

# Canales iónicos en nociceptores

## Desarrollo reciente

Eduardo E. Benarroch,  
MD

Correspondencia al  
Dr. Benarroch:  
benarroch.eduardo@mayo.edu

Los nociceptores son aferentes sensitivos especializados de umbral alto del ganglio de la raíz dorsal (GRD) u otras neuronas sensitivas primarias (por ej., trigeminal) que inervan la piel, el músculo, las articulaciones y las vísceras, y responden a noxas o estímulos potencialmente dañinos. Los nociceptores expresan un repertorio único de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) voltaje dependientes ( $\text{Na}_v$ ), canales de potasio ( $\text{K}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), como también canales catiónicos del receptor de potencial transitorio (TRP, *transient receptor potential*), canal iónico sensible al ácido (ASIC, *acid sensing ion channel*) y familias purinérgicas P2X. Estos canales son responsables de las propiedades básicas de los nociceptores, incluyendo la falta de actividad espontánea y el alto umbral de activación. Los productos de la inflamación o la injuria axonal desencadenan cambios en la expresión y función de estos canales, generando un aumento de la excitabilidad (umbral de activación reducido) de los nociceptores. Este proceso, conocido como sensibilización periférica del nociceptor, se manifiesta con una actividad espontánea del nociceptor (resultando en dolor espontáneo), aumento en la respuesta y del tamaño de los campos receptivos (hiperalgesia primaria y secundaria) y respuestas del nociceptor a estímulos mecánicos o térmicos inocuos (alodinia). Estos rasgos caracterizan al dolor neuropático e inflamatorio. La amplia variedad de señales químicas que provocan la sensibilización del nociceptor actúan a través de varios tipos de receptores expresados en los nociceptores, e incluyen los receptores acoplados a proteína G y receptores

tirosín quinasa, que afectan la expresión o sensibilidad de los canales catiónicos, particularmente los canales  $\text{Na}_v$  1.7,  $\text{Na}_v$  1.8,  $\text{Na}_v$  1.9, TRP vaniloide 1 (TRPV1) y TRP ankirina 1 (TRPA1). Las mutaciones con ganancia de función que afectan a estos canales están asociadas con síndromes familiares caracterizados por neuropatías de fibra fina (NFF) dolorosas, con dolor episódico esporádico; las mutaciones con pérdida de función están asociadas a la insensibilidad congénita al dolor. Hay revisiones extensas y excelentes sobre todos estos temas.<sup>1-15</sup>

### CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS NOCICEPTORES

#### Diversidad funcional.

Los nociceptores son terminales no encapsuladas de axones pequeños mielinizados (A $\delta$ ) o amielínicos (C) de GRD pequeños y otros ganglios sensitivos (por ej., trigeminal). El neurotransmisor primario en todos los nociceptores es el L-glutamato. Las proyecciones centrales de estas neuronas sensitivas de primer orden terminan primariamente en el asta dorsal. Los nociceptores constituyen una población heterogénea, tanto desde lo funcional como desde lo neuroquímico. Hay 2 grupos principales de nociceptores. Los aferentes mielínicos (A $\delta$ ) de diámetro medio transmiten el dolor rápido bien localizado o "primer" dolor; las fibras amielínicas tipo "C" de diámetro pequeño transmiten el dolor lento, pobremente localizado o "segundo" dolor. Los estudios electrofisiológicos han subdividido los nociceptores A $\delta$  y C en varias clases. Los nociceptores A $\delta$  incluyen a los nociceptores mecánicos

### GLOSARIO

**12-HPETE** = ácido 12-hidroperoxiicosatetraenoico; **ASIC** = *acid-sensing ion channel* (canal iónico sensor de ácido); **ATP** = adenosin trifosfato; **BDNF** = *brain-derived neurotrophic factor* (factor neurotrófico derivado del cerebro); **CGRP** = *calcitonin gene-related peptide* (péptido relacionado al gen de la calcitonina); **EH** = eritromelalgia hereditaria; **GDNF** = *glial-derived neurotrophic factor* (factor neurotrófico derivado de la glía); **5-HT<sub>3</sub>R** = receptor 5-HT<sub>3</sub>; **GRD** = ganglio de la raíz dorsal; **HCN** = *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated* (canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos); **HTM** = *high-threshold mechanical* (mecánico de umbral alto); **K<sub>ATP</sub>** = canal de K<sup>+</sup> dependiente de adenosin trifosfato; **Mrg** = *mas-related G-coupled protein receptor* (receptor de mas acoplado a proteína G); **Na<sub>v</sub>** = *voltage-gated sodium (Na<sup>+</sup>) channel* (canal de sodio (Na<sup>+</sup>) voltaje dependiente); **NFF** = neuropatía de fibra fina; **NGF** = *nerve growth factor* (factor de crecimiento del nervio); **PEPD** = *paroxysmal extreme pain disorder* (trastorno paroxístico de dolor extremo); **PIP<sub>2</sub>** = *phosphatidylinositol 4,5 biphosphate* (fosfatidilinositol 4,5 bifosfato); **PLC** = *phospholipase C* (fosfolipasa C); **Slack** = *sequence like a Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel* (secuencia como un canal de K<sup>+</sup> activados por Ca<sup>2+</sup>); **TASK1** = *2-pore, acid-sensitive K<sup>+</sup> channel* (canal de K<sup>+</sup> con 2 dominios de poro sensible al ácido); **TLR** = *Toll-like receptor* (receptor tipo peaje); **TMEM16** = *transmembrane protein 16* (proteína 16 transmembrana); **TRAAK** = *2-pore weak inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel-related arachidonic acid-stimulated K<sup>+</sup> channel* canal de K<sup>+</sup> con 2 dominios de poro con rectificación interna relacionada al canal de potasio 1 estimulado por ácido araquidónico; **TREK1** = *2-pore weak inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel-related potassium channel-1* (canal de K<sup>+</sup> con 2 dominios de poro con rectificación interna asociados al canal de potasio 1); **TRESK** = *2-pore weak inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel-related spinal cord K<sup>+</sup> channel* (canal de K<sup>+</sup> con 2 dominios de poro con rectificación interna asociados al canal de potasio de la médula espinal); **TRP** = *transient receptor potential* (potencial transitorio del receptor); **TRPA1** = potencial transitorio del receptor ankirina 1; **TRPM8** = *transient receptor potential melastatin 8* (potencial transitorio del receptor melastatina 8); **TRPV1** = potencial transitorio del receptor vaniloide 1; **TWIK1** = *2-pore weak inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel* (canal de K<sup>+</sup> con 2 dominios de poro con rectificación interna débil).

Del Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

Ir a [Neurology.org](http://Neurology.org) para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

de umbral alto (HTM, *high-threshold mechanical*) tipo I que responden a estímulos tanto mecánicos como químicos, pero tienen umbrales de calor relativamente altos ( $> 50^{\circ}\text{C}$ ), y los HTM tipo II que tienen un umbral de temperatura mucho menor, pero un umbral mecánico muy alto. Las fibras C amielínicas son muy heterogéneas. La mayoría son polimodales y son denominadas aferentes C sensibles al calor y mecanosensibles; otros incluyen los nociceptores C de calor y los nociceptores C mecánicos y al frío. Hay una población de nociceptores C que es insensible al estímulo mecánico en ausencia de inflamación tisular; estos aferentes silentes o mecánicamente insensibles constituyen aproximadamente un 15-20% de los aferentes cutáneos tipo C en la piel humana. Aproximadamente un 5% de las fibras C son fibras de “prurito”; responden a la histamina y a otros pruritógenos, pero son insensibles a estímulos mecánicos.<sup>16</sup> Los estudios *in vitro* muestran que la mayoría de las neuronas del GRD pequeñas y medianas pueden ser clasificadas como nociceptores; responden directamente a estímulos que provocan dolor (por ej., adenosín trifosfato [ATP]) o prurito (por ej., histamina), y son activados o sensibilizados por mediadores inflamatorios (como la bradiquinina o la prostaglandina  $E_2$ ).<sup>17</sup> Los registros microneurográficos de fibras amielínicas tipo C individuales en humanos permiten la diferenciación funcional basado en las propiedades electrofisiológicas. Los nociceptores exhiben una hiperpolarización pronunciada dependiente de la actividad y una velocidad de conducción reducida en respuesta a la estimulación repetitiva; esta propiedad separa a las fibras C-polimodales, C-frías y C-mecano-insensibles<sup>18</sup> y caracteriza sus diferentes respuestas a la lidocaína<sup>19</sup> y otras propiedades.

**DIVERSIDAD BIOQUÍMICA** Los nociceptores, particularmente las fibras C, también difieren en su fenotipo bioquímico. Hay una población peptidérgica de nociceptores C que sintetizan sustancia P y péptido asociado al gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), y expresan el receptor tirosín kinasa A para el factor de crecimiento de nervio (NGF, *nerve growth factor*), como también canales TRPV1 y TRPA1 (figura). Una población no peptidérgica de nociceptores C expresan el receptor c-Ret para el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, *glial-derived neurotrophic factor*), la isolectina IB4 y los receptores P2X<sub>3</sub>. Una población específica de neuronas nociceptivas del GRD no peptidérgicas responden selectivamente a la histamina y otros químicos pruriginosos; estas neuronas “picazón” expresan receptores acoplados a proteína G de la familia de receptores asociados a *mas* acoplados a proteína G (Mrg, *mas-related G-coupled protein receptor*), particularmente MrgA3.<sup>20</sup> Sin embargo, esta subdivisión es una sobresimplificación, ya que hay varios ejemplos de neuronas del GRD con fenotipos superpuestos.<sup>1,2</sup>

**Funciones eferentes de los nociceptores.** Los nociceptores peptidérgicos, además de transmitir aferencias al asta dorsal, también tienen una función eferente

(han sido referidos como nervios sensitivo-motores). Liberan de forma antidrómica sustancia P y CGRP de forma dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ ; estos neuropéptidos tienen un rol importante tanto en el mantenimiento de la función normal como en la respuesta a la injuria tisular. La sustancia P y el CGRP liberados en el sitio de la injuria tisular provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de mediadores locales (autocoides) de los mastocitos y otras células. Esta respuesta es referida como inflamación neurogénica.

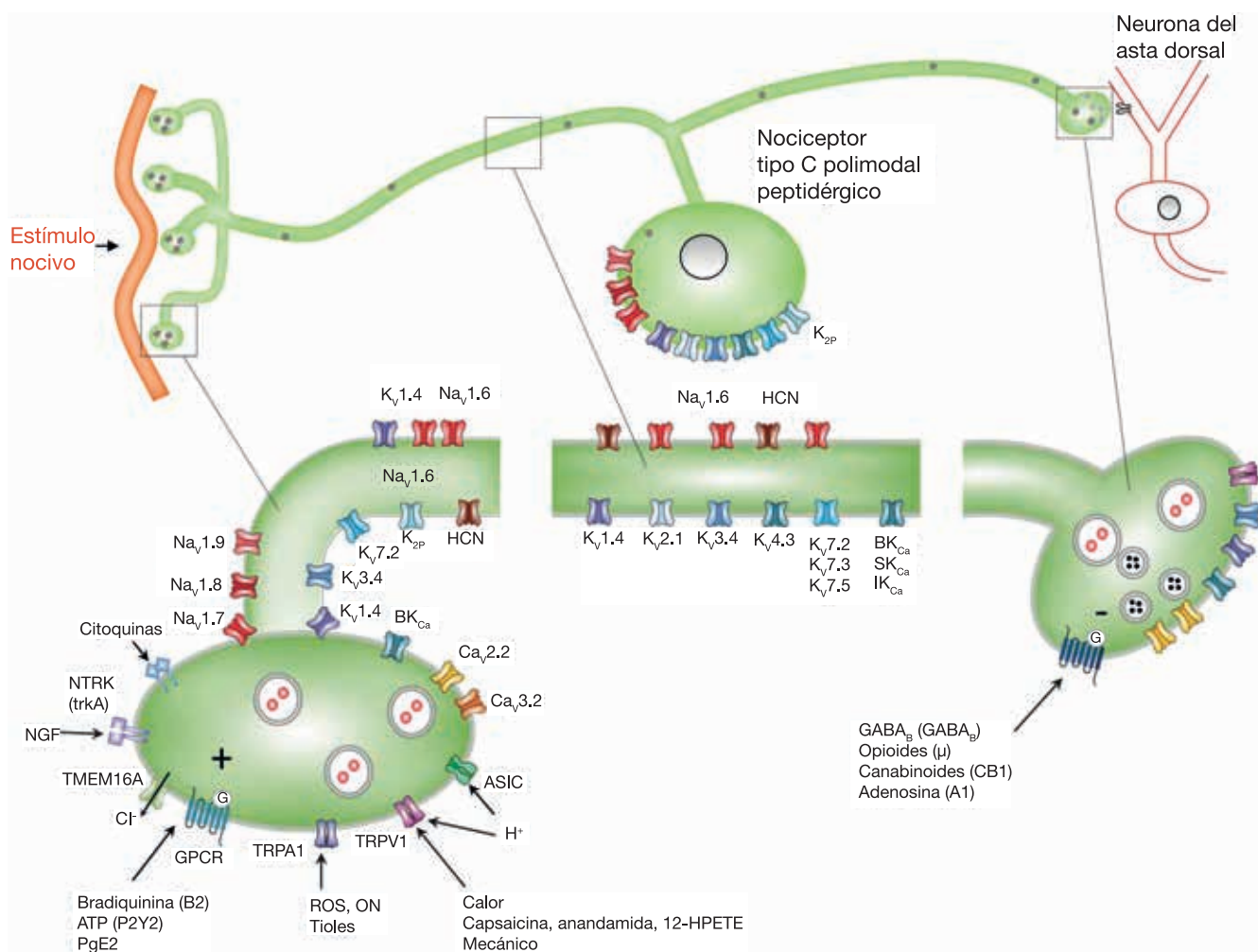
**CANALES QUE CONTROLAN LA EXCITABILIDAD DE LOS NOCICEPTORES** Los nociceptores expresan un repertorio único de canales iónicos (tabla 1).

**Canales de sodio voltaje dependientes.** Varios canales de  $\text{Na}_v$  son determinantes clave de la excitabilidad del nociceptor. Estos incluyen el  $\text{Na}_v1.7$  (codificado por el gen *SCN9A*), el  $\text{Na}_v1.8$  (codificado por el gen *SCN10A*) y el  $\text{Na}_v1.9$  (codificado por el gen *SCN11A*).<sup>15</sup> El  $\text{Na}_v1.7$  se expresa en neuronas del GRD tanto grandes como pequeñas, así como en neuronas ganglionares simpáticas y neuronas sensoriales olfatorias.<sup>4</sup> En nociceptores, el  $\text{Na}_v1.7$  está presente en el soma y en los axones de las neuronas del GRD nociceptivas peptidérgicas y no peptidérgicas, incluyendo sus terminales periféricos (fibras nerviosas epidérmicas) y sus terminales centrales en el asta dorsal.<sup>4,21</sup> El  $\text{Na}_v1.7$  produce una corriente de umbral bajo, con rápida activación e inactivación y una lenta recuperación de la inactivación. Esto permite que el canal produzca una corriente sustancial en respuesta a despolarizaciones pequeñas y lentas (corriente en rampa); esto potencia los estímulos subumbrales y aumenta la probabilidad del nociceptor de alcanzar el umbral para la descarga del potencial de acción.<sup>22,23</sup> En un subgrupo de neuronas del GRD, el  $\text{Na}_v1.7$  puede también producir corrientes resurgentes que permiten la descarga de alta frecuencia durante la repolarización luego de una despolarización intensa.<sup>4</sup> El  $\text{Na}_v1.8$  tiene un umbral de activación más alto que el  $\text{Na}_v1.7$ , pero lleva la mayor parte (80-90%) de la corriente generadora de la fase de despolarización (ascendente) del potencial de acción en neuronas del GRD tipo C.<sup>24</sup>

El  $\text{Na}_v1.8$  es mediador de una corriente que es lentamente inactivada por la despolarización; esto favorece la descarga repetitiva de neuronas del GRD en respuesta a una despolarización sostenida.<sup>24</sup> El  $\text{Na}_v1.9$ , que está casi selectivamente expresado en las neuronas del GRD pequeñas, tiene una activación por voltaje hiperpolarizado cercano al potencial de membrana en reposo, una cinética de pasaje lento y una superposición amplia entre la activación y la inactivación en estado de reposo.<sup>25</sup> El  $\text{Na}_v1.9$  puede producir una corriente persistente de  $\text{Na}^+$  que amplifica la respuesta de los nociceptores a aferencias despolarizantes subumbrales.<sup>25</sup>

**Canales de potasio.** Los nociceptores expresan diferentes subtipos de canales de  $\text{K}^+$ . Estos incluyen varios tipos de canales de  $\text{K}^+$  voltaje dependientes ( $\text{K}_v$ ), canales de  $\text{K}^+$  con 2 poros ( $\text{K}_{2p}$ ), canales de  $\text{K}^+$

Figura Canales iónicos en los nociceptores tipo C peptidérgicos



Los nociceptores, particularmente las fibras C, son altamente heterogéneos. Una población peptidérgica de nociceptores C expresan sustancia P y péptido asociado al gen de la calcitonina, además de L-glutamato, que es el neurotransmisor primario. Otros marcadores de estos nociceptores C peptidérgicos son el receptor tirosín quinasa A (TrkA) para el factor de crecimiento del nervio (NGF) y el potencial transitorio del receptor (TRP) de canales valinoide tipo 1 (TRPV1) y ankirina 1 (TRPA1). Los nociceptores también expresan un repertorio único de canales de sodio (Na<sup>+</sup>) voltaje dependientes y de calcio (Ca<sup>2+</sup>), una amplia variedad de canales de potasio (K<sup>+</sup>), incluyendo voltaje dependientes (K<sub>v</sub>), activados por Ca<sup>2+</sup> (K<sub>Ca</sub>) y canales con dos dominios de poros (K<sub>2P</sub>); canales catiónicos sensibles a ácido (ASIC); canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (HCN); y canales de cloro (Cl<sup>-</sup>) activados por Ca<sup>2+</sup> de la familia de la proteína transmembrana 16 (TMEM16). La actividad de estos canales está regulada por productos de la inflamación, incluyendo protones (H<sup>+</sup>), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), adenosín trifosfato (ATP) y bradiquina, actuando a través de sus respectivos receptores acoplados a proteína G (GPCR) a través de vías desencadenadas por G<sub>q</sub>- o G<sub>s</sub>. Como también citoquinas, NGF, especies reactivas del oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), óxido nítrico (ON) y ácido 12-hidroxiperoxisatetraenoico (12-HPETE) también sensibilizan directamente a los canales TRPV1 y TRPA1. La liberación de neurotransmisor a nivel del asta dorsal está regulada de forma negativa por varias señales actuando a través de receptores acoplados a G<sub>vo</sub>, incluyendo ácido γ-aminobutírico (GABA), opioides, cannabinoides (receptores CB1) y adenosina (receptores A1).

activados por Ca<sup>2+</sup> (K<sub>Ca</sub>), canales de K<sup>+</sup> activados por Na<sup>+</sup> (K<sub>Na</sub>) y, en menor medida, canales de K<sup>+</sup> rectificadores internos (K<sub>ir</sub>).<sup>5,6</sup> Estos canales median la excitabilidad de los nociceptores. Los canales K<sub>v</sub> regulan el potencial de membrana en reposo; el umbral, la forma y la frecuencia de descarga y la adaptación del potencial de acción; y la liberación del neurotransmisor. Por ejemplo, el K<sub>v</sub>1.1 es activado a modestas despolarizaciones de membrana y media corrientes lentamente inactivadoras, de rectificación tardía, responsables de la repolarización del potencial de acción. El K<sub>v</sub>2.1 influye principalmente la repolarización de membrana y la hiperpolarización interperico durante la descarga repetitiva; el K<sub>v</sub>3.4 media una corriente rápidamente inactivadora que acelera la repolarización y puede

restringir la liberación de neurotransmisor dependiente de Ca<sup>2+</sup> a nivel del asta dorsal. El K<sub>v</sub>1.4 y K<sub>v</sub>4.3 se activan e inactivan rápidamente y median corrientes tipo A que limitan el umbral, la duración y la frecuencia de descarga del potencial de acción. Los canales K<sub>v</sub>7 (incluyendo K<sub>v</sub>7.2, K<sub>v</sub>7.3 y K<sub>v</sub>7.5) están enriquecidos en el segmento inicial del axón y en los terminales periféricos de los nociceptores; se abren cerca del potencial de membrana en reposo y median una corriente M no inactivadora de bajo umbral (para receptor muscarínico modulado) (I<sub>M</sub>) que actúa como un fijador de voltaje (*voltage clamp*) que estabiliza el potencial de membrana en reposo y regula tanto el umbral del potencial de acción como la acomodación entre los trenes de potenciales de acción.

**Tabla 1 Canales iónicos en nociceptores**

Canal	Función	Comentarios (incluye hallazgos en modelos experimentales)
Na <sub>v</sub> 1.7	Canal umbral; corriente de rampa grande que amplifica el estímulo subumbral	También expresados en ganglios simpáticos y neuronas olfatorias; regulación positiva en la inflamación y la lesión nerviosa
Na <sub>v</sub> 1.8	La mayor parte de la corriente subyacente al potencial de acción; apoya la descarga repetitiva del potencial de acción	Facilitado por el NGF cuando hay acumulación en el sitio de lesión axonal
Na <sub>v</sub> 1.9	Activación lenta en voltaje cercano al PMR e inactivación ultralenta; amplifica y prolonga las despolarizaciones pequeñas subumbrales y despolariza el PMR	Disminución en lesión axonal; activado en respuesta a mediadores inflamatorios
K <sub>v</sub> 1.1	Media corrientes inactivadoras lentas de rectificación tardía responsables de la repolarización del potencial de acción	Disminución en lesión axonal; forma un complejo con CASPR2 que es blanco de autoanticuerpos
K <sub>v</sub> 2.2	Influencia en la repolarización de membrana y la hiperpolarización interperico durante la descarga repetitiva	Disminución luego de lesión axonal o inducida por oxaliplatino
K <sub>v</sub> 3.4	Corriente inactivadora rápida que acelera la repolarización y puede restringir la liberación de neurotransmisor dependiente de Ca <sup>2+</sup>	Disminución luego lesión axonal y neuropatía diabética
K <sub>v</sub> 4.3, K <sub>v</sub> 1.4	Activación e inactivación rápidas; median las corrientes tipo A que limitan el umbral, la duración y la frecuencia de descarga del potencial de acción	Disminución cuando hay lesión vía REST
K <sub>v</sub> 7 (K <sub>v</sub> 7.2, K <sub>v</sub> 7.3, y K <sub>v</sub> 7.5)	Se abre cerca del PMR y media una corriente M no inactivadora de bajo umbral que estabiliza el PMR y regula el umbral y la acomodación del potencial de acción	Disminución cuando hay lesión vía REST; activado por retigabina y flupirtina
K <sub>Ca</sub>	Activado por Ca <sup>2+</sup> acumulado durante la descarga neuronal; provee una inhibición por <i>feedback</i> que enlentece la descarga repetitiva del potencial de acción; BK <sub>Ca</sub> está funcionalmente acoplado a TRPV1	Expresión reducida luego de una axotomía; inhibido por PGE <sub>2</sub> y otros mediadores inflamatorios
K <sub>Na</sub>	Canal de K <sup>+</sup> activado por Na <sup>+</sup> que contribuye a una despolarización lenta de larga duración que le sigue a una descarga repetitiva	Disminución mediante la internalización durante la inflamación
K <sub>2</sub> P	Abierto de forma constitucional; genera una corriente basal lenta ("leak") que estabiliza	Disminución de TRESK en lesión axonal. Disminución de TASK durante inflamación
Ca <sub>v</sub> 1.2 (L)	Puede contribuir a la excitabilidad del nociceptor y a la liberación periférica de neuropéptidos	Aumento luego de axotomía; media el dolor neuropático
Ca <sub>v</sub> 2.2 (N)	Localizado en las terminales presinápticas provoca la liberación de glutamato, sustancia P y CGRP tanto en terminales centrales como periféricos de nociceptores	La subunidad α2δ aumenta la expresión de membrana de la subunidad α1, está aumentada en el dolor inflamatorio y neuropático, y es el blanco de la gabapentina y la pregabalina
Ca <sub>v</sub> 3.2 (T)	Promociona la descarga en salvas; puede promover la liberación de glutamato de los terminales nociceptivos en el asta dorsal	Puede contribuir en mecanismos centrales de dolor
TRPV1	Activado por calor nocivo, bajo pH, capsaicina y lípidos bioactivos como la anandamida; críticamente involucrado en el dolor inducido por calor y la sensibilización evocada por ácido	Blanco de múltiples mediadores inflamatorios que desencadenan la sensibilización del nociceptor
TRPA1	Integrador molecular de muchos estímulos exógenos y endógenos nocivos, incluso radicales libres de oxígeno y nitrógeno	Coexpresado con TRPV1 en un subgrupo de nociceptores peptidérgicos; aumenta durante la inflamación
TRPM8	Activado por frío tanto inocuo como nocivo	Contribuye a la alodinia por frío en las neuropatías inducidas por oxaliplatino y otras
ASIC	Activado por pH ácido; permeable a Na <sup>+</sup> y genera despolarización celular	ASIC3 es un sensor de pH para el dolor muscular desencadenado por el ácido láctico
HCN	Activado por hiperpolarización; permeable a Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> y constitutivamente abre cerca del PMR; modulado positivamente por AMPc	El HCN2 tiene un rol en el dolor inflamatorio y neuropático; el HCN1 puede contribuir con la hiperalgesia al frío y la alodinia en la neuropatía inducida por oxaliplatino
TMEM16A (ANO1)	Canal de Cl <sup>-</sup> activado por Ca <sup>2+</sup> ; genera flujo de Cl <sup>-</sup> resultando en la despolarización de la membrana y desencadenando potenciales de acción	Activado por la bradiquina y el calor
P2X <sub>3</sub>	Activado por ATP; permeable a Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> y Ca <sup>2+</sup>	Media la transducción mecanosensitiva en las vísceras y participa en el dolor somático y visceral
5-HT <sub>3</sub> R	Activado por serotonina, permeable a Na <sup>+</sup> y Ca <sup>2+</sup>	Contribuye al procesamiento nociceptivo persistente en el momento de la lesión

Abreviaturas: AMPc = adenosín monofosfato cíclico; ASIC = canal iónico sensor de ácido; ATP = adenosín trifosfato; CASPR2 = proteína 2 asociada a la contactina; CGRP = péptido relacionado al gen de la calcitonina; HCN = canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos; Na<sub>v</sub> = canal de sodio (Na<sup>+</sup>) voltaje dependiente; NGF = factor de crecimiento del nervio; PGE<sub>2</sub> = prostaglandina E<sub>2</sub>; PMR = potencial de membrana en reposo; REST = factor de transcripción silenciador RE1; TASK = canal de K<sup>+</sup> sensible al ácido de 2 poros; TMEM16 = proteína 16 transmembrana; TRESK = canal de K<sup>+</sup> con 2 dominios de poro con rectificación interna de la médula espinal; TRPA1 = potencial transitorio del receptor ankirina 1; TRPM8 = potencial transitorio del receptor melastatina 8; TRPV1 = potencial transitorio del receptor vaniloide 1.

Los canales K<sub>Ca</sub> proveen una retroalimentación inhibitoria que enlentece la frecuencia de descarga (adaptación de frecuencia de espiga) y limita el influjo de Ca<sup>2+</sup> en las terminales nerviosas. Entre estos canales, el canal BK<sub>Ca</sub> (conductancia grande) es activado tanto por el Ca<sup>2+</sup> intracelular como por la despolarización, y puede ser particularmente relevante debido a su apareamiento funcional con los canales TRPV1 en nociceptores.<sup>26</sup> El canal K<sub>Na</sub> Slack (secuenciado como un canal de K<sup>+</sup> activado

por Ca<sup>2+</sup>) es el responsable de una corriente tardía hacia afuera que contribuye a una hiperpolarización lenta de larga duración que le sigue a una descarga repetitiva, y regula la excitabilidad y adaptación neuronal.<sup>27</sup> Los canales Slack están expresados abundantemente en las neuronas del GRD nociceptivas no peptidérgicas.

Muchos canales K<sub>2p</sub> están constitucionalmente abiertos y generan una corriente "en fuga" constante que estabiliza el potencial de membrana en

repose por debajo del umbral de descarga. Las neuronas del GRD expresan muchos miembros de la familia de canales  $K_{2p}$ , incluso el canal de  $K^+$  con 2 poros con rectificación interna débil (TWIK1, *2-pore weak inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel*) y los siguientes canales relacionados al TWIK: canal TWIK asociado al canal de potasio de la médula espinal (TRESK), canal TWIK relacionado al canal de potasio 1 (TREK1), canal TWIK relacionado al canal de potasio 1 estimulado por ácido araquidónico (TRAAK) y canal de  $K^+$  con 2 poros ácido-sensitivo (TASK1). El TRESK y el TREK1 pueden ser responsables de la mayor parte de la conductancia de  $K^+$  de base en los nociceptores. El TREK1 es coexpresado con los canales TRPV1 en nociceptores y, como el TRAAK, es sensible al calor y a los estímulos mecánicos. Las neuronas del GRD pequeñas a medianas expresan las subunidades del canal de  $K^+$  con rectificación interna Kir6.1, Kir6.2 y SUR1, que forman el canal de  $K^+$  dependiente de ATP ( $K_{ATP}$ ). Mientras que este canal tiene un rol relativamente menor en el establecimiento de la excitabilidad basal de las células del GRD, puede tener un rol mayor en condiciones patológicas.<sup>28</sup>

**Canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes.** Los nociceptores expresan canales de  $Ca^{2+}$  tipo L ( $Ca_v1.2$ ), tipo N ( $Ca_v2.2$ ) y tipo T ( $Ca_v3.2$  y  $Ca_v3.3$ ).<sup>7</sup> El rol de los canales L en la función normal del nociceptor está pobremente definido, pero se sugiere por los efectos antinociceptivos al silenciar el  $Ca_v1.2$  en modelos experimentales de dolor neuropático. Los canales tipo N ( $Ca_v2.2$ ) están localizados en las terminales presinápticas y desencadenan la liberación de glutamato, sustancia P y CGRP, tanto en los terminales centrales como periféricos de los nociceptores. Los estudios de ablación genética indican que los canales  $Ca_v2.2$  contribuyen al dolor crónico. La subunidad  $\alpha2\delta$  de los canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de alto voltaje, incluso los canales tipo N, aumentan la expresión en membrana de las subunidades funcionales  $\alpha1$ ;<sup>29</sup> la subunidad  $\alpha2\delta$  está regulada de forma positiva en modelos experimentales de dolor inflamatorio y neuropático,<sup>30</sup> y es el blanco del gabapentin y la pregabalina.<sup>29,30</sup> Los canales tipo T ( $Ca_v3.2$ ) presinápticos también promueven la liberación de glutamato de las terminales nociceptivas en el asta dorsal.<sup>31</sup>

**Canales TRP.** Los canales TRP son canales catiónicos homotetraméricos no selectivos con alta permeabilidad al  $Ca^{2+}$  y actúan como receptores multimodales.<sup>8</sup> El TRPV1, TRPA1 y el receptor de potencial transitorio melastatina 8 (TRPM8, *transient receptor potential melastatin 8*) están presentes en nociceptores y definen diferentes poblaciones de nociceptores. Los nociceptores que expresan TRPV1 contienen neuropéptidos y median la sensibilidad al calor nocivo; un subgrupo de neuronas TRPV1-positivas coexpresan TRPA1, que responden a varias señales químicas, incluso productos de estrés oxidativo y nitrosativo; y las neuronas que expresan TRPM8 median la sensibilidad al frío.<sup>8</sup> Los canales TRP son intrínsecamente sensibles a los

lípidos fosfoinositídicos, particularmente al fosfatidilinositol 4,5 bifosfato ( $PIP_2$ ), y son por lo tanto modulados por receptores acoplados a proteína G asociados a la vía Gq-fosfolipasa C (PLC), con diferentes efectos de acuerdo con el tipo de canal TRP.

El TRPV1 es un marcador de nociceptores peptidérgicos y es activado por el calor nocivo ( $> 43^\circ C$ ), el bajo pH (5,2), la capsaicina y lípidos bioactivos como la anandamida.<sup>32</sup> Los estudios en ratones *knock-out* indican que el TRPV1 es crítico para el dolor inducido por calor y la sensibilización evocada por el ácido en los nociceptores cutáneos y viscerales. Los protones funcionan tanto como agonistas de TRPV1, y como moduladores alostéricos positivos de TRPV1.<sup>32</sup> El TRPV1 está tónicamente inhibido por interacciones lípido-proteicas vía  $PIP_2$ ; señales que desencadenan la hidrólisis de  $PIP_2$  mediada por PLC alivian al TRPV1 de su interacción inhibitoria. El TRPA1 es un integrador molecular de muchos estímulos nocivos exógenos y endógenos, incluyendo radicales libres del oxígeno y otros agentes inflamatorios liberados en el sitio de la injuria, promoviendo por lo tanto la sensibilización del nociceptor.<sup>33-35</sup> El TRPA1 es activado por la liberación de  $Ca^{2+}$  evocada por PLC de reservas intracelulares y amplifica las respuestas iniciadas por otros canales de  $Ca^{2+}$ , como el TRPV1.<sup>35</sup> El TRPM8 es expresado en aproximadamente un 15-30% de las fibras C y en menor proporción en las fibras A $\delta$ , en general diferentes de aquellas que expresan TRPV1/TRPA1.<sup>36</sup> El TRPM8 es activado por el frío inocuo hasta el frío nocivo ( $< 30^\circ C$ ), como también por agentes enfriadores como el mentol. Los estudios genéticos indican que el TRPM8 es el principal transductor de estímulos frescos y fríos, y contribuye a la hipersensibilidad al frío durante la injuria.<sup>37</sup> Al contrario de los canales TRPV1, el TRPM8 requiere  $PIP_2$  para su activación; la reducción de  $PIP_2$  en respuesta a mediadores inflamatorios promueve la desensibilización de TRPM8.<sup>38</sup>

**Canales sensores de ácido.** Los ASICs son canales catiónicos independientes del voltaje que son activados por el pH ácido; son primariamente permeables al  $Na^{2+}$  y provocan la despolarización celular, llevando a una acumulación secundaria de  $Ca^{2+}$  intracelular.<sup>39</sup> Entre estos canales, los ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a y 2b, y ASIC3, están expresados en las neuronas del GRD y del ganglio trigeminal. El ASIC3 es un sensor esencial de pH para el dolor y está primariamente localizado en fibras nociceptivas que inervan el músculo esquelético y cardíaco, las articulaciones y el hueso; en estos tejidos, el metabolismo anaeróbico lleva a un aumento del ácido láctico y los protones, que activan los ASIC.<sup>39</sup>

**Canales modulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización.** Los canales modulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN, *Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*) son activados por la hiperpolarización de la membrana; son permeables al  $Na^+$  y al  $K^+$  y están constitucionalmente abiertos a voltajes cercanos al potencial de membrana en reposo.

En muchos casos, la activación es facilitada por interacción directa con el adenosín monofosfato cíclico. La apertura de los canales HCN provoca la despolarización de la membrana hacia el umbral para la generación del potencial de acción y reduce la resistencia de la membrana, como así también la magnitud de los potenciales post-sinápticos excitatorios e inhibitorios.<sup>40-42</sup> Las neuronas nociceptivas expresan tanto HCN1 como HCN2;<sup>43</sup> la evidencia en modelos experimentales sugiere que los canales HCN, particularmente el HCN2, tienen un rol predominante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático.<sup>44,45</sup> Los estudios selectivos *knockout* indican que los canales HCN1 pueden tener también un rol en la hiperalgesia al frío y la alodinia en el contexto de una neuropatía inducida por oxaliplatino.<sup>45</sup>

**Canales TMEM16/anoctamina.** Las proteínas transmembrana 16 (TMEM16), también conocidas como anoctaminas, están involucradas en una variedad de funciones que incluyen el transporte iónico, la distribución de fosfolípidos y la regulación de otras proteínas de membrana.<sup>47</sup> La TMEM16A (anoctamina 1, ANO1) es un canal de Cl<sup>-</sup> activado por Ca<sup>2+</sup>; debido a la concentración relativamente alta de Cl<sup>-</sup> intracelular, la apertura de los canales TMEM16A/ANO1 provoca un flujo de salida de Cl<sup>-</sup>, resultando en la despolarización de la membrana y desencadenando potenciales de acción. El TMEM16A es expresado en nociceptores<sup>48</sup> y, al igual que TRPV1, es activado por la bradiquinina<sup>49</sup> y el calor.<sup>50</sup> Las neuronas del GRD nociceptivas también expresan el canal TMEM16C/ANO3, que se localiza junto al Slack, la proteína que forma el canal K<sub>Na</sub><sup>+</sup>; esta interacción aumenta la sensibilidad al Na<sup>+</sup> del K<sub>Na</sub><sup>+</sup>, provocando por lo tanto la hiperpolarización y la reducción de la descarga del nociceptor.<sup>51</sup>

**Receptores P2X purinérgicos.** La señalización purinérgica mediada por ATP actuando a través de receptores ionotrópicos P2X y metabotrópicos P2Y tiene un rol importante en la transmisión de información nociceptiva.<sup>11,52</sup> Los receptores P2X son permeables al Na<sup>+</sup>, al K<sup>+</sup> y al Ca<sup>2+</sup>, y están involucrados en la transducción mecanosensorial y en el dolor somático y visceral.<sup>11</sup> El P2X<sub>3</sub> y en menor medida los heterodímeros P2X<sub>2/3</sub> son los subtipos más comunes en nociceptores y están expresados en las neuronas nociceptivas del GRD no peptidérgicas. Los receptores P2Y, incluso el P2Y<sub>1</sub> y el P2Y<sub>2</sub>, son receptores acoplados a proteína G que están expresados en nociceptores y pueden interactuar con el TRPV1, promoviendo su respuesta al calor y a los protones en el contexto del dolor inflamatorio o neuropático.<sup>11</sup> Los receptores purinérgicos expresados en la microglía, que incluyen el P2X<sub>4</sub>, el P2X<sub>7</sub> y el P2Y<sub>12</sub>, también participan en mecanismos de sensibilización central en respuesta a la injuria nerviosa.<sup>11,52</sup>

**Receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub>.** El receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>R) es un canal iónico re-

gulado por ligando que se expresa en una minoría de nociceptores. El 5-HT<sub>3</sub>R no es requerido para la nocicepción aguda en respuesta a estímulos fisiológicos, pero contribuye con el procesamiento nociceptivo persistente en el contexto de una injuria.<sup>53</sup> Los 5-HT<sub>3</sub>R en el asta dorsal pueden mediar la facilitación serotoninérgica descendiente del bulbo rostral ventromedial, en parte a través de interacciones con células de la glía.<sup>54</sup>

**SENSIBILIZACIÓN DEL NOCICEPTOR** Los registros de nociceptores C muestran varias anomalías electrofisiológicas, tanto en pacientes con dolor neuropático como en modelos experimentales de injuria nerviosa. Estos incluyen la generación espontánea de impulsos, la sensibilización a estímulos mecánicos, de calor y de frío, y las respuestas polipuntas.<sup>55,56</sup> La descarga espontánea es de baja frecuencia y al azar, requiriendo sumatoria tanto espacial como temporal a nivel del asta dorsal para provocar la experiencia de dolor.<sup>55,56</sup> La actividad anormal de los nociceptores refleja la sensibilización periférica, que ocurre en el contexto de una inflamación o injuria nerviosa. Los nociceptores sensibilizados desarrollan una actividad espontánea, resultando en dolor espontáneo, aumento de los campos receptivos y responden no sólo a estímulos nocivos, sino también a estímulos mecánicos o térmicos inocuos.<sup>57-59</sup>

**Inflamación.** La sensibilización del nociceptor primariamente refleja el aumento de canales catiónicos debido a productos de la inflamación. Este tema ha sido ampliamente revisado<sup>1,2</sup> y pocos puntos serán enfatizados aquí. Los mediadores químicos liberados de las terminales nociceptivas o de las células locales en el sitio de la injuria incluyen a la sustancia P, el CGRP, la bradiquinina, eicosanoides y lípidos relacionados (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y endocannabinoides), NGF, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), citoquinas, quimioquinas, proteasas y óxido nítrico.<sup>1,2</sup> Estos mediadores generan un aumento de los canales iónicos en los nociceptores, alterando su expresión o el transporte de los canales en la membrana y vía interacciones con receptores acoplados a proteína G o tirosín kinasas.<sup>1,2,60-63</sup>

Hay redundancia tanto de las vías de transducción como de los blancos para la sensibilización del nociceptor periférico. El TRPV1 es un blanco central en la cascada de las señales de inflamación, incluso protones, bradiquinina, histamina, prostaglandina E<sub>2</sub>, ATP y NGF. Por ejemplo, la bradiquinina, actuando a través de receptores B<sub>2</sub> acoplados a la vía de transducción Gq-PLC-PIP<sub>2</sub>, libera al TRPV1 de sus interacciones inhibitorias con PIP<sub>2</sub>, aumentando su sensibilidad a los estímulos de calor y químicos.<sup>8</sup> La bradiquinina también puede aumentar la sensibilidad del TRPV1 a través de la activación de la vía fosfolipasa A<sub>2</sub>-lipoxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en eicosanoides como el ácido 12-hidroxieicosatetraenoico

(12-HPETE); el 12-HPETE, como la capsaicina y los endovaniloides, pueden unirse directamente y activar el TRPV1.<sup>60</sup> El TRPV1 también es modulado indirectamente por la bradiquinina y es un mediador importante de la sensibilización en respuesta al estrés oxidativo y nitrosativo o a electrófilos reactivos al tiol producidos durante la injuria tisular y la inflamación. La bradiquinina también puede provocar dolor actuando en otros blancos; por ejemplo, la liberación de Ca<sup>2+</sup> intracelular en respuesta a la bradiquinina lleva a la despolarización del nociceptor cerrando simultáneamente canales de K<sup>+</sup> tipo M y abriendo canales TMEM16A/ANO1.<sup>49,54</sup> Como la bradiquinina, el NGF puede provocar la sensibilización de los nociceptores mediante varios mecanismos; activa directamente el TRPV1 a través de la fosforilación desencadenada por PLC, proteína quinasa activada por mitógeno y quinasa fosfoinositol 3, y promueve la expresión de proteínas pronociceptivas, como la sustancia P, el TRPV1 y el Na<sub>v</sub>1.8. El Na<sub>v</sub>1.9 es regulado positivamente durante la inflamación vía mecanismos dependientes de GTP.<sup>25</sup> Los mediadores inflamatorios, a través de la activación de proteína quinasa A, provocan la internalización de Slack y por lo tanto sensibilizan los nociceptores aferentes primarios a estímulos mecánicos, térmicos y osmóticos.<sup>65</sup> Los patrones moleculares asociados a patógenos y los microRNA extracelulares, actuando a través de receptores tipo “peaje” (TLR) pueden contribuir a la sensibilización del nociceptor; por ejemplo, el miRNA-let-7b induce corrientes internas rápidas y potenciales de acción en las neuronas del GRD mediante la activación de receptores TLR7 acoplados a canales TRPA1.<sup>66</sup>

**Injuria axonal.** La injuria axonal resulta en una expresión aumentada de Na<sub>v</sub>1.7 y Na<sub>v</sub>1.8 en el sitio de la injuria. El Na<sub>v</sub>1.7 se acumula en las terminales nerviosas junto con los receptores extracelulares activados quinasa 1 y 2, que fosforilan el canal y reducen su umbral de activación; la acumulación del Na<sub>v</sub>1.8 puede reflejar en parte el transporte aumen-

tado de mRNA.<sup>67</sup> En contraste, la transección del axón periférico resulta en una regulación negativa de los Na<sub>v</sub>1.9; esto puede reflejar la falta de apoyo tróficos del GDNF.<sup>25</sup>

En el contexto de una injuria axonal, hay una expresión reducida de varios tipos de canales de K<sup>+</sup>, incluso los K<sub>v</sub>1, K<sub>v</sub>2, K<sub>v</sub>3, K<sub>v</sub>7, BK<sub>Ca</sub>, TREK o K<sub>ATP</sub>.<sup>5,6</sup> Esto puede reflejar la inhibición transcripcional mediante el factor de transcripción RE1 silenciador, que es inducido por la injuria o inflamación<sup>68,69</sup> y puede actuar mediante señalización BDNF.<sup>70</sup> La retigabina es un agente anticonvulsivante que aumenta la activación K<sub>v</sub>7.2/K<sub>v</sub>7.3 y las corrientes M en fibras nociceptivas axotomizadas.<sup>5,6</sup> Hay una regulación positiva de varios tipos de canales de Ca<sup>2+</sup> voltaje dependientes en modelos de dolor neuropático. El aumento del Ca<sub>v</sub>1.2 genera la hiperexcitabilidad del nociceptor y alodinia<sup>71</sup>; el *knockdown* del Ca<sub>v</sub>1.2 utilizando RNA silenciador revierte el dolor neuropático.<sup>72</sup> También hay aumento de la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de alto voltaje,<sup>30</sup> como también de canales Ca<sub>v</sub>3.2 (T),<sup>73</sup> en modelos experimentales de dolor neuropático.

Los modelos experimentales muestran que la neuropatía dolorosa inducida por algunos agentes quimioterápicos involucra la regulación positiva y la activación excesiva de canales TRP en nociceptores. Por ejemplo, el TRPV1 y el TRPA1 están involucrados en la hiperalgesia térmica inducida por cisplatino;<sup>74</sup> el TRPA1 y el TRPM8 median el dolor y la alodinia al frío inducida por el oxaliplatino.<sup>75-78</sup> Los modelos experimentales muestran que el TRPA1, que es sensible a productos del estrés oxidativo y nitrosativo, contribuye a diferentes tipos de dolor inflamatorio y neuropático.<sup>79</sup>

**CORRELACIONES CLÍNICAS** Las mutaciones del *SCN9A* (codifica el Na<sub>v</sub>1.7), *SCN10A* (codifica el Na<sub>v</sub>1.8) y *SCN11A* (codifica el Na<sub>v</sub>1.9) pueden resultar en una ganancia o pérdida de función del canal (tabla 2). Las mutaciones con ganancia de función aumentan la excitabilidad nociceptiva

**Tabla 2 Canalopatías hereditarias asociadas con procesamiento nociceptivo anormal**

Fenotipo	Patología (gen)	Efecto de la mutación
Trastornos de dolor hereditarios	Eritromelalgia hereditaria ( <i>SCN9A</i> )	Ganancia de función del Na <sub>v</sub> 1.7
	Trastorno de dolor extremo paroxístico ( <i>SCN9A</i> )	Ganancia de función del Na <sub>v</sub> 1.7
	Síndrome de dolor episódico familiar tipo III ( <i>SCN11A</i> )	Ganancia de función del Na <sub>v</sub> 1.8
	Síndrome de dolor episódico familiar tipo 1 ( <i>TRPA1</i> )	Ganancia de función del TRPA1
Insensibilidad congénita al dolor	Mutación del <i>SCN9A</i>	Pérdida de función del Na <sub>v</sub> 1.7
	HSAN II B ( <i>SCN9A</i> )	Pérdida de función del Na <sub>v</sub> 1.7
	(mutación del <i>SCN11A</i> )	Ganancia de función del Na <sub>v</sub> 1.9 (y pérdida secundaria de la función del Na <sub>v</sub> 1.7 y Na <sub>v</sub> 1.8)
Neuropatía dolorosa de fibra fina	<i>SCN10A</i>	Ganancia de función del Na <sub>v</sub> 1.7 en el nociceptor, puede estar asociado con pérdida de función en ganglios autonómicos y pérdida axonal
	<i>SCN10A</i>	Ganancia de función del Na <sub>v</sub> 1.8

Abreviaturas: Na<sub>v</sub> = canal de sodio (Na<sup>+</sup>) voltaje dependiente; TRPA1 = potencial transitorio del receptor ankirina 1.

del GRD y se manifiestan con síndromes de dolor episódico familiar y neuropatías de fibra fina (NFF) dolorosas; las mutaciones con una pérdida de función del canal resultan en insensibilidad congénita al dolor. Las consecuencias clínicas y las bases fisiológicas de las canalopatías del sodio han sido revisadas de forma extensa<sup>4,12-15,80,81</sup> y acá se enfatizarán pocos aspectos.

**Canalopatías del sodio asociadas con dolor paroxístico. Eritromelalgia hereditaria.** La eritromelalgia se caracteriza por un dolor quemante severo y eritema en los pies, manos, y ocasionalmente nariz y orejas. El dolor es inicialmente episódico y precipitado por el calor, el ejercicio, la bipedestación prolongada y a veces el alcohol, y es típicamente aliviado por el frío. La eritromelalgia hereditaria (EH, también referida como eritromelalgia primaria) tiene su inicio en la infancia o niñez temprana y es un trastorno autosómico dominante asociado con mutaciones *missense* del gen *SCN9A*.<sup>82</sup> Estas mutaciones resultan en una ganancia de función de los canales  $\text{Na}_v1.7$  mediante un aumento de la probabilidad de activación del canal, enlenteciendo la desactivación del canal y aumentando la respuesta a los estímulos graduados,<sup>83</sup> convirtiendo a los nociceptores en hiperexcitables.<sup>4</sup> La magnitud de la disfunción del canal mutante aumenta a mayores temperaturas<sup>84</sup> y determina la edad de inicio de los síntomas;<sup>85</sup> algunos casos de inicio en el adulto sin historia familiar pueden representar mutaciones *de novo*.<sup>86</sup> La carbamazepina y la mexiletina son bloqueantes del  $\text{Na}_v$  no selectivos, actividad-dependientes, que pueden ser eficaces en el alivio de los síntomas en algunos, pero no todos, los casos;<sup>87,88</sup> la remodelación estructural y el análisis del ciclo mutante puede predecir la respuesta del canal  $\text{Na}_v1.7$  mutante a estas drogas.<sup>89</sup>

**Trastornos de dolor extremo paroxístico.** El trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD, *paroxysmal extreme pain disorder*) es una enfermedad autosómica recesiva de inicio en la infancia. Está caracterizada por episodios de dolor paroxístico rectal, perineal, ocular y mandibular, que pueden ser desencadenados por la defecación, el comer o emociones fuertes.<sup>90,91</sup> El dolor está asociado con manifestaciones autonómicas como sonrojarse, lagrimeo, rinorrea, bradicardia y apnea.<sup>90</sup> El sonrojo puede presentarse en un patrón de “arlequín” que se alterna entre el lado derecho y el izquierdo durante diferentes episodios.<sup>90,91</sup> El PEPD también está asociado con una ganancia de función por mutaciones del *SCN9A*; estas mutaciones no alteran el umbral de activación del  $\text{Na}_v1.7$ , pero alteran la inactivación rápida del mismo, llevando a una corriente persistente y a la generación de corrientes de  $\text{Na}^+$  resurgentes.<sup>92,93</sup> Los hallazgos de que una sola mutación del  $\text{Na}_v1.7$  está asociada con cambios funcionales característicos, tanto en la EH (reducción del umbral de activación) como en el PEPD (inactivación rápida alterada), produciendo un fenotipo clínico mixto con características de ambos trastornos, sugieren que estas mutaciones son parte de un continuo fisiológico.<sup>94</sup> Los pacientes con PEPD fre-

cuentemente responden a la carbamazepina, pero la duración de la respuesta es variable.<sup>90</sup>

Las mutaciones *missense* en el gen *SCN11A* que causan ganancia de función del canal  $\text{Na}_v1.9$  e hiperexcitabilidad del GRD fueron reportadas en 2 familias chinas con síndrome de dolor episódico autosómico dominante.<sup>95</sup> Las características clínicas incluyen dolor localizado intenso, principalmente en la parte distal de las extremidades inferiores y ocasionalmente en la parte superior del cuerpo, especialmente en las articulaciones de los dedos y los brazos; el dolor episódico aparece tarde en el día y recurre una vez cada 2-5 días, con un número variable de recurrencias; el dolor es exacerbado con la fatiga, estuvo asociado a sudoración excesiva y mejoraba con la aplicación de calor o con analgésicos antiinflamatorios orales. El dolor severo mejoró con la edad en todos los individuos afectados.<sup>95</sup>

**NFF dolorosa.** Las NFF están caracterizadas por dolor neuropático y disfunción autonómica. Faber et al.<sup>96</sup> identificaron variantes del gen *SCN9A* que producen ganancia de función del  $\text{Na}_v1.7$  en aproximadamente el 30% de pacientes con NFF idiopática; estas variantes alteraban la inactivación rápida, la inactivación lenta o las corrientes resurgentes, generando neuronas del GRD hiperexcitables. Los síntomas autonómicos variaban en su espectro y severidad de acuerdo con la mutación, y dependiendo en su impacto en las neuronas de ganglio simpático, que también expresan canales  $\text{Na}_v1.7$ .<sup>15</sup> La despolarización aumentada en respuesta a algunas mutaciones puede aumentar la excitabilidad de las neuronas del GRD y reducir la misma en las neuronas del ganglio simpático, mediante un mecanismo de bloqueo de despolarización.<sup>97</sup> Mientras que el dolor en la NFF es típicamente de inicio distal, también hay variabilidad en la distribución y los desencadenantes, tanto dentro y fuera de las familias portadoras de la misma variante; algunos pacientes pueden presentarse con dolor en la cara o el cráneo, o dolor y enrojecimiento desencadenado por la exposición al calor.<sup>98</sup>

Hoeijmakers et al.<sup>99</sup> describieron una mutación novedosa de ganancia de función del *SCN9A* ( $\text{Na}_v1.7$ ), resultando en un síndrome caracterizado por dolor quemante en manos y pies desencadenado por el calor y aliviado por el frío; manifestaciones autonómicas (sudoración profusa, ojo y boca seca episódicos, sofocos, diarrea o constipación, y disfunción eréctil); calambres musculares; y manos y pies pequeños (acromesomelia). Hubo reducción de la densidad nerviosa intraepidérmica, sugiriendo que la disfunción de las fibras finas puede contribuir al subdesarrollo de la parte distal del miembro en este síndrome.<sup>99</sup> El mecanismo de degeneración axonal en las canalopatías *SCN9A* no está determinado. La carga intracelular de  $\text{Na}^+$  puede llevar a una actividad aumentada del intercambiador  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  axonal, resultando en una acumulación intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  y presumiblemente injuria axonal.<sup>100</sup> En pacientes con NFF dolorosa también se han identificado mutaciones de ganancia de fun-



ción el *SCN10A* asociadas con un aumento en las respuestas del canal  $\text{Na}_v1.8$  y a hiperexcitabilidad de las neuronas del GRD.<sup>101</sup>

**Canalopatías del sodio asociadas con insensibilidad al dolor. Insensibilidad congénita al dolor.** Las mutaciones que inactivan el *SCN9A* llevando a una pérdida de función del  $\text{Na}_v1.7$  producen insensibilidad congénita al dolor, asociada con anosmia congénita, sin afectación de la inteligencia o de otras funciones neurológicas.<sup>102-105</sup> Los canales  $\text{Na}_v1.8$  no pueden compensar la pérdida de  $\text{Na}_v1.7$ , debido a que el  $\text{Na}_v1.8$  tiene un umbral de activación más alto, previniendo su apertura en respuesta a pequeños cambios en el potencial de membrana, necesarios para la transducción inicial de las señales nociceptivas. La anosmia refleja el rol prominente de los canales  $\text{Na}_v1.7$  en la transducción sensorial en las neuronas olfatorias.<sup>106</sup>

La insensibilidad congénita al dolor ha sido asociada recientemente con mutaciones de ganancia de función del *SCN11A*.<sup>107</sup> Estos pacientes tienen hiperhidrosis en ausencia de factores precipitantes y disfunción gastrointestinal severa, incluyendo episodios de diarrea y constipación. La inteligencia es normal y, al contrario de los casos de pérdida de función de las mutaciones del *SCN9A*, el sentido del olfato está preservado.<sup>107</sup> La ganancia de función del *SCN11A* aumenta la función del  $\text{Na}_v1.9$  interfiriendo con la inactivación voltaje dependiente; esto resulta en una despolarización sostenida que lleva a la inactivación del  $\text{Na}_v1.7$  y el  $\text{Na}_v1.8$ , resultando en un bloqueo de conducción de los nociceptores, y así la insensibilidad al dolor.<sup>107</sup>

**Neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria tipo IID.** Las mutaciones compuestas heterocigotas *non-sense* del *SCN9A* han sido asociadas con un síndrome caracterizado por la pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura y anhidrosis; otras características incluyen hiposmia, hipoacusia y displasia ósea.<sup>108</sup> Este fenotipo, referido como neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria tipo IID, está caracterizado por una pérdida de la amplitud del potencial de acción sensitivo compuesto en las fibras nerviosas intraepidérmicas, como también en fibras grandes mielínicas.<sup>108</sup>

**Otras enfermedades. Síndrome de dolor episódico familiar debido a mutaciones del TRPA1.** Kremeyer et al.<sup>109</sup> describieron un trastorno de dolor episódico familiar autosómico dominante asociado a una mutación de ganancia de función del gen *TRPA1* que codifica el canal TRPA1. Estos pacientes experimentan severos episodios de dolor que afectan principalmente el tórax y los brazos, pero ocasionalmente se irradian al abdomen y las piernas; los episodios son desencadenados por la exposición al frío o al hambre, duran 60-90 minutos y están acompañados de sudoración, palidez generalizada, cianosis peribucal, taquicardia, dificultad respiratoria y rigidez de la pared abdominal.<sup>109</sup> El examen neurológico, los estudios de conducción nerviosa y la densidad de fibras intraepidérmica son normales.

Consistentemente con la sensibilidad del TRPA1 a los irritantes químicos, estos pacientes tienen hiper-sensibilidad al aceite de mostaza.<sup>109</sup>

**Variantes genéticas y riesgo de desarrollo de síndromes de dolor crónico adquiridos.** Como se sugirió en estudios en animales de experimentación, los polimorfismos de genes que codifican para diferentes tipos de canales iónicos en nociceptores pueden aumentar la percepción del dolor y predisponer al desarrollo de síndromes de dolor crónico en humanos. Estos incluyen no solo a los genes discutidos aquí, sino también al *TRPV1*, el *CACNA2D3* (que codifica la subunidad  $\alpha2\delta3$  de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados por alto voltaje), el *KCNS1* (que codifica la subunidad  $\text{K}_v9$  que es clínicamente silente, pero puede afectar otras subunidades  $\alpha$  de los canales de  $\text{K}^+$  voltaje dependientes) y el *P2RX7* (que codifica el canal ATP dependiente presente en la microglía e involucrado en los mecanismos centrales de sensibilización del dolor).<sup>13</sup> Sin embargo, como se discutió recientemente para el caso de los canales de  $\text{Na}^+$ , las implicancias funcionales de las variantes secuenciales tienen que ser valoradas siguiendo un criterio estricto.<sup>14</sup>

**Canalopatías del potasio autoinmunes.** La actividad reducida de una variedad de canales de  $\text{K}^+$  está asociada con una actividad incrementada del nociceptor.<sup>5,6</sup> Klein et al.<sup>110</sup> revisaron la prevalencia y características del dolor en 316 pacientes seropositivos para el complejo canal de  $\text{K}^+$  voltaje dependiente-inmunoglobulina G dirigido contra el glioma activado 1 rico en leucina o la proteína 2 asociada a la contactina. Entre estos pacientes, el 50% tenía dolor ya sea aislado (2%) o con manifestaciones neurológicas acompañantes (72%); el dolor tenía un inicio subagudo, curso crónico y características neuropáticas, nociceptivas, regionales o difusas.<sup>110</sup> La hiperexcitabilidad neuronal manifestada por hiperhidrosis, hiperalgesia al dolor por calor o excitabilidad en EMG fue 25 veces más común en estos pacientes que en los controles. Estos resultados indican que, en algunos casos con un inicio subagudo de los síntomas, el dolor crónico inexplicable puede ser la manifestación de una autoinmunidad del complejo canal de  $\text{K}^+$  voltaje dependiente, posiblemente reflejando una hiperexcitabilidad de las vías nociceptivas.<sup>110</sup>

**PERSPECTIVA** En los últimos años, los estudios experimentales han aportado conocimientos crecientes sobre la heterogeneidad neuroquímica y funcional de los nociceptores y de las señales involucradas en la sensibilización de nociceptores como un mecanismo fundamental del dolor neuropático e inflamatorio. Centrales a este proceso son los cambios en la expresión y la función de una gran variedad de canales iónicos. Más recientemente, estudios clínicos integrando la caracterización fenotípica, la genética y la elucidación *in vitro* de los efectos funcionales de las mutaciones, han establecido claramente que las canalopatías del  $\text{Na}_v$  (y TRPA1) del nociceptor son una causa importante

de las enfermedades de dolor episódico, de la insensibilidad al dolor y de la NFF dolorosa. Alguna evidencia indica que las canalopatías autoinmunes del  $K_v$  pueden al menos contribuir con el dolor en ausencia de otra explicación. Es comprensible que la identificación de canales iónicos específicos como el blanco de estas enfermedades, junto con la abundante evidencia en modelos experimentales, han aportado estímulos para el desarrollo de farmacoterapia canaloespecífica para el dolor neuropático. Un enfoque integrador para elucidar la disfunción específica del canal subyacente a la actividad anormal del nociceptor y su respuesta a las drogas en trastornos de dolor específicos en humanos, aportará posiblemente información terapéutica relevante.

#### FONDOS PARA EL ESTUDIO

No se reportan aportes de fondos.

#### DECLARACIÓN DE INTERESES

E. Benarroch recibe un salario por su participación como editor de sección de *Clinical Implications of Neurologic Research* para *Neurology*<sup>®</sup>. Ir a [Neurology.org](http://Neurology.org) para declaraciones completas.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–284.
- Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* 2010;16:1248–1257.
- Moldovan M, Alvarez S, Romer Rosberg M, Krarup C. Axonal voltage-gated ion channels as pharmacological targets for pain. *Eur J Pharmacol* 2013;708:105–112.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:49–62.
- Du X, Gamper N. Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:621–640.
- Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci* 2014;37:146–158.
- Lee S. Pharmacological inhibition of voltage-gated Ca(2+) channels for chronic pain relief. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:606–620.
- Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013;29:355–384.
- Luo J, Walters ET, Carlton SM, Hu H. Targeting pain-evoking transient receptor potential channels for the treatment of pain. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:652–663.
- Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci* 2006;29:578–586.
- Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain: an update. *Eur J Pharmacol* 2013;716:24–40.
- Waxman SG. Painful Na-channelopathies: an expanding universe. *Trends Mol Med* 2013;19:406–409.
- Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014;13:587–599.
- Waxman SG, Merkies IS, Gerrits MM, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol* 2014;13:1152–1160.
- Brouwer BA, Merkies IS, Gerrits MM, Waxman SG, Hoeijmakers JG, Faber CG. Painful neuropathies: the emerging role of sodium channelopathies. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:53–65.
- Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17:8003–8008.
- Davidson S, Copits BA, Zhang J, Page G, Ghetti A, Gereau RW. Human sensory neurons: membrane properties and sensitization by inflammatory mediators. *Pain* 2014;155:1861–1870.
- Schmelz M, Schmidt R. Microneurographic single-unit recordings to assess receptive properties of afferent human C-fibers. *Neurosci Lett* 2010;470:158–161.
- Kankel J, Obreja O, Kleggetveit IP, et al. Differential effects of low dose lidocaine on C-fiber classes in humans. *J Pain* 2012;13:1232–1241.
- Han L, Ma C, Liu Q, et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci* 2013;16:174–182.
- Black JA, Frezel N, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Expression of Nav1.7 in DRG neurons extends from peripheral terminals in the skin to central preterminal branches and terminals in the dorsal horn. *Mol Pain* 2012;8:82.
- Herzog RI, Cummins TR, Ghassemi F, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Distinct repriming and closed-state inactivation kinetics of Nav1.6 and Nav1.7 sodium channels in mouse spinal sensory neurons. *J Physiol* 2003;551:741–750.
- Rush AM, Cummins TR, Waxman SG. Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *J Physiol* 2007;579:1–14.
- Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG. Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol* 2001;86:629–640.
- Dib-Hajj S, Black JA, Cummins TR, Waxman SG. NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties. *Trends Neurosci* 2002;25:253–259.
- Wu Y, Liu Y, Hou P, et al. TRPV1 channels are functionally coupled with BK(mSlo1) channels in rat dorsal root ganglion (DRG) neurons. *PLoS One* 2013;8:e78203.
- Kim GE, Kaczmarek LK. Emerging role of the KCNT1 Slack channel in intellectual disability. *Front Cell Neurosci* 2014;8:209.
- Chi XX, Jiang X, Nicol GD. ATP-sensitive potassium currents reduce the PGE2-mediated enhancement of excitability in adult rat sensory neurons. *Brain Res* 2007;1145:28–40.
- Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:220–228.
- Bauer CS, Rahman W, Tran-van-Minh A, Lujan R, Dickenson AH, Dolphin AC. The anti-allodynic alpha(2)delta ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel alpha(2)delta-1 subunit to presynaptic terminals in-vivo. *Biochem Soc Trans* 2010;38:525–528.
- Jacus MO, Uebele VN, Renger JJ, Todorovic SM. Presynaptic Cav3.2 channels regulate excitatory neurotransmission in nociceptive dorsal horn neurons. *J Neurosci* 2012;32:9374–9382.
- Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:487–517.
- Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *J Neurosci* 2008;28:2485–2494.
- Andrade EL, Meotti FC, Calixto JB. TRPA1 antagonists as potential analgesic drugs. *Pharmacol Ther* 2012;133:189–204.

35. Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M. TRPA1: a gatekeeper for inflammation. *Annu Rev Physiol* 2013;75:181–200.
36. Takashima Y, Ma L, McKemy DD. The development of peripheral cold neural circuits based on TRPM8 expression. *Neuroscience* 2010;169:828–842.
37. McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD. Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R1278–R1287.
38. Yudin Y, Rohacs T. Regulation of TRPM8 channel activity. *Mol Cell Endocrinol* 2012;353:68–74.
39. Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:461–471.
40. Biel M, Wahl-Schott C, Michalak S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev* 2009;89:847–885.
41. Reid CA, Phillips AM, Petrou S. HCN channelopathies: pathophysiology in genetic epilepsy and therapeutic implications. *Br J Pharmacol* 2012;165:49–56.
42. Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:903–914.
43. Gao LL, McMullan S, Djouhri L, Acosta C, Harper AA, Lawson SN. Expression and properties of hyperpolarization-activated current in rat dorsal root ganglion neurons with known sensory function. *J Physiol* 2012;590:4691–4705.
44. Emery EC, Young GT, Berrocoso EM, Chen L, McNaughton PA. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain. *Science* 2011;333:1462–1466.
45. Weng X, Smith T, Sathish J, Djouhri L. Chronic inflammatory pain is associated with increased excitability and hyperpolarization-activated current (I<sub>h</sub>) in C- but not Aδ-nociceptors. *Pain* 2012;153:900–914.
46. Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, et al. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors. *EMBO Mol Med* 2011;3:266–278.
47. Pedemonte N, Galiotta LJ. Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev* 2014;94:419–459.
48. Yang YD, Cho H, Koo JY, et al. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature* 2008;455:1210–1215.
49. Jin X, Shah S, Liu Y, et al. Activation of the Cl<sup>-</sup> channel ANO1 by localized calcium signals in nociceptive sensory neurons requires coupling with the IP3 receptor. *Sci Signal* 2013;6:ra73.
50. Cho H, Yang YD, Lee J, et al. The calcium-activated chloride channel anoctamin 1 acts as a heat sensor in nociceptive neurons. *Nat Neurosci* 2012;15:1015–1021.
51. Huang F, Wang X, Ostertag EM, et al. TMEM16C facilitates Na<sup>+</sup>-activated K<sup>+</sup> currents in rat sensory neurons and regulates pain processing. *Nat Neurosci* 2013;16:1284–1290.
52. Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Pain and purinergic signaling. *Brain Res Rev* 2010;63:222–232.
53. Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, et al. The 5-HT<sub>3</sub> subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci* 2002;22:1010–1019.
54. Gu M, Miyoshi K, Dubner R, et al. Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptor activation induces behavioral hypersensitivity via a neuronal-glia-neuronal signaling cascade. *J Neurosci* 2011;31:12823–12836.
55. Serra J, Bostock H, Sola R, et al. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain* 2012;153:42–55.
56. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–1635.
57. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77–92.
58. Baron R. Neuropathic pain: a clinical perspective. *Handb Exp Pharmacol* 2009;3–30.
59. Binder A, Koroschetz J, Baron R. Disease mechanisms in neuropathic itch. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:329–337.
60. Hwang SW, Oh U. Current concepts of nociception: nociceptive molecular sensors in sensory neurons. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:427–434.
61. Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res* 2008;33:1970–1978.
62. Schmidt M, Dubin AE, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. Nociceptive signals induce trafficking of TRPA1 to the plasma membrane. *Neuron* 2009;64:498–509.
63. Yao X, Kwan HY, Huang Y. Regulation of TRP channels by phosphorylation. *Neurosignals* 2005;14:273–280.
64. Liu B, Linley JE, Du X, et al. The acute nociceptive signals induced by bradykinin in rat sensory neurons are mediated by inhibition of M-type K<sup>+</sup> channels and activation of Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channels. *J Clin Invest* 2010;120:1240–1252.
65. Nuwer MO, Picchione KE, Bhattacharjee A. PKA-induced internalization of slack KNa channels produces dorsal root ganglion neuron hyperexcitability. *J Neurosci* 2010;30:14165–14172.
66. Park CK, Xu ZZ, Berta T, et al. Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. *Neuron* 2014;82:47–54.
67. Ruangsi S, Lin A, Mulpuri Y, Lee K, Spigelman I, Nishimura I. Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem* 2011;286:39836–39847.
68. Rose K, Ooi L, Dalle C, Robertson B, Wood IC, Gamber N. Transcriptional repression of the M channel subunit Kv7.2 in chronic nerve injury. *Pain* 2011;152:742–754.
69. Mucha M, Ooi L, Linley JE, et al. Transcriptional control of KCNQ channel genes and the regulation of neuronal excitability. *J Neurosci* 2010;30:13235–13245.
70. Cao XH, Chen SR, Li L, Pan HL. Nerve injury increases brain-derived neurotrophic factor levels to suppress BK channel activity in primary sensory neurons. *J Neurochem* 2012;121:944–953.
71. Favereaux A, Thoumine O, Bouali-Benazzou R, et al. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *EMBO J* 2011;30:3830–3841.
72. Fossat P, Dobremez E, Bouali-Benazzou R, et al. Knockdown of L calcium channel subtypes: differential effects in neuropathic pain. *J Neurosci* 2010;30:1073–1085.
73. Jagodic MM, Pathirathna S, Joksovic PM, et al. Upregulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol* 2008;99:3151–3156.
74. Ta LE, Bieber AJ, Carlton SM, Loprinzi CL, Low PA, Windebank AJ. Transient receptor potential vanilloid 1 is essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. *Mol Pain* 2010;6:15.
75. Nativi C, Galdani R, Dragoni E, et al. A TRPA1 antagonist reverts oxaliplatin-induced neuropathic pain. *Sci Rep* 2013;3:2005.

76. Kono T, Satomi M, Suno M, et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity involves TRPM8 in the mechanism of acute hypersensitivity to cold sensation. *Brain Behav* 2012;2:68–73.
77. Knowlton WM, Daniels RL, Palkar R, McCoy DD, McKemy DD. Pharmacological blockade of TRPM8 ion channels alters cold and cold pain responses in mice. *PLoS One* 2011;6:e25894.
78. Zhao M, Isami K, Nakamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. *Mol Pain* 2012;8:55.
79. Nassini R, Materazzi S, Benemei S, Geppetti P. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2014;167:1–43.
80. Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 2012;135:2585–2612.
81. Hoeijmakers JG, Merkies IS, Gerrits MM, Waxman SG, Faber CG. Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clin Genet* 2012;82:351–358.
82. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelgia. *J Med Genet* 2004;41:171–174.
83. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci* 2004;24:8232–8236.
84. Han C, Lampert A, Rush AM, et al. Temperature dependence of erythromelgia mutation L858F in sodium channel Nav1.7. *Mol Pain* 2007;3:3.
85. Han C, Dib-Hajj SD, Lin Z, et al. Early- and late-onset inherited erythromelgia: genotype-phenotype correlation. *Brain* 2009;132:1711–1722.
86. Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, et al. Sporadic onset of erythromelgia: a gain-of-function mutation in Nav1.7. *Ann Neurol* 2006;59:553–558.
87. Fischer TZ, Gilmore ES, Estacion M, et al. A novel Nav1.7 mutation producing carbamazepine-responsive erythromelgia. *Ann Neurol* 2009;65:733–741.
88. Choi JS, Zhang L, Dib-Hajj SD, et al. Mexiletine-responsive erythromelgia due to a new Na(v)1.7 mutation showing use-dependent current fall-off. *Exp Neurol* 2009;216:383–389.
89. Yang Y, Dib-Hajj SD, Zhang J, et al. Structural modeling and mutant cycle analysis predict pharmacoresponsiveness of a Na(V)1.7 mutant channel. *Nat Commun* 2012;3:1186.
90. Fertleman CR, Ferrie CD, Aicardi J, et al. Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome). *Neurology* 2007;69:586–595.
91. Choi JS, Boralevi F, Brissaud O, et al. Paroxysmal extreme pain disorder: a molecular lesion of peripheral neurons. *Nat Rev Neurol* 2011;7:51–55.
92. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006;52:767–774.
93. Dib-Hajj SD, Estacion M, Jarecki BW, et al. Paroxysmal extreme pain disorder M1627K mutation in human Nav1.7 renders DRG neurons hyperexcitable. *Mol Pain* 2008;4:37.
94. Estacion M, Dib-Hajj SD, Benke PJ, et al. Nav1.7 gain-of-function mutations as a continuum: a1632E displays physiological changes associated with erythromelgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 2008;28:11079–11088.
95. Zhang XY, Wen J, Yang W, et al. Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am J Hum Genet* 2013;93:957–966.
96. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26–39.
97. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8245–8250.
98. Estacion M, Han C, Choi JS, et al. Intra- and interfamily phenotypic diversity in pain syndromes associated with a gain-of-function variant of Nav1.7. *Mol Pain* 2011;7:92.
99. Hoeijmakers JG, Han C, Merkies IS, et al. Small nerve fibres, small hands and small feet: a new syndrome of pain, dysautonomia and acromesomelia in a kindred with a novel Nav1.7 mutation. *Brain* 2012;135:345–358.
100. Persson AK, Liu S, Faber CG, Merkies IS, Black JA, Waxman SG. Neuropathy-associated Nav1.7 variant I228M impairs integrity of dorsal root ganglion neuron axons. *Ann Neurol* 2013;73:140–145.
101. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:19444–19449.
102. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444:894–898.
103. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, et al. Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 2007;71:311–319.
104. Ahmad S, Dahllund L, Eriksson AB, et al. A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* 2007;16:2114–2121.
105. Nilsen KB, Nicholas AK, Woods CG, Mellgren SI, Nebuchennykh M, Aasly J. Two novel SCN9A mutations causing insensitivity to pain. *Pain* 2009;143:155–158.
106. Ahn HS, Black JA, Zhao P, Tyrrell L, Waxman SG, Dib-Hajj SD. Nav1.7 is the predominant sodium channel in rodent olfactory sensory neurons. *Mol Pain* 2011;7:32.
107. Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, et al. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet* 2013;45:1399–1404.
108. Yuan J, Matsuura E, Higuchi Y, et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IID caused by an SCN9A mutation. *Neurology* 2013;80:1641–1649.
109. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 2010;66:671–680.
110. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittock SJ. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology* 2012;79:1136–1144.