



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**CANALOPATÍAS DEL CANAL Na<sub>v</sub> 1.7 RELACIONADAS  
CON EL DOLOR**

Autor: Ana María Cebolla Gil

Tutor: Prof. Dr. Luis Rivera de los Arcos

Convocatoria: Febrero 2019

## RESUMEN

Las mutaciones producidas en el gen *SCN9A* (*el gen siempre en cursiva*) que codifica para la subunidad  $\alpha$ , formadora del poro de los canales  $Na_v$  1.7, pueden producir defectos en la función de los mismos. Se ha demostrado que los canales  $Na_v$  1.7 juegan un papel importante en la integración de la información nociceptiva. Las mutaciones en dicho gen pueden producir fenotipos distintos en el canal, que se asocian con la pérdida o ganancia de función del mismo. Múltiples estudios han vinculado estas mutaciones con patologías relacionadas con el dolor. La pérdida de función se ha asociado con la insensibilidad congénita al dolor, y la ganancia, con la eritromelalgia hereditaria y el trastorno de dolor extremo paroxístico. Sin embargo, diversos estudios y las contradicciones a la hora de explicar dichas patologías sugieren una causa subyacente, y todavía desconocida, en su etiología.

**Palabras claves:**  $Na_v$  1.7, *SCN9A*, CIP (insensibilidad congénita al dolor), IEM (eritromelalgia hereditaria), PEPD (trastorno dolor extremo paroxístico)

## ABSTRACT

Mutations produced in the *SCN9A* gene that codes for the  $\alpha$ -subunit, pore forming of the  $Na_v$  1.7 channels, can induce defects in their function. It has been shown that  $Na_v$  1.7 channels play an important role in the integration of nociceptive information. Mutations in this gene can produce different phenotypes in the channel, which are associated with the loss or gain of function of this channel. Multiple studies have linked these mutations with pathologies related to pain. Loss of function has been associated with congenital insensitivity to pain. Gain of function has been associated with hereditary erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder. However, some studies and contradictions when explaining these pathologies suggest an underlying cause, and still unknown, in its etiology.

**Key words:**  $Na_v$  1.7, *SCN9A*, CIP, IEM, PEPD

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### Dolor

El dolor es el complemento físico de un reflejo protector imperativo, y que además, tiene una significación biológica ya que constituye un sistema de alarma o aviso para prevenir o, al menos, reducir la lesión de los tejidos, por ello las sensaciones de dolor pueden producirse sin que se alcance una intensidad de estímulo suficiente para producir daño tisular apreciable. (1) El nociceptor, es un receptor sensorial que responde de manera específica a estímulos de elevada intensidad, cerca o dentro del rango lesivo y que es capaz de codificar la intensidad del estímulo dentro de dicho rango. La nocicepción es la respuesta, ante un estímulo nocivo, del sistema nociceptivo, el cual es el conjunto de estructuras del S.N.C. encargadas de procesar la información nociceptiva. Siendo, la información nociceptiva, el conjunto de información que, a través de un procesamiento e integración en el S.N.C., da lugar a la sensación de dolor. Por último, el dolor, es la interpretación consciente de la información nociceptiva. Los nociceptores están conectados con axones de neuronas nociceptivas tipo A-delta, débilmente mielínicas (con una velocidad de conducción de hasta 25 m/seg) y C, amielínicas (v. cond, 2m/seg). (1)

Se define el dolor neuropático como el dolor causado por una lesión o disfunción primaria, o por una perturbación en el sistema nervioso central o periférico. Es crónico y resultado de

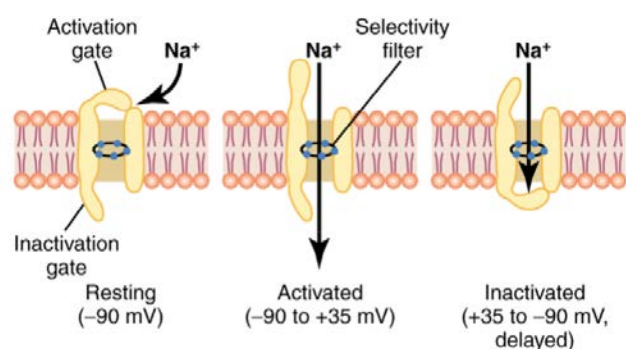
daño o enfermedad de los nervios y de la vía nociceptiva, y da lugar al procesamiento anormal de la información sensorial en el SNC. (1)

### **Potencial de acción nervioso y canales de sodio activados por voltaje ( $\text{Na}_v$ )**

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Esto es posible gracias a la entrada y salida de los iones de sodio y potasio por los canales de sodio y potasio activados por voltaje. (2)

Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana en reposo, que es cuando la membrana está polarizada y presenta un potencial negativo, hasta un potencial positivo. El cambio hacia este potencial positivo se conoce como fase de despolarización, y se debe a que la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones de sodio, lo que permite que estos difundan al interior del axón. Posteriormente tiene lugar la fase de repolarización, en la que los canales de sodio comienzan a cerrarse, y los canales de potasio se abren más tiempo de lo normal dando lugar a la repolarización e hiperpolarización, tras la cual se cierran los canales de potasio y, de esta manera, se reestablece el potencial de membrana en reposo, por la acción de las bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , quedando la membrana, de nuevo, polarizada. (2)

El canal de sodio activado por voltaje tiene tres estados distintos, tiene dos compuertas, una cerca del exterior del canal, denominada compuerta de activación, y otra cerca del interior, denominada compuerta de inactivación. Cuando el potencial de membrana se hace menos negativo que durante el estado de reposo, este cambio de voltaje produce un cambio conformacional en la compuerta de activación. Se encuentra en la posición de abierta y permite el paso de iones de sodio al interior celular (estado activado). El mismo aumento de voltaje también cierra la compuerta de inactivación unas milésimas de segundo más tarde, y los iones de sodio ya no pueden pasar al interior. En este punto el potencial de membrana comienza a recuperarse de nuevo hacia el estado de membrana en reposo. La compuerta de inactivación no se abre hasta que el potencial de membrana se normaliza. (2)

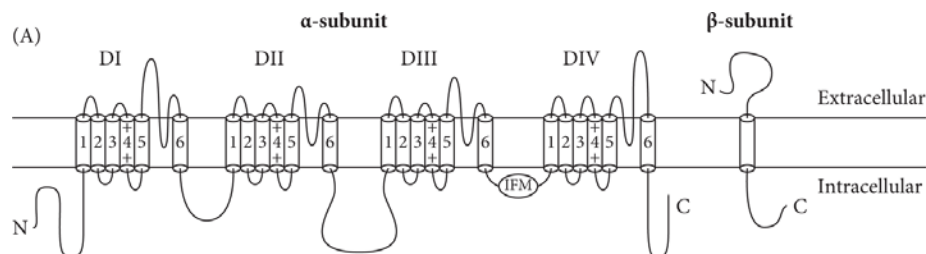


**Figura 1.** Estados del canal de sodio activado por voltaje ( $\text{Na}_v$ ) (2)

### **Estructura de los canales $\text{Na}_v$**

Los canales de sodio activados por voltaje ( $\text{Na}_v$ ) son proteínas transmembrana complejas que presentan una subunidad  $\alpha$ , formadora del poro, unida a una o dos subunidades auxiliares  $\beta$ . Aunque la subunidad  $\alpha$  es suficiente para producir un canal de sodio funcional, las subunidades  $\beta$  pueden regular los niveles de expresión de la subunidad  $\alpha$  y sus propiedades de activación. (3)

La subunidad  $\alpha$  es un largo polipéptido que contiene alrededor de 2000 aminoácidos. Está formada por cuatro dominios homólogos (DI-DIV), cada uno de los cuales presenta seis hélices  $\alpha$ , o dominios, transmembrana (S1-S6). (3)



**Figura 2.** (3) Estructura del canal  $\text{Na}_v$

Hasta la fecha, se han descrito diez isoformas de la subunidad  $\alpha$  ( $\text{Na}_v$  1.1-1.9 y  $\text{Na}_x$ ) que presentan un 75% de secuencias similares entre ellas. Aunque presentan una gran similitud, estas diferencias de secuencia pueden determinar diferencias importantes en su funcionalidad y propiedades farmacológicas. De estas isoformas, se ha observado que tres de ellas ( $\text{Na}_v$  1.7, 1.8 y 1.9) juegan un papel fundamental en las neuronas sensoriales nociceptivas. Asimismo, se cree que otras tres isoformas ( $\text{Na}_v$  1.1, 1.3 y 1.6) también están implicadas en la transmisión del dolor. (3)

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica de la información existente, en relación a las canalopatías asociadas con el dolor y su posible tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La realización de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica de artículos y publicaciones científicas en bases de datos como *PubMed*, sitios webs de organizaciones universitarias y revistas científicas especializadas.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La isoforma  $\text{Na}_v$  1.7 se encuentra altamente expresada en el soma, los axones y las terminaciones periféricas de las neuronas, presumiblemente, nociceptivas del ganglio raquídeo y del trigémino, en las neuronas olfativas y en las neuronas del ganglio simpático. También se manifiesta, no muy significativamente, en el SNC, hígado, músculo cardíaco y médula espinal. La expresión de  $\text{Na}_v$  1.7 está regulada por múltiples factores como el factor de crecimiento nervioso (NGF), la proteína cinasa C y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (3)

El canal  $\text{Na}_v$  1.7 genera una corriente de umbral bajo, con rápida activación e inactivación y una lenta recuperación de la inactivación, lo que se traduce en una corriente sustancial en respuesta a pequeñas despolarizaciones, conocida como corriente en rampa. Esto impulsa los estímulos subumbrales por lo que se incrementa la posibilidad de alcanzar el umbral de generación de potenciales de acción. Por ello se cree que el canal  $\text{Na}_v$  1.7 es el encargado de establecer el umbral de generación del potencial de acción en neuronas nociceptivas. (3)(4)

Se ha demostrado que el gen *SCN9A*, localizado en el cromosoma 2q24.3, codifica para la formación de la subunidad alfa formadora de poro de  $Na_v$  1.7. Se cree que mutaciones en dicho gen pueden llevar a la pérdida o ganancia de función del canal. Las patologías asociadas a la pérdida de función del  $Na_v$  1.7 están asociadas con el desarrollo de al menos dos presentaciones fenotípicas distintas, HSAN IID (neuropatía sensorial autonómica y hereditaria IID) e insensibilidad congénita al dolor (CIP). Por el contrario, las patologías asociadas a la ganancia de función son la eritromelalgia hereditaria (EH) y el trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD) ambas caracterizadas por crisis dolorosas. Ambas entran en la clasificación de neuropatías sensoriales hereditarias (HSN), y su principal diferencia radica en que en la CIP, los pacientes presentan analgesia congénita sin disfunción autonómica mientras que en HSAN IID, los pacientes muestran una pérdida incompleta o progresiva de dolor y disfunción autonómica. (3)(4)

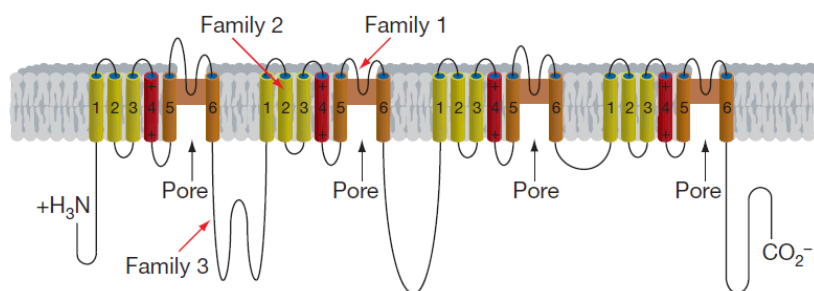
### **Insensibilidad congénita al dolor (CIP)**

La insensibilidad congénita al dolor (CIP) es una enfermedad rara ya que se presenta en menos del 0,05% de la población. La mayoría de los casos datados hasta la fecha son de pacientes de origen judío asquenazí, se trata de una enfermedad característica de esta etnia.

En 2006 se llevó a cabo la primera investigación que relacionaba esta condición con el gen *SCN9A*. Cox et al. estudiaron tres familias consanguíneas del norte de Pakistán, de las cuales 6 miembros nunca habían experimentado ningún tipo de dolor. El caso paradigmático fue un niño faquir de 10 años, conocido por sus peligrosas actuaciones, pero no pudo ser incluido en el estudio debido a su prematura muerte. (5)

Ninguno de los individuos afectados había sentido nunca dolor, aunque se observó que los más mayores actuaban como si lo sintieran debido a un comportamiento aprendido. Presentaban heridas y mutilaciones en labios y/o lengua por morderse a sí mismos durante la infancia. A través de diferentes pruebas y exámenes neurológicos se consideró que tenían una inteligencia y percepción del tacto, calor, frío, cosquilleo, presión y propiocepción normales. No se encontraron evidencias de neuropatía motora o sensorial, síntomas de disfunción autonómica ni neuropatía axonal o desmielinizante y por biopsia se confirmó que mostraban nervios sensoriales normales. (5)

Se realizó un análisis secuencial en el que se revelaron diferentes mutaciones sin sentido, una por cada familia. Los portadores enfermos eran homocigóticos para la mutación, mientras que algunos de los familiares sanos eran heterocigóticos para la misma. Dos de las mutaciones fueron una sustitución de base, lo que lleva a un cambio de aminoácido, y la tercera fue una delección de base lo que lleva a un error en el marco de lectura. Cada mutación estuvo ausente en 300 pakistaníes control. Estas mutaciones causan proteínas truncadas o RNAm sin sentido, lo que lleva a una pérdida total de función del canal. Estos resultados parecen indicar que la ausencia de dolor coincide con la pérdida de función del canal  $Na_v$  1.7, lo que refuerza la hipótesis de que  $Na_v$  1.7 es el responsable de generar el potencial de acción. (5)



**Figura 3 (5) Mutaciones del canal**

Posteriormente se han realizado numerosos estudios y, hasta la fecha, se han hallado en pacientes con idéntica presentación clínica alrededor de 30 mutaciones sin sentido, de error de marco de lectura o de sitio de empalme en el gen *SCN9A*. En estos estudios muchos pacientes presentan también anosmia o hiposmia, es decir, no tienen la capacidad de oler o la tienen disminuida, lo que coincide con la pérdida de función de  $Na_v 1.7$ , ya que está altamente expresado en los nervios olfativos. (6)(7)(8)

Asimismo se dieron casos de déficits en termorrecepción, dificultad para distinguir frío y calor, reflejos corneales disminuidos debido a velocidad de conducción nerviosa y amplitud de potencial de acción mermados. No está claro si estas observaciones pueden deberse a un cambio fenotípico adicional o si sugieren un menor rol del  $Na_v 1.7$ . (4)

Uno de los estudios llevados a cabo analizó el caso de una niña de 9 años que presentaba una analgesia congénita relativa, sin reportar anosmia. Análisis genéticos confirmaron la presencia de dos nuevas mutaciones en *SCN9A*. Los padres eran portadores heterocigóticos para cada mutación sin presentar ningún síntoma. La paciente heredó ambas mutaciones, siendo así heterocigótica compuesta. La primera mutación fue una mutación sin sentido, en la cual se produce un cambio de nucleótido (T por C), provocando la aparición de un codón que codifica para un aminoácido diferente, en este se sintetizó cisteína en lugar de arginina. Se cree que esta mutación puede permitir cierta función del canal ya que este aminoácido se encuentra cerca del extremo carboxi terminal. La segunda mutación consiste en la delección de una base del intrón. Se considera a ambas mutaciones, alelos hipomorfos ya que causan una expresión fenotípica reducida. (9)

Aunque la pérdida de función de  $Na_v 1.7$  parece explicar esta patología, todavía quedan preguntas sin responder con respecto al canal. Los canales  $Na_v 1.7$  están altamente expresados en las neuronas del ganglio simpático, sin embargo, los pacientes con CIP no presentan disfunción autonómica. Se cree que estas neuronas podrían tener sistemas compensatorios o que  $Na_v 1.7$  no sea el único encargado del potencial de acción y juegue un papel diferente. Asimismo, pacientes con ganancia de función del canal presentan prurito, mientras que los pacientes con CIP presentan la sensación de cosquilleo intacta. No está claro si la insensibilidad congénita al dolor engloba también la insensibilidad congénita al picor. (10) A pesar de que el picor se considera dentro de la Nocicepción.

Sin embargo, contrario a lo expuesto anteriormente, en 2012 Christofer J Klein et al. realizaron un estudio en pacientes con CIP y eritromelalgia. Tomaron un grupo de seis pacientes con CIP de los cuales solo uno presentaba una mutación nueva en el gen *SCN9A* que daba lugar a una disfunción completa del canal, mientras que el resto de pacientes no

mostraban ningún tipo de mutación en este gen. Algunas mutaciones del gen *SCN9A* que se consideran causales de patogenicidad se encontraron con gran frecuencia en personas sanas, sugiriendo una correlación más complicada de fenotipo y genotipo. Identificaron también, en un paciente enfermo, una mutación (IVS24-7) que en combinación con otra (p.Glu693x) generaba un fenotipo heterocigótico compuesto para la mutación. Sin embargo, la primera mutación fue el alelo hallado con más frecuencia (95%) en el cribado de 384 cromosomas de pacientes control sanos, sugiriendo así, que podría tratarse más bien de un polimorfismo del gen *SCN9A*. A pesar del gran número de mutaciones halladas en *SCN9A* en relación con patologías del dolor, este estudio alude a la posibilidad de que la causa de patogenicidad del CIP todavía queda por ser descubierta. (11)

### **Tratamiento de la insensibilidad congénita al dolor**

Por primera vez en 1977 la naloxona, un antagonista no selectivo de los receptores opioides, fue administrada a un paciente con CIP. El resultado fue una normalización de los umbrales nociceptivos (de 45 mA a niveles de 10mA), sin embargo el paciente no refirió ninguna sensación de dolor. Esta ausencia puede deberse a una falta de aprendizaje emocional del procesamiento de dolor, o bien a que el tratamiento con naloxona no normaliza completamente la nocicepción. (4)

En 2015 se llevó a cabo un estudio con ratones  $Na_v$  1.7 knock-out y pacientes con CIP tratados con naloxona. En los pacientes sensibles a la naloxona se observó una reducción del umbral de detección de un estímulo nocivo, aunque no llegaba a parámetros normales. En los ratones  $Na_v$  1.7 knock-out, el efecto de la naloxona fue atribuido a una regulación positiva de la pENK mRNA, una hormona opioide endógena, y met-enkefalina, una endorfina que contribuye a la regulación del dolor. Este efecto se asoció con la pérdida funcional de  $Na_v$  1.7 ya que no se advirtió dicha regulación en ratones knock-out  $Na_v$  1.8 o  $Na_v$  1.9. (12)

Sin embargo, esta relación no pudo ser confirmada debido a que pacientes sensibles a la naloxona presentaron niveles de met-enkefalina normales o no se vieron variados sus niveles de  $\beta$ -encefalinas. Y pacientes con CIP resistentes a naloxona si que sufrieron cambios en los niveles de  $\beta$ -encefalinas. No se sabe si la resistencia a naloxona se debe a propias mutaciones del  $Na_v$  1.7, o si se debe a otras causas genéticas de los pacientes resistentes. (12)

En 2018, se llevó a cabo un estudio de tres pacientes con CIP en el que mediante análisis electrofisiológicos, se confirmó que una mutación en *SCN9A* llevaba a una pérdida completa de función de  $Na_v$  1.7. Un hecho que llamó la atención en este estudio, fue que una paciente con CIP refirió haberse vuelto hipersensible a ciertos estímulos dolorosos y a ciertos olores durante su embarazo. Se cree que este suceso puede deberse a la alteración que sufre pENK y otros genes reguladores del sistema opioide durante el embarazo, hipótesis que apoya la teoría anterior. (13)

### **Neuropatía sensorial autonómica y hereditaria IID (HSAN IID)**

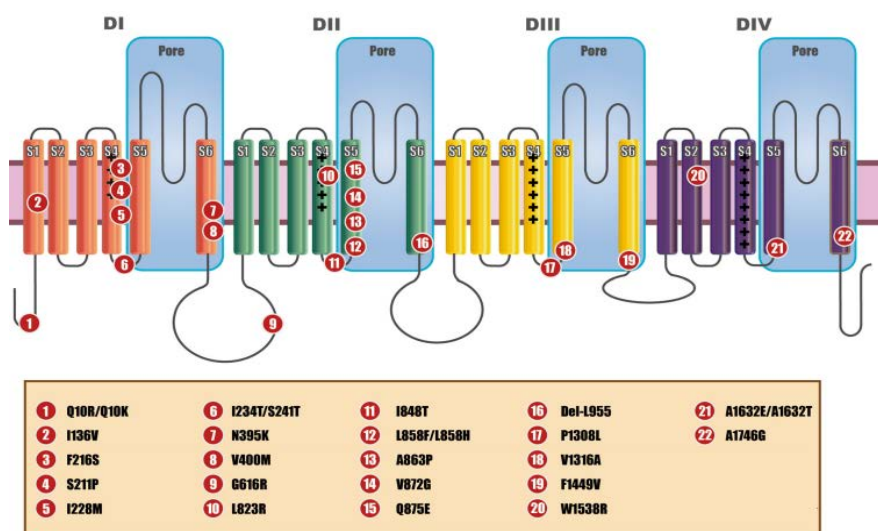
Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida progresiva o congénita del dolor con síntomas de disfunción autonómica. Hasta la fecha se han identificado alrededor de once posibles genes causantes de esta patología. Por primera vez en 2013, Yuan et al. relacionaron dicha enfermedad con dos mutaciones diferentes en el gen *SCN9A* que producían una pérdida de función en el canal  $Na_v$  1.7, en tres pacientes de dos familias japonesas. (14)

## Eritromelalgia hereditaria o primaria (IEM)

La eritromelalgia hereditaria es una enfermedad rara. Tiene una prevalencia estimada de entre 0,36-2 casos por 100.000 habitantes y su comienzo presenta un amplio rango desde congénita hasta los 60 años de edad. (15)

Los pacientes refieren un dolor quemante, que comienza con una sensación de prurito, y un calor y eritema en las extremidades que es agravado por el calor, ejercicio, bipedestación prolongada y, a veces, alcohol. Este dolor es descrito como bilateral, intermitente y severo, y aparece más en las extremidades inferiores que en las superiores. El frío y la altitud son la mejor forma de aliviar el dolor. Algunos pacientes presentan ulceraciones y gangrena en las extremidades que se relacionan más con una exposición excesiva al frío que con la enfermedad. (16)(17)

En 2004 se relacionó por primera una mutación en el gen *SCN9A*, que provocaba una ganancia de función del canal  $Na_v$  1.7, con la eritromelalgia. Hoy se conocen más de 20 mutaciones que afectan del dominio I al IV de la subunidad alfa del canal y que se vinculan a dicha patología. Dichas mutaciones presentan un patrón hereditario autosómico dominante. (18)(19)



**Figura 4.** Mutaciones halladas en IEM (18)

Los segmentos S1-S4 son estructuras consideradas detectoras de voltaje, los aminoácidos positivos en el segmento 4 reaccionan ante una alteración del campo eléctrico y permiten cambios conformacionales en el poro, por lo que se pueden producir cambios en la corriente de sodio. Varios estudios han demostrado que los segmentos 4 de los dominios I y II determinan el voltaje de activación. Asimismo la secuencia que une los S4-S5 del dominio III está altamente conservada en los canales de sodio, sugiriendo una función fundamental, mientras que la región que une el S5 y S6 se encargan de la selectividad del ión. Por último se ha demostrado que el S6 del dominio III y la región que une los dominios III y IV juegan un papel fundamental en la inactivación rápida. Por lo tanto mutaciones en dichas zonas pueden acarrear consecuencias determinantes de la funcionalidad. (18)

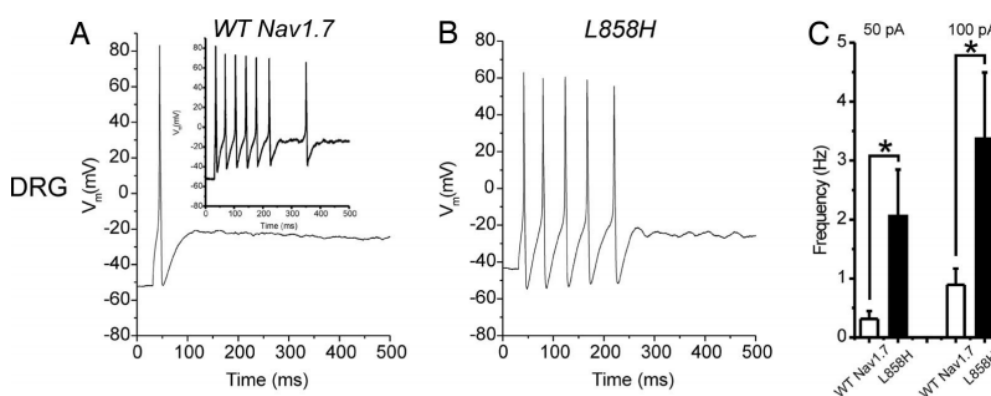
Varios estudios han demostrados que ciertas mutaciones relacionadas con la IEM aumentan la excitabilidad de las neuronas sensoriales mediante cambios hiperpolarizantes en la activación, cambios despolarizantes en el estado de inactivación y desactivaciones más lentas. Se



determinó que los cambios hiperpolarizantes en la activación son el factor más importante en la hiperexcitabilidad inducida por mutación. Mediante la técnica de patch clamp, se ha evidenciado que estos factores, tanto por separado como en conjunto, mejoran la corriente en rampa del canal  $Na_v 1.7$ , lo que lleva a una ganancia de función del mismo.(18)(20)

Mutation	Domain	Activation $\Delta V_{half}$ (mV)	Slow Inactivation $\Delta V_{half}$ (mV)	Fast Inactivation $\Delta V_{half}$ (mV)	Ramp Currents	RMP	Age of onset (yrs)
I136V	D1S1	-5.7	-8	n.s.	Increased	Depolarized	9-22
Q10R	D1S1	-5.3	-4.8	n.s.	Unchanged	Unchanged	14
Q10K	D1S1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0-20
I228M	D1S4	n.s.	+6.8	n.s.	n.d.	Depolarized	32-46
F216S	DIS4	-11.8	-15.6	n.s.	Increased	n.d.	n.d.
S211P	DIS4	-8.2	-15	n.s.	Increased	n.d.	15
S241T	DIS4/S5 linker	-8.4	-12.3	n.s.	Increased	n.d.	2.5-10
I234T	DIS4/S5 linker	-18	-21	n.s.	Increased	n.d.	<1
N395K	DIS6	-7.7	+13	n.s.	n.d.	n.d.	<10
V400M	DIS6	-6.5	n.s.	+7.3	Increased	n.d.	<1
G616R	DIDII loop	n.s.	n.d.	+5.7	Increased	n.d.	24
L823R	DIIS4	-14.6	n.d.	-9.8	n.d.	n.d.	<1
I848T	DIIS4/S5 linker	-13.8	Hypolarized	n.s.	Increased	Depolarized	4-8
L858H	DIIS4/S5 linker	-13.3	Hyperpolarized	n.s.	Increased	n.d.	4-8
L858F	DIIS4/S5 linker	-9	n.s.	+3.1	Increased	n.d.	0-2
A863P	DIIS5	-8	n.s.	+10	Increased	Depolarized	Preschool
V872G	DIIS5	-9.3	n.d.	n.s.	Increased	n.d.	5
Q875E	DIIS5	-17.5	-22.8	n.s.	n.d.	n.d.	2
Del-L955	DIIS6	-24	n.s.	n.s.	Increased	n.s.	15
F1449V	DIIDIV	-7.6	Hyperpolarized	+4.3	Unchanged	Unchanged	3
P1308L	DIIS4/S5 linker	-9.6	n.s.	+16.1	Increased	n.s.	2
V1316A	DIIS5	-9.3	-10	n.s.	Increased	n.d.	9
A1632E	DIIS4/S5 linker	-7	+3.5	+17	Increased	Depolarized	n.d.
W1538R	DIVS2	-8.6	n.s.	n.s.	n.d.	n.d.	3
A1632T	DIVS5	n.s.	n.s.	+8	Unchanged	Unchanged	17
A1746G	DIVS6	-15.6	-32	n.s.	n.d.	n.d.	61

**Tabla 1 (18)**

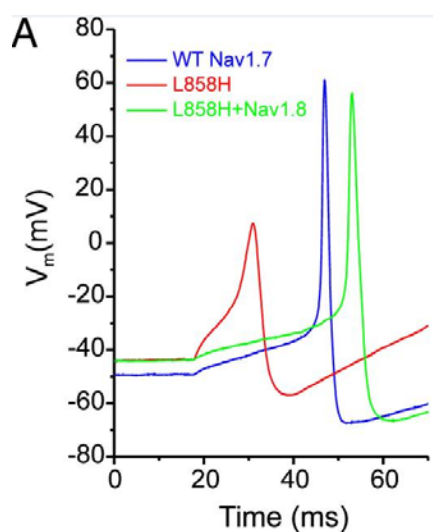


**Figura 5.** (A) Neurona representativa del ganglio raquídeo que expresa el tipo natural de  $Na_v 1.7$  que dispara un único potencial de acción en respuesta a una corriente de 100 pA durante 950 ms desde su potencial de reposo (-50 mV aproximadamente). La misma neurona dispara múltiples potenciales de acción en respuesta a un estímulo de 250 pA. (B) Neurona representativa del ganglio raquídeo que presenta la mutación L858H dispara cinco potenciales de acción en respuesta a una corriente de 100 pA desde su potencial de reposo (-42 mV aproximadamente) (C) Para el tipo natural, la frecuencia de disparo que se da a un corriente

de 50 pA es de  $0,32 \pm 0,13$  Hz, mientras que en el tipo mutado es de  $2,06 \pm 0,79$ . Asimismo, para el tipo natural, la frecuencia de disparo que se da a un corriente de 100 pA es de  $0,89 \pm 0,28$  Hz, mientras que en tipo mutado es de  $3,37 \pm 1,13$ . (20)

Varias investigaciones se han centrado en el estudio de la diferencia de edad a la que comienza la eritromelalgia. En un estudio realizado en 2009, se observó que dos mutaciones relacionadas con un comienzo de la enfermedad en la segunda década de la vida, presentaban una hiperpolarización menor (-5,7 mV y -5.3 mV) de la activación con respecto a aquellas que presentaban un comienzo temprano (desde -7,6 hasta -13,8 mV). Asimismo se observó que la hiperpolarización menor de la activación, no producía una corriente en rampa tan significativa, y que las mutaciones con comienzo tardío de la enfermedad no presentaban una hiperexcitabilidad tan acentuada como en las de comienzo temprano. Los pacientes con dichas mutaciones refirieron menor sensación de dolor, y ambos presentaron un retraso en el desarrollo de dolor en las manos. Aunque el número de casos de comienzo tardío estudiados es pequeño, este estudio sugiere una posible relación genotipo-fenotipo, en el que las mutaciones de comienzo tardío causen menores efectos en la activación del canal, y menor sensación de dolor. (21)

En un estudio realizado en una mutación (L858H) relacionada con la eritromelalgia, se observó que se producía un hipoexcitabilidad en las neuronas simpáticas, contradictoriamente a lo que cabría esperar. Este hecho se relacionó con la presencia de canales  $Na_v1.8$  en las neuronas nociceptivas y su ausencia en las simpáticas. Se cree que el canal  $Na_v1.8$  contribuye en gran medida a la corriente subyacente necesaria para generar el potencial de acción. Esta hipoexcitabilidad explica los síntomas de disfunción autonómica. (20)



**Figura 6.** Potenciales de acción umbral de una neurona simpática de tipo natural (azul), de una neurona simpática mutada (rojo) y de una neurona mutada con el canal  $Na_v1.8$  (verde). (20)

Sin embargo, igual que en la insensibilidad congénita al dolor, el estudio realizado por Christopher J Klein et al. en 2012 pone en duda la relación de las mutaciones en *SCN9A* con la eritromelalgia hereditaria. Además de los 6 pacientes de CIP, en su estudio incluyeron 13 pacientes con IEM de los cuales tan solo uno presentaba una nueva mutación. El resto estaban libres de mutación en el gen *SCN9A*. También encontraron una mutación, anteriormente considerada causal de eritromelalgia, en un paciente con CIP. Así, sugieren que esta enfermedad presenta una causa patogénica subyacente mayor que queda por investigar. (11).

Si bien se han realizado avances en la comprensión de esta enfermedad, todavía hay cuestiones sin resolver, como por ejemplo, el hecho de que la enfermedad comience a diferentes edades y no sea congénita. También se desconoce el hecho de por qué esta patología se manifiesta en las extremidades y por qué los pacientes no presentan un sentido del olfato aumentado. Asimismo, han surgido casos de pacientes que presentaban una mutación de ganancia de función ligada a una neuropatía de fibra fina. No se sabe si la ganancia de función podría llevar a una degeneración axónica, bien por un intercambio de iones Na/Ca o bien por la hiperexcitabilidad de las neuronas, o si existe un mecanismo subyacente desconocido. (10)(22)

## **Tratamiento**

A día de hoy no se ha hallado ningún tratamiento para la IEM en el que todos los pacientes respondan de la misma manera. En 2007 se realizó un estudio con lidocaína en el que el solo el 55 % de los pacientes enfermos presentaban alivio del dolor. La lidocaína es un anestésico local bloqueante del canal de sodio. En este estudio se comparó el efecto de la lidocaína en dos mutaciones diferentes y se demostró que una de las mutaciones afectaba al sitio de unión de la lidocaína, por lo esta no podía llevar a cabo su acción. (23)

Se han probado otros tipos de fármacos, como la carbamazepina (antiepiléptico que bloquea los canales de sodio), la cual no obtuvo muy buenos resultados, y la metilexina (un bloqueante del canal de sodio), con mejores resultados. Sin embargo, ningún resultado es extrapolable a los enfermos debido a la heterogeneidad de las mutaciones. A día de hoy varios fármacos, como inhibidores, moduladores o bloqueadores del canal, se encuentran en vías de investigación para intentar lograr una mayor selectividad del canal  $Na_v1.7$ . (18)

## **Trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD)**

Esta enfermedad está caracterizada por episodios de dolor paroxístico rectal, perineal, ocular y mandibular, que pueden ser desencadenados por la defecación, el comer o emociones fuertes. La zona del dolor puede variar en los diferentes episodios. En episodios graves, el dolor puede estar asociado con manifestaciones autonómicas como bradicardia, rubefacción, síncope asistólico, lagrimeo y convulsiones tónicas no epilépticas. La rubefacción suele manifestarse en un patrón de “arlequín”, es decir, puede alternar el lado derecho y el izquierdo en diferentes episodios. Muchos niños presentan estreñimiento, pero esto se relaciona con el intento de evitar una nueva crisis dolorosa, que al contrario que en el CIP, no mejoran con el frío. El inicio de la enfermedad suele presentarse en la infancia y empeorar en la juventud y vida adulta. Se trata de una enfermedad muy rara, se conocen menos de 80 casos. (24)(25)

En diferentes estudios se han observado mutaciones en el gen *SCN9A* en pacientes con este desorden. Se han hallado hasta cinco mutaciones localizadas entre los dominios 3 y 4 del canal, con un patrón de herencia autosómico recesivo. En este caso las mutaciones también están asociadas a una ganancia de función, ya que se altera la inactivación rápida del canal, lo que lleva a una rampa persistente y generación de corrientes de sodio resurgentes. (25)(26)

Al igual que en la eritromelalgia primaria, aparecen síntomas autonómicos durante las crisis dolorosas. Aunque no se han llevado a cabo estudios electrofisiológicos en neuronas simpáticas en pacientes con PEPD, se cree que la causa de estos radica en la hipoexcitabilidad

explicada en la mutación de la eritromelalgia. Sin embargo, se tendrán que llevar a cabo estudios en un futuro para confirmar dicha hipótesis. (25)

Al igual que en las patologías anteriores, existen preguntas que no se responden con la información obtenida hasta ahora. En primer lugar, se desconoce el motivo de la distribución característica del dolor en esta enfermedad y la razón de su empeoramiento en la vida adulta. Es posible que el canal  $Na_v1.7$  esté ligado o interactúe con otras moléculas cuya expresión dependa del tiempo. Al igual que en la IEM, no se conocen casos de aumento del sentido del olfato como cabría esperar. También se desconocen las razones subyacentes a las diferentes presentaciones clínicas entre la IEM y la PEPD, aunque se cree que pueden estar ligadas a propiedades electrofisiológicas más complejas. (10)

## **Tratamiento**

Se ha observado que pacientes con PEPD responden a la carbamazepina mientras que los pacientes con IEM no responden bien. Y pacientes con IEM responden mejor a la mexiletina que lo pacientes con PEPD (solo se observó un caso sensible a mexiletina). Esto puede explicarse por las mutaciones diferentes de los canales. El uso de la carbamazepina es controvertido por sus efectos secundarios, por lo que se sugiere valorar en cada caso la relación beneficio-riesgo. (25)

En 2008, un estudio identificó una mutación (A1632E) en el gen *SCN9A* que resulta en un fenotipo que combina características de la eritromelalgia hereditaria y del trastorno de dolor extremo paroxístico. El paciente presentaba síntomas autonómicos, ataques diarios de dolor y enrojecimiento en mandíbula, ojos y cara en el patrón de “arlequín”, como es común en la PEPD. También manifestaba dolor y eritema en los pies y manos, agravado por el calor y aliviado por el frío, como en la IEM. Esta mutación se encuentra en la región que une el S4-S5 del dominio IV. Mediante estudios de patch-clamp, se ha establecido que esta mutación mejora la corriente en rampa (por cambios hiperpolarizantes en la activación, cambios despolarizantes en el estado de inactivación y desactivaciones más lentas) como en las mutaciones asociadas a la IEM. También se ha demostrado que produce corrientes recurrentes de sodio debido a una alteración de la inactivación rápida como en la PEPD. (27)

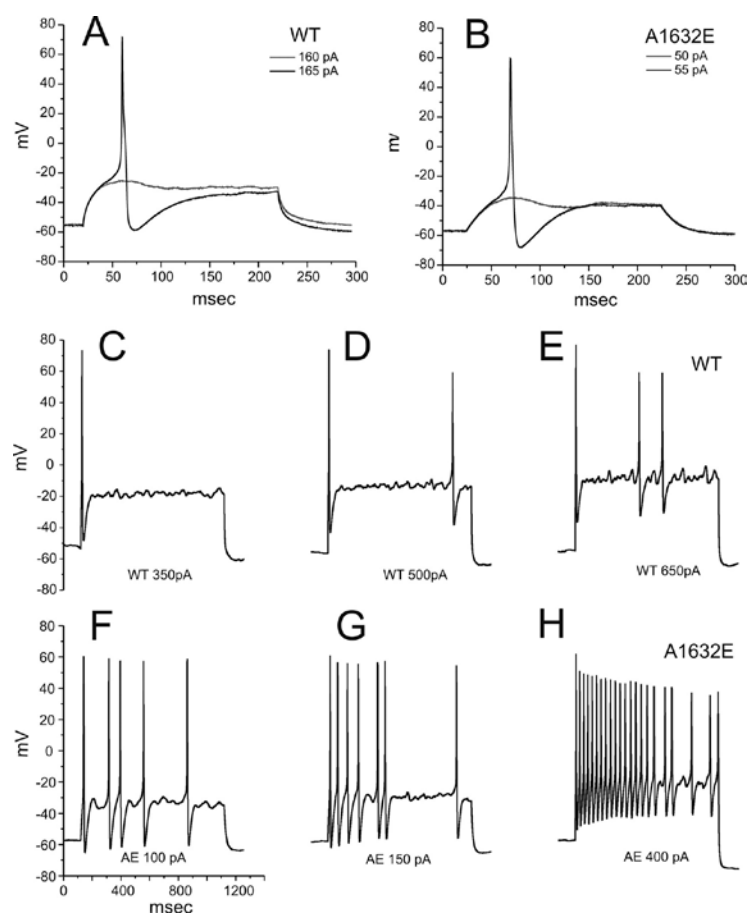


Figura 7. **(A)** Respuestas a la corriente umbral y subumbral en neuronas del ganglio raquídeo con tipo natural  $Na_v1.7$ . Se recogen dos señales, una muestra un valor subumbral (160 pA) y la otra muestra el valor umbral que dispara el potencial de acción (el potencial de reposo de membrana para esta célula es de -56 mV y el umbral es de 165 pA). **(B)** Respuestas a la corriente umbral y subumbral en neuronas del ganglio raquídeo con tipo  $Na_v1.7$ -A1632E mutado. Se recogen dos señales, una muestra un valor subumbral (50 pA) y la otra muestra el valor umbral que dispara el potencial de acción (el potencial de reposo de membrana para esta célula es de -57 mV y el umbral es de 55 pA). **(C-E)** Muestra las respuestas obtenidas a una corriente dos o tres veces superior a la corriente umbral en el tipo natural de  $Na_v1.7$ . **(F-H)** Muestra la respuesta en neuronas con tipo  $Na_v1.7$ -A1632E mutado. (27)

### Nav 1.7 como diana para el tratamiento del dolor

El fenotipo CIP sugiere que la inhibición farmacológica de  $Na_v 1.7$  podría potencialmente tratar una gran variedad de tipos de dolor, sin esperar efectos adversos. Sin embargo, el desarrollo de fármacos selectivos para  $Na_v 1.7$  es una tarea complicada debido a la alta homología entre los diferentes subtipos de  $Na_v 1.7$ . (4)

En el estudio realizado en 2015, de tratamiento de naloxona en ratones  $Na_v 1.7$  knock-out y pacientes con CIP, se relacionaba la regulación del sistema opioide con los canales  $Na_v 1.7$ . Se cree que el flujo de sodio regulado por este canal, es necesario para una regulación positiva del sistema opioide, por lo que se sugiere que los bloqueantes de canales de sodio por sí solos, no pueden llevar a una analgesia completa. (12)

## **CONCLUSIONES**

Hasta la fecha, no podemos afirmar que la etiología de las cuatro enfermedades expuestas sea conocida. Sí que existen numerosos estudios que relacionan las mutaciones en el canal Nav 1.7, y por lo tanto una disfunción de éste, con estas patologías. Sin embargo, existen estudios que contradicen dicha relación, y todavía hay muchas preguntas sin respuesta para estas patologías. Se necesitarán llevar a cabo más estudios en el futuro sobre estas enfermedades, y sobre el papel que juega el canal Nav 1.7 en el dolor, para poder llegar a conclusiones más satisfactorias. Asimismo, se tendrán que realizar más estudios sobre el funcionamiento intrínseco del Nav 1.7 y su presunta relación con el sistema opioide, para poder simular la analgesia de CIP a través de la terapia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sherrington, C.S. en seminario sobre dolor. Dr. Luis Rivera
2. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 12nd ed. Barcelona: Elsevier; 2011
3. Yucheng Xiao, Zifan Pei, and Theodore R. Cummins. Specialized sodium channels in pain transmisión. Oxford handbooks online. 2018. Oxford. p. 1-22.
4. Vetter I, Deuis JR, Mueller A, Israel MR, Starobova H, Zhang A et al. Nav 1.7 as a pain target- From gene to pharmacology. *Pharmacology and therapeutics*. [Internet]2016 (2018); 172: 73-100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916648>
5. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An *SCN9A* channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006 [2018] 444(7121):894-8.
6. Ahmad S, Dahllund L, Eriksson AB, Hellgren D, Karlsson U, Lund PE, et al. A stop codon mutation in *SCN9A* causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet*. [Interne] 2007 [2018] Sep ;16(17):2114-21. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+stop+codon+mutation+in+SCN9A+ahmad>
7. Kurban M, Wajid M, Shimomura Y, Christiano AM. A nonsense mutation in the *SCN9A* gene in congenital insensitivity to pain. *Dermatology*. [Internet] 2010[2018];221(2):179-8 .Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628234>
8. Marchi M, Provitera V, Nolano M, Romano M Maccora S, D'Amato I et al. A novel *SCN9A* splicing mutation in a compound heterozygous girl with congenital insensitivity to pain, hyposmia and hypogeusia. *Peripher Nerv Syst*. [Internet]2018 [2018] Sep;23(3):202-206. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+novel+SCN9A+splicing+mutation+in+a+compund+heterozygous+girl>
9. Staud R<sup>1</sup>, Price DD, Janicke D, Andrade E, Hadjipanayis AG, Eaton WT, Kaplan L, Wallace MR. Two novel mutations of *SCN9A* (Nav1.7) are associated with partial congenital insensitivity to pain. *Eur J Pain*[Internet] 2011 Mar [2018];15(3):223-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=two+novel+mutations+roland+staud>
10. Waxman SG. Nav1.7, its mutations, and the syndromes that they cause. *Neurology*. 2007 Aug 7;69(6):505-7
11. Klein CJ<sup>1</sup>, Wu Y, Kilfoyle DH, Sandroni P, Davis MD, Gavrilova RH et al. Infrequent *SCN9A* mutations in congenital insensitivity to pain and erythromelalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013 Apr [2018];84(4):386-91. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23129781>
12. Minett MS<sup>1</sup>, Pereira V<sup>1</sup>, Sikandar S<sup>1</sup>, Matsuyama A<sup>1</sup>, Lolignier S<sup>1</sup>, et al. Endogenous opioids contribute to insensitivity to pain in humans and mice lacking sodium channel

- Nav1.7. *Nat Commun* [Internet]. 2015 Dec [2018]4;6:8967. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=endogenous+opioids+Michael+S.+Minet>
13. He W<sup>1</sup>, Young GT<sup>2</sup>, Zhang B<sup>3</sup>, Cox PJ<sup>2</sup>, Cho LT<sup>2</sup>, John S<sup>3</sup> et al. Functional confirmation that the R1488\* variant in *SCN9A* results in complete loss-of-function of Nav1.7. *BMC Med Genet*. 2018 Jul 23;19(1):124
  14. Yuan J<sup>1</sup>, Matsuura E, Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakamura T, Nozuma S, Sakiyama Y, et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IID caused by an *SCN9A* mutation. *Neurology*. 2013 Apr 30;80(18):1641-9
  15. Reed KB, Davis MD. Incidence of erythromelalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:13-5. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02938.x
  16. Nurowska-Wrzosek B, Tolodziecka L, Gaciong Z. Erythromelalgia: two case reports and literature review. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117:322-6
  17. Skeik N, Rooke TW, Davis MD, Davis DM, Kalsi H, Kurth I, et al. Severe case and literature review of primary erythromelalgia: novel *SCN9A* gene mutation. *Vasc Med*. 2012;17:44-9. doi:10.1177/1358863X11422584.
  18. Tang Z<sup>1</sup>, Chen Z<sup>2</sup>, Tang B<sup>3,4,5</sup>, Jiang H<sup>6,7,8</sup> Primary erythromelalgia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 30;10:127
  19. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, et al. Mutations in *SCN9A*, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *J Med Genet*. 2004;41:171-4. doi:10.1136/jmg.2003.012153.
  20. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:8245-50. doi:10.1073/pnas.0602813103.
  21. Han C<sup>1</sup>, Dib-Hajj SD, Lin Z, Li Y, Eastman EM, Tyrrell L, Cao X, Yang Y, Waxman SG. Early- and late-onset inherited erythromelalgia: genotype-phenotype correlation. *Brain*. 2009 Jul;132(Pt 7):1711-22
  22. Estacion M<sup>1</sup>, Vohra BP<sup>1</sup>, Liu S<sup>1</sup>, Hoeijmakers J<sup>2</sup>, Faber CG<sup>2</sup>, Merkies IS<sup>3</sup>, et al. Ca<sup>2+</sup> toxicity due to reverse Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange contributes to degeneration of neurites of DRG neurons induced by a neuropathy-associated Nav1.7 mutation. *J Neurophysiol*. 2015 Sep;114(3):1554-64.
  23. Sheets PL, Jackson 2nd JO, Waxman SG, Dib-Hajj SD, Cummins TR. A Nav1.7 channel mutation associated with hereditary erythromelalgia contributes to neuronal hyperexcitability and displays reduced lidocaine sensitivity. *J Physiol*. 2007;581:1019-31. doi:10.1113/jphysiol.2006.127027.
  24. Eduardo E. Benarroch. Canales iónicos en nociceptores. *Neurology*. 2015 84:31-42.
  25. Fertleman CR<sup>1</sup>, Ferrie CD, Aicardi J, Bednarek NA, Eeg-Olofsson O, Elmslie FV, et al. Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome). *Neurology*. 2007 Aug 7;69(6):586-95
  26. Dib-Hajj SD, Estacion M, Jarecki BW, et al. Paroxysmal extreme pain disorder M1627K mutation in human Nav1.7 renders DRG neurons hyperexcitable. *Mol Pain* 2008;4:37.
  27. Estacion M, Dib-Hajj SD, Benke PJ, et al. Nav1.7 gain of function mutations as a continuum: a1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 2008;28:11079-11088.

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.*