

Nav 1.4 e dor

Mateus Fortes Rossato *

O canal de sódio sensível a voltagem do subtipo 1.4 é um heterodímero expresso basicamente em fibras musculares e controla o potencial de membrana desta célula durante o processo de contração em resposta a estimulação neuronal. Sua subunidade alfa (SCN4A) é a responsável por formar o poro permeável a sódio e conferir sensibilidade a voltagem, enquanto a subunidade beta (SCN1B) confere estabilidade estrutural e conformação ao heterodímero. Da mesma forma como os demais canais catiônicos sensíveis a voltagem, o Nav1.4 possui 3 conformações possíveis: aberto, fechado e inativo, dependendo do potencial de membranas da célula e do momento de resposta a essa variação.

Nav1.4 não é expresso relevantemente em outros tecidos e sistemas, fibras nervosas ou sistemas sensoriais, com Nav1.5, 1.6 ou 1.9. Dessa forma, Nav1.4 não controla diretamente a transmissão de estímulos nervosos nociceptivos de forma alguma. Contudo, diversas mutações na subunidade alfa já foram descritas, sendo consideradas as mais graves e recorrentes canalopatias do tecido muscular esquelético. Essas canalopatias variam em sua intensidade e comprometimento, podendo causar desde leves espasmos episódicos, a fraqueza muscular ou paralisia. Contudo, independente da severidade da doença, mais de 80% dos casos se dão com dores musculares intensas e refratárias a diferentes tratamentos clássicos.

Dentre as diversas mutações já descritas para as subunidades do Nav1.4, destaca-se a mutação p.A1156T. Ao contrário das demais mutações, esta apresenta disfunções motoras e paralisia hipo/piercaliêmica menos intensa ou ausente. Contudo, as dores musculares são mais intensas e com maior incidência, acometendo até 80% de todos os pacientes, sendo descrita como o principal e mais debilitante sintoma. Essa dor acomete na maioria dos casos os membros inferiores, sensível à variação de temperatura e atividade física, podendo ser descrita como: sensação muscular desagradável, acompanhada de fraqueza e enrijecimento, e dificuldade de realizar movimento. Da mesma forma como muitas doenças caracterizadas por dores crônicas, as canalopatias do Nav1.4 também são acompanhadas de uma ampla gama de comorbidades desencadeadas pelas limitações impostas pelos sintomas primários, mas não correlatos ao Nav1.4 em si, como: ansiedade, depressão, insônia, isolamento social, alterações de humor.

Estes sintomas são tratados com uso de anti-inflamatórios não esteroidais (paracetamol) acompanhado de anticonvulsivantes (pregabalina) ou opioides (codeína ou morfina). Da mesma forma como a severidade dos sintomas variam de caso para caso, a efetividade do tratamento farmacológico também varia bastante, desde satisfatório a refratário. No momento, não existem bloqueadores; moduladores do Nav1.4 aprovados para uso clínico que possam ser utilizados para o tratamento da doença. Contudo, bloqueadores não seletivos podem apresentar efeitos benéficos nestes casos, com o mexiletina, um bloqueador não seletivos de canais de sódio utilizado comumente como antiarrítmico, sendo efetivo para o controle das disfunções motoras; musculares. Além disso, já existem ensaios

pré-clínicos demonstrando a eficácia de diversas toxinas bloqueadoras seletivas de Nav1.4 com potencial terapêutico. Dentre estas, destacam-se as toxinas do subtipo μ (μ -conotoxina), isoladas de diferentes caracóis marinhos, como a PIIIA e GIIIA. Além de apresentar um potencial terapêutico interessante, são intensamente usadas para estudar a funcionalidade do Nav1.4 em diferentes conformações, tanto em sua forma nativa quanto mutante. Isso amplia sua importância para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de canalopatias.

Referências:

- Nicole S, Fontaine B. Skeletal muscle sodium channelopathies. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(5):508-14.
- Chen R, Robinson A, Chung SH. Mechanism of μ -conotoxin PIIIA binding to the voltage-gated Na⁺ channel NaV1.4. *PLoS One*. 2014; 9(3):e93267.
- Mahdavi S1, Kuyucak S1. Molecular dynamics study of binding of μ -conotoxin GIIIA to the voltage-gated sodium channel Na(v)1.4. *PLoS One*. 2014, 18;9(8):e105300.
- Somayeh Mahdavi and Serdar Kuyucak. Systematic Study of Binding of μ -Conotoxins to the Sodium Channel NaV1.4 Toxins (Basel). 2014; 6(12): 3454–3470.
- Green BR, Bulaj G, Norton RS. Structure and function of μ -conotoxins, peptide-based sodium channel blockers with analgesic activity. *Future Med Chem*. 2014; 6(15):1677-98.

* Farmacêutico e Pesquisador na Mayo Clinic – Rochester MN, USA