
Nav 1.9 - Um importante mecanismo da regulação da excitabilidade neuronal

Mariane Aparecida da Silva Marques* e Mani Indiana Funez **

Os Canais de Sódio Voltagem - Dependentes (Nav) desempenham um importante papel na regulação da excitabilidade dos neurônios primários aferentes nociceptivos, pois são essenciais para a condução da sinalização e propagação do potencial de ação responsável por transmitir a informação dolorosa para o Sistema Nervoso Central (SNC), por tal funcionalidade estes canais possuem um papel fundamental tanto em situações fisiológicas quanto em situações de patologias. Como mencionado anteriormente em nossa série de Editoriais, os Nav's são classificados de acordo com a sua subunidade alfa, sendo eles de Nav 1.1 - 1.9 e Nav x.

O Nav 1.9 é um dos canais de sódio dependente de voltagem, também categorizado como Tetrodotoxina Resistente, que é preferencialmente expresso em neurônios dos gânglios da raiz dorsal (DRG's) de pequeno diâmetro, neurônios do gânglio trigêmeo e neurônios mioentéricos intrínsecos. Este canal é capaz de produzir uma corrente de sódio persistente, responsável pelo aumento das respostas despolarizantes subliminares. É ativado em situações em o potencial de membrana está relativamente hiperpolarizado (-80 mV), o que incrementa e prolonga a resposta ao sinal de despolarização, aumentando assim a excitabilidade neuronal.

A despolarização dos terminais sensoriais relacionada ao aumento das correntes de sódio persistentes via Nav 1.9 é associada a diminuição do limiar de ativação por calor em nociceptores. Situação que compõe a sintomatologia de diversas condições dolorosas.

O aumento de função de Nav 1.9, encontrado em variações no seu gene, leva a baixo limiar para geração de potenciais de ação em fibras nociceptivas do tipo C silenciosas/adormecidas – nociceptores que possuem um alto limiar para geração de potencial de ação.

Vários distúrbios da dor em humanos são associados a variantes genéticas e ganho de função do Nav 1.9 (aumento da sua atividade fisiológica), incluindo a dor de início precoce nas extremidades distais, eritromelalgia, a dor agravada pelo frio e a dor neuropática assim como a insensibilidade à dor. Nesta última, o mecanismo associado envolve despolarização maciça de neurônios dos DRG's, dependente de Nav 1.9, que inativa os canais de sódio presentes nestas células, reduzindo assim sua capacidade de excitabilidade.

Variantes do gene que codifica os canais de sódio no Sistema Nervoso Periférico (SNP), incluindo-se Nav 1.9, são associados à Neuropatia de Fibras Finas (NFF), que é um distúrbio de fibras A- Δ (delta) finamente mielinizadas e fibras C não mielinizadas do sistema sensorial bem como fibras do Sistema Nervoso Autônomo. A apresentação clínica envolve dor muitas vezes associada a distúrbios de sensibilidade (formigamento, ausência de sensibilidade) e sintomas

autonômicos. O principal mecanismo associado a esse tipo de canalopatia é o ganho de função dos Nav's.

Nav 1.9 é responsável por aumentar o influxo celular de Sódio (Na), atuando na despolarização da célula, envolvido na resposta neuronal a estímulos nocivos ou não, regulando sua excitabilidade com a amplificação do influxo de cátions. Quando o Nav 1.9 ganha função, e outros distúrbios impedem a saída de cátions na célula, ocorre um acúmulo de cátions no meio intracelular, que é conhecido por causar danos a pequenas fibras nervosas, podendo atuar causando uma condução supranormal nos ciclos de recuperação do potencial de membrana das células nervosas.

Tanto a inativação do canal Nav 1.9 quanto o acúmulo de sódio intracelular foram descritos como envolvidos em situações dolorosas crônicas.

Foi constatado que o Nav 1.9 quando com ganho de função e aumento de sua atividade, faz com que ocorra o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais agudos e graves associados a dor visceral em humanos.

As respostas excitatórias aferentes do Nav 1.9 em inervação visceral estão relacionadas a uma ação de múltiplos mediadores inflamatórios - bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandina E2 - embora a estimulação isolada de alguns destes mediadores não é capaz de alterar a atividade do canal, portanto, somente o conjunto formador de processo inflamatório atua sobre a atividade Nav 1.9.

Na presença da inflamação, o Nav 1.9 tem potencial de ser "a chave" chave pela qual os mediadores inflamatórios podem evocar o potencial de ação espontâneo e ser um importante regulador da sensibilidade aferente aos estímulos despolarizantes externos. Assim, a atividade de Nav 1.9 pode estar relacionada a hipersensibilidade visceral, especialmente nas vias que inervam cólon.

Por ser expresso em neurônios sensoriais, o Nav 1.9 foi identificado como um importante regulador da sensibilidade aferente das vias viscerais da dor a estímulos mecânicos e inflamatórios.

Até o momento não é de nosso conhecimento a existência de moléculas com atividade inibitória seletiva para Nav 1.9. A partir desses estudos e descobertas relacionadas a atividade do Nav 1.9, sugere-se que, por atuar significativamente no desenvolvimento de diversos tipos de dor, este canal possui potencial como um alvo terapêutico tanto em dores com componentes inflamatórios mais pronunciados quanto em dores neuropáticas.

Referências:

- DASH, Bhagirathi et al. Nonmuscle myosin II isoforms interact with sodium channel alpha subunits. *Molecular pain*, v. 14, p. 1744806918788638, 2018.
- ERICKSON, Andelain et al. Voltage-gated sodium channels:(Nav) igating the field to determine their contribution to visceral nociception. *The Journal of physiology*, v. 596, n. 5, p. 785-807, 2018.

- HOCKLEY, James RF; WINCHESTER, Wendy J.; BULMER, David C. The voltage-gated sodium channel Nav1. 9 in visceral pain. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 28, n. 3, p. 316-326, 2016.
- KLEGGVEIT, Inge P. et al. Pathological nociceptors in two patients with erythromelalgia-like symptoms and rare genetic Nav 1.9 variants. *Brain and behavior*, v. 6, n. 10, p. e00528, 2016.
- SOPACUA, Maurice et al. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *Journal of the Peripheral Nervous System*, v. 24, n. 1, p. 19-33, 2019.
- WU, Y et al. Selective Voltage-Gated Sodium Channel Peptide Toxins from Animal Venom: Pharmacological Probes and Analgesic Drug Development. *ACS Chem. Neurosci.*, v. 9, p. 187–197, 2018

* Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)

** Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília