



ALTERACIONES EN LOS CANALES IÓNICOS Y SU IMPLICACIÓN EN LOS TRASTORNOS DEL DOLOR

Autor: Viktoriya K. Karaivanova¹

Tutor: Luis Rivera de los Arcos²

1. Estudiante de Grado en Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

2. Catedrático de Fisiología en facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

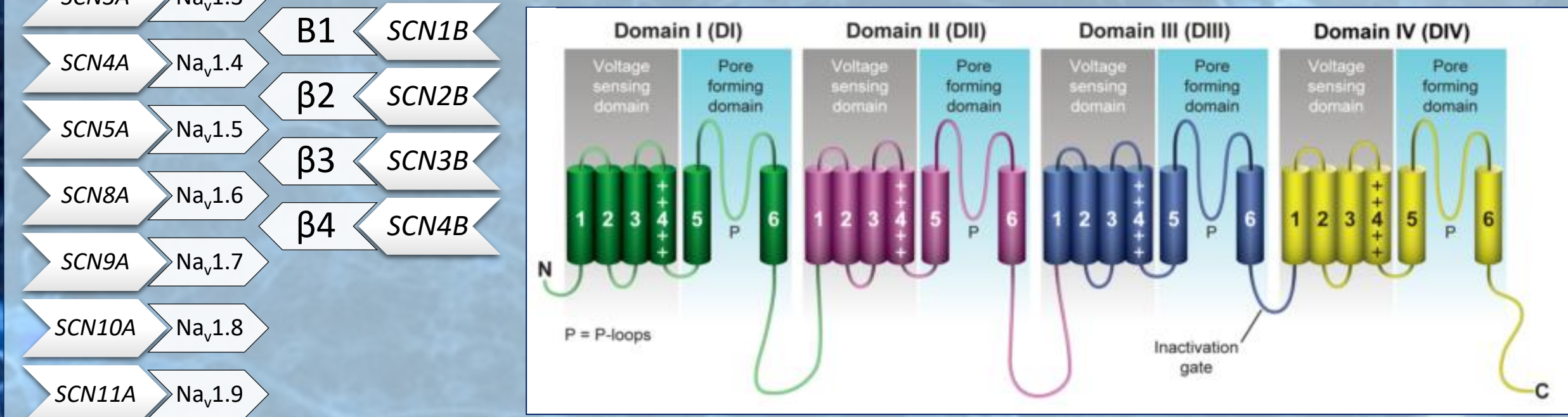
INTRODUCCIÓN

El dolor es el primer motivo de consulta médica en España, atribuyéndose más del 50% de éstas al dolor crónico. Se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial.

Desde que se confirmó la existencia de canales iónicos, cada vez son más las patologías producidas por canalopatías. Los canales de sodio voltaje-dependientes (Na_v) $Na_v1.7$, 1.8 y 1.9 y los de potencial de receptor transitorio (TRP) son los principales implicados en la percepción del estímulo nociceptivo, su alteración da lugar a una sensación exagerada de dolor o, por el contrario, a la ausencia completa del mismo.

EL CANAL DE SODIO VOLTAJE-DEPENDIENTE

En humanos, existen nueve subunidades α diferentes asociadas a una o dos subunidades β , que juegan un papel crucial en el reajuste de las cinéticas y la expresión del canal en la membrana.



Estructura pseudotetramérica con 4 dominios homólogos (DI-DIV) y 6 segmentos transmembrana α -hélice cada dominio

- Dominio Sensible a Voltaje (VSD): segmentos S1-S4 – apertura del canal. Residuos de Arg y Lys cargados + en cada 3er residuo de cada S4
- Dominio del Poro (PD) formado por los 4 VSD
- Región P (pore-loop): unión entre S5 y S6, filtro de selectividad del canal
- Puerta de inactivación: bucle intracelular DIIIIS6-DIVS1
- Puerta de activación: último residuo hidrofóbico de cada S6

ERITERMALGIA PRIMARIA HEREDITARIA

Desorden autosómico dominante en brazo largo (q) del cromosoma 2, región 2q24.2-2q24.3, conteniendo los genes *SCN1A* ($Na_v1.1$), *SCN2A* ($Na_v1.2$), *SCN3A* ($Na_v1.3$), *SCN7A* ($Na_v2.1-2.2$) y *SCN9A* ($Na_v1.7$).

Ganancia de función traducida en hiperexcitabilidad nociceptiva y disminución de los umbrales de disparo por:

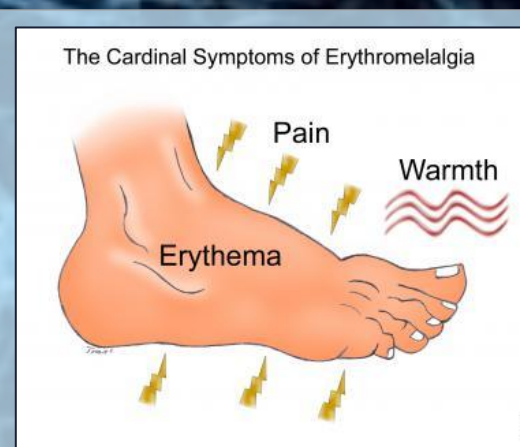
- Desviación hacia valores de hiperpolarización en la activación del canal
- Inactivación más lenta
- Aumento progresivo en la corriente en respuesta a rampas despolarizantes progresivas

Síntomas:

- Dolor quemante intermitente
- Enrojecimiento en las extremidades

Desencadenante: estímulos térmicos de calor o ejercicio

Cierto alivio en inmersiones en agua helada, causando lesiones dérmicas y complicaciones

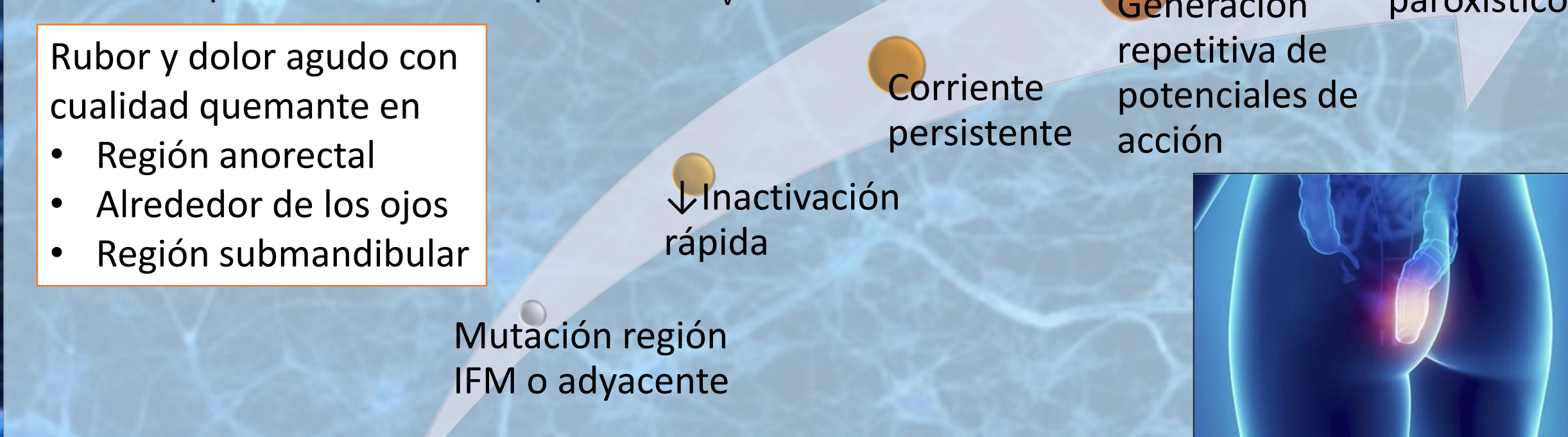


DOLOR EXTREMO PAROXÍSTICO

Desorden hereditario autosómico dominante. Mutaciones del gen *SCN9A* ($Na_v1.7$)

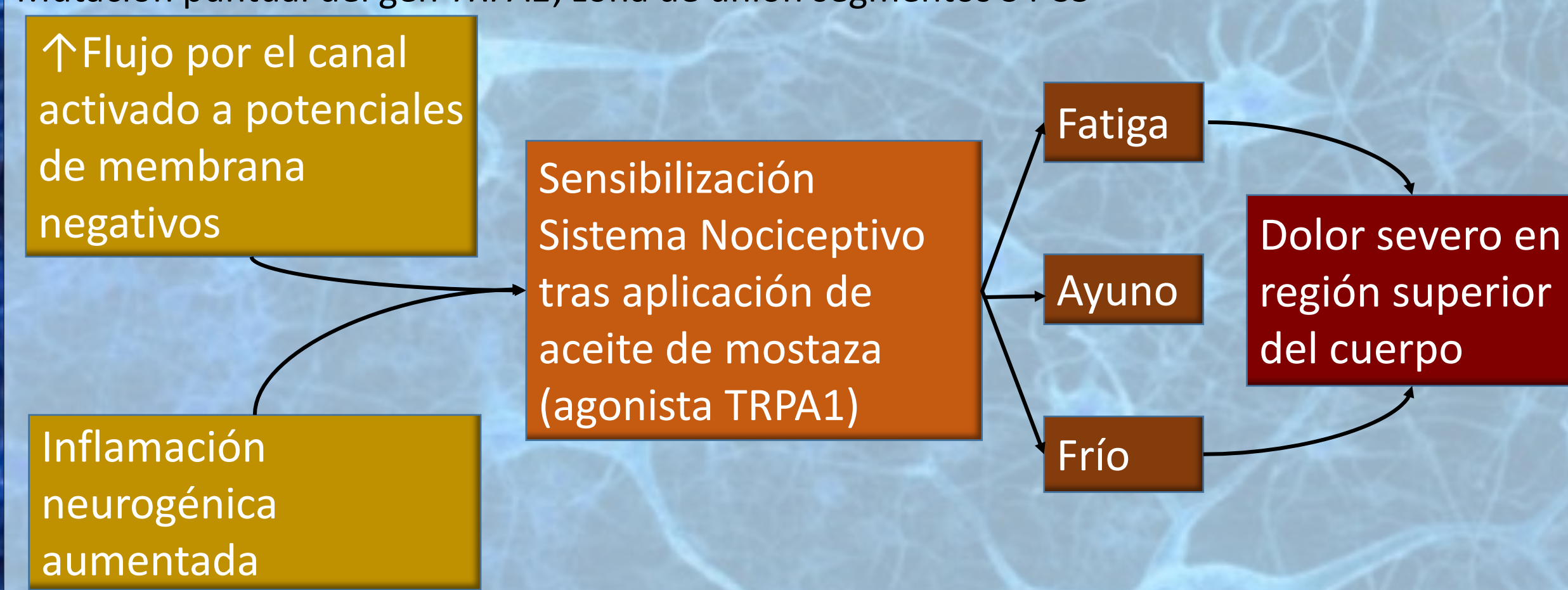
- Regiones IFM (Ile, Phe, Met) entre los Dominios III y IV
- Región adyacente al motivo IFM
- Región de unión de los segmentos S4-S5 de los DIII y DIV

IFM crucial para inactivación rápida del Na_v



DOLOR ESPISÓDICO FAMILIAR

Mutación puntual del gen *TRPA1*, zona de unión segmentos S4-S5



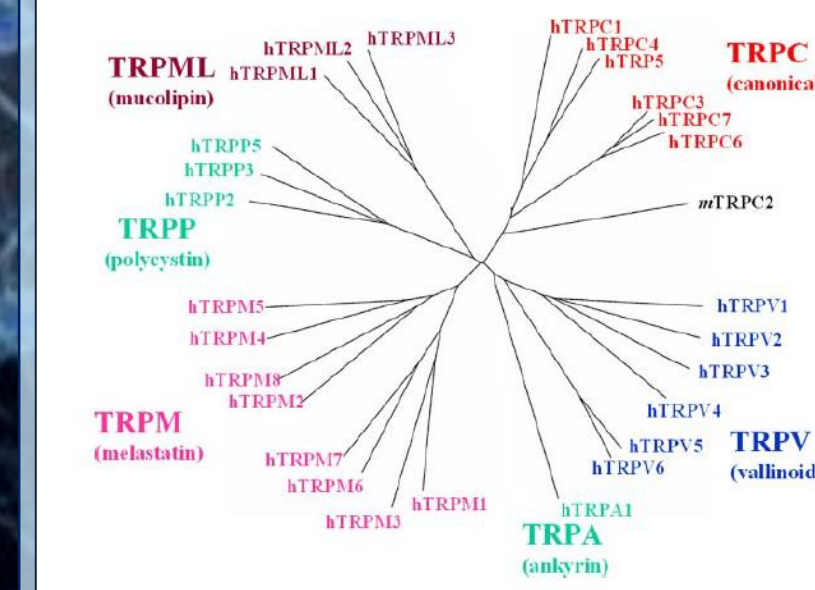
OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudian los desórdenes en la sensibilidad al dolor debidos a alteraciones en la expresión o función de los canales Na_v y los TRP mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos con los nuevos conocimientos en el ámbito de las canalopatías, detallados en la bibliografía.

CONCLUSIONES

Dada la amplia presencia de canales iónicos en los tejidos y su implicación en el desarrollo de sus funciones básicas, los convierte en la diana farmacológica perfecta para dirigir un tratamiento individualizado, focalizado y eficaz.

EL CANAL DE POTENCIAL DE RECEPTOR TRANSITORIO



- Homotetrámeros.
- 6 segmentos transmembrana S1-S6
- PD bucle S5-S6
- C-ter intracelular con actividad enzimática
- N-ter intracelular con repeticiones de ankyrina
- Dominio de Repeticiones de Ankyrina (ARD) ligado a la tetramerización del canal e interacciones con ligandos

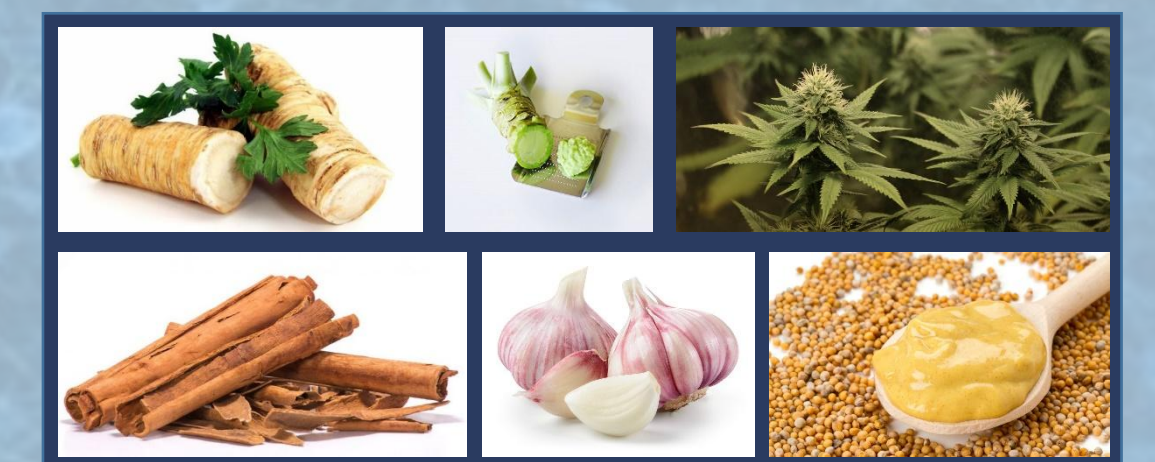
Subfamilia TRPV (vanilloide)

- Presencia: GRD, nervios del trigémino, terminales médula espinal, nervio periférico, cerebro, piel, páncreas, vejiga
- 6 miembros: TRPV1-V6
- TRPV1-4 sensibles al calor, no selectivos a cationes, sensores químicos
 - TRPV1 – calor nocivo $\geq 43^\circ C$, pH <5.9
 - TRPV2 – calor nocivo $> 53^\circ C$
 - TRPV3-4 – calentamiento moderado
- TRPV5-6 selectivos Ca^{2+} , poco sensibles a temperatura



Subfamilia TRPA (ankyrina)

- Presencia: células pilosas, GRD, neuronas del trigémino, fibroblastos
- 1 miembro: TRPA1
- Activadores químicos: isotiocianatos, cinnamaldehído, alicina, dialil sulfida, acroleína, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol
- Mecanorreceptor



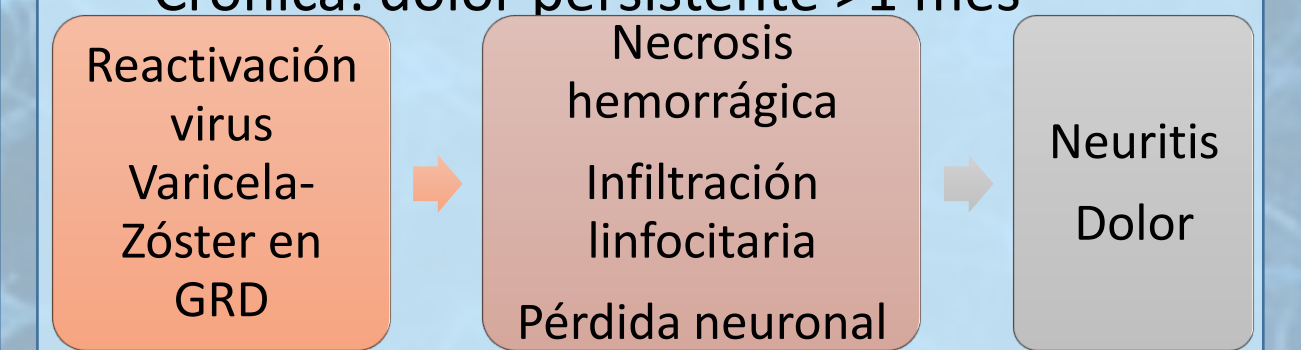
DOLOR NEUROPÁTICO

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

- Incidencia: **4-5/100.000 habitantes**
- Sensibilización TRPV1 en trigémino
- Puede ser primaria o secundaria a otras patologías. Manifestaciones:
 - Tics faciales
 - Dolor fulgurante y paroxístico
 - Generalmente unilateral
 - Crisis de segundos de duración

NEURALGIA POSTHERPÉTICA

- Síntomas en dermatoma asociado a GRD
- Hiperestimulación TRPV1
 - Aguda
 - Crónica: dolor persistente >1 mes



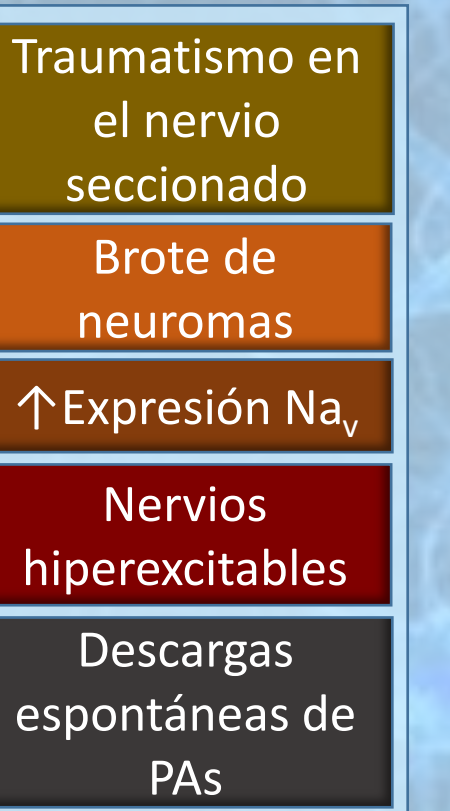
SDRC

Síndrome Doloroso Regional Complejo

Tipo 1	Tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> • Trauma/inmovilización miembro • Sin lesión nerviosa • Dolor severo • Cambios en uñas, huesos y pelo • \uparrowSensibilidad al tacto • Alteraciones vasomotoras 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión nervios • \uparrowSensibilidad catecolaminas • Inflamación neurogénica por activación de mediadores (SP, histamina)

MIEMBRO FANTASMA

- Sensibilización central médula espinal
- \uparrow Actividad NMDA
- \uparrow Activación neuronal por SP, taquicnina y neurocininas
- \uparrow Expresión receptores
- \downarrow Dianas de fibras inhibitorias descendentes
- Reorganización cortical



TRATAMIENTO

FARMACOLÓGICO			NO FARMACOLÓGICO
Vía oral		Vía tópica	Fitoterapia, TENS, PENS, acupuntura, magnetoterapia, técnicas psicológicas cognitivo-conductuales
Antidepresivos: ATC (amitriptilina), ISRS, ISRN (duloxetine)	Antiepilépticos: Carbamacepina, Gabapentina, Pregabalina	Opioides: Tramadol, Morfina, Oxidona	

INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR

- Mutaciones del gen *SCN9A* que producen pérdida parcial o completa de función de los canales $Na_v1.7$
- Respuestas motoras, autonómicas y capacidad de detectar estímulos sensoriales intactos
- Anosmia
- Se producen lesiones permanentes durante la niñez por la incapacidad de sentir dolor y aprender actos para eludirlo
- Interés de bloqueantes de los canales $Na_v1.7$ como nuevos y seguros analgésicos



BIBLIOGRAFÍA

