

O papel do canal Nav1.7 na dor em humanos

Há alguns anos, pesquisadores em visita à Índia, conheceram uma família que se exibia nas ruas. Eles realizavam performances extremamente dolorosas sem exibir qualquer reação de dor. Observando mais atentamente, descobriram que essas pessoas

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

Há alguns anos, pesquisadores em visita à Índia, conheceram uma família que se exibia nas ruas. Eles realizavam performances extremamente dolorosas sem exibir qualquer reação de dor. Observando mais atentamente, descobriram que essas pessoas já tinham inúmeras fraturas e outras lesões crônicas, mas não sentiam nada. Eram completamente insensíveis à dor! Mais tarde, mais alguns casos semelhantes surgiram, em outros lugares do mundo. Trata-se de uma mutação genética que confere a essas pessoas ausência de dor.

Essa mutação acontece nos canais de sódio Nav1.7 e resulta em ausência total de sensação nociceptiva, sendo chamada de insensibilidade congênita à dor (ICD). Paralelamente, uma condição extremamente dolorosa chamada eritromelalgia foi identificada como sendo 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.

Mas será que apenas a validação genética de um alvo terapêutico (embora muito relevante) é suficiente para garantir um novo fármaco no mercado? Infelizmente descobrimos que não. Há muito mais nuances no processo de descobrimento e

desenvolvimento de uma nova droga. Embora ainda tenhamos algumas moléculas em fase de teste clínico, ainda nenhuma no mercado. Por outro lado, cada vez mais trabalhos vêm nos ajudando a compreender a fisiopatologia dos canais Nav1.7.

Um trabalho muito relevante foi recentemente publicado na revista Cell/Neuron pelo grupo do professor Bennett, um dos principais pesquisadores atuais em canais de sódio. Em camundongos, Nav1.7 está expresso nos terminais periféricos (nociceptores), axônios, corpo celular e nos terminais centrais na medula espinal. Nesses animais, a deleção total de Nav1.7 resulta em insensibilidade à dor, embora as fibras terminais estejam normais. Nesse contexto, Nav1.7 é responsável por amplificar sinais sub-limiares até a geração do potencial de ação. Além disso, é fundamental na propagação do sinal elétrico ao longo do axônio, bem como na liberação de neurotransmissor no terminal central. Neste trabalho, realizado com 3 pacientes com ICD, os autores mostram que em humanos, a distribuição de Nav1.7 é idêntica aos camundongos: nociceptores, axônio, nódulos de Ranvier, corpo celular e terminal central. No entanto, diferente dos camundongos, há ausência total de fibras do tipo C Nav1.7+ nos pacientes com ICD, demonstrado tanto por biópsias da pele como por microneurografia. Essa ausência resulta em menor estimulação cortical a capsaicina, observada por ressonância magnética funcional. Ou seja, compromete o reconhecimento de estímulos dolorosos. Mais interessante, os autores desenvolveram nociceptores em cultura, derivados de células tronco pluripotentes, retiradas de pacientes com ICD. A partir dessa estratégia, mostraram que os nociceptores desses pacientes são incapazes de responder a estímulos despolarizantes, reforçando agora em humanos, o papel de Nav1.7 na regulação da excitabilidade neuronal. Também trouxeram luz à indústria farmacêutica, uma vez que mostraram ausência de seletividade em alguns compostos bloqueadores de Nav1.7 já em fase clínica de testes.

Esse trabalho, muito elegante e completo, de um grupo referência, trouxe pela

primeira vez a caracterização do papel de Nav1.7 em humanos. Além de descrever a participação fisiopatológica de Nav1.7 na estimulação neuronal sensorial, valida também um método importante para avaliação de novos fármacos que têm como alvo os nociceptores. A leitura vale a pena!

Referência: McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac 1, Baskozos G, Clark AJ, Millar V, Peck LJ, Ebner D, Tracey I, Serra), Bennett DL. Defining the Functional Role of NaV1.7 in Human Nociception. Neuron. 2019, 101(5):905-919.e8.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/o-papel-do-canal-nav1-7-na-dor-em-humanos · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line.
Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE