

Nav 1.3 - avançaremos nas opções terapêuticas?

Andreza Urba de Quadros *

Caro leitor do DOL, os últimos editoriais têm tratado de um assunto extremamente relevante no contexto da fisiopatologia da dor, e que andava um pouco esquecido: os canais Nav, ou canais de sódio ativados por voltagem. São nove tipos de canais, dois dos quais já foram abordados em nossos últimos editoriais. Este mês, falaremos sobre o Nav 1.3.

O Nav 1.3 é um dos canais de sódio voltagem dependentes sensíveis ao bloqueio pela tetrodotoxina (TTX), com uma característica interessante de ter rápida ativação e inativação. São canais comumente expressos no período embrionário, mas que voltam a ser expressos durante e/ou após a lesão de nervos periféricos – marcados nesse caso, pela expressão diferencial da subunidade β_3 , ausente no período embrionário.

Em situações patológicas, o Nav 1.3 contribui para a hiperexcitabilidade neuronal e o disparo ectópico em neurônios lesionados, estando, portanto, relacionado aos principais sintomas da dor neuropática: dor espontânea, alodinia e hiperalgesia. Embora a participação desse canal esteja clara na fisiopatologia da dor crônica, sendo indicado inclusive como alvo terapêutico, poucas opções farmacológicas foram de fato desenvolvidas ou testadas.

Diversos autores demonstram que não apenas a expressão do canal Nav 1.3 está aumentada, mas também, sua atividade é modulada durante a dor crônica. Essas alterações acontecem em modelos experimentais de lesão mecânica do nervo periférico, lesão mecânica de nervos espinais, neuralgia do trigêmeo e na neuropatia diabética, por exemplo.

Mas, quais mecanismos podem estar relacionados a essa ativação? Seria ela direta ou indireta?

Registros eletrofisiológicos feitos em gânglio da raiz dorsal (GRD) de animais submetidos a modelo experimental de ligadura do nervo espinhal (SNL), mostraram um aumento da amplitude e da corrente Nav 1.3, e a relacionaram – com o uso de antagonistas farmacológicos – à ativação de PKC. De fato, quando testado em cultura de células (CHO), que expressam Nav 1.3, a inibição de PKC resultou na redução da amplitude da corrente de sódio desse canal.

Mas quem poderia estar ativando essa via?

Autores sugerem que microRNAs são capazes de modular a expressão e a atividade de canais Nav 1.3. A redução nos níveis de miR-96 no GRD de animais neuropáticos está diretamente correlacionado ao aumento na expressão de Nav 1.3. Especificamente, a administração intratecal de miR-96 suprimiu a expressão de Nav1.3 induzida por CCI. Além disso, o miR3-30 está relacionado à modulação de Nav 1.3 durante a dor crônica. Usando o software Target Scan, foi demonstrado que Nav 1.3 é o principal alvo do miR-30b, ativação mediada pela presença de TNF. Nesse contexto, a transfecção de neurônios do GRD com agomir

de miR-30b regulou negativamente a expressão de Nav1.3, enquanto que a superexpressão de miR-30b atenuou significativamente a dor neuropática induzida por SNL, com redução da expressão de RNAm e proteína Nav1.3 tanto em neurônios DRG quanto na medula espinal.

Mas talvez o mais perto que estejamos de uma molécula bloqueadora da atividade de Nav 1.3 sejam as alterações realizadas em conotoxinas. De fato, essas toxinas nos trouxeram alegres surpresas nos últimos anos, dando origem ao único analgésico com novo mecanismo de ação das últimas décadas: o ziconotide. Quando testada em in vitro, a μ -conotoxina BuIIIIB (μ - BuIIIIB) de *Conus bullatus* foi capaz de bloquear Nav1.3 com potência submicromolar ($K_d = 0,2 \mu\text{M}$), tornando-o um dos inibidores peptídicos mais potentes deste subtipo descrito até à data. No entanto, características da μ -BuIIIIB resultam em numerosas isoformas de dobramento, dificultando a obtenção de quantidades suficientes da forma ativa do peptídeo para estudos detalhados de estrutura-atividade. Nesse sentido, diversas alterações estruturais já foram realizadas nessa molécula, a fim de permitir o estudo de sua interação com Nav 1.3 e sua potencialização como bloqueador farmacológico.

Embora ainda estejamos longe de uma opção terapêutica, os primeiros passos estão sendo dados.

Não perca nos próximos meses os Navs seguintes. Há ainda muito que falarmos sobre eles!

Referências:

- Siqueira SR1, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, Siqueira JT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience* 2009; 164(2):573-7.
- Minett MS, Falk S, Santana-Varela S, Bogdanov YD, Nassar MA, Heegaard AM, Wood JN. Pain without nociceptors? Nav1.7-independent pain mechanisms. *Cell Rep.* 2014; 6(2):301-12.
- Lauria G, Ziegler D, Malik R, Merkies IS, Waxman SG, Faber CG; PROPANE Study group. The role of sodium channels in painful diabetic and idiopathic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2014; 14(10):538.
- Nassar MA, Baker MD, Levato A, Ingram R, Mallucci G, McMahon SB, Wood JN. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice. *Mol Pain* 2006; 2:33.
- Mo G, Grant R, O'Donnell D, Ragsdale DS, Cao CQ, Séguéla P. Neuropathic Nav1.3-mediated sensitization to P2X activation is regulated by protein kinase C. *Mol Pain* 2011; 7:14.
- Hains BC, Klein JP, Saab CY, Craner MJ, Black JA, Waxman SG. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2003; 23(26):8881-92.

- Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004; 44:371-97.
- Chen HP, Zhou W, Kang LM, Yan H, Zhang L, Xu BH, Cai WH. Intrathecal miR-96 inhibits Nav1.3 expression and alleviates neuropathic pain in rat following chronic construction injury. *Neurochem Res.* 2014; 39(1):76-83.
- Green BR, Zhang MM, Chhabra S, Robinson SD, Wilson MJ, Redding A, Olivera BM, Yoshikami D, Bulaj G, Norton RS. Interactions of disulfide-deficient selenocysteine analogs of μ -conotoxin BuIIIB with the α -subunit of the voltage-gated sodium channel subtype 1.3. *FEBS J.* 2014; 281(13):2885-98.
- Su S, Shao J, Zhao Q, Ren X, Cai W, Li L, Bai Q, Chen X, Xu B, Wang J, Cao J, Zang W. MiR-30b Attenuates Neuropathic Pain by Regulating Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.3 in Rats. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10:126.
- He XH, Zang Y, Chen X, Pang RP, Xu JT, Zhou X, Wei XH, Li YY, Xin WJ, Qin ZH, Liu XG. TNF- α contributes to up-regulation of Nav1.3 and Nav1.8 in DRG neurons following motor fiber injury. *Pain* 2010; 151(2):266-79.
- Lindia JA, Köhler MG, Martin WJ, Abbadie C. Relationship between sodium channel NaV1.3 expression and neuropathic pain behavior in rats. *Pain,* 2005; 117(1-2):145-53.

* Farmacêutica, pós-doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP