

Regulación de la expresión del canal de potasio K2P TWIK1 en neuronas del ganglio de la raíz dorsal en un modelo de dolor neuropático.

Soria Borizo, Santiago Valentin¹; Acosta, Cristian^{1,2}

¹ Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas.

² Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas, Laboratorio de Estudios Neurobiológicos - Instituto de Histología y Embriología "Dr. Mario H. Burgos".

Correo electrónico de contacto: soriavalentin843@gmail.com

Recibido: 8 de setiembre de 2025 – Aceptado: 8 de octubre de 2025

Palabras clave: Canales, Neuronas, Dolor neuropático, Medicina.

Keywords: Channels, Neurons, Neuropathic pain, Medicine.

Introducción: El dolor patológico afecta a 1 de cada 5 personas a nivel mundial. Entre sus manifestaciones más insidiosas se cuenta el dolor neuropático, que forma parte de los trastornos asociados a dolor crónico. Esta condición sigue siendo poco conocida y presenta una alta tasa de fracaso terapéutico – más de la mitad de los pacientes refieren efectos secundarios serios y baja efectividad. Una de las razones para esto es la falta de nuevos tratamientos efectivos y de mejor tolerancia a largo plazo, lo que justifica la búsqueda activa de nuevos blancos con potencial terapéutico.

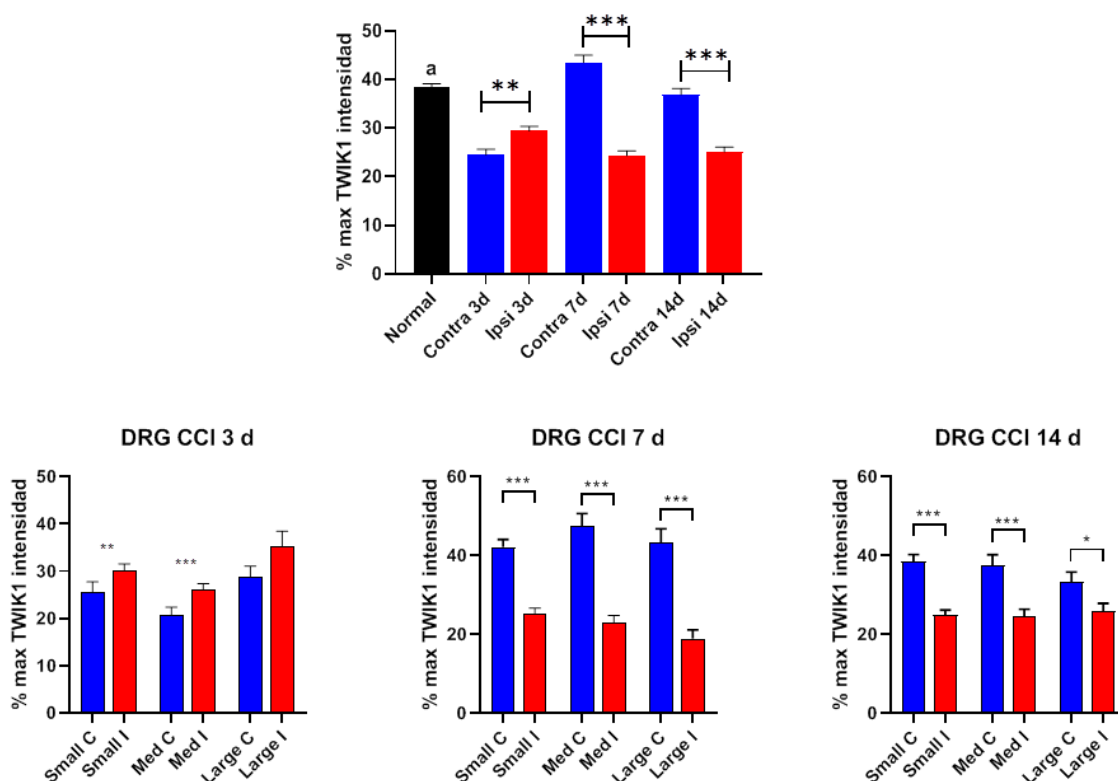
La habilidad de una neurona sensorial primaria para responder a los estímulos depende de su excitabilidad, que a su vez está controlada por el potencial eléctrico de la membrana plasmática (E_m) y su umbral de disparo. Tanto E_m como el umbral están alterados en situaciones de dolor crónico (Djoughri, Fang, Koutsikou, & Lawson, 2012). En este contexto, los canales K2P están abiertos constitutivamente a potenciales de reposo normales y son independientes de voltaje (Enyedi & Czirjak, 2010). Así, determinan el E_m , afectando la excitabilidad neuronal y facilitando o dificultando el disparo de potenciales de acción. Algunos canales K2P están implicados en nocicepción y dolor (Mathie & Veale, 2015) y se ha propuesto que poseen un rol en el dolor crónico. La activación (apertura) de los canales K2P incrementa las corrientes de fuga de K^+ , causa hiperpolarización y por lo tanto reduce la excitabilidad neuronal. Un nuevo tratamiento propuesto para esta afección consiste en disminuir la hiperexcitabilidad asociada a dolor neuropático a través de la modulación positiva de corrientes de fuga de potasio acarreadas por los canales de potasio de la familia K2P presentes en las neuronas aferentes sensoriales primarias (Tsantoulas, 2015).

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar los cambios en la expresión de un canal de potasio de dominio de 2 poros (TWIK1) en neuronas primarias de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) en ratas sometidas a lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático.

Materiales y métodos: Se utilizaron tejidos de GRD disecados de ratas Wistar hembra de 150-250 g con CCI de 3, 7 o 14 días de duración (N=4 para cada tiempo). Como control, se utilizaron ratas no intervenidas quirúrgicamente (normales) (autorizado por protocolo CICUAL 248/2024). Se realizó inmunohistoquímica en secciones de criostato de 7-10 μm de grosor de GRD L5 normales, contralaterales e ipsilaterales, siguiendo protocolos estándar. Se tiñeron las secciones contra TWIK1 utilizando un anticuerpo de cabra anti-TWIK1 (1:400), la isolectina B4 (que marca nociceptores no peptidérgicos, conjugada con fluoróforo, 1:1000) y DAPI (tinción nuclear, 1:2000). Las imágenes (10 a 12 por GRD, por rata) se capturaron con el microscopio confocal FV-1000 y se analizaron con el software HCLImage. Para el análisis, se midieron únicamente neuronas con núcleo visible y se tomó en cuenta la sustracción del nivel de background y ajuste de intensidad de fluorescencia al 100% correspondiente a las neuronas de mayor tinción relativa en cada grupo. Los gráficos y el análisis se realizaron con Prism 8, utilizando estadística no paramétrica (Kruskal-Wallis con análisis post-hoc de Dunn) dado que los datos no pasaron el test de normalidad de D'Agostino-Pearson.

Resultados: La figura adjunta muestra que a los 3, 7 y 14 días post-CCI, se observó una expresión ipsilateral significativamente menor de TWIK1 en comparación con la expresión normal (grupo control). Al comparar con el lado contralateral, este efecto se observó a los 7 y 14 días, concomitantemente con el desarrollo de alodinia mecánica y térmica en los animales operados. Esta regulación negativa de un canal de potasio de fuga se observó en neuronas IB4-positivas e IB4-negativas, así como en neuronas medianas y grandes (que típicamente están asociadas a fibras mielinizadas de conducción rápida de tipo A) del GRD, especialmente a los 7 y 14 días post-CCI.

La parte inferior de la figura muestra los niveles de expresión citoplasmáticos de TWIK1 a los 3, 7 y 14 días post-CCI en cada sub-población neuronal, identificadas de acuerdo a su tamaño (Small=pequeñas con áreas menores a 400 μm^2 ; medium=medianas, entre 400 y 800 μm^2 ; large=grandes, mayores a 800 μm^2). Es importante notar que las áreas están estrechamente asociadas con la velocidad de conducción (mayor tamaño, mayor velocidad) y el fenotipo en las neuronas del GRD.



Conclusión: Nuestros resultados respaldan la hipótesis de que un mayor dolor corresponde a neuronas sensoriales primarias sensibilizadas, un fenómeno posiblemente atribuible a un potencial de membrana más despolarizado y, por consiguiente, a una mayor excitabilidad. Por lo tanto, proponemos que la activación selectiva de TWIK1 podría ser una alternativa terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático.

Bibliografía

1. Djouhri, L., Fang, X., Koutsikou, S., & Lawson, S. N. (2012). Partial nerve injury induces electrophysiological changes in conducting (uninjured) nociceptive and nonnociceptive DRG neurons: Possible relationships to aspects of peripheral neuropathic pain and paresthesias. *Pain*, 153(9), 1824-1836.



2. Enyedi, P., & Czirjak, G. (2010). Molecular background of leak K⁺ currents: two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev*, 90(2), 559-605.
3. Mathie, A., & Veale, E. L. (2015). Two-pore domain potassium channels: potential therapeutic targets for the treatment of pain. *Pflugers Arch*, 467(5), 931-943.
4. Tsantoulas, C. (2015). Emerging potassium channel targets for the treatment of pain. *Curr.Opin.Support.Palliat.Care*, 9(2), 147-154.