

An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain

Cox e colaboradores; Nature, Dezembro de 2006, vol 444.

Vinicius Couto
Tatiana Roman

IMAGE BANK

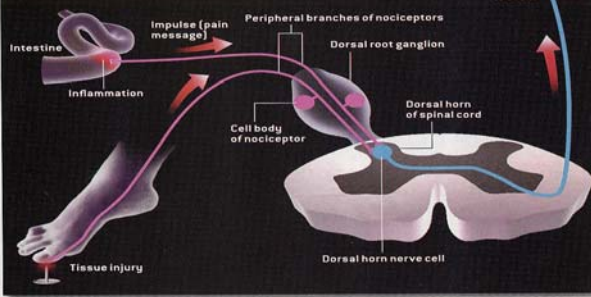
Introdução

- Dor – Fator evolutivo adquirido para proteção e manutenção da vida;
- Ligado ao sistema nervoso periférico;
- Pode ser bloqueada por analgésicos.

IMAGE BANK

FEELING THE PAIN

The pain circuit, shown here in simplified form, extends from the body's periphery—the skin and other tissues outside the central nervous system—to the spinal cord and brain. Hurtful stimuli activate special pain-sensing nerve cells, or nociceptors (pink), which generate impulses that convey word of the trouble to nerve cells in the dorsal horn region of the spinal cord (blue). Those cells, in turn, pass the message to the brain, which interprets it as pain.



Introdução

- É relativamente comum pessoas com perda de sensibilidades para visão ou audição, mas perda de sensibilidade para dor não;
- O primeiro caso descrito de pacientes sem sensibilidade para dor foi no início do séc. XX;
- Foram descritos dois tipos de casos;
- Porém esses casos são totalmente diferentes por apresentarem algum tipo de neuropatia;
- Nesse artigo será discutido o caso de três famílias com um fenótipo extraordinário;

IMAGE BANK

Introdução

- Essa característica confere apenas inabilidade para a dor, excluindo qualquer neuropatia;
- Os autores definiram essa nova deficiência como “doença de insensibilidade à dor associada a disfunção de canal”
- Isto seria porque há uma perda de função do gene para o canal de Na, SCN9A.

IMAGE BANK

Ausência da Dor

- O início do estudo começou quando foi relatado o caso de uma criança de 10 anos que se cortava com facas e andava sobre carvões e não apresentava dor;
- Essa criança veio a morrer no seu 14º aniversário, quando pulou do telhado de uma casa;

IMAGE BANK

Ausência da Dor

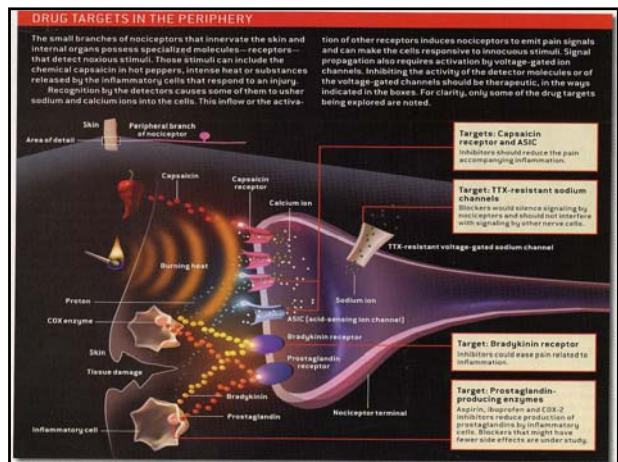
- Esse estudo trata de três famílias consanguíneas, com relatos semelhantes, originadas do norte do Paquistão;
- Todos os seis afetados disseram nunca ter sentido nenhum tipo de dor, em nenhuma parte do corpo, em nenhum momento da vida;
- Eles frequentemente apresentam feridas, cortes e fraturas;

Ausência da Dor

- As crianças tem inteligência normal, de acordo com seus pais, professores e psiquiatras;
- Foram estudados os seis indivíduos afetados das três famílias;
- As idades das crianças e suas famílias são as seguintes: Família 1, três crianças com 4, 6 e 14 anos; família 2, uma criança com 6 anos; família 3, duas crianças com 10 e 12 anos.

Ausência da Dor

- Exames neurológicos detalhados mostraram que todos seriam capazes de perceber sensação de toque, quente e frio, cócegas e pressão, porém não dor;
- Não foi documentada alguma neuropatia motora, com reflexos normais;
- Não há disfunção do SNA;
- Na biópsia dos nervos periféricos, a morfologia se apresentou normal; cérebro normal na RM.



Mapeamento da Doença

- 400 polimorfismos de microssatélites foram usados para tentar identificar o gene nessas famílias;
- Foi identificada uma região de 11.7Mb em 2q24, comum e em homozigose para as três famílias;
- Com a análise de outros 73 marcadores e auxílio de bioinformática foi possível identificar o gene SCN9A;
- O seqüenciamento deste gene revelou mutações diferentes em cada família, mas os mesmos sintomas.

Mapeamento da Doença

Foi encontrada, na família 1 uma troca de base de uma G por uma A no éxon 15;

Na família 2, uma deleção de uma T no éxon 13;

Na família 3, uma troca de base C por G no éxon 10.

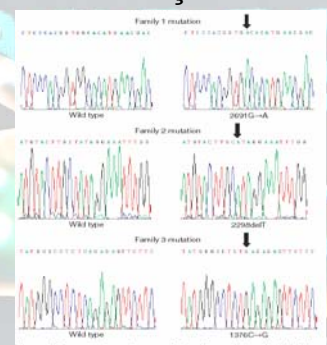
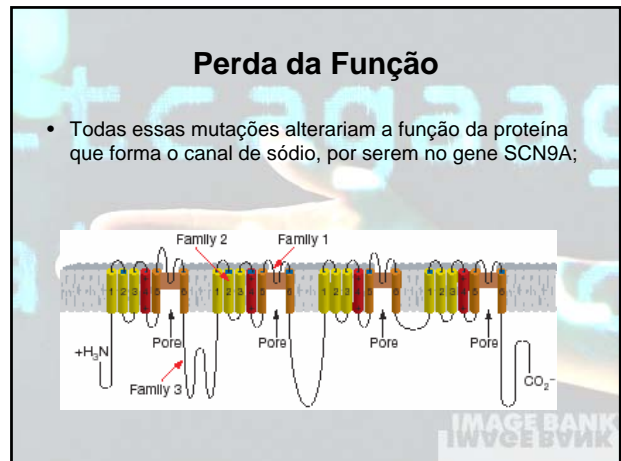
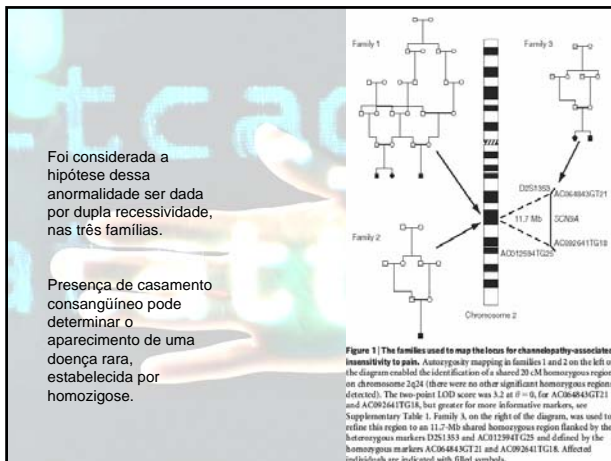


Figure 2 | Sequence chromatograms showing the mutations identified in families 1, 2 and 3. The arrows indicate the site of the mutations.



Perda da Função

- Essa mutação faz com que o canal de sódio perca sua função de polarização e despolarização, fazendo com que algumas funções dos nervos terminais sejam prejudicadas, como a dor;
- A perda de função é devida à proteína truncada ou não expressa por causa da mutação;
- Essa proteína deficiente não se torna capaz de polarizar e despolarizar a célula no momento necessário;



Conclusões

- Esse estudo fornece fortes evidências de que o gene SCN9A seja o principal causador dessa disfunção;
- Embora as perdas de funções associadas aos canais de sódio não sejam ainda muito bem compreendidas em humanos, um grande avanço vem sendo obtido em pesquisas modelos animais;

Conclusões resumo

- Primeiro relato em humanos, embora o gene já seja relacionado a outra doença de dor, por outro mecanismo
- Em camundongos se conhece mais o efeito, mas são muito diferentes de humanos
- Sendo o papel do gene tão determinante da dor humana, especulações sobre polimorfismos e variações nos limiares de dor entre as pessoas podem ser feitas
- O desenvolvimento de novos analgésicos baseado nisso é promissor.