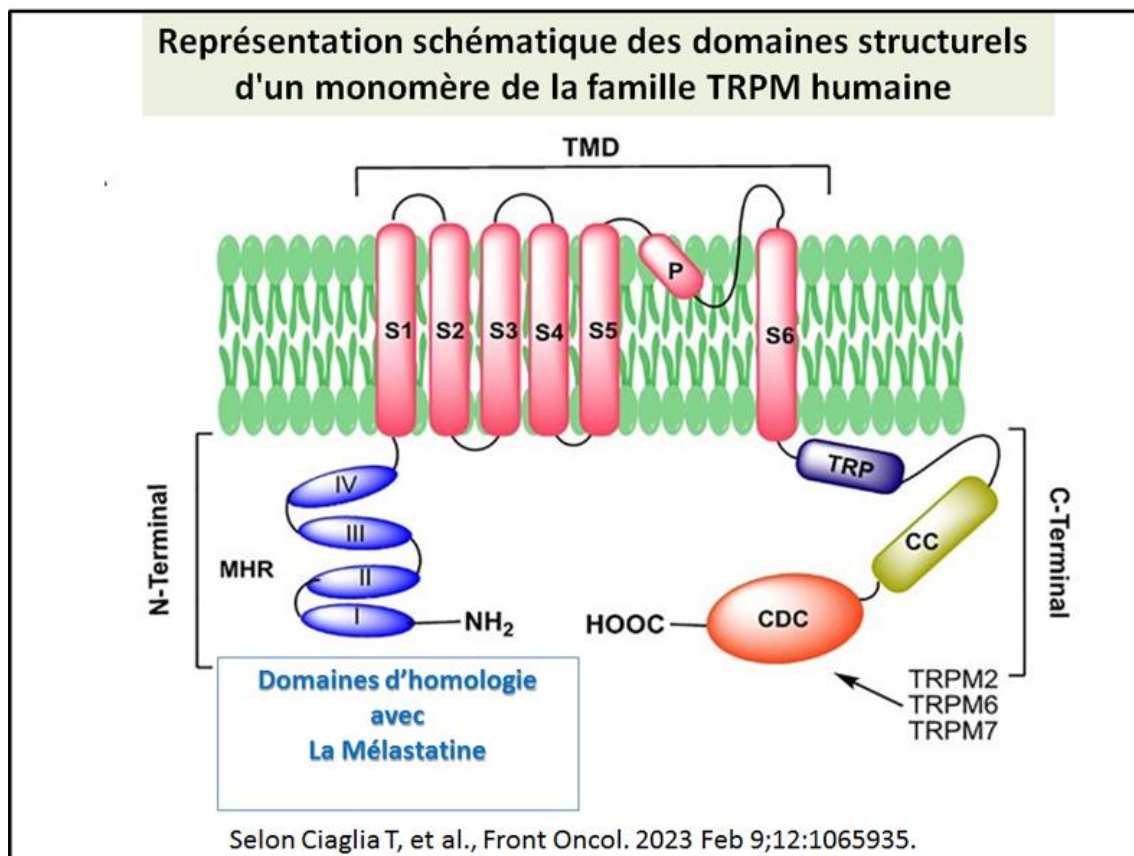
En 2020, cette analyse indique dans un travail [de mise à jour le nouveau rôle du canal TRPM4 dans le couplage excitation-contraction](#) cardiaque en réponse à une hypertrophie physiologique et pathologique chez la souris. Il est ainsi démontré l'existence de deux fonctions du canal TRPM4: d'abord son rôle dans l'hypertrophie adaptative, et deuxièmement, son association avec le NCX qui pourrait favoriser les amplitudes du calcium transitoire capable de déclencher des arythmies cellulaires. Consulter l'article en référence pour plus de détails.

Par ailleurs dans cet article on trouve des [données sur le canal cationique non sélectif TRPM4 dans la croissance des fibroblastes auriculaires humains.](#) Cependant, cette croissance a été minimisée sur les fibroblastes des souris Trpm4^{-/-} par rapport aux animaux témoins. De plus, l'expression de l'actine musculaire lisse alpha a augmenté pendant la culture des fibroblastes auriculaires des souris de type sauvage. Ceci n'a pas été observé dans les fibroblastes des souris Trpm4^{-/-}. **Il est conclu que TRPM4 participe à la croissance des fibroblastes et pourrait donc être impliqué dans la fibrose cardiaque.**

En 2021, il apparaît selon ce travail que [la protéine TRPM4 participe au remodelage électrique de l'oreillette induit par l'aldostérone et le sel chez la souris.](#) L'hyperaldostéronémie et le sel prolongent le potentiel d'action chez les souris Trpm4^{-/-} mais n'ont aucun effet sur les souris Trpm4^{+/+}. Dans le groupe témoin (pas de traitement à l'aldostérone et au sel), aucune arythmie déclenchée n'a été enregistrée chez les souris Trpm4^{+/+}, mais un niveau élevé a été détecté chez les souris Trpm4^{-/-}. **L'hyperaldostéronémie-sel a favorisé l'apparition d'arythmies (post-dépolarisation précoce et retardée) chez les souris Trpm4^{+/+} mais l'a diminuée chez les animaux Trpm4^{-/-}.** L'immunomarquage des connexines43 auriculaires a indiqué leur désorganisation au niveau des disques intercalaires et une redistribution sur le côté latéral induite par l'hyperaldostéronémie-sel mais aussi par la perturbation de Trpm4. En outre, l'hyperaldostéronémie-sel a entraîné un épaississement prononcé de l'endothélium auriculaire dans les deux groupes. **Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que l'hyperaldostéronémie-sel et TRPM4 participent au remodelage électrique et structurel de l'oreillette.** Il semble que TRPM4 soit impliqué dans le raccourcissement du potentiel d'action auriculaire induit par l'aldostérone. En outre, TRPM4 peut favoriser les arythmies auriculaires induites par l'aldostérone, mais les mécanismes sous-jacents restent à explorer.

En 2022, cette étude montre [le rôle émergent des canaux ioniques TRP \(transient receptor potential\) dans la pathophysiologie des fibroblastes cardiaques.](#) Les fibroblastes cardiaques

représentent une proportion majeure des cellules non excitables du cœur et contribuent à l'intégrité structurelle du cœur et au maintien de la matrice extracellulaire. Lors d'une lésion myocardique, les fibroblastes peuvent être activés pour se trans-différencier en myofibroblastes, qui sécrètent des composants de la matrice extracellulaire dans le cadre de la cicatrisation, mais peuvent également induire une fibrose cardiaque et un remodelage structurel et électrique pathologique du cœur. Les mécanismes de régulation de ces processus cellulaires doivent encore être clarifiés, mais l'identification des canaux TRP (transient receptor potential) dans les fibroblastes cardiaques pourrait permettre de mieux comprendre la pathophysiologie liée aux fibroblastes. Les protéines TRP appartiennent à une superfamille diversifiée, avec des sous-groupes tels que le canal canonique (TRPC), le canal vanilloïde (TRPV), le canal mélastatine (TRPM), le canal ankyrine (TRPA), le canal polycystine (TRPP) et le canal mucopolipine (TRPML). Plusieurs protéines TRP forment des canaux non sélectifs perméables à des cations tels que Na^+ et Ca^{2+} et sont activées par divers stimuli chimiques et physiques. **Cette revue met en lumière le rôle des canaux TRP dans les fibroblastes cardiaques et les possibles mécanismes de signalisation sous-jacents. Les changements dans l'expression ou l'activité des TRP tels que les TRPC, TRPV, TRPM et TRPA modulent les fibroblastes cardiaques et les myofibroblastes, en particulier dans des conditions pathologiques.** Ces TRP contribuent à la prolifération et à la différenciation des fibroblastes cardiaques ainsi qu'à des pathologies telles que la fibrose cardiaque, la fibrillation auriculaire et la toxicité des métaux pour les fibroblastes. Les canaux TRP des fibroblastes représentent donc des cibles médicamenteuses potentielles dans les maladies cardiaques.



En 2023, cette approche porte [sur la modulation des canaux TRPM : Perspectives actuelles et implications thérapeutiques anticancéreuses](#). La sous-famille des canaux ioniques TRPM (transient melastatin receptor potential) sert de capteurs cellulaires et de transducteurs de voies de signalisation biologique critiques en régulant l'homéostasie ionique. Certains

membres de la TRPM ont été clonés à partir de tissus cancéreux, et leurs expressions anormales dans diverses tumeurs solides ont été corrélées avec la croissance, la survie ou la mort des cellules cancéreuses. Des données récentes mettent également en évidence les mécanismes qui sous-tendent le rôle des TRPM dans la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) des tumeurs, l'autophagie et la reprogrammation métabolique du cancer. **Ces implications font des canaux TRPM des cibles moléculaires potentielles et de leur modulation une approche thérapeutique innovante contre le cancer. Il est abordé ici les caractéristiques générales des différents TRPM, en se concentrant sur les connaissances actuelles concernant le lien entre les canaux TRPM et les caractéristiques critiques du cancer.** Il est également présenté les modulateurs de TRPM utilisés comme outils pharmaceutiques dans les essais biologiques et une indication du seul essai clinique avec un modulateur de TRPM sur le cancer. En conclusion, les auteurs décrivent les perspectives des canaux TRPM en oncologie. Ci-contre figure une représentation schématique des domaines structurels d'un monomère de la famille TRPM humaine

En 2024, il est fait un bilan sur [les canaux TRPM dans la santé et la maladie. Différents canaux et transporteurs cellulaires régulent étroitement les niveaux cytoplasmiques et la distribution intra-organique des cations.](#) Les perturbations de ces processus sont à l'origine de maladies humaines fréquemment associées à une insuffisance rénale. **La famille des canaux TRPM (transient receptor potential channels) liés à la mélastatine, qui compte huit membres chez les mammifères (TRPM1-TRPM8), comprend des canaux ioniques hautement perméables aux cations divalents, tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} et Zn^{2+} (TRPM1, TRPM3, TRPM6 et TRPM7), des canaux à cations non sélectifs (TRPM2 et TRPM8) et des canaux sélectifs aux cations monovalents (TRPM4 et TRPM5).** Trois membres de la famille contiennent une partie protéique enzymatique : TRPM6 et TRPM7 sont fusionnés à des domaines α -kinase, tandis que TRPM2 est lié à un domaine d'homologie NUDT9 se liant à l'ADP-ribose. Les canaux TRPM fonctionnent également comme des capteurs cellulaires cruciaux impliqués dans de nombreux processus physiologiques, notamment l'homéostasie minérale, la pression artérielle, le rythme cardiaque et l'immunité, ainsi que la photoréception, la réception gustative et la thermoréception. Les canaux TRPM sont abondamment exprimés dans le rein. Des mutations dans les gènes TRPM sont à l'origine de plusieurs maladies humaines héréditaires, et des études précliniques sur des modèles animaux de maladies humaines ont mis en évidence les canaux TRPM comme étant de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses. Il est présenté ici une vue d'ensemble de ce domaine de recherche en évolution rapide et délimitons le rôle émergent des canaux TRPM dans la pathophysiologie rénale.

En 2025 ce travail indique [L'activité du canal TRPM7 comme favorisant la pathogenèse des anévrismes de l'aorte abdominale.](#) Les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) touchent 1 à 2 % des personnes âgées. La rupture d'un AAA provoque généralement une hémorragie mortelle incontrôlable, et le risque augmente avec la taille de l'AAA. Cependant, il n'existe pas de thérapie pharmacologique efficace pour entraver la croissance des AAA. Nous montrons ici que l'inactivation globale ou spécifique des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) du récepteur potentiel transitoire de la mélastatine 7 (TRPM7) chez la souris prévient la formation de l'AAA, comme l'indiquent l'inhibition de la reprogrammation des CMLV, la réduction de l'infiltration inflammatoire et la suppression de la dégradation matricielle. **Il est ainsi montré que la signalisation Ca^{2+} médiée par TRPM7 favorise l'activation du facteur 4 de type Kruppel (KLF4), entraînant la reprogrammation des VSMC et accélérant la croissance de l'AAA.** En générant des souris knock-in inactives au

niveau des canaux et en utilisant des souris knock-in inactives au niveau des kinases, il fut découvert que c'est la fonction du canal, plutôt que l'activité de la kinase, qui est nécessaire à la pathogenèse de l'AAA médiée par le TRPM7. Il est important de noter que l'inhibiteur de TRPM7 NS8593 a supprimé la reprogrammation des VSMC et a protégé les souris contre la formation d'un AAA. Ces données suggèrent que TRPM7 est une cible thérapeutique prometteuse pour développer des médicaments prophylactiques efficaces afin de limiter la progression de l'AAA. En outre, les souris knockin TRPM7 sans canal serviront d'outil précieux pour élucider les rôles de TRPM7 dans d'autres conditions physiopathologiques.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **les canaux cationiques TRPMs** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) **Le canal cationique TRPM4 et les autres canaux TRPMs** avec son lot de références historiques.

B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 4; [TRPM4](#)

Pathologies: PROGRESSIVE FAMILIAL HEART BLOCK, TYPE IB; [PFHB1B](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 1; [TRPM1](#)

Pathologies: NIGHT BLINDNESS, CONGENITAL STATIONARY, TYPE 1C; [CSNB1C](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 2; [TRPM2](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 3; [TRPM3](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 5; [TRPM5](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 6; [TRPM6](#)

Pathologies: HYPOMAGNESEMIA 1, INTESTINAL; [HOMG1](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 7; [TRPM7](#)

Protéine: TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 8; [TRPM8](#)