

**Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor**Por: Elizabeth Medina Silva¹, Enoch Luis^{1,2}¹ mems@ciencias.unam.mx² enoch@ifc.unam.mx

¹ Laboratorio Nacional de Canalopatías, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Estudiante de la Carrera en Biología.

² Cátedras CONACYT- Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Doctor en Neurociencias.

Desde la antigüedad el manejo del dolor ha sido un tema de suma importancia en el mundo de la medicina. Debido a la diversidad de tratamientos poco personalizados, la efectividad del tratamiento varía de persona a persona. Es por ello que hoy en día el desarrollo y mantenimiento de nuevas estrategias para el alivio del dolor están en el foco de ciencias como la farmacología o las neurociencias.

Todos hemos experimentado dolor en algún momento de nuestras vidas, y aunque la mayoría de nosotros lo asociamos a un proceso desagradable, esta sensación es de vital importancia para nuestra supervivencia, ya que nos informa de que algo puede producirnos un daño potencial. Este proceso lo podemos asociar a los indicadores en un auto, que se encienden para decirnos que al motor le pasa algo o que la presión de las llantas está bajas, y por tanto debemos estar prevenidos antes de que suceda una emergencia. Por tal razón, se necesita de un sistema especializado para la detección de estímulos nocivos y potencialmente dolorosos.

No obstante, debemos saber que existen dos tipos de dolor: 1) el fisiológico o “dolor bueno” que es el que tiene como objetivo alejarnos de un estímulo nocivo que ponga en peligro nuestra integridad, y 2) el fisiopatológico o “dolor malo” que surge de un daño al sistema nervioso y el cual no tiene un fin de protección y que únicamente afecta la calidad de vida de las personas que lo padecen (1). Para este último se han diseñado y se siguen diseñando diversas estrategias terapéuticas para mitigarlo.

Para entender y tratar el dolor debemos conocer las bases celulares (¿qué células detectan estímulos nocivos?) y moleculares (¿qué estructuras proteicas participan?) encargadas de su detección, codificación y transmisión. Para esto primero debemos de saber que existen células denominadas excitables por su capacidad para responder a estímulos de diversa naturaleza a través de la generación de impulsos eléctricos conocidos como potenciales de acción, ejemplo de dichas células son las neuronas (1).

**Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor**

De entre todas las neuronas que forman el sistema nervioso, existen unas muy particulares que se encuentran inervando la piel u otras estructuras periféricas del cuerpo y que están encargadas de detectar los estímulos ambientales (dañinos y no dañinos) a los cuales estamos expuestos, por ejemplo, cambios de temperatura o los estímulos mecánicos que suceden cuando tocamos objetos; dichas neuronas son conocidas como neuronas sensoriales primarias y forman parte del sistema nervioso periférico. Estas neuronas tienen una morfología característica, debido a que poseen un axón único que se bifurca, un extremo (periférico) inervará el tejido blanco y el otro extremo (central) transmitirá la información sensorial hacia el cerebro. Los cuerpos celulares de estas neuronas residen en los ganglios de la raíz dorsal (los cuales se encuentran al lado de la columna vertebral) y los ganglios trigéminos (que se localizan en la base del cráneo) (Fig. 1).

Dentro de estas neuronas existe un subgrupo que se especializa en detectar y transmitir únicamente información de naturaleza nociva o que produzca sensaciones de dolor, y se conocen como “nociceptores”. Así, cuando nosotros nos golpeamos con un martillo o colocamos la mano cerca de un objeto extremadamente caliente, estos nociceptores enviarán la señal de alarma al cerebro, el cual lo interpretará y hará que nos alejemos de la fuente que originó esa sensación no placentera (1). Estos nociceptores también tienen peculiaridades morfológicas, son neuronas con cuerpos celulares pequeños y sus axones pueden estar ligeramente mielinizados o bien carecer de mielinización (1).

La percepción consciente del dolor involucra una serie de fases: 1) la transducción sensorial, proceso que sucede en los nociceptores y que consiste en detectar el tipo de estímulo nocivo (ya sea físico o químico) y transformarlo en señales eléctricas, que es la forma en que las neuronas se comunican; 2) la transmisión de la información desde la periferia al Sistema Nervioso Central, todo esto a través de los axones de los nociceptores, dicha transmisión está codificada en la frecuencia de descarga de cada neurona, cuando el nociceptor responde a un estímulo; y 3) la percepción consciente del dolor, que sucede cuando la información codificada por los nociceptores llega a estructuras superiores del cerebro encargadas de procesar e integrar esta información y responder (2, 3). En cada nivel de procesamiento entran en juego unas proteínas conocidas como canales iónicos, las cuales traspasan la membrana de las células, algo así como un canal entre la célula y su exterior, cada una con una tarea muy específica.



Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor

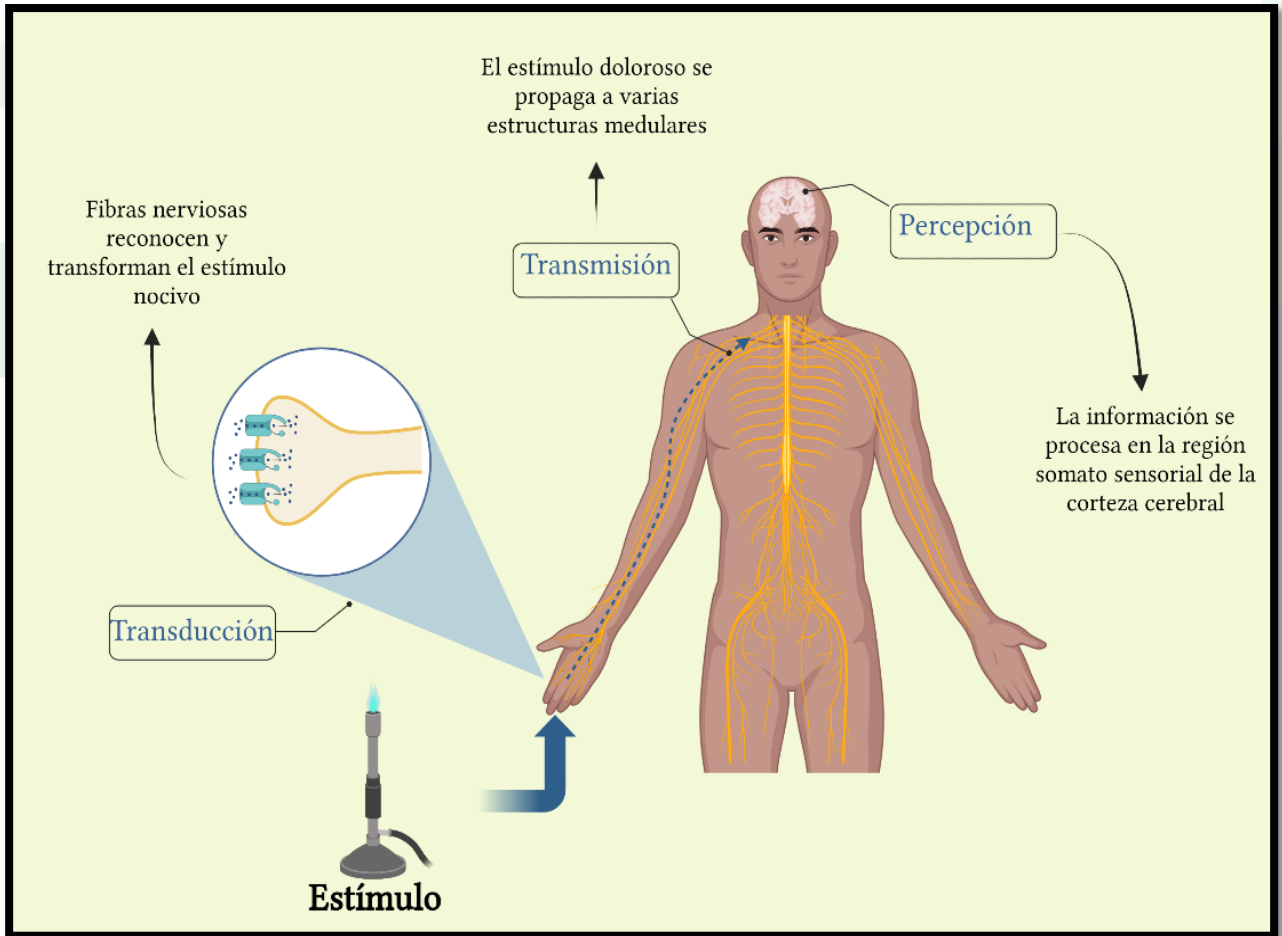


Figura 1. Percepción del dolor. El sistema somatosensorial informa a la persona sobre la intensidad, la extensión, localización de diversos estímulos. Esta información despierta al individuo y desvía su atención hacia el estímulo, en el caso del dolor motiva las reacciones de defensa inmediata la cual se acompaña de una sensación desagradable Tomado de Plaghki et al. (2018).

Las neuronas y en general todas las células del cuerpo humano, están rodeadas por una membrana lipídica que separa su mundo interior del exterior; esta membrana es poco permeable, lo que significa que ningún soluto puede entrar o salir de las células fácilmente. No obstante, las células tienen múltiples mecanismos que permiten dicho movimiento, entre ellos están los “canales iónicos”, los cuales son estructuras variadas y complejas que forman poros en la membrana permitiendo el flujo regulado de átomos con carga denominados iones. La apertura y cierre de canales iónicos y el

**Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor**

subsecuente movimiento de iones es la base, tanto de cómo los estímulos son detectados en la fase de la transducción sensorial, así como del origen de los potenciales de acción (onda de descarga eléctrica), estos últimos relevantes para la codificación de la información dolorosa y la comunicación neuronal durante las fases de transmisión y percepción de las señales dolorosas (1).

Para entender como es un canal iónico podemos imaginar a éstos como las puertas de una casa, las cuales únicamente pueden abrirse con una llave (estímulo) específica, y una vez abiertos permitir el paso regulado de un ión o iones muy particulares. La dirección en la que se muevan los iones (hacia el interior o exterior celular) está regido por sus gradientes de concentración y también de su carga eléctrica. Como se mencionó arriba, en cada fase del proceso de percepción del dolor entran en juego un conjunto especializado de canales iónicos. En el caso de los nociceptores estos cuentan con una variedad de canales que únicamente se encontrarán en estas neuronas y no en otras, lo que hace que únicamente respondan a estímulos nocivos y no a lo que son inofensivos. Entre todo el arsenal de canales presentes en los nociceptores está el canal Nav1.7, de vital importancia para la codificación y transmisión de la información nociva.

El canal Nav1.7 pertenece a la familia de canales iónicos activados por voltaje y que permiten el movimiento específico del ion de sodio (Na^+); en dicha familia existen 9 miembros muy parecidos estructuralmente y ampliamente distribuidos en diversos tejidos del organismo. En condiciones de reposo el canal se encuentra cerrado y no permite el movimiento de iones, sin embargo, cuando el estímulo doloroso es detectado y convertido a una señal eléctrica. Esta señal puede activar al canal y permitir el movimiento rápido de Na^+ hacia el interior celular, debido a que el Na^+ es un ión más concentrado en el exterior de la célula, éste tiende a ingresar a la neurona cuando el canal se encuentra abierto, lo que hace que este sea considerado el gatillo que inicia el disparo de potenciales de acción por el nociceptor (4).

El canal se expresa preferentemente en las neuronas nociceptivas con cuerpos celulares pequeños y con axones no mielinizados, y que tienen velocidades de conducción más lenta, las cuales predominantemente se asocian a trastornos de dolor en humanos debido a que este puede verse como un amplificador de las señales de dolor, generadas por receptores que se encuentran en las terminales de los nociceptores. Imagina que tienes una reunión con amigos y deseas que todos escuchen la música de fondo, lo lógico sería conectar tu dispositivo en un amplificador de

**Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor**

sonido para que todos puedan escucharlo tan bien como tú, es lo mismo con las neuronas, éstas no pueden generar una señal de dolor si no pueden recibir la señal amplificada por Nav1.7 (5, 6).

La importancia de este canal se pone de manifiesto en enfermedades genéticas hereditarias en humanos, en las cuales las mutaciones (cambios en el ADN) asociados a pérdida de función de Nav1.7, es decir, cambio que hacen que el canal pierda su capacidad de dejar pasar iones de Na^+ , conducen a una insensibilidad completa al dolor, haciendo que los sujetos sean incapaces de detectar algún estímulo nocivo y por lo tanto haciendo que sufran lesiones de todo tipo, quemaduras, amputaciones de dedos, etc. En el caso opuesto, las mutaciones de ganancia de función de Nav1.7, en las cuales el canal puede permanecer más tiempo activo y por lo tanto llevar a un aumento en el número de iones que se mueven a través de él, se han relacionado con trastornos de mayor sensibilidad al dolor como la eritemalgia primaria que, se caracteriza por dolores intensos, con sensaciones quemantes en las extremidades en respuesta a estímulos cálidos o ejercicio moderado. Esto ocurre pues al alterar el umbral de activación del canal Nav1.7 resulta en que los nociceptores se vuelvan más sensibles a algunos estímulos (hiperexcitabilidad) (6-9).

Es por todo lo anterior, que los canales de sodio Nav1.7 son de gran interés biomédico para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del dolor, principalmente el dolor malo o fisiopatológico. No obstante, no es una tarea fácil, ya que la clave para el desarrollo de inhibidores seguros de Nav1.7 es la selectividad de los compuestos propuestos a dicho canal. La expresión de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, se limita principalmente a las neuronas y a las células musculares, donde controlan numerosas funciones corporales esenciales incluyendo la cognición, la entrada sensorial, la función autónoma, el ritmo cardíaco, y el control muscular, siendo así sumamente importante que los métodos de analgesia realmente sean bloqueadores selectivos de Nav1.7, ya que de lo contrario se estarían perjudicando rutas importantes de la fisiología humana (10, 11).

Actualmente, se conoce que los venenos de animales suelen ser una rica fuente de moléculas con múltiples blancos de acción; algunos de éstas tienen propiedades inhibitorias sobre la actividad de diversos canales de iones y suelen ser más potentes y selectivas que las moléculas sintéticas. ProTx-II, un péptido (serie de aminoácidos unidos entre sí) del veneno de araña, fue el primer inhibidor de Nav1.7 que se informó que tenía una selectividad que resultaba ser 50 veces mayor que todas las demás (9).

**Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor**

Los inhibidores de Nav1.7 claramente son muy prometedores como analgésicos efectivos, sin embargo, es importante destacar que aunque el dolor agudo y algunos tipos de dolor inflamatorio y neuropático parecen depender de Nav1.7, no todos los estados de dolor dependen de este canal, así mismo los tratamientos específicos que permitirían a los pacientes con dolor crónico llevar una vida normal aún no son una realidad. Por otro lado, se deben tomar precauciones a la hora de inhibir a Nav1.7, ya que éste presenta funciones adicionales las cuales están involucradas en funciones fisiológicas. Queda claro que aún hay mucho trabajo que se debe hacer para lograr entender de manera completa el papel de Nav1.7 dentro del dolor, pues sin esto es imposible determinar el mejor enfoque que puede tener el canal para reducir el dolor y ser un tratamiento viable para el ser humano.

REFERENCIAS

1. Purves, D., Augustine, J., Fitzpatrick, D., Hall, C., LaMantia S., Mooney, D., Platt, L. & White, E. Nociceptors. 2018. Neuroscience. 6th edition. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10965/>
2. Plaghki, L., Mouraux, A., & Le Bars, D. Fisiología del dolor. 2018. Medicina Física, 39(1):1–22. [https://doi.org/10.1016/s1293-2965\(18\)88603-0](https://doi.org/10.1016/s1293-2965(18)88603-0)
3. Romera, E., Perena, M., Perena, M. & Rodrigo, M. Neurofisiología del dolor. 2000. Rev Soc Esp Dolor, 7(2):11-17.
4. Bezanilla, F. The Voltage Sensor in Voltage-Dependent Ion Channels. 2000. Physiological Reviews, 80(2):555–592. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.555>
5. Flinspach, M., Xu, Q., Piekarz, A. D., Fellows, R., Hagan, R., Gibbs, A., Liu, Y., Neff, A., Freedman, J., Eckert, A., Zhou, M., Bonesteel, R., Pennington, W., Eddinger, A., Yaksh, L., Hunter, M., Swanson, V. & Wickenden, A. Insensitivity to pain induced by a potent selective closed-state Nav1.7 inhibitor. 2017. Scientific Reports, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep39662>
6. Emery, E., Luiz, A. & Wood, J. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. 2016. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 20(8): 975-983, <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1162295>
7. Cregg, R., Momin, A. & Zhao J. Pain channelopathies. 2010. J Physiol, 588(11): 1897-904. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.187807>

**Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor****REFERENCIAS**

8. Cox, J., Reimann, F., Nicholas, A., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., Al-Gazali, L., Hamamy, H., Valente, E., Gorman, S., Williams, R., McHale, D., Wood, J., Gribble, F., & Woods, C. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. 2006. *Nature*, 444(7121): 894–898. <https://doi.org/10.1038/nature05413>
9. King, G., & Vetter, I. No Gain, No Pain: Nav1.7 as an Analgesic Target. 2014. *ACS Chemical Neuroscience*, 5(9):749–751. <https://doi.org/10.1021/cn500171p>
10. Hameed, S. Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain. 2019. *Molecular Pain*. <https://doi.org/10.1177/1744806919858801>
11. McKerrall, S. & Sutherlin, D. Nav1.7 inhibitors for the treatment of chronic pain. 2018. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.08.007>

Cita este artículo como: Medina, Elizabeth y Luis, Enoch. 2022. Nav1.7: un prometedor blanco para el tratamiento del dolor. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2022(2): 48–54. ISSN: 2415–234X. Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>