



## ***Las conexinas en el dolor crónico. ¿Una nueva diana farmacológica? Connexins in chronic pain. A new target?***

C. Goicoechea García

*Catedrático de Farmacología. Director/Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid*

Cualquiera que haya circulado alguna vez por el metro de Londres habrá oído, por los sistemas de megafonía, la expresión “mind the gap, mind the gap”, repetida casi hasta el hartazgo. Esa frase (“cuidado con el hueco”), se refiere al espacio que queda entre el vagón y el andén cuando el tren para en la estación.

Pero GAP se ha empleado también para definir un tipo de enlace entre células. Se trata de lugares concretos donde las membranas plasmáticas de dos células casi llegan a contactar; en realidad contactan, pero no directamente sino a través de unas estructuras en forma de canal, llamadas conexinas, y compuestas de 6 proteínas diferentes. A través de esas conexinas se puede transmitir información entre células, ya sean iones, ATP,  $IP_3$ , moléculas y pequeñas proteínas. Las uniones GAP también se han descrito entre células del sistema nervioso, tanto neuronas como células gliales. Cuando se producen entre neuronas, estas uniones se denominan sinapsis eléctricas, en contraposición a las sinapsis químicas, las tradicionales, las de los neurotransmisores [1].

Casi desde el mismo momento en que se relacionaron por primera vez neuronas y células gliales en el campo del dolor se habló, aunque fuera “de perfil”, de esas uniones GAP [2,3]. Sin embargo, no se les ha prestado mucha atención hasta más recientemente (sobre todo en los últimos 5 años), cuando se han publicado varios artículos haciendo incluso alusión a una posible modulación farmacológica a través de ciertas conexinas.

No es la finalidad de esta reseña entrar a fondo en cada uno de estos artículos, sino animar al lector inquieto a que busque por sí mismo en las bases de datos tradicionales. Sin embargo, para facilitar la tarea, haremos brevemente alusión a un par de muy buenas revisiones publicadas en este mismo año.

Spray y Hanani han publicado recientemente un artículo que repasa las principales evidencias disponibles hasta el momento y que explican el papel jugado por las uniones GAP en el dolor, sobre todo a nivel espinal, y más concretamente en su relación entre neuronas y glía [4]. Se ha observado que, en situaciones de dolor neuropático, las conexiones entre neuronas y glía (sobre todo astrocitos y células satélite ganglionares) aumentan de forma significativa. Este dato se ha comprobado en distintos modelos animales de dolor, ya sea neuropático, inflamatorio o visceral, y tanto a nivel del ganglio espinal como del trigémino. Aunque ni el mecanismo ni el factor detonante de tal activación están aún dilucidados, la relación entre ambos fenómenos (dolor y actividad GAP) es evidente, y se propone incluso que podría explicar las conductas “en espejo” que se producen en la médula espinal entre neuronas del lado contralateral y que difícilmente se pueden justificar basándonos solo en las sinapsis tradicionales.

Existen en el humano no menos de 21 genes que expresan conexinas. El grupo de Nakata ha revisado recientemente su papel en el dolor crónico y sus posibles implicaciones terapéuticas [5]. De entre todas las conexinas implicadas, una se destaca frente a las demás (al menos por el momento). Es la conexina CX43. Se ha descrito su presencia en el sistema nervioso central y periférico, y tanto en astrocitos como en células satélite. Aunque, como se ha comentado, el mecanismo íntimo de la activación de esta conexina no se conoce bien, se sabe que ciertas sustancias relacionadas con la aparición del dolor crónico, como TNF, facilitan su expresión. Igualmente, el bloqueo del receptor sigma parece disminuir la presencia de CX43 en astrocitos espinales. Se ha demostrado que en dolor crónico su expresión aumenta y que su bloqueo farmacológico revierte la hipersensibilidad.

Sin embargo, la existencia de más tipos de conexinas (la mayoría se revisan en el artículo de Morioka), unas que ven aumentada su expresión en dolor crónico, mientras que otras ven disminuida su presencia, hace por el momento difícil poder encontrar un agente farmacológico ideal para estas dianas, ya que aún es mucho lo que no se sabe de ellas. En cualquier caso, sin duda, a partir de ahora, y también hablando de dolor, tendremos que preocuparnos más que nunca del hueco... Ya saben: *mind the gap!*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu A, Green CR, Rupenthal ID, Moalem-Taylor G. Role of gap junctions in chronic pain. *J Neurosci Res*. 2012;90(2):337-45. DOI: 10.1002/jnr.22764.
2. Lin SH, Lu CY, Muhammad R, Chou WY, Lin FC, Wu PC, et al. Induction of connexin 37 expression in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;99(2):134-40. DOI: 10.1016/s0169-328x(02)00112-2.
3. Spataro LE, Sloane EM, Milligan ED, Wieseler-Frank J, Schoeniger D, Jekich BM, et al. Spinal gap junctions: potential involvement in pain facilitation. *J Pain*. 2004;5(7):392-405. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.06.006.
4. Spray DC, Hanani M. Gap junctions, pannexins and pain. *Neurosci Lett*. 2019;695:46-52. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.035.
5. Morioka N, Nakamura Y, Zhang FF, Hisaoka-Nakashima K, Nakata Y. Role of Connexins in Chronic Pain and Their Potential as Therapeutic Targets for Next-Generation Analgesics. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(6):857-66. DOI: 10.1248/bpb.b19-00195.