

Behavior of ion channels controlled by electric potential difference and of Toll-type receptors in neuropathic pain pathophysiology

O comportamento dos canais iônicos controlados por diferença de potencial elétrico e dos receptores do tipo Toll na fisiopatologia da dor neuropática

André Prato Schmidt¹, Sérgio Renato Guimarães Schmidt²

DOI 10.5935/1806-0013.20160046

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neuropathic pain is a severe and refractory medical condition, for which only partially effective treatments are currently available. Recent experimental data on the role of voltage-gated ion channels, particularly sodium and potassium channels, have been described. In this brief review, we aimed at addressing the role of sodium and potassium channels in the pathophysiology of neuropathic pain and recent evidences about their role as a new therapeutic target in painful conditions.

CONTENTS: Pharmacological and biophysical studies have shown that voltage-gated sodium channels, particularly $Na_v1.3$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, and $Na_v1.9$ isoforms are important in the pathophysiology of neuropathic pain. Similarly, the involvement of voltage-gated potassium channels, especially K_v1 and K_v7 isoforms, has been clearly shown in the establishment of chronic painful conditions. Recent evidences that ion sodium and potassium channels dysfunction is involved in the development of chronic painful conditions corroborate the possibility of pharmacologically modulate them as new therapeutic strategies.

CONCLUSION: Recent evidences suggest that selective sodium channel blockers and potassium channels activating of modulating drugs are important and promising targets in the search for new options to treat neuropathic pain.

Keywords: Chronic pain, Ion channels, Neuropathic pain, Potassium channels, Sodium channels.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor neuropática constitui-se em uma condição clínica grave e refratária, para a qual apenas tratamentos com eficácia parcial estão disponíveis. Estudos experimentais recentes sobre o papel relevante de canais iônicos controlados por diferença de potencial elétrico ou voltagem, especialmente canais de sódio e potássio, tem sido descritos. Nesta breve revisão, objetivou-se abordar o papel dos canais de sódio e potássio na fisiopatologia da dor neuropática e as recentes evidências a respeito do seu papel como novo alvo terapêutico em quadros dolorosos.

CONTEÚDO: Estudos farmacológicos e biofísicos tem demonstrado que os canais de sódio dependentes de voltagem, particularmente as isoformas $Na_v1.3$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ e $Na_v1.9$ são relevantes na fisiopatologia da dor neuropática. De forma similar, o envolvimento dos canais de potássio dependentes de voltagem, especialmente as isoformas K_v1 e K_v7 , tem sido claramente demonstrado no estabelecimento de quadros dolorosos crônicos. As evidências recentes de que a disfunção de canais iônicos de sódio e potássio está envolvida no desenvolvi-

mento de quadros dolorosos crônicos evidenciam a capacidade de modulá-los farmacologicamente em novas estratégias terapêuticas.

CONCLUSÃO: Evidências recentes sugerem que bloqueadores seletivos de canais de sódio e fármacos ativadores ou moduladores dos canais de potássio representam um alvo relevante e promissor na busca por novas opções no tratamento da dor neuropática.

Descritores: Canais iônicos, Canais de potássio, Canais de sódio, Dor crônica, Dor neuropática.

INTRODUÇÃO

Dor neuropática (DN) constitui-se em um evento multifatorial envolvendo diversos componentes do sistema nervoso central e periférico (SNC, SNP). No entanto, apesar de sua percepção ser usualmente complexa, a DN está frequentemente relacionada a uma origem periférica dependente da atividade elétrica presente nos neurônios sensoriais responsáveis pela inervação dos tecidos e vísceras¹. Dentre essas estruturas, destaca-se o papel de canais iônicos dependentes de potencial elétrico ou dependentes de voltagem. No SNP, esses neurônios sensoriais estão essencialmente localizados nos gânglios das raízes dorsais, de onde partem axônios distais em nervos periféricos responsáveis pela inervação de alvos distantes como a pele. Em situações de lesão traumática do nervo periférico, essas estruturas neuronais tem a capacidade de desenvolver fenômenos neuroplásticos adaptativos, promovendo remielinização e regeneração axonal. No entanto, essa resposta fisiológica ao trauma pode estar associada a fenômenos patológicos, ocasionando sensibilização dos neurônios sensoriais nociceptivos e, subsequentemente, estimulação crônica das vias periféricas de transmissão dolorosa, gerando o processo de cronificação dolorosa¹⁻³.

A resposta fisiológica do sistema nociceptivo é mantida essencialmente por uma frequência de potenciais de ação mediados por canais iônicos presentes nas fibras aferentes. Portanto, nos quadros dolorosos crônicos, pode-se inferir que há aumento e manutenção da transmissão do potencial de ação proveniente da periferia e responsável pela interpretação central do estímulo nocivo. Neste processo, diversos componentes estão envolvidos, incluindo o aumento da excitabilidade neural, redução do limiar para início do potencial de ação, amplificação dos potenciais de ação, descargas espontâneas, entre outras alterações, todas envolvendo canais iônicos dependentes de diferença de potencial elétrico³⁻⁶.

O objetivo deste estudo foi abordar resumidamente os aspectos envolvidos na fisiopatologia e na farmacologia dos principais canais iônicos dependentes de diferença de potencial elétrico ou dependentes de voltagem presentes na membrana axonal dos neurônios do gânglio da raiz dorsal, representados pelos canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v) e os canais de potássio (K^+) dependentes de voltagem.

CANAIS DE SÓDIO DEPENDENTES DE DIFERENÇA DE POTENCIAL ELÉTRICO (Na_v)

A atividade elétrica dos neurônios sensoriais periféricos está intimamente relacionada a sua capacidade de geração e condução de potencial de ação promovida pelos canais iônicos (ou ionóforos) de sódio dependentes de voltagem (Na_v) localizados ao longo da membrana axonal. Esse papel essencial dos Na_v na eletrogênese neural fez emergir um novo alvo importante para novas abordagens terapêuticas com o objetivo de atenuar o disparo neural que resulta na resposta dolorosa⁷⁻¹¹.

Os Na_v permanecem inativos e fechados em repouso, mas desenvolvem mudanças conformacionais e estruturais em resposta a despolarização inicial da membrana, causando um fenômeno cíclico de ativação ou abertura e fechamento dos canais durante o processo de transmissão sensorial fisiológica. A abertura transitória do Na_v permite o fluxo de íons sódio a favor do seu gradiente de concen-

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Anestesiologista e Certificado na Área de Atuação em Dor, Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, Corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento da Santa Casa de Porto Alegre, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Centro Interdisciplinar de Estudos e Tratamento da Dor, Centro Clínico Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Anestesiologista e Certificado na Área de Atuação em Dor, SOS Dor – Centro Interdisciplinar de Estudos e Tratamento da Dor, Centro Clínico Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

André P. Schmidt
Centro Interdisciplinar de Tratamento da Dor – SOS Dor
Centro Clínico do Hospital Mãe de Deus
Rua Costa 30, sala 210
90110-270 Porto Alegre, RS, Brasil.
E-mail: aschmidt@ufrgs.br

tração, promovendo uma corrente transmembrana de despolarização neuronal, levando a membrana axonal mais próxima ao limiar para geração do potencial de ação. A maioria dos Na_v é inativada rapidamente após sua abertura, sofrendo posteriormente mudanças conformacionais para um novo ciclo de ativação. Os Na_v são heteromultímeros compostos por uma subunidade maior denominada alfa (α) e subunidades auxiliar menor denominada beta (β). A subunidade α é necessária para formar a estrutura funcional essencial do Na_v e as subunidades β modulam as propriedades biofísicas do canal, além de regular o transporte e a fixação dos canais junto à membrana axonal. A subunidade α é composta por quatro domínios homólogos (I a IV) com regiões C e N terminais localizados no espaço intracelular. Cada domínio contém 6 potenciais segmentos em α -hélice (S1 a S6), participando ativamente do processo de ativação e fechamento do Na_v . Foram descritos até o momento nove genes em mamíferos (SCN1A a SCN5A; SCN8A a SCN11A) que estão relacionados em nível molecular a subunidades α distintas, ocasionando a formação de nove isoformas diferentes de canais de sódio ($\text{Na}_v1.1$ a $\text{Na}_v1.9$), todas compartilhando uma estrutura central similar, mas apresentando diferentes seqüências de aminoácidos e, consequentemente, cinética e propriedades dependentes de voltagem diferentes¹².

Estruturalmente as isoformas $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$ e $\text{Na}_v1.7$ são similares entre si. Esses canais são amplamente distribuídos e expressos em neurônios e são sensíveis ao bloqueio por tetrodotoxina (TTX)^{12,13}. $\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$ também são similares entre si e são altamente expressos no coração e nos neurônios do gânglio da raiz dorsal, sendo, entretanto, resistentes a baixas concentrações de TTX. As isoformas $\text{Na}_v1.4$ e $\text{Na}_v1.6$ diferem significativamente das demais e são sensíveis a TTX, sendo expressas essencialmente no músculo esquelético e no sistema nervoso, respectivamente^{12,13}.

Os neurônios do gânglio da raiz dorsal expressam diversos subtipos diferentes de canais de sódio dependentes de voltagem, principalmente $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.6$, $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$, além da isoforma $\text{Na}_v1.5$ em baixos níveis. A isoforma $\text{Na}_v1.6$ é expressa em diversos neurônios, enquanto $\text{Na}_v1.1$ é expresso em neurônios sensoriais. $\text{Na}_v1.8$ está presente essencialmente em neurônios sensoriais nociceptivos. A maioria dos neurônios expressam múltiplas isoformas de Na_v , sendo que as isoformas $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$ são preferencialmente expressas em neurônios periféricos como os neurônios do gânglio da raiz dorsal, apresentando-se como alvos para desenvolvimento de modulação farmacológica sem significativas consequências sobre o sistema nervoso central e sistema cardiovascular, onde tais estruturas são menos prevalentes¹².

O influxo de sódio nos axônios periféricos é essencial para a geração e propagação dos potenciais de ação que transmitem a informação dolorosa ao sistema nervoso central. Um bloqueio completo dos Na_v presentes nas fibras sensoriais periféricas é possível com a utilização de anestésicos locais em alta concentração. Entretanto, tais concentrações não podem ser atingidas sistemicamente devido a toxicidade elevada, principalmente relacionada à ampla distribuição de canais de sódio no coração e no sistema nervoso central^{14,15}.

Notadamente, os nervos submetidos a lesão traumática apresentam-se mais suscetíveis ao efeito anestésico de bloqueadores de Na_v , o que está relacionado ao seu acúmulo na região nervosa lesada¹⁶. Além disso, bloqueadores não seletivos de canais de sódio como a lidocaína ligam-se aos receptores ativos de maneira mais intensa e rápida, sendo mais eficaz em fibras mais ativas. Algumas isoformas com expressão alterada em estados patológicos são mais suscetíveis aos efeitos da lidocaína. De forma intrigante, o uso de lidocaína e outros anestésicos locais utilizados no tratamento da DN podem apresentar um efeito significativamente mais prolongado do que os efeitos farmacológicos diretos baseados em suas meias-vidas curtas, um efeito que parece estar relacionado ao bloqueio de longa duração de Na_v periféricos, mas ainda é pouco compreendido^{15,16}.

Como consequência da lesão neural periférica, há distúrbio na expressão de genes responsáveis pela transcrição de canais de sódio, ocasionando redução de correntes lentas de sódio (inativação) e aumento nas correntes de despolarização e de recuperação de canais inativados, convergindo para aumento significativo na excitabilidade dos neurônios sensoriais responsáveis pela transmissão dolorosa⁵⁻⁷. Durante esse processo, ocorre um aumento na expressão de canais de sódio $\text{Na}_v1.3$, canal característico de neurônios embrionários, mas com relativa baixa expressão em neurônios do gânglio da raiz dorsal em adultos⁵⁻⁷. Outros estudos também demonstram que OS canais iônicos de sódio dependentes de voltagem 1.6, responsáveis pela condução saltatória em fibras espessas mielinizadas também estão expressos de maneira aumentada em estados patológicos em situações de lesão nervosa e regeneração¹⁷. Adicionalmente, múltiplos mediadores inflamatórios têm sido descritos como potenciais moduladores da expressão e atividade de algumas isoformas de Na_v , especialmente no $\text{Na}_v1.8$ ¹⁸. Notadamente, um bloqueador seletivo de $\text{Na}_v1.8$ (A-803467) foi antinociceptivo em modelos animais de dor inflamatória¹⁹ e DN²⁰.

Estudos em modelos animais demonstraram que neuromas formados após lesão nervosa podem causar geração ectópica de impulsos e disparos de potenciais espontâneos⁹, intimamente relacionados ao aumento da expressão de $\text{Na}_v1.3$ ²¹. Estudos com neuromas humanos também demonstraram aumento significativo na expressão de isoformas $\text{Na}_v1.7$ e $\text{Na}_v1.8$ e de mediadores bioquímicos axonais (p38 e proteínas cinases ativadas por mitógeno ERK1/2) relacionados ao aumento na atividade dos Na_v ²².

Estudos prévios demonstraram uma relação genética significativa de síndromes dolorosas hereditárias relacionadas a distúrbios nos Na_v em humanos e modelos animais^{23,24}. Mutações no gene SCN9A, responsável pela transcrição do canal $\text{Na}_v1.7$, foram identificadas em duas síndromes dolorosas graves (eritromelalgia hereditária e desordem dolorosa paroxística extrema)^{23,24}. Mutações com perda da função do gene do $\text{Na}_v1.7$ também foram identificadas em portadores de insensibilidade congênita a dor²⁵.

Conforme apresentado, há informação significativa e abundante na literatura a respeito do papel dos ionóforos de Na^+ dependentes de voltagem na transmissão dolorosa, assim como o papel específico de cada subunidade na geração e manutenção de quadros dolorosos crônicos. Até o momento, bloqueadores inespecíficos dos Na_v como lidocaína e carbamazepina tem demonstrado eficácia significativa em diversos protocolos clínicos no tratamento da dor crônica, principalmente no manuseio da DN. Entretanto, sua eficácia parcial, perfil de efeitos adversos e os aspectos multifatoriais dos mecanismos dolorosos demonstram a necessidade de identificação e desenvolvimento de terapêuticas farmacológicas mais seletivas, seguras e eficazes na abordagem dos Na_v localizados na membrana neuronal periférica. Neste contexto, a identificação e o estudo das diversas isoformas dos Na_v expressos preferencialmente ou exclusivamente nos neurônios sensoriais primários abre uma possibilidade para novas terapias focadas na redução da hiperexcitabilidade neural, sem efeitos cardiovasculares significativos ou toxicidade ao sistema nervoso central. Considerando os múltiplos estudos recentes focados nos Na_v , o uso clínico de fármacos eficazes no tratamento de quadros dolorosos e que sejam mais seletivos para algumas isoformas dos Na_v parece promissor e pode estar disponível com brevidade.

Canais de potássio dependentes de diferença de potencial elétrico

Os canais de potássio dependentes de voltagem (K_v) receberam significativamente menos atenção que os demais canais iônicos (sódio e cálcio) em termos da investigação do seu papel fisiológico e patológico nos mecanismos de transmissão dolorosa. Apesar de sua menor representação na literatura científica, estudos recentes demonstram que os K_v são importantes no processamento da dor e em processos patológicos como na dor crônica de origem neuropática²⁶⁻³¹.

A superfamília de K_v contem mais de 80 genes diferentes relacionados às subunidades variadas formadoras do canal iônico seguidas da família do gene responsável pela sua transcrição e de sua isoformas²⁶, mas diversas nomenclaturas tem sido descritas e utilizadas. Dentre os diversos subtipos de K_v , os canais que regulam o potencial de membrana neural, assim como o formato e adaptação do potencial de ação neural são os mais intimamente relacionados à modulação da excitabilidade axonal na transmissão dolorosa²⁶.

Os K_v numerados de 1 a 12 são tetrameros de subunidades α associados a até quatro subunidades β auxiliares, capazes de modificar as suas propriedades de ligação^{4,26}. Estudos eletrofisiológicos tem demonstrado que diversos tipos diferentes de K_v existem nos neurônios de mamíferos, sendo sucintamente divididos em K_v de ativação rápida (mediados pela família de canais K_v1) e K_v de ativação lenta (mediados pela família de canais K_v7), sendo esses os K_v mais estudados na transmissão dolorosa²⁶. Diversos bloqueadores não seletivos têm sido utilizados em modelos farmacológicos experimentais, tais como íons tetrametilamonio (TEA) e a 4-aminopiridina (4-AP), sendo que o TEA é capaz de bloquear os K_v1 e K_v7 , enquanto a 4-AP é mais seletiva para canais iônicos da família K_v1 , especialmente os relacionados a correntes do tipo rápida (K_{DR})⁴. De forma interessante, muitas toxinas naturais são bloqueadores de K_v , como alguns venenos de aracnídeos (margatoxina, agitoxina) ou de ofídios (α -dendrotoxina), sendo que esta última ajuda a discriminar isoformas diferentes da família K_v1 , sendo mais seletiva para K_v1 e K_v2 do que para K_v4 ^{4,26}. Em contraste aos canais K_v1 , os canais K_v7 podem ser mais especificamente modulados por fármacos capazes de abrir os referidos canais iônicos de potássio (retigabina) ou bloqueá-los (linopiridina)^{4,26}.

Classes específicas de neurônios do gânglio da raiz dorsal expressam combinações de subunidades distintas dos K^+ dependentes de voltagem. Neurônios de maior diâmetro axonal apresentam níveis mais elevados de canais $\text{K}_v1.1$ e $\text{K}_v1.2$ (moduladores da propagação do potencial de ação) e de $\text{K}_v7.2$ (relacionados a correntes lentas de potássio que regulam o limiar de excitabilidade neuronal),

enquanto fibras de menor diâmetro expressam predominantemente as isoformas $K_v1.4$ e $K_v7.3$, também relacionadas a correntes rápidas e lentas de potássio, respectivamente^{28,29}.

Estudos tem demonstrado que o bloqueio de K_v em neuromas após lesão nervosa está associado à amplificação das descargas espontâneas, enfatizando o papel estabilizador dos K_v na membrana neuronal, compensando o aumento da excitabilidade relacionado aos Ca^{+28} . Adicionalmente, há redução significativa do número de K_v nos neurônios do gânglio da raiz dorsal, atribuída essencialmente à redução da expressão de canais K_v1^{26} . A redução dos canais de potássio dependentes de voltagem nos neurônios submetidos a lesão traumática parece estar relacionada à amplificação dos estímulos em quadros dolorosos crônicos.

Considerando o papel dos K_v na estabilização da membrana durante o processo de transmissão da dor, pode-se inferir que a investigação de potenciais fármacos capazes de promover ativação desses canais são alvos relevantes na busca por novas opções farmacológicas, principalmente no tratamento da DN. Recentemente, resultados experimentais têm demonstrado que fármacos responsáveis por abrir ou ativar K_v podem representar uma nova classe de analgésicos no tratamento da DN e em outros contextos patológicos²⁹⁻³⁴. Apesar do pouco avanço recente no desenvolvimento de fármacos capazes de modular positivamente os canais K_v1 , moduladores da atividade dos canais K_v7 apresentam-se como boas alternativas neste contexto³³⁻³⁵. O ativador de K_v retigabina, desenvolvido como um anti-convulsivante, tem demonstrado propriedades analgésicas significativas³⁴, efeito potencialmente relacionado à abertura da canais de potássio K_v7 , visto que teve seu efeito revertido por antagonistas seletivos do canal K_v7^{35} .

CONCLUSÃO

Nesta breve revisão, demonstrou-se que evidências recentes têm emergido a respeito dos Ca^+ e K^+ dependentes de diferença de potencial elétrico como essenciais nos mecanismos de transmissão fisiológica da dor e nos mecanismos de DN, sendo considerados como relevantes novos alvos no desenvolvimento de alternativas terapêuticas. O bloqueio seletivo de Ca^+ e a ativação e modulação de K^+ (K_v7) são capazes de produzir efetiva analgesia em modelos experimentais. Claramente, esses resultados ainda que preliminares sugerem que fármacos capazes de modular esses Ca^+ podem ser uma nova classe de analgésicos no tratamento da dor crônica e de outros estados patológicos.

Entretanto, apesar do aumento na disponibilidade de fármacos bloqueadores seletivos de Ca^+ ou de ativadores de K^+ , deve-se ter consciência de que os quadros dolorosos dificilmente estão relacionados a um distúrbio focado exclusivamente em uma isoforma de canal iônico. Portanto, a combinação de fármacos e a individualização de tratamentos baseados nos mecanismos do quadro doloroso ainda devem continuar como a principal abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS

- Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*. 2006;51(2):240-64.
- Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1258-66.
- Krurup C, Moldovan M. Nerve conduction and excitability studies in peripheral nerve disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22(5):460-6.
- Moldovan M, Alvarez S, Romer Rosberg M, Krurup C. Axonal voltage-gated ion channels as pharmacological targets for pain. *Eur J Pharmacol*. 2013;708(1-3):105-12.
- Waxman SG. Transcriptional channelopathies: an emerging class of disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(9):652-9.
- Waxman SG. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons. *Pain*. 1999; Suppl 6:S133-40.
- Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, Black JA. Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(14):7635-9.
- Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med*. 2009;10(7):1260-9.
- Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(Suppl 1):S3-12.
- Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(5 Suppl 3):S1-29.
- Liu M, Wood JN. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Med*. 2011;12(Suppl3):S93-9.
- Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev*. 2005;57(4):397-409.
- Kim KH, Oh Y, Chung JM, Chung K. The changes in expression of three subtypes of TTX sensitive sodium channels in sensory neurons after spinal nerve ligation. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001;95(1-2):153-61.
- Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(Suppl 3):S1-29.
- Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain*. 2000;87(1):7-17.
- Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*. 1992;48(2):261-8.
- Black JA, Renganathan M, Waxman SG. Sodium channel Na(v)1.6 is expressed along nonmyelinated axons and it contributes to conduction. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;105(1):19-28.
- Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33:325-47.
- Jarvis MF, Honore P, Shieh CC, Chapman M, Joshi S, Zhang XF, et al. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(20):8520-5.
- McGarraughy S, Chu KL, Scanio MJ, Kort ME, Faltynek CR, Jarvis ME. A selective Nav1.8 sodium channel blocker, A-803467[5-(4-chlorophenyl-N-(3,5-dimethoxyphenyl)furan-2-carboxamide], attenuates spinal neuronal activity in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(3):1204-11.
- Black JA, Cummins TR, Plumpton C, Chen YH, Hormuzdiar W, Clare JJ, et al. Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons. *J Neurophysiol*. 1999;82(5):2776-85.
- Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*. 2008;64(6):644-53.
- Dib-Hajj S, Rush A, Cummins T, Waxman S. Mutations in the sodium channel Nav1.7 underlie inherited erythromelalgia. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2006;3(3):343-50.
- Ferdeman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamson B, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: Allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron*. 2006;52(5):767-74.
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;444(7121):894-8.
- Busserolles J, Tsantoulas C, Eschalier A, López García JA. Potassium channels in neuropathic pain: advances, challenges, and emerging ideas. *Pain*. 2016;157(Suppl 1):S7-14.
- Bayliss DA, Barrett PQ. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(11):566-75.
- Ishikawa K, Tanaka M, Black JA, Waxman SG. Changes in expression of voltage-gated potassium channels in dorsal root ganglion neurons following axotomy. *Muscle Nerve*. 1999;22(4):502-7.
- Rasband MN, Park EW, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Trimmer JS. Distinct potassium channels on pain-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(23):13373-8.
- Tsantoulas C. Emerging potassium channel targets for the treatment of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(2):147-54.
- Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci*. 2014;37(3):146-58.
- Hao J, Padilla F, Dandonneau M, Lavebratt C, Lesage F, Noel J, et al. Kv1.1 channels act as mechanical brake in the senses of touch and pain. *Neuron*. 2013;77(5):899-914.
- Roza C, Castillejo S, Lopez-García JA. Accumulation of Kv7.2 channels in putative ectopic transduction zones of mice nerve-end neuromas. *Mol Pain*. 2011;7:58.
- Blackburn-Munro G, Jensen BS. The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviours in rat models of persistent and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2003;460(2-3):109-16.
- Lang PM, Fleckenstein J, Passmore GM, Brown DA, Graf P. Retigabine reduces the excitability of unmyelinated peripheral human axons. *Neuropharmacology*. 2008;54(8):1271-8.