

# Ağrı tedavisinde hedef sodyum iyon kanalları

**Prof. Dr. Zeynep Narçin Palavan Ünsal**

İKÜ Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

**N**örobiyolog John Wood çok uzun yıllar insanlarda ağrı algısı üzerine odaklanmış ve fare modellerinde farklı iyon kanallarının nöronal işlevler üzerine etkisi üzerine araştırmalar yaptı. 2000 li yılları başlarında Pakistan'da yaşayan bir erkek çocuk yeni insan merkezli bir araştırma yolağının ortaya çıkmasına neden oldu. Cambridge Üniversitesi'nden genetikçi **Geoff Wood** Pakistan'da akraba ailelerde görülen mikrosefali genleri ile ilgilenmekte idi ve orada kendisine bir erkek çocuğun **çarşıda** turistlere gösteri yaparken kendini bıçakladığı, kızgın ateşin üzerinde yürüdüğü ve hiçbir ağrı duymadığı söylendi.

Wood ve araştırma ekibi de farelerde ağrıyı algılayan **hücrelerde ya da** nociceptörler'de genetik mühendisliği yolu ile elde edilmiş  $Na_v1.7$  voltaj kapılı sodyum kanalları eksik, **ağrıya duyarsız** fenotiplerle ilgili bir makale yayınlamışlardı.  $Na_v1.7$  Sodyum iyonlarının membran depolarizasyonu için hücre içine geçmesini ve böylelikle nöronların aksiyon potansiyeli üretmesini kontrol etmektedir. Wood'un ekibinden Dr. Nassar nociceptörlerinde işlevsel  $Na_v1.7$  eksik olan farelerin normal ağrı eşliğinden daha yüksek ağrı eşliğine sahip olduğunu ortaya koydu.

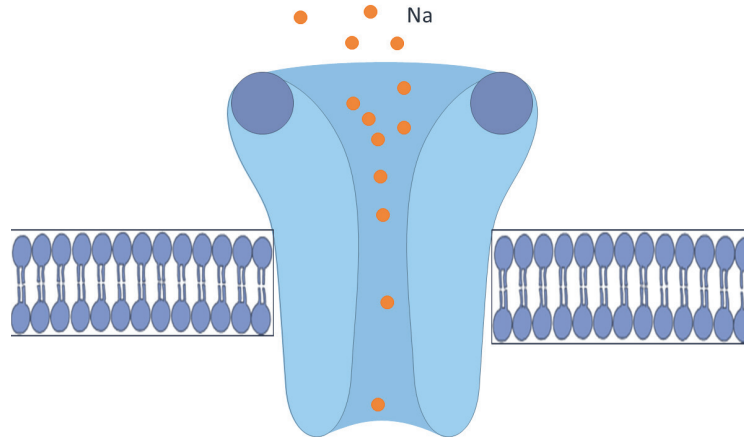
Daha sonra bu iki araştırma grubu ağrıya kongenital duyarsızlık (CIP) olarak bilinen bir insan fenotipi ile çalışmak üzere işbirliği yaptılar. Woods **ağrı hissetmeyen üç** Pakistan'lı aile ile araştırmalarını sürdürdü. Genom tarama araştırmaları sonucunda **üç ailede de  $Na_v1.7$  yi** kodlayan genin SCN9A bölgesinde mutasyonlar saptandı ve sonuçta  $Na_v1.7$  nin insanların pek çok ağrıyı duyması için mutlaka gerekli olduğunu ortaya kondu.

2004 yılında **Çin'li** araştırmacılar kalıtsal erythromelalgia (IEM) ile SCN9A da spesifik mutasyonların işlevinin geri kazanılması arasında ilişki saptadılar. IEM primer olarak ayakları ve daha az olmakla birlikte elleri etkileyen nadir bir hastalıktır, deride şiddetli kızarıklık, yanma, ağrı ve yüksek ateş ile karakterize edilmektedir. Daha sonra IEM li hastalarda  $Na_v1.7$  nin genellikle aktif olduğu ve ağrı sinyali veren nöronların en zayıf uyarıya dahi cevap verdiği belirlendi.

Kronik ağrı durumu sinir liflerinin zarar görmesinden kaynaklanmaktadır ve tedavi edilebilir nitelikte

değildir. Kuvvetli analjeziklerin örneğin opioidlerin da hi ağrı tedavisindeki başarısı sorunludur. Mevcut ilaçların bazıları etkisiz, ya da önemli yan etkilere sahiptir, dolayısı ile daha iyi tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

CIP ve IEM üzerinde yapılan çalışmalar sodyum kanallarının işlevlerinin ağrı ile ilişkisini ortaya koymuştur ve araştırmacılar ağrıyı kesebilmek için  $Na_v1.7$  bloke ediciler tasarlayarak hastalarda tam anajjezi üretmek için çalışmaktadırlar. Aynı zamanda  $Na_v1.7$  nin sadece periferik nöronlarda bulunduğu, insanlarda iki voltaj kapılı kanal  $Na_v1.8$  ve  $Na_v1.9$  mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu durum da merkezi sinir sistemindeki proteinleri hedef alan bileşiklerin bulunması gerektiğini ortaya koymaktadır, böylelikle opioidlerin bağımlılık gibi ve diğer olağan yan etkilerinden kaçınabilmek mümkündür.



Son 10 yıl  $Na_v1.7$  ilaç geliştirilmesinde önemli gelişmeler elde edilemedi, kanalı engelleyiciler başarılı olamadı, sadece  $Na_v1.7$  i bloke eden molekülleri tasarlamak güç, ayrıca  $Na_v1.7$  ile yakından ilişkili olan kanalların **ağrı hissetmenin dışında başka** kritik roller de oynayabilmesi söz konusudur.

$Na_v1.7$  de sinir hücresinin içine sodyum iyonlarının geçtiği por etrafında konumlanan dört voltaja duyarlı transmembran domain mevcuttur, bu por **küçük moleküllü** bir ilaç ile bloke edilince ağrı kesilmektedir. İlk sodyum kanalı bloke edicisi kokaindir, **Güney Amerika'nın yerlileri yüzyıllardır bu yaprakları çiğnemektedir. Bu bileşik** günümüzde de anestezi olarak bazı cerrahi durumlarda kullanılmaktadır. İyon ileten birçok sodyum kanalı bloke edici ilaç sorun oluşturmaktadır, kanalı oluşturan  $Na_v$  protein ailesinde birbirinin identifiği olan alt tipleri vardır, bu alt tipleri seçici olarak bloke eden ilaç tasarlamak **önemlidir**. Bu spesifikite eksikliği araştırmacıları nöropatik ağrıyı kesmek için ilaç tasarlamaya yönlendirmiştir, çünkü diğer sodyum kana-

lı aile üyeleri çok çeşitli işlevler için önemlidir. Örneğin eğer kalp dokusundaki  $Na_v1.5$  inhibe edilirse ritm bozukluğuna, kas dokusunda engellenirse **kısmi felce neden olmaktadır**. Dolayısıyla  $Na_v1.7$  ile ilgileniliyorsa inhibitör molekülün 1.5 ya da 1.4 e ya da başka bir aile üyesine etki etmediğinden emin olmak gerekir, birçok araştırmacı kanal porlarını değil de, voltaja duyarlı domainleri hedef almışlardır, örneğin aril sülfonamidler  $Na_v1.7$  deki IV voltaja duyarlı domaini engelleyerek kanalın açılmasını önlemişlerdir.

2016 yılında sentetik aril sülfonamid dubbed PF-005089771 IEM mutasyonlu hastalardan elde edilen uyarılmış pluripotent **kök hücrelerinden büyütülen sinirin** nöronal hiperaktiviteyi azalttığı belirlenmiştir. İlaç beş IEM hastasında tek oral doz olarak uygulanmış, iyi tolere edilmiş, ağrı ataklarının şiddetini ve süresini geçici olarak azalttığı saptanmıştır. Duke Üniversitesinden bir araştırma grubu 2014 yılında  $Na_v1.7$  yi seçici bir şekilde hedef alan monoklonal antikorların tasarlandığını ve bunların farelerde ağrı kestiğini saptamışlardır.

Zehirli eklem bacaklılardan elde edilen toksin tarama çalışmaları ile elde edilen iyon kanalı modüle edici peptidlerle yapılan araştırmalar ümit vaat etmektedir. Nisbeten **büyük moleküller olarak birçok toksin** peptidleri kanalın porunu değil de, iyon akışını bloke etmektedir. Bazı tarantula toksinleri seçici bir şekilde  $Na_v1.7$  lerin **dört voltaja duyarlı domain**den birine bağlanarak kanalı kapalı duruma, ya da voltaja duyarsız inaktif duruma getirmektedir.

Birçok endüstri grubu peptidleri genetik mühendisliği yolu ile elde etme yolunda gelişmeler kaydetmiş, hayvan modellerinde seçici olduklarını ve ağrıya duyarsızlık geliştirdiklerini bulmuşlardır. Son zamanlarda tarantuladan esinlenerek bir sentetik peptid **üretilmiş ve bu peptid  $Na_v1.7$  nin** voltaja duyarlı bölgesine bağlanarak voltaj değişikliklerine bağımsız bir şekilde kanalı kapatmıştır. Ayrıca tarantula peptidinden esinlenen mikroproteinlerin  $Na_v1.7$  ye,  $Na_v1.2$  ve  $Na_v1.6$  ya göre **sırası ile 80 ve 20 kez daha seçici** oldukları saptanmıştır. Sonuç olarak birçok ilaç şirketi  $Na_v1.7$  ye spesifik bileşikler elde etmeyi başarmışlardır, bu moleküller aynı zamanda sodyum kanalının kendisinin işlevini araştırma açısından da son derece değerlidirler.

Catherine Offord. Targeting Sodium Channels for Pain Relief. The race to develop analgesic drugs that inhibit sodium channel  $Na_v1.7$  is revealing a complex sensory role for the protein. The Scientist, 2018.