

Área: Ciencias de la Salud Humana

Comunicaciones de Investigaciones: Biología molecular, bioquímica e inmunología

Nav1.8 y su relación con el dolor crónico inflamatorio en el envejecimiento

Nav1.8 relation with chronic inflammatory pain on aging

Messina, Diego Nicolás y Acosta, Cristian Gabriel

Laboratorio de Neurobiología del Dolor, Instituto de Histología y Embriología de Mendoza (IHEM), CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo.

Contacto: diego_messi@hotmail.com

Palabras clave: Dolor; Envejecimiento; Inflamación

Key Words: Pain; Aging; Inflammation

El tratamiento del dolor patológico (que resulta de daño e inflamación a los nervios periféricos y tejidos inervados por estos) es menos efectivo en adultos mayores. Existe escasa investigación sobre los mecanismos de dolor involucrados, aunque hay evidencia en roedores de que la excitabilidad de nociceptores difiere entre jóvenes y envejecidos. La nocicepción es mediada por neuronas primarias nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) y se cree que el dolor crónico patológico se debe a una mayor excitabilidad de estos nociceptores. Esta hiperexcitabilidad puede resultar de cambios en la expresión y regulación de canales de sodio voltaje dependientes (especialmente Nav1.7, 1.8 y 1.9). El objetivo del presente trabajo fue determinar el patrón de expresión del canal Nav1.8 en neuronas sensoriales primarias del GRD en ratas adultas jóvenes (3 a 6 meses de edad) y compararlo con ratas envejecidas (12 a 18 meses de edad), y correlacionar el patrón de expresión de dichos canales iónicos con los cambios comportamentales observados en un modelo de dolor crónico patológico de tipo inflamatorio. Evaluamos cuantitativamente la expresión de Nav1.8 mediante inmunohistoquímica de ABC/DAB en cortes seriales en crióstato de 7 μm de espesor de los ganglios L4 y L5, provenientes de ratas Wistar de 3, 6, 12 y 18 meses de edad. Indujimos la inflamación con una inyección intradérmica única de solución adyuvante de Freund (CFA) en 8 ratas hembra de 3 meses y en 12 ratas de 14 meses. Durante 120 días evaluamos dos tipos de dolor: dolor espontáneo, utilizando el test de levantamiento espontáneo de las extremidades posteriores (SFL) y dolor evocado, utilizando el test de von Frey y que se manifiesta como hipersensibilidad a estímulos mecánicos (hiperalgesia mecánica). La intensidad de tinción de Nav1.8 en neuronas pequeñas (área $<400 \mu\text{m}^2$) fue menor en ratas de 3 meses comparadas con ratas de 6 meses ($36,5 \pm 0,9\%$ vs. $49,9 \pm 1,3\%$, $p < 0,0001$), y resultó similar al comparar 12

contra 18 meses ($55,3 \pm 1,4\%$ vs. $55,1 \pm 1,4\%$). No se encontraron diferencias en la intensidad de tinción en neuronas medianas, mientras que en neuronas grandes, el valor a los 12 meses fue inferior que a los 18 meses. Por otra parte, la proporción de neuronas positivas (intensidad $\geq 40\%$) para Nav1.8 mostró una tendencia creciente al aumentar la edad, desde 35% a los 3 meses hasta 69% a los 18 meses ($p = 0,0368$). Observamos que las ratas envejecidas muestran una reversión más rápida del fenotipo SFL (21 d vs. 28 d para ratas jóvenes), si bien su intensidad fue mayor al comienzo de la inflamación. Por su parte, en ratas envejecidas la reversión de la hiperalgesia mecánica fue más lenta (49 d vs. 21 d en ratas jóvenes). En ambos grupos, se observó una hipoestesia a partir de los 77 días. Según estos hallazgos, la menor expresión de Nav1.8 en ratas jóvenes está asociada con la menor intensidad de eventos de SFL, junto con una reversión más veloz de la hiperalgesia mecánica. Una mayor expresión de Nav1.8 estaría relacionada con la persistencia e intensidad del dolor en individuos envejecidos.