

# Znaczenie kanałów sodowych w nocycepcji: implikacje dla mechanizmów bólu

The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain

Pain 2007; 131: 243–257

Theodore R. Cummins<sup>a</sup>, Patrick L. Sheets<sup>a</sup>, Stephen G. Waxman<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, 950 West Walnut Street, R2 468, Indianapolis, IN 46202, United States, <sup>b</sup>Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510, United States, <sup>c</sup>Center for Neuroscience and Regeneration Research, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510, United States, <sup>d</sup>Rehabilitation Research Center, Veterans Administration Connecticut Healthcare System, West Haven, CT 06516, United States

**Abstract:** Understanding the role of voltage-gated sodium channels in nociception may provide important insights into pain mechanisms. Voltage-gated sodium channels are critically important for electrogenesis and nerve impulse conduction, and a target for important clinically relevant analgesics such as lidocaine. Furthermore, within the last decade studies have shown that certain sodium channel isoforms are predominantly expressed in peripheral sensory neurons associated with pain sensation, and that the expression and functional properties of voltage-gated sodium channels in peripheral sensory neurons can be dynamically regulated following axonal injury or peripheral inflammation. These data suggest that specific voltage-gated sodium channels may play crucial roles in nociception. Experiments with transgenic mice lines have clearly implicated Na<sub>v</sub>1.7, Na<sub>v</sub>1.8 and Na<sub>v</sub>1.9 in inflammatory, and possibly neuropathic, pain. However the most convincing and perhaps most exciting results regarding the role of voltage-gated sodium channels have come out recently from studies on human inherited disorders of nociception. Point mutations in Na<sub>v</sub>1.7 have been identified in patients with two distinct autosomal dominant severe chronic pain syndromes. Electrophysiological experiments indicate that these pain-associated mutations cause small yet significant changes in the gating properties of voltage-gated sodium channels that are likely to contribute substantially to the development of chronic pain. Equally exciting, recent studies indicate that recessive mutations in Na<sub>v</sub>1.7 that eliminate functional current can result in an apparent complete, and possibly specific, indifference to pain in humans, suggesting that isoform specific blockers could be very effective in treating pain. In this review we will examine what is known about the roles of voltage-gated sodium channels in nociception.

**Key words:** Sodium channel; Inherited pain; Nociceptive neuron; Sodium current

**Streszczenie:** Zrozumienie roli zależnych od napięcia kanałów sodowych w nocycepcji może dostarczyć znaczącego wglądu w mechanizmy bólu. Zależne od napięcia kanały sodowe są niezwykle ważne w elektrogenезie i przewodzeniu impulsu nerwowego; są również celem oddziaływania istotnych z klinicznego punktu widzenia leków przeciwbólowych, takich jak lidokaina. Badania przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady wskazały ponadto, że określone izoformy kanałów sodowych cechują się dominującą ekspresją w obwodowych neuronach czuciowych związanych z odczuwaniem bólu, oraz że ekspresja i własności czynnościowe zależnych od napięcia kanałów sodowych w obwodowych neuronach czuciowych mogą być w sposób dynamiczny regulowane w następstwie uszkodzenia aksonalnego lub zapalenia obwodowego. Dane te wskazują, że określone zależne od napięcia

kanały sodowe mogą odgrywać kluczową rolę w nocycepcji. Eksperymenty na liniach myszy transgenicznych w jednoznaczny sposób wiążą  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  i  $Na_v1.9$  z bólem zapalnym, a z pewnym prawdopodobieństwem że i z neuropatycznym. Jednak najbardziej przekonujące i być może najciekawsze wyniki dotyczące roli zależnych od napięcia kanałów sodowych pojawiły się ostatnio w oparciu o występujące u ludzi dziedziczne zaburzenia nocycepcji. Mutacje punktowe w  $Na_v1.7$  zidentyfikowano u pacjentów z dwoma odrębnymi, dziedzicznymi autosomalnie dominująco zespołami nasilonego bólu przewlekłego. Eksperymenty elektrofizjologiczne wskazują, że te związane z bólem mutacje powodują małe, ale znaczące zmiany we własnościach bramkowania w obrębie zależnych od napięcia kanałów sodowych, które z dużym prawdopodobieństwem przyczyniają się znacząco do rozwoju bólu przewlekłego. Równie interesujące niedawne badania wskazują, że mutacje recesywne w  $Na_v1.7$ , które eliminują prądy czynnościowe mogą skutkować najwidoczniej całkowitą, a możliwe że i swoistą niewrażliwością na ból u ludzi, co wskazuje, że leki blokujące określone izoformy mogłyby być bardzo skuteczne w leczeniu bólu. W niniejszym artykule przeglądowym sprawdzimy, co wiadomo na temat roli zależnych od napięcia kanałów sodowych w nocycepcji.

**Słowa kluczowe:** Kanał sodowy; Ból dziedziczny; Neuron nocyceptywny; Prąd sodowy