

Percepção da dor é alterada por polimorfismo de nucleotídeo SCN9A

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

Os canais de sódio dependentes de voltagem (Nav) são importantes para a eletrogênese e condução de impulsos nervosos. A existência de isoformas exclusivas, que podem ser reguladas dinamicamente pela inflamação e danos no sistema nervoso sensorial periférico associado à dor, torna estas isoformas importantes alvos para drogas. Estes canais são proteínas transmembrana complexas, que permitem o influxo rápido de sódio, que é a base para a gênese dos potenciais despolarizantes em células excitáveis, e diversos experimentos transgênicos em camundongos já implicaram os canais NaV1.7, NaV1.8 e NaV1.9, tanto na dor de origem inflamatória quanto neuropática. Vários estudos têm demonstrado que o canal de sódio NaV1.7 apresenta uma função crucial no sistema nociceptivo periférico, pois polimorfismos no gene que o expressa têm sido associados a síndromes dolorosas congênitas, como a eritromelalgia, bem como a deficiência em sentir dor. O gene responsável por este canal é chamado SCN9A e é responsável por três desordens da dor humana. As mutações podem causar uma completa ausência de dor, uma dor episódica severa na desordem paroxística de dor extrema e eritemalgia primária. A investigação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene SCN9A foi associada com diferenças na percepção da dor também na população em geral, como mostra um recente trabalho publicado na revista PNAS. A genotipagem de 27 SNPs do SCN9A em 578 indivíduos com diagnóstico radiográfico de osteoartrite e uma avaliação do escore de dor levou a uma associação significativa entre o escore de

dor e SNP rs6746030. O alelo mais raro A foi associado com os escores de dor aumentada em comparação com o alelo mais comum G. Este SNP foi, então, genotipado em 195 pessoas avaliadas com dor ciática, 100 amputados com dor fantasma, 179 indivíduos após discectomia lombar e 205 indivíduos com pancreatite (1277 pessoas no total), encontrando associação entre a percepção maior da dor e o alelo A. Os dois alelos do SNP rs6746030 alteram a sequência de codificação do canal de sódio NaV1.7. Cada um foi expresso em separado em células transfectadas HEK293 e avaliados por eletrofisiologia (patch-clamping). Os dois alelos mostraram diferenças voltagem-dependentes na inativação lenta, onde o alelo A seria capaz de aumentar a atividade do canal. Por último, 186 fêmeas saudáveis caracterizadas por suas respostas a um conjunto diversificado de estímulos nocivos foram genotipadas. O alelo A do rs6746030 foi associado com um limiar de dor alterado e os efeitos mediados pela ativação de fibras aferentes do tipo C. O trabalho concluiu que indivíduos experimentam diferentes quantidades de dor a estímulo nociceptivo, dependendo do seu genótipo SCN9A rs6746030. Referência: Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, Drenth JP, Dai F, Wheeler J, Sanders F, Wood L, Wu TX, Karppinen J, Nikolajsen L, Männikkö M, Max MB, Kiselycznyk C, Poddar M, Te Morsche RH, Smith S, Gibson D, Kelempisioti A, Maixner W, Gribble FM, Woods CG. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010. [Epub ahead of print].

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/percepcao-da-dor-e-alterada-por-polimorfismo-de-nucleotideo-scn9a · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.