
Canais Nav - uma breve revisão

Andreza Urba de Quadros *

Prezado leitor, o DOL abordou nos últimos meses uma classe muito importante de receptores/canais: os Nav – canais iônicos ativados por voltagem. A cada mês, nosso editorial tratou de um dos nove subtipos de canal. Agora, trazemos a você uma rápida revisão sobre todos eles! Lembramos que se você quiser ter acesso a cada assunto com mais profundidade, pode ler nossos editoriais anteriores.

Os Nav são canais heteromultímeros compostos por uma subunidade alfa (α) e subunidades auxiliares 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 segmentos em α -hélice (S1 a S6), que participam ativamente do processo de ativação e fechamento do canal. Os segmentos transmembrana S1-S4 atuam como um sensor de voltagem, enquanto que S5 e S6 formam o poro.

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).

Os canais Nav podem existir em três estados de conformação diferentes, dependendo do potencial da membrana: abertos, fechados ou inativos. Quando a membrana está hiperpolarizada, os canais estão fechados e não permitem o trânsito de íons. Na despolarização, os sensores de voltagem movem-se para fora em um movimento rotativo, deixando o poro aberto por um curto período (± 1 ms). O canal então entra em um estado inativado via inativação rápida. Uma “porta” de inativação citoplasmática está localizada entre os domínios III e IV. Durante a rápida inativação, os resíduos flanqueadores atuam como dobradiças moleculares, permitindo que essa porta bloqueie a porção intracelular do poro, em um mecanismo semelhante a uma tampa articulada. A inativação rápida ocorre dentro de uma escala de tempo de milissegundos; no entanto, uma segunda forma distinta de inativação, conhecida como inativação lenta, atuando por dezenas de segundos, pode ocorrer em resposta a despolarizações prolongadas, como na inflamação ou lesão do nervo, por exemplo. Os mecanismos envolvidos na inativação lenta ainda não são bem compreendidos. Por fim, com a hiperpolarização, retorna ao estado fechado e está, portanto, disponível para ativação novamente. Diferentes subunidades β determinam características diferentes a cada canal. Por exemplo, Nav1.8 tem inativação lenta, mas uma rápida recuperação após inativo, o que resulta em correntes mais prolongadas que qualquer outro canal Nav. Mais interessante, Nav1.8 é o canal mais resistente a

inativação por estímulos frios, o que o torna importante no reconhecimento desse tipo de estímulo.

A maioria dos canais Nav conhecidos tem papel na dor. Alguns ainda pouco estudados, como o Nav1.1 e o 1.3. Exceções são os canais 1.4, expresso no músculo esquelético e 1.5, presente no músculo cardíaco. Embora alguns poucos trabalhos o tenham relacionado à dor, nada ainda concreto. Sua importância se dá mais quando estudados efeitos colaterais de novos compostos bloqueadores de Nav, tendo em vista que estes canais compartilham até 75% de similaridade entre si.

A TTX, extraída do baiacu, é capaz de bloquear a atividade dos canais 1.1 a 1.7, mas não dos canais 1.8 e 1.9 – os mais modulados durante a dor. A geração do potencial de ação depende de ambos, canais sensíveis e resistentes à TTX. A diferença se dá mais quando queremos estudar os canais 1.8 e 1.9. Bloqueamos os canais sensíveis com TTX e isolamos a atividade apenas desses dois últimos, resistentes – o que permite uma maior acurácia no estudo do papel desses canais na dor.

Os canais Nav1.1 são expressos principalmente por neurônios sensoriais de médio diâmetro, especialmente fibras A δ . Por outro lado, 10% de células positivas para Nav1.1 são neurônios não mielinizados de pequeno diâmetro, fibras C. Alguns estudos demonstram que Nav1.1 está envolvido na dor visceral.

Já os Nav 1.2 são expressos ao longo de axônios mielinizados e em um subconjunto de axônios desmielinizados. Está envolvido com a condução de potenciais de ação mesmo com intensa despolarização, sendo esses canais mais aptos para disparos de baixa frequência. Até o momento os principais estudos de Nav 1.2 são in vitro. Opioides são capazes de bloquear correntes de sódio de Nav 1.2. Também, bloqueadores dos canais de sódio não seletivos como lidocaína, mexiletina e benzocaína, se mostraram mais potentes em bloquear canais Nav 1.2 do que outros canais, como Nav 1.8 por exemplo. Contudo, a esclerose múltipla é até o momento a principal condição de envolvimento de Nav 1.2, com o aumento da sua expressão ao longo de axônios desmielinizados em pacientes acometidos.

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.

Nav1.7 é talvez o mais interessante dos canais. Isso porque é um alvo terapêutico geneticamente validado, o que é raro! Uma mutação, com perda de função em Nav1.7 resulta em ausência total de sensação dolorosa, chamada de insensibilidade congênita à dor (ICD). Paralelamente, uma condição extremamente

dolorosa chamada eritromelalgia é o resultado da expressão e função aumentadas também de Nav1.7. Duas situações diferentes, mesmo alvo. Mais do que explicar os sintomas dos pacientes, essa descoberta também resultou em uma corrida da indústria farmacêutica por novos analgésicos que bloqueassem Nav1.7. Embora ainda tenhamos algumas moléculas em fase de teste clínico, ainda nenhuma no mercado. Além disso, Nav1.7 está envolvido na dor em inúmeros modelos experimentais, tanto de dor aguda como crônica.

Por outro lado, Nav1.8 é o canal mais extensivamente estudado. O canal Nav1.8 é codificado pelo gene SCN10A e está expresso em neurônios sensoriais, majoritariamente de pequeno diâmetro (50-85% de fibras C e 9,5-13% em fibras A) – daí sua importância no contexto do estudo da dor. Não há qualquer expressão de Nav1.8 no sistema nervoso central: nem na medula espinal, nem no cérebro. Nav1.8 é o principal canal Nav resistente à tetrodotoxina (TTX). Sabemos que Nav1.8 está diretamente relacionado à gênese da dor aguda em diferentes modelos experimentais, e também na dor inflamatória e visceral. É diretamente influenciado por mediadores inflamatórios, que levam ao aumento da amplitude das correntes de sódio e à mudança na dinâmica de ativação de inativação do canal – tornando-o ainda mais rápido e fácil de abrir e mais lento em inativar. Não apenas na dor aguda e inflamatória, mas Nav1.8 está também envolvido na gênese e manutenção da dor crônica neuropática – de forma tão relevante que, em animais deficientes para Nav1.8 pode haver total impedimento da geração de qualquer hiperalgesia em alguns modelos experimentais. Após a lesão do nervo, há uma completa reorganização do nível de expressão, localização e função de Nav1.8 ao longo do neurônio. Os canais passam a ser expressos, por exemplo, nos neuromas em torno do local lesionado, levando não apenas à hipersensibilização do neurônio, mas também à geração de disparos ectópicos espontâneos. É justamente com Nav1.8 que estamos mais longe em termos de tratamento, iniciativas lideradas pela Pfizer e Abbott. O bloqueio de Nav1.8 em ratos diabéticos com a molécula Abbott A803467, por exemplo, é capaz de atenuar a alodinia mecânica e a hiperalgesia térmica mais eficazmente que o tratamento com lidocaína. Sempre dizemos aqui que os estudos estão avançando, e isso é uma grande verdade! Certamente podemos esperar boas surpresas das moléculas bloqueadoras de Nav1.8 nos próximos anos.

E finalmente, Nav 1.9. É um dos canais também TTX resistente, preferencialmente expresso em neurônios do GRD, 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. 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, a dor agravada pelo frio e a dor neuropática. Também,

quando com ganho de função e aumento de sua atividade, Nav1.9 faz com que ocorra o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais agudos e graves associados a dor visceral em humanos.

Longe de esgotar as informações sobre Navs, esperamos que este editorial tenha direcionado seus conhecimentos a buscar sobre aspectos específicos de cada canal. Recomendamos fortemente a leitura da revisão do professor David Bennett e colaboradores, publicada em Janeiro deste ano (doi: 10.1152/physrev.00052.2017). Além disso, pra você que tem interesse no assunto, busque também pelos trabalhos dos professores Stephen Waxmann e de John Wood.

Boa sorte!

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