
Nav 1.7 e dor

Miriam das Dores Mendes Fonseca *

O papel essencial dos canais Nav na eletrogênese neural fez emergir um novo alvo importante para novas abordagens terapêuticas com o objetivo de atenuar o disparo neural que resulta na resposta dolorosa. Os Nav são canais heteromultímeros compostos por uma subunidade maior denominada alfa (α) e subunidades auxiliar menor denominada beta (β). A subunidade α é necessária para formar a estrutura funcional essencial do Nav e as subunidades β modulam as propriedades biofísicas do canal, além de regular o transporte e a fixação dos canais junto à membrana axonal. A subunidade α é composta por quatro domínios homólogos (I a IV). Cada domínio contém seis potenciais segmentos em α -hélice (S1 a S6), participando ativamente do processo de ativação e fechamento do Nav. Foram descritos até o momento nove genes em mamíferos (SCN1A a SCN5A; SCN8A a SCN11A) que estão relacionados em nível molecular a subunidades α distintas, ocasionando a formação de nove isoformas diferentes de canais de sódio (Nav1.1 a Nav1.9), todas compartilhando uma estrutura central similar, mas apresentando diferentes sequências de aminoácidos e, conseqüentemente, cinética e propriedades dependentes de voltagem diferentes. Os canais Nav permanecem inativos e fechados em repouso, mas desenvolvem mudanças conformacionais e estruturais em resposta a despolarização inicial da membrana, causando um fenômeno cíclico de ativação ou abertura e fechamento dos canais durante o processo de transmissão sensorial fisiológica. Estruturalmente as isoformas Nav1.1 a 1.3 e Nav1.7 são similares entre si. Esses canais são amplamente distribuídos e expressos em neurônios e são sensíveis ao bloqueio por tetrodotoxina (TTX). Em especial Nav1.7 é expresso em neurônios sensoriais, simpático e mioentéricos.

Em 2004 um grupo de cientistas identificaram que humanos que sofriam de eritromelalgia hereditária apresentavam mutações no gene SCN9A, que codifica uma das subunidades do Nav1.7. A eritromelalgia é uma síndrome clínica rara, caracterizada por calor, rubor e dor intermitente nas extremidades inferiores. Posteriormente, outro tipo de dor hereditária, a desordem dolorosa paroxística extrema, foi associada a outro tipo de mutação nesse mesmo gene. Para ambos tipos de dor, estudos confirmaram que mutações gênicas, nesse caso com ganho de função, resultaram em alterações na ativação e na cinética de inativação de Nav1.7, conseqüentemente esse canal apresenta aumento em sua excitabilidade.

Surpreendentemente, em 2006, pesquisadores detectaram que a perda de uma codificação recessiva que sinaliza o funcionamento de canal Nav1.7 resulta em insensibilidade congênita a dor em decorrência da perda de função do canal.

Posteriormente, estudos com neuromas humanos, após lesão neuronal como amputação, também demonstraram aumento significativo na

expressão de isoformas de Nav1.7 e Nav1.8 e de mediadores bioquímicos axonais (p38 e proteínas cinases ativadas por mitógeno ERK1/2), relacionados ao aumento na atividade dos Nav, o que poderia contribuir para disparos ectópicos dos neuromas.

A importante participação de Nav1.7 na transmissão sensorial também pode ser confirmada em dados observados em processos nociceptivos em animais. Em modelo de dor inflamatória foi detectado aumento na atividade de Nav1.7 em neurônios presentes nos gânglios da raiz dorsal, como também a expressão de mediadores inflamatórios, como por exemplo o fator de crescimento de nervo (NGF), que induz uma regulação positiva na expressão e fosforilação de Nav. Além disso, em outro estudo foi mostrado que após a injeção de estímulo inflamatório na pata de animais com depleção seletiva de Nav1.7 em aferentes primários, esses animais apresentaram menor hiperalgesia térmica. Entretanto, em modelo de dor neuropática, Nav1.7 não parece ter um papel tão importante, pois em animais com depleção seletiva de Nav1.7 submetidos a diferentes modelos de dor neuropática como induzida lesão de nervos, câncer e pelo quimioterápico oxaliplatina, não foram detectadas alterações na hiperalgesia térmica e mecânica. Dessa forma, Nav1.7 pode não ser importante para a sinalização da dor neuropática em modelos animais, ou os modelos animais disponíveis não são adequados para estudar o papel deste canal.

Dado a descoberta da associação entre insensibilidade a dor e Nav1.7 e a participação desse canal em processos nociceptivos em animais, muitos pesquisadores investiram no desenvolvimento de medicamentos que visam bloquear esse canal, para o desenvolvimento de novas drogas analgésicas que deveriam, em princípio, apresentarem menos efeitos colaterais, devido a especificidade de sua ação, mas até o momento isso ainda não foi possível.

Antagonistas potentes e específicos foram desenvolvidos e testado em humanos, assim como anticorpos monoclonais neutralizantes para Nav1.7, usados como eficazes analgésicos, não tiveram tanto sucesso. Esse fato pode ser justificado, porque dados tem mostrado que quanto mais seletivo é o inibidor para Nav1.7 (por exemplo, protoxina II), menos potente é a analgesia, enquanto antagonistas menos seletivos (por exemplo, CNV-1014802 e lidocaína), que podem exercer efeitos em um espectro mais amplo de canais de sódio são muito eficazes. Apesar da menor eficácia dos antagonistas seletivos, alguns trabalhos têm mostrado que há uma importante relação entre Nav1.7 e a sinalização opioide na analgesia. Pois em alguns modelos de dor a analgesia induzida pelo bloqueio na codificação de SCN9A - Nav1.7 é reversível por naloxona. Isso pode ser explicado já que a perda da expressão de Nav1.7 está ligada a uma regulação positiva da transcrição de Penk, o precursor da metencefalina, que é encontrada em níveis elevados nos terminais centrais de neurônios sensoriais nulos para Nav1.7. Além disso, estudo genômico em pacientes com insensibilidade a dor, com alteração gênica para sinalizar Nav1.7, sugerem que o sistema endógeno opioide contribui para o estado de analgesia nesses pacientes. Dessa forma, uma combinação de um

antagonista específico de Nav1.7 e baixas doses de opioides ou bloqueadores da encefalinase poderia ser uma boa alternativa para o tratamento para da dor.

Referências:

- Schmidt PT & Schmidt SRG. O comportamento dos canais iônicos controlados por diferença de potencial elétrico e dos receptores do tipo Toll na fisiopatologia da dor neuropática. 2016; Rev. Dor vol.17 supl.1 São Paulo 2016.
- Emery EC, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. Expert Opin Ther Targets. 2016 Aug;20(8):975-83.
- Theile JW, Jarecki BW, Piekarczyk AD, et al. Nav1.7 mutations associated with paroxysmal extreme pain disorder, but not erythromelalgia, enhance Navbeta4 peptide-mediated resurgent sodium currents. J Physiol. 2011;589(Pt 3):597-608. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG.
- Sodium channels in normal and pathological pain. Annu Rev Neurosci. 2010;33:325-47. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science. 2008;321(5889):702-705.
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature. 2006;444 (7121):894-8.
- Nassar MA, Stirling LC, Forlani G, et al. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101 (34):12706-12711.

* Farmacêutica Generalista, Doutora em Farmacologia pelo Depto. de Farmacologia da FMRP-USP