

---

## Participação dos canais de sódio voltagem dependente (Nav 1.1) na modulação da dor

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes \*

Canais de sódio (Nav) são receptores que regulam a troca iônica e, como característica importante aumentam a excitabilidade celular que é essencial para a geração e propagação de potenciais de ação em células musculares e neurônios. Estruturalmente canais iônicos são proteínas de membrana formadoras de poros, suas principais funções incluem o equilíbrio da homeostase celular, regulação do fluxo iônico e do volume celular. Dessa maneira tem sido descrito que os canais Nav1.1 dependentes de voltagem estão presentes nas fibras nervosas aferentes primárias e, são responsáveis pela modulação da resposta dolorosa. Os canais Nav1.1 são expressos principalmente por neurônios sensoriais de médio diâmetro (constituindo 35% de todos os neurônios dentro do Gânglio da Raiz Dorsal), a maioria dos quais (> 75%) pertencem as fibras mielinizada (positivas para NF200). Por outro lado, 10% de células positivas para Nav1.1 são neurônios não mielinizados de pequeno diâmetro, incluindo membro da subfamília do canal catiônico potencial transiente potencial V 1 (TRPV1), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), tirosina hidroxilase, e a lectina IB4. No entanto, há uma co-expressão com o receptor 5-HT<sub>3</sub>, um marcador de neurônios A $\delta$  mielinizados (43% das células positivas para Nav1.1 expressam 5-HT<sub>3</sub>). Por fim, 22% das células positivas Nav1.1 também expressam o receptor TRPM8, que encontra-se nas fibras C e A $\delta$ . Assim, conclui-se que Nav1.1 é expresso principalmente por neurônios mielinizados, incluindo Fibras A $\delta$ .

Alguns estudos demonstram que Nav1.1 está envolvido na indução da dor e, contribui para o aparecimento das desordens e irritação abdominal crônica. Recentemente foi identificado e caracterizado uma toxina da aranha tarântula (Hm1a) capaz de ativar seletivamente o canal do subtipo Nav1.1, codificado pelo gene SCN1A, cujo papel na nocicepção e na dor ainda não estão completamente elucidados. Neste estudo, utilizando uma sonda marcada foi identificado a expressão de Nav1.1 nas fibras nociceptivas. Assim a ativação desse canal induziu dor robusta avaliado pela redução no limiar nociceptivo no comportamento de animais experimentais. Sabe-se que no intestino, existem fibras mecanossensíveis que expressam Nav1.1 e possivelmente demonstram uma maior sensibilidade às toxinas em modelos animais após indução da síndrome do intestino irritável.

Portanto, esses achados estabelecem um papel importante dos canais Nav1.1 na excitabilidade das fibras nervosas sensoriais que medeiam a dor mecânica.

Referências:

- Osteen JD, Herzig V, Gilchrist J, Emrick JJ, Zhang C, Wang X, Castro J, Garcia-Caraballo S, Grundy L, Rychkov GY, Weyer AD, Dekan Z, Undheim EA, Alewood P, Stucky CL, Brierley SM, Basbaum AI, Bosmans F, King GF, Julius D. Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. *Nature*. 2016;534(7608):494-9.
- Han S, Yu FH, Schwartz MD, Linton JD, Bosma MM, Hurley JB, Catterall WA, de la Iglesia HO. Na(V)1.1 channels are critical for intercellular communication in the suprachiasmatic nucleus and for normal circadian rhythms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(6):E368-77.
- Osteen JD, Sampson K, Iyer V, Julius D, Bosmans F. Pharmacology of the Nav1.1 domain IV voltage sensor reveals coupling between inactivation gating processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(26):6836-6841.
- Waxman SG, Black GA. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2013 80(2):280-91.
- Wei F, Yan LM, Su T, He N, Lin ZJ, Wang J, Shi YW, Yi YH, Liao WP. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. *Neurosci Bull*. 2017; 33(4):455-477.

---

\* Odontólogo, pós-doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.