



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

Autor: Ana María Cebolla Gil

Tutor: Prof. Luis Rivera de los Arcos

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Convocatoria Febrero 2019

## INTRODUCCIÓN

- ❖ El dolor es la interpretación consciente de la información nociceptiva.
- ❖ Las señales nerviosas, que integran la información nociceptiva, se transmiten mediante potenciales de acción, los cuales se generan gracias a las distintas conformaciones que adoptan los canales de sodio y potasio en función del voltaje.
- ❖ Se han descrito diez isoformas de la subunidad  $\alpha$  de los canales de sodio dependientes de voltaje (Na<sub>v</sub> 1.1-1.9 y Na<sub>x</sub>) y se ha demostrado que tres de ellas representan un papel fundamental en las neuronas sensoriales nociceptivas: Na<sub>v</sub> 1.7, 1.8 y 1.9.
- ❖ Las canalopatías son enfermedades producidas por alteraciones en la función de los canales iónicos.

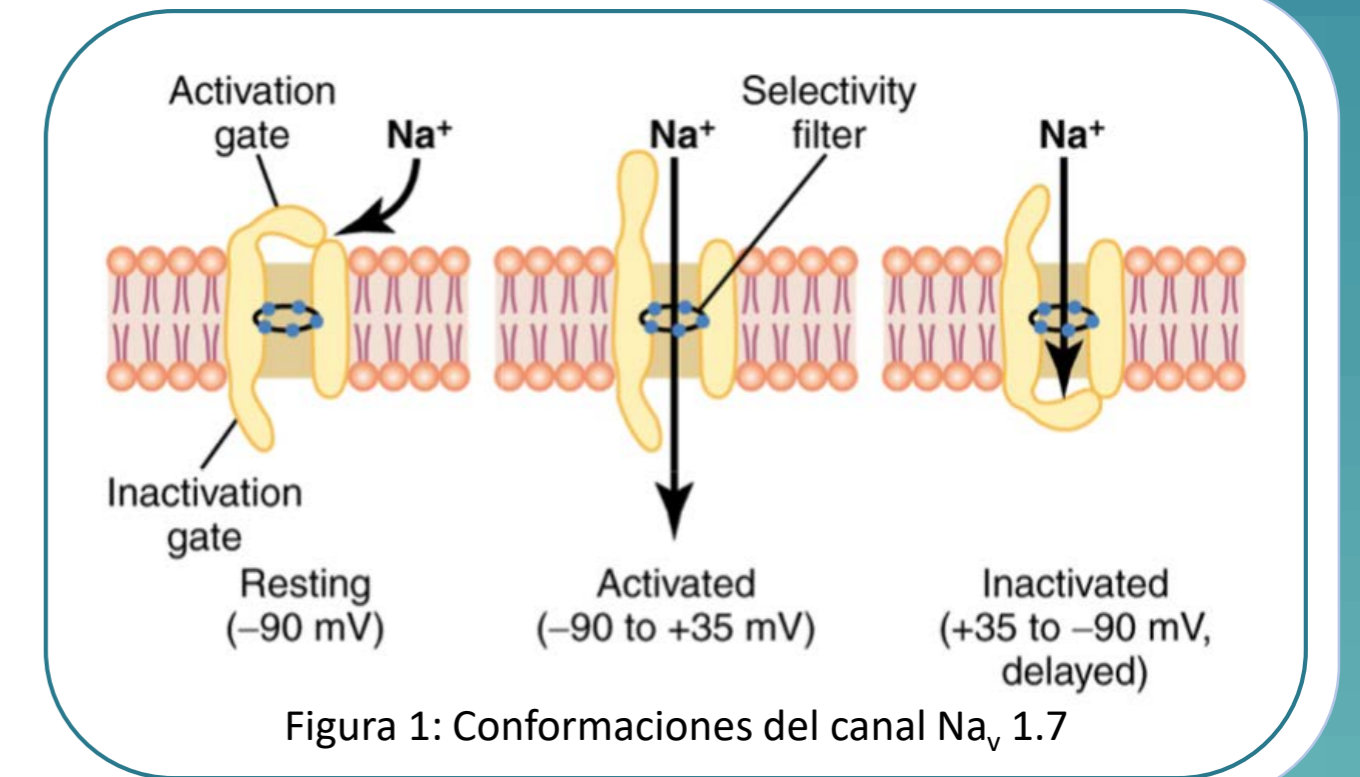


Figura 1: Conformaciones del canal Na<sub>v</sub> 1.7

## OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica de la información existente de canalopatías del canal Nav 1.7 asociadas con el dolor.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica de artículos y publicaciones científicas en bases de datos como *Pub Med* y revistas científicas especializadas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El canal Na<sub>v</sub> 1.7 presenta una activación e inactivación rápidas y una recuperación de la inactivación lenta, lo que se traduce en una corriente considerable en respuesta a pequeñas despolarizaciones (corriente en rampa). Esto impulsa los estímulos subumbrales, y por ello se cree que el canal Na<sub>v</sub> 1.7 es el encargado de establecer el umbral de generación de potenciales de acción en neuronas nociceptivas.

El gen *SCN9A* codifica para la formación de la subunidad  $\alpha$  formadora de poro del canal Na<sub>v</sub> 1.7. Se cree que mutaciones en dicho gen pueden producir diferentes fenotipos que llevan a la pérdida o ganancia de función del canal. Múltiples investigaciones han vinculado estas mutaciones con patologías relacionadas con el dolor.

### — PÉRDIDA DE FUNCIÓN DEL CANAL

#### Insensibilidad congénita al dolor (CIP)

Se han descrito alrededor de 30 mutaciones diferentes en el gen *SCN9A* que conllevan a una pérdida de función del canal, por lo que este no puede ejercer su acción. Estos resultados parecen indicar que la ausencia de dolor coincide con la pérdida de función del canal. Presentando un patrón de herencia autosómico recesivo.

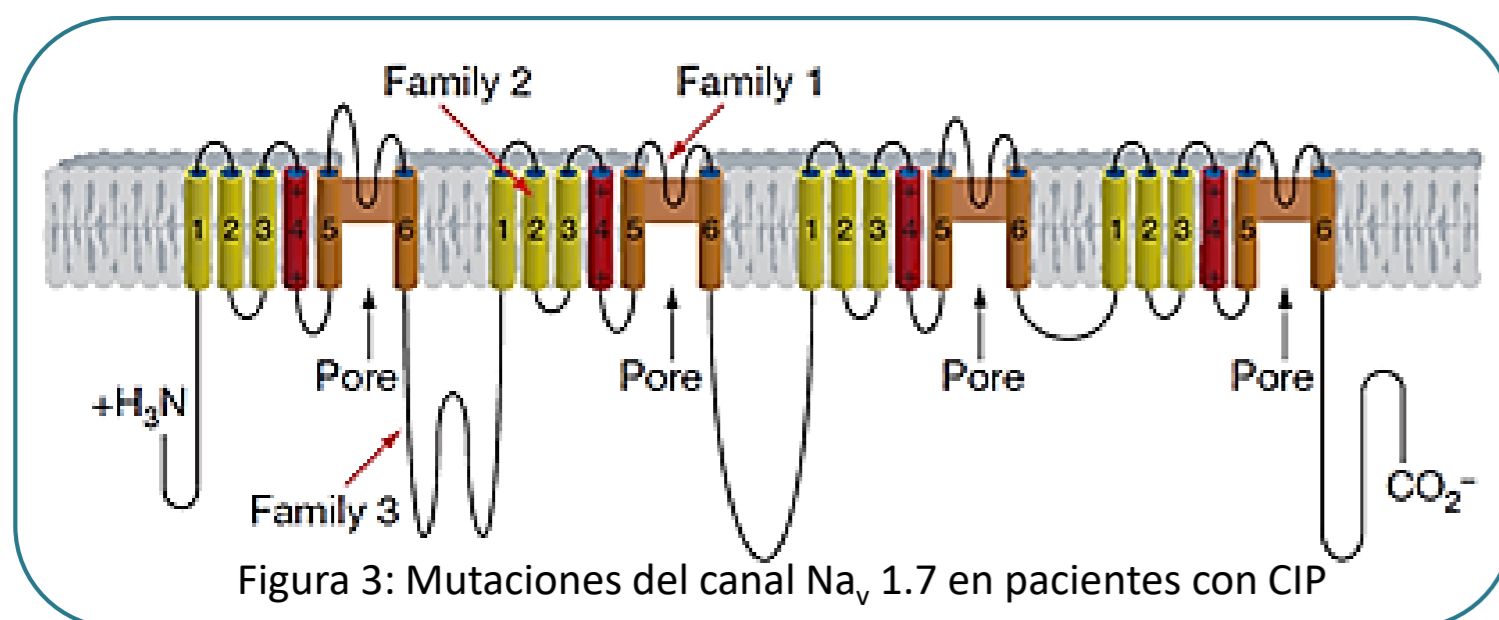


Figura 3: Mutaciones del canal Na<sub>v</sub> 1.7 en pacientes con CIP

#### Cuadro clínico:

- Ausencia congénita de dolor
- Mutilaciones en labios y/o lengua
- No hay síntomas de disfunción autonómica
- Inteligencia normal
- Percepción del tacto, calor, frío y cosquilleo normales
- Se acompaña de Anosmia

Tratamiento → varios pacientes respondieron a la naloxona, normalizando los umbrales nociceptivos.

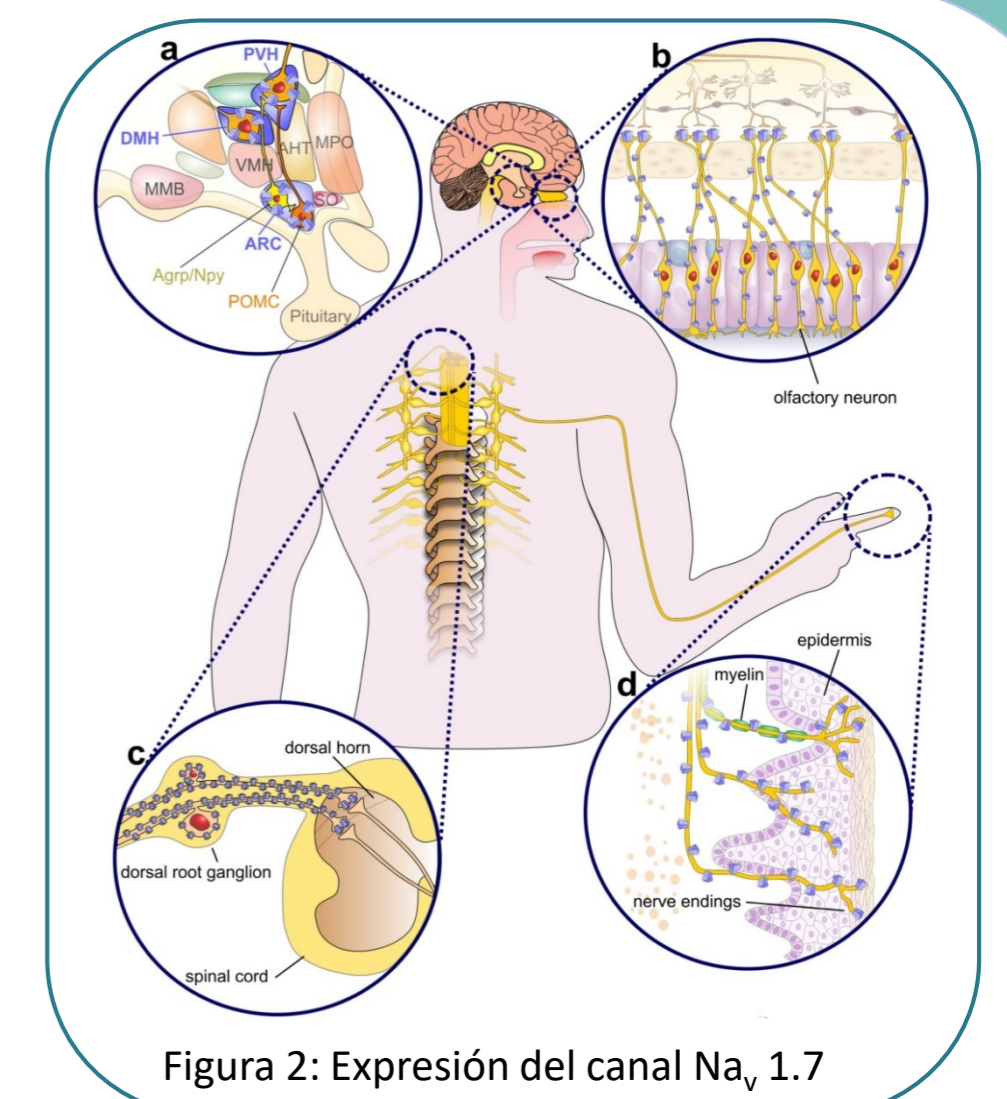


Figura 2: Expresión del canal Na<sub>v</sub> 1.7

### — GANANCIA DE FUNCIÓN DEL CANAL

#### Eritromelalgia hereditaria o primaria (IEM)

Se han descrito 20 mutaciones en pacientes con IEM que llevan a una ganancia de función del canal, por lo que se incrementa su acción provocando una hiperexcitabilidad. Presentando un patrón de herencia autosómico dominante.

#### Cuadro clínico:

- Dolor quemante, intermitente y bilateral que es aliviado por el frío y la altitud.
- Calor y eritema en las extremidades
- Se acompaña de síntomas de disfunción autonómica.

En estas mutaciones se observaron cambios hiperpolarizantes en la activación, cambios despolarizantes en el estado de inactivación y desactivaciones más lentas → mejorando la corriente en rampa.

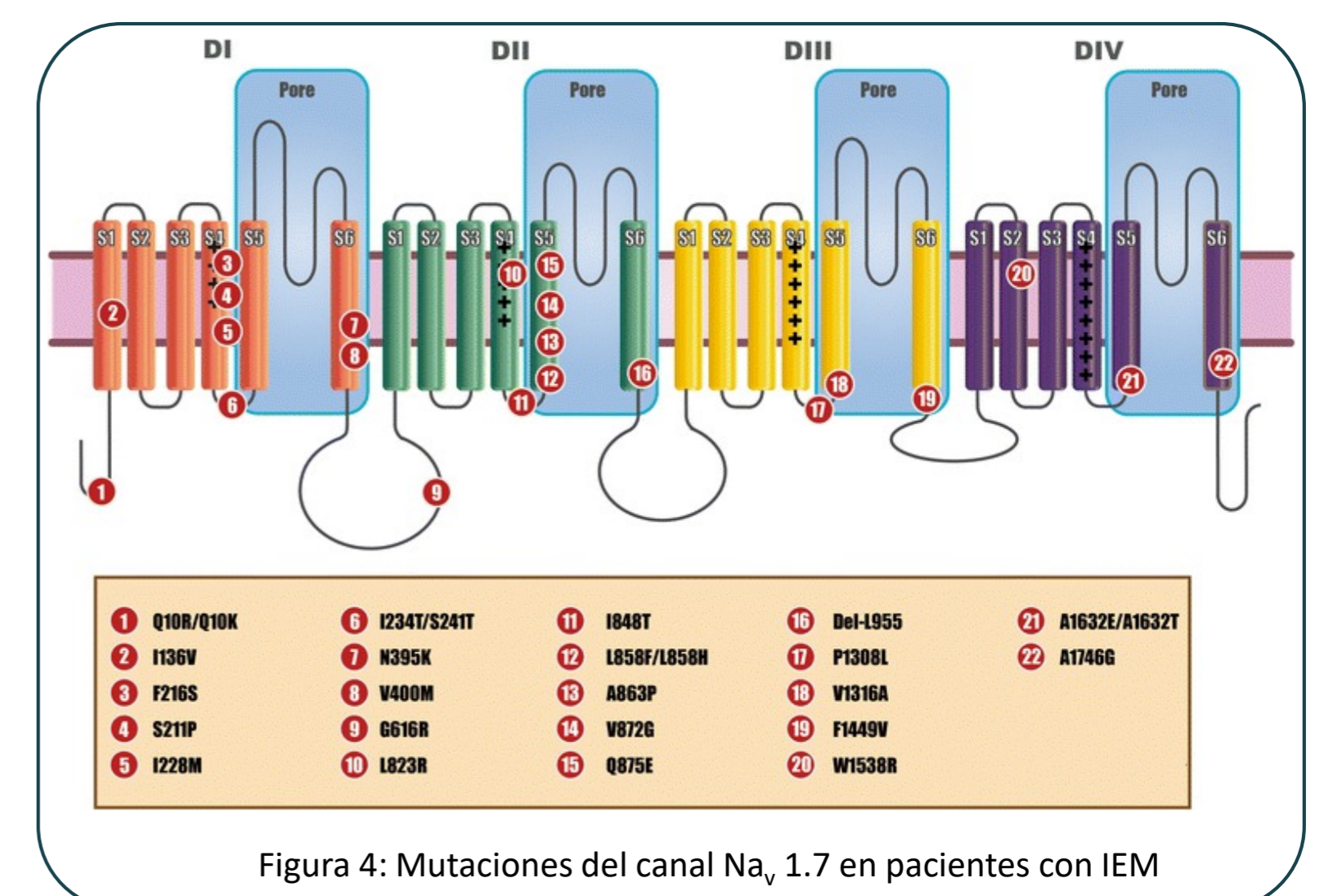


Figura 4: Mutaciones del canal Na<sub>v</sub> 1.7 en pacientes con IEM

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

#### Cuadro clínico:

- Dolor paroxístico rectal, perineal, ocular y mandibular
- Rubefacción en "patrón de arlequín"
- Se acompaña de manifestaciones autonómicas

Se han hallado 5 mutaciones entre los dominios 3 y 4 del canal, con un patrón de herencia autosómico recesivo, que llevan a una ganancia de función del canal. Estas mutaciones alteran la inactivación rápida del canal → rampa persistente y corrientes de sodio recurrentes

Se identificó una **mutación que resulta en un fenotipo que combina características de la IEM y de la PEPD**. Se mejora la corriente en rampa y se generan corrientes recurrentes de sodio. Mostrando un cuadro clínico que expresaba la sintomatología de ambas enfermedades.

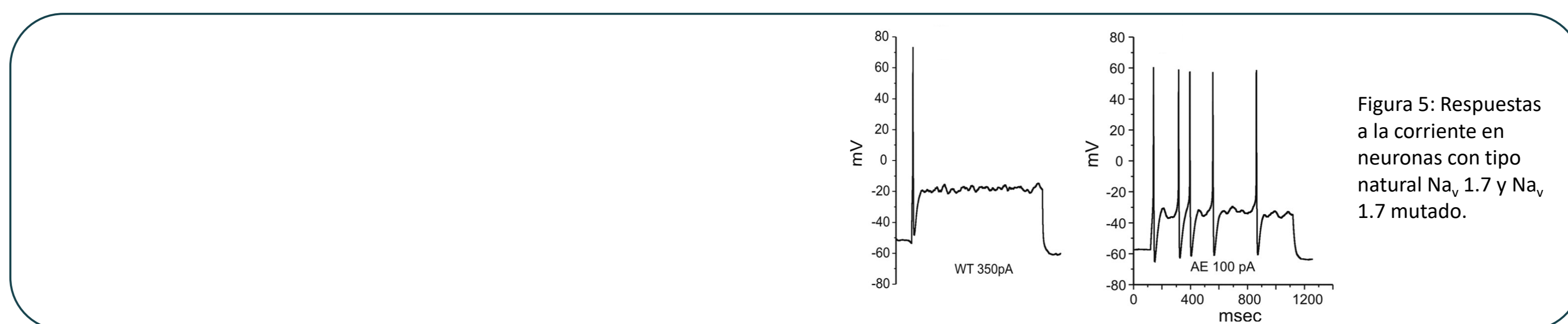


Figura 5: Respuestas a la corriente en neuronas con tipo natural Na<sub>v</sub> 1.7 y Na<sub>v</sub> 1.7 mutado.

Sin embargo, en un estudio realizado en 19 pacientes con CIP e IEM no se encontró ninguna mutación en el gen *SCN9A* en 17 de ellos. Además, se observaron otras contradicciones en la sintomatología a la hora de explicar estas patologías, lo que pone en duda la relación entre las mutaciones y estas enfermedades. No obstante, esto no excluye las mutaciones del gen *SCN9A* encontradas en las enfermedades mencionadas más arriba.

## CONCLUSIONES

Hasta la fecha, no podemos afirmar que la causa de estas patologías sea conocida por completo. Si bien, numerosos estudios relacionan las mutaciones del canal Na<sub>v</sub> 1.7, y por lo tanto una disfunción de este, con las mismas, existen diversos estudios y contradicciones a la hora de explicar dichas patologías lo que sugiere una causa subyacente, y desconocida, en su etiología.

## BIBLIOGRAFÍA

