
No Gain, No Pain! Nav 1.9: uma nova arma para o tratamento da dor?**Larissa Garcia Pinto ***

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 30% da população mundial sofre de dores crônicas. Em geral, os tipos mais frequentes de dores crônicas relatadas nos consultórios médicos e diagnosticadas são as dores de cabeça, dor neuropática, dor do câncer e a dor osteomuscular (como a fibromialgia e dor nas articulações), entre outros. O tratamento da dor crônica, sendo ele farmacológico ou cirúrgico, na grande maioria das vezes não é efetivo a longo prazo e os pacientes convivem com a dor diariamente.

A busca por novos analgésicos que sejam mais efetivos e com menos efeitos colaterais no combate aos diferentes tipos de dor é constante nos centros de pesquisa do mundo todo. Contudo, apesar de novas moléculas terem sido caracterizadas como alvos promissores para ação/produção de um novo medicamento para o tratamento da dor crônica, os poucos que avançam e seguem as diferentes fases de testes acabam fracassando nos estudos clínicos finais e, com isso, há anos não se tem um novo e potente analgésico no mercado (exceto aqueles que foram estudados e colocados na clínica para uso em uma patologia diferente, mas que hoje também são utilizados no tratamento da dor, como alguns anticonvulsivantes e antidepressivos).

Pesquisas recentes sugerem que dentre as promissoras moléculas envolvidas na modulação da dor, os canais iônicos presentes nos neurônios sensoriais tornaram-se um alvo analgésico chave para o tratamento da dor crônica, entre os quais podemos destacar os canais de sódio do tipo voltagem-dependente, importantes na regulação da excitabilidade neuronal. Os canais de sódio do tipo voltagem-dependentes (Nav) são proteínas transmembrana que regulam as propriedades elétricas das células e são compostos de uma subunidade alfa (α) na formação de poro e pelo menos uma subunidade beta (β) auxiliar. As subunidades β são multifuncionais: modulam a comporta do canal, regulam o nível de expressão do canal e a função como as moléculas de adesão celular interagem com a matriz extracelular e o citoesqueleto. A família da subunidade α , formadora de poros tem nove membros, chamados de Nav 1.1 a Nav 1.9.

Esta família de canais Nav apresenta propriedades biofísicas e farmacológicas distintas e padrões de distribuição tecidual. Uma característica interessante desta família de canais iônicos é a sensibilidade ou não a uma tetrodotoxina (TTX) encontrada em um tipo de peixe, o baiacu, que nos permite diferenciar estes canais em duas classes: os canais Nav TTX-resistentes (TTX-R) e os canais Nav TTX-sensíveis (TTX-S). Esta potente neurotoxina age bloqueando os potenciais de ação nos nervos através da sua ligação aos poros da subunidade α . Como nem todas estas subunidades α são sensíveis à TTX, temos os canais TTX-S e os TTX-R. Os neurônios sensoriais nociceptivos expressam ambos os subtipos de canais Nav TTX-R e TTX-S, sendo os TTX-S: Nav 1.1, 1.3, 1.6 e 1.7; e os TTX-R os canais Nav 1.8 e 1.9. Ambos estão envolvidos no funcionamento dos nociceptores em condições fisiológicas e patológicas. É importante ressaltar que os canais Nav 1.7, 1.8 e 1.9 (codificados pelos genes *SCN 9A*, *SCN 10A* e *SCN 11A*, respectivamente) são preferencialmente expressos em neurônios periféricos. Contudo, enquanto as correntes mediadas pelos canais Nav 1.7 e 1.8 são as principais responsáveis pelo potencial de ação rápido nos nociceptores, o canal Nav 1.9 modula o potencial de repouso da membrana. Na figura 1 podemos observar algumas características dos canais da família Nav.

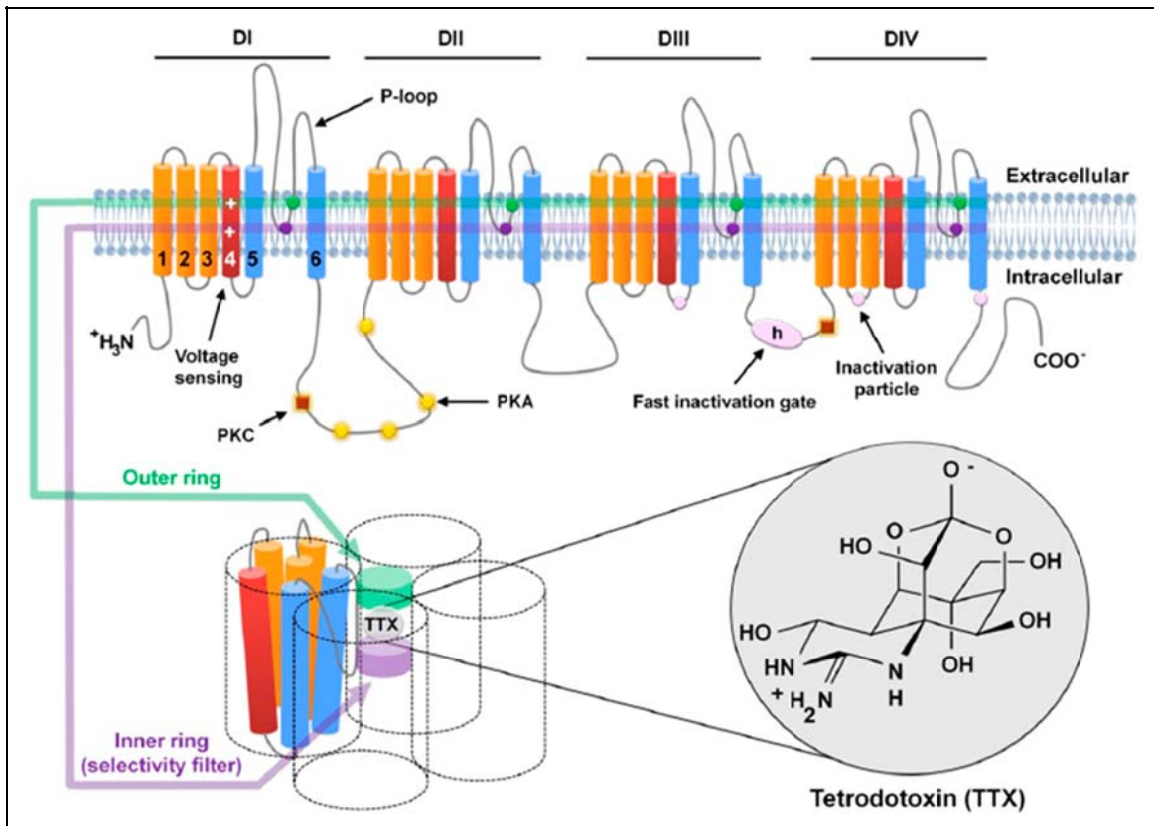


Figura 1- Representação esquemática da subunidade α dos canais Nav e do sítio de ligação da TTX. As subunidades α dos canais Nav são formadas por 4 domínios homólogos (DI-IV), onde cada um consiste de 6 segmentos transmembrana α -hélice. (retirado de Nieto et al., 2012).

O canal de sódio Nav 1.9 é expresso tanto nos neurônios nociceptivos periféricos (como da raiz dorsal e trigeminal), quanto em baroreceptores na aorta e nos aferentes viscerais que inervam o intestino; em algumas condições é encontrado na bexiga urinária; e podem ser expressos também em terminações nervosas livres na pele e córnea. Nos neurônios do GRD (Gânglio da Raiz Dorsal), o Nav 1.9 é expresso preferencialmente nos de pequeno diâmetro do tipo não-peptidérgicos, importantes na condução da informação nociceptiva.

O Nav 1.9 possui propriedades biofísicas únicas: a ativação é dependente da voltagem da membrana estar num estado hiperpolarizado; as curvas de ativação e inativação apresentam ampla sobreposição; cinética de ativação e inativação lentas; e corrente de sódio bastante persistente. Em virtude da sobreposição entre a ativação e inativação, surge uma "janela", ou seja, uma ampla faixa de voltagens em que o canal pode abrir espontaneamente ou persistentemente, a qual está bem próxima da faixa fisiológica do potencial de repouso da membrana neuroinal (-70 mV a -40 mV). Assim, devido a estas características descritas acima que levam a uma corrente persistente no canal, sugere-se que o canal Nav 1.9 atue no ajuste do limiar de excitabilidade dos neurônios nociceptivos modulando tanto o potencial de repouso como respostas a estímulos sublimiares, sendo denominado de um canal limiar.

Estudos genéticos e funcionais recentes demonstrando que existe uma relação entre o canal Nav 1.9 com disfunções dolorosas em humanos fez com que o Nav 1.9 ressurísse como um importante regulador da dor em humanos. De fato, recentemente foi

observado mutações no gene *SCN11A* correlacionando duas desordens genéticas raras, a insensibilidade à dor congênita e à dor episódica familiar, com o canal Nav 1.9. No primeiro caso, os pacientes sofrem dano tecidual recorrente e mutilações graves devido à incapacidade congênita de ter a experiência de dor. Isto está relacionado à atividade excessiva do canal Nav 1.9 em potenciais de repouso, levando à despolarização sustentada dos nociceptores, geração prejudicada de potenciais de ação e transmissão sináptica anômala e, assim, à hipoexcitabilidade do canal consistente com a insensibilidade à dor. Já os pacientes com dor episódica familiar, apresentaram dor logo no início da infância; os membros da família com a síndrome relatam dor principalmente nas extremidades inferiores, agravada pelo cansaço e acompanhada por sudorese; ainda, sentem muito frio nas áreas dolorosas. Esses indivíduos apresentam aumento na densidade da corrente do canal Nav 1.9 bem como aumento na excitabilidade dos neurônios do GRD que expressam o canal mutante, o que está de acordo com uma maior sensação de dor nestas pessoas.

No mesmo sentido, Huang e colaboradores mostraram também mutações do tipo *missense*¹ no canal Nav 1.9 em humanos que possuem neuropatia periférica dolorosa. As mutações encontradas no gene *SCN11A* são do tipo “ganho de função”, conferindo ao canal Nav 1.9 novas funções (como o próprio nome diz), como: uma maior hiperexcitabilidade do canal mutante quando comparado ao Nav 1.9 normal, o que é evidenciado por um potencial de repouso despolarizado da membrana de neurônios do GRD (isto é, em uma região mais eletropositiva do que o potencial de repouso normal); um aumento do número de neurônios com disparos espontâneos; e um aumento no número de potenciais de ação evocados por uma corrente de despolarização nestes neurônios. Importante destacar que estes pacientes apresentaram outras disfunções além da dor, como: dormência, olhos secos, parestesia e sintomas autonômicos, incluindo alterações vasculares na pele, tontura ortostática, hiperidrose e distúrbio gastrointestinal (diarreia). As alterações autonômicas são compreensíveis, uma vez que o canal Nav1.9 é expresso no SNA (sistema nervoso autônomo). A mais recente novidade sobre mutações do tipo ganho de função no gene que codifica o canal Nav 1.9, foi publicada neste mês (dezembro/2015) por Leipold e colaboradores na revista *Nature Communications* relatando que a dor episódica familiar agravada pelo frio em humanos é causada devido uma hiperatividade induzida por uma outra mutação no canal Nav 1.9.

Os estudos em humanos são comparáveis a experimentos realizados em modelos animais, em que observa-se que o Nav 1.9 apresenta um papel na sinalização da dor. De fato, diversos trabalhos têm demonstrado a participação do canal Nav 1.9 na modulação da dor inflamatória, dor visceral, dor do câncer ósseo e neuropática, contudo mais estudos ainda são necessários na tentativa de elucidar os mecanismos envolvidos nos diferentes tipos de dor. Ainda, a estimulação de cultura de neurônios do GRD de ratos com prostaglandina E2 (PGE2), aumenta a amplitude da corrente Nav 1.9 através de uma via de sinalização que envolve proteína G. Também foi observado que a estimulação com outros mediadores inflamatórios aumenta a densidade da corrente (o que reflete o número de canais ativos) do Nav 1.9, aumenta a excitabilidade destes neurônios através da diminuição do limiar para geração de um potencial de ação e aumenta o número de potenciais de ação em resposta ao estímulo despolarizante aplicado nas células.

Esse conjunto de evidências nos leva a crer que talvez o desenvolvimento de uma nova molécula (como um novo analgésico, incluindo a terapia gênica e os imunobiológicos) que tenham como alvo a inibição do canal TTX-R Nav 1.9, seja um potente fármaco para o tratamento de síndromes relacionadas a mutações no gene que codifica o

¹ Mutação *missense* resulta da substituição de um par de bases por outro, levando à formação de um códon que codifica um aminoácido diferente do original, podendo, assim, obter-se uma proteína com função alterada.

canal, bem como outros tipos de dores crônicas, com efeitos colaterais mínimos. Quem sabe daqui a alguns anos estaremos escrevendo um editorial sobre a eficácia do novo medicamento para dor, um bloqueador de Nav 1.9? Vamos ver o que o futuro nos reserva...

Referências

- Bennett DL. Voltage-gated sodium channel mutations and painful neuropathy: Na(v)1.9 joins the family. 2014. *Brain*.137(Pt 6):1574-6.
- Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Nav1.9: a sodium channel linked to human pain. 2015. *Nat Rev Neurosci*. 16(9):511-9.
- Hockley JR, Boundouki G, Cibert-Goton V, McGuire C, Yip PK, Chan C, Tranter M, Wood JN, Nassar MA, Blackshaw LA, Aziz Q, Michael GJ, Baker MD, Winchester WJ, Knowles CH, Bulmer DC. Multiple roles for Nav1.9 in the activation of visceral afferents by noxious inflammatory, mechanical, and human disease-derived stimuli. 2014. *Pain*155(10):1962-75.
- Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, Tyrrell L, Lauria G, Faber CG, Dib-Hajj SD, Merkies IS, Waxman SG; PROPANE Study Group. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. 2014. *Brain*. 137(Pt 6):1627-42.
- Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, Ebbinghaus M, Goral RO, Stöberg T, Hennings JC, Bergmann M, Altmüller J, Thiele H, Wetzel A, Nürnberg P, Timmerman V, De Jonghe P, Blum R, Schaible HG, Weis J, Heinemann SH, Hübner CA, Kurth I. A de novo gain of function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. 2013. *Nat. Genet*. 45, 1399–1404.
- Leipold E, Hanson-Kahn A, Frick M, Gong P, Bernstein JA, Voigt M, Katona I, Oliver Goral R, Altmüller J, Nürnberg P, Weis J, Hübner CA, Heinemann SH, Kurth I. Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive Nav1.9 channel mutant. 2015. *Nat Commun*. 8; 6:10049.
- Leo S, D'Hooge R, Meert T. Exploring the role of nociceptor-specific sodium channels in pain transmission using Nav1.8 and Nav1.9 knockout mice. 2010. *Behav Brain Res*. 17;208(1):149-57.
- Luiz AP, Kopach O, Santana-Varela S, Wood JN. The role of Nav1.9 channel in the development of neuropathic orofacial pain associated with trigeminal neuralgia. 2015. *Mol Pain*. 25;11(1):72.
- Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MÁ, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Cendán CM. Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. 2012. *Mar Drugs*.10(2):281-305.
- Vanoye CG1, Kunic JD, Ehring GR, George AL Jr. Mechanism of sodium channel Nav1.9 potentiation by G-protein signaling. 2013. *J Gen Physiol*. 141(2):193-202.
- Zhang XY, Wen J, Yang W, Wang C, Gao L, Zheng LH, Wang T, Ran K, Li Y, Li X, Xu M, Luo J, Feng S, Ma X, Ma H, Chai Z, Zhou Z, Yao J, Zhang X, Liu JY. Gain of function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. 2013. *Am J Hum Genet*. 7;93(5):957-66.

* Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King's College London, Reino Unido