

DOI 10.29254/2077-4214-2025-4-179-80-85

UDC 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

Tkachenko S. S., Rodynskyi O. H., Portniaha M. M.

NAV1.5: ATYPICAL FUNCTIONS OF VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS IN TUMOR CELLS AND NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

dr.Tkachenkoss@gmail.com

Breast cancer, characterized by unique epidemiological features and significant heterogeneity, is the leading cause of cancer death in women. Conventional treatments are associated with significant side effects. The aim of this work was to systematize the data of scientific publications devoted to the physiological function of the voltage-gated sodium channel Nav1.5 in normal and tumor processes, to summarize the results of studies of its selective inhibition in breast cancer. Nav1.5 and nNav1.5 are expressed in breast cancer cells, generate a stable sodium current, alter the kinetics of activation and inactivation, and increase extracellular acidification, promoting invasive growth and metastasis. nNav1.5 is more resistant to low pH. Nav1.5 participates in the formation of complexes with $\beta 1$ -integrin, K^+ -channel hERG1 and Na^+/H^+ -antiporter NHE1, which regulate relevant cancer processes in the breast. It has been shown that blocking Nav1.5 with non-selective inhibitors (lidocaine and ranolazine) suppresses the pathological late Nav1.5 current, and selective inhibitors or antibodies reduce cell invasion and tumor volume in in vitro and in vivo models. Expression of Nav1.5 (nNav1.5 isoform) in breast cancer cells promotes invasion, metastasis and tumor growth. Blockade of nNav1.5 reduces invasive potential and tumor mass in preclinical models, while non-specific inhibitors affect cell motility, metabolism and interaction with the extracellular matrix; clinical trials of Nav1.5 blockers for 2025 are in the early stages, demonstrating the potential as targeted therapy.

Key words: Nav1.5, nNav1.5, voltage-gated sodium channel, breast cancer, metastasis, invasion, E3Ab, Nav 1.5 inhibitors.

Connection of the publication with planned research work.

The review article is part of the research project “Compensatory-adaptive reactions of the central and peripheral nervous system in normal and pathological conditions”, state registration number 0123U100034.

Introduction.

Breast cancer, characterized by unique epidemiological features and significant heterogeneity, is the leading cause of cancer death in women [1]. It is estimated that in 2025, 316,950 women and 2,800 men will be diagnosed with invasive breast cancer, and an additional 59,080 new cases of non-invasive (in situ) breast cancer will be diagnosed [2]. By 2050, the number of new cases and deaths will increase by 38% and 68%, respectively, disproportionately affecting countries with low human development indices [3]. Surgery, chemotherapy, and radiotherapy are associated with significant side effects, reduced quality of life, and limited efficacy against aggressive tumor cells [4]. In addition, there are types of cancer that are poorly amenable to therapy due to the lack of target receptors and high biological aggressiveness [5]. Therefore, in order to improve the accuracy of prediction, diagnosis and treatment effectiveness, increasing attention is paid to identifying molecular targets that play a key role in the development of breast cancer.

The aim of the study.

To analyze the literature sources in recent years devoted to the study of the functions of voltage-gated sodium channels type 1.5 (Nav 1.5) in tumor cells and their role as a potential target for pathogenetic treatment and prediction of the severity of the course of cancer.

Main part.

Types and the main functions of the Nav channels. Nine subtypes of voltage-gated sodium channels (Nav) are known, which are responsible for the fast phase of

the action potential in excitable cells [6]. Seven Nav channels Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 play an important role in the process of neuronal electrogenesis. The subtypes expressed in the central nervous system (CNS): Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 and Nav1.6. Nav1.3. is actively expressed in the fetal brain (the so-called “embryonic channel”), but little in adulthood [7]. In the peripheral nervous system (PNS) Nav1.1, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 are widely expressed. Impulse electrogenesis and conduction in skeletal muscle cells and cardiomyocytes are mediated by Nav1.4 and Nav1.5, respectively [8].

The Nav1.5 channel initiates a rapid influx of extracellular Na^+ ions into the cytosol during the depolarization phase of the cardiomyocyte action potential [9]. Nav1.5 expression is very high in the atrial and ventricular myocardium, the bundle of His, and Purkinje fibers. In cardiomyocytes, Nav1.5 is localized at relatively low density in the ridges, sulci, and T-tubules of the lateral membrane, but is abundant in the intercellular discs [10]. In addition, studies have shown that two novel variants of Nav1.5, designated Nav1.5e and Nav1.5f, are expressed in the human cerebral cortex [11].

In addition, there is evidence that Nav channels are abnormally expressed in non-excitabile cancer tissues and epithelial cells (breast, lung, prostate, colon and cervix), while not being expressed in non-cancerous tissues. For example, Nav1.5 is abnormally expressed in breast tumors. It has been proven that their activity contributes to the aggressiveness and invasiveness of cancer cells both in vitro and in vivo, acidification of the microenvironment and the formation of an aggressive tumor phenotype with the progression of metastasis [12, 13, 14]. The correlation between the expression of Nav1.5 and other protein markers associated with invasion has also been investigated [12, 15].

In human carcinomas, the neonatal splice variant of Nav1.5 (nNav1.5) is functionally expressed, and it predominates in breast cancer cells (particularly in metastatic lymph node-positive and triple-negative subtypes) [16]. This isoform differs from the “adult” Nav1.5 (aNav1.5) by several amino acids, including a key charge change at residue 211 (aspartate in aNav1.5 instead of lysine in nNav1.5). It was found that the Lys211→Asp211 substitution eliminates these differences, which confirms the leading role of the local positive field of Lys211 in the formation of the neonatal phenotype. Comparative analysis showed that nNav1.5 is activated by greater membrane depolarization, hyperpolarization inactivation, slower opening and closing kinetics, and slower recovery from inactivation [12].

Nav1.5 activity increases ATP demand and glycolysis in breast cancer cells by increasing Na⁺/K⁺ ATPase activity, thereby promoting H⁺ production and extracellular acidification. The pH of mouse xenograft tumors is lower at the periphery than at the center, in areas of higher proliferation and lower apoptosis. In turn, acidic extracellular pH increases the steady-state Na⁺ influx through Nav1.5 into breast cancer cells [12]. Patch-clamp analysis showed that acidification of the medium (increasing [H⁺]) reduced channel conductance, inhibited peak currents, and shifted activation to more positive potentials. These effects were significantly smaller for nNav1.5 than for aNav1.5, suggesting a greater tolerance of the neonatal channel to acidic media [17].

Nav1.5 inhibitors and their prospects in breast cancer therapy. There is evidence that nonspecific Nav1.5 inhibitors, such as Lidocaine and Ranolazine, reduce invasiveness and slow tumor progression [18]. Thus, local anesthesia with 0.5% Lidocaine (a Nav blocker) prevents the activation of prometastatic pathways: it inhibits the proliferation and migration of endometrial cancer cells, induces apoptosis through autophagy by increasing the expression of the Beclin1 protein (a protein responsible for autophagy during the growth and spread of cancer tumors) [19, 20].

It was also found [20] that under hypoxic conditions (this is typical of growing tumors) Nav develop a persistent current (INaP), which can be selectively blocked by Ranolazine – the drug suppressed the invasiveness of cancer cells, especially under hypoxic conditions. In vivo, the drug inhibited the metastatic ability of breast, prostate, and melanoma cancers.

It is worth noting that Ranolazine action mechanism targets the pathological sustained current, rather than the peak sodium influx required for initial depolarization. This selective action makes it a promising candidate for potential applications related to abnormal Nav1.5 activity. In clinical trials, Ranolazine is used as a Nav1.5 blocker, where inhibition of the late Nav1.5 sodium current may provide a reduction in the disruption of ion homeostasis [21].

A promising therapeutic approach – the creation of antibodies against tumor antigens – has become a dominant class of new drugs in cancer therapy due to fewer side effects and high specificity [22]. In 2019, the development of an anti-Nav1.5 antibody (E3Ab) specifically targeting the E3 Nav1.5 was described [23]. In experimental conditions, after treatment of the Cavo-3 cancer cell line with the E3Ab antibody or Lidocaine for

48 hours, the size of tumors decreased by 28.59% and 25.97%, respectively, compared with intact cells. The migratory and invasive abilities of Cavo-3 cells treated with E3Ab were reduced also [23]. In addition, tumor xenografts in the control group demonstrated twice the mitotic activity compared with those treated with E3Ab or Lidocaine.

In 2022 the changes in invasive growth and metastasis of breast cancer cells under the influence of monoclonal (mAb-nNav1.5) and polyclonal (pAb-nNav1.5) antibodies against nNav1.5 in vitro were studied. Two breast cancer cell lines MDA-MB-231 and 4T1 were used as models. 24-hour application of both antibodies significantly reduced the expression of the nNav1.5 gene and protein in these cell lines, effectively inhibited their invasion, reduced the size and mass of breast tumor tissue, and prevented the defeat of vital organs in an animal model of breast tumor, while maintaining a healthy weight of the animals. The expression of nNav1.5 mRNA in breast tumor tissues was reduced only under the influence of mAb-nNav1.5 [16].

A patent of 2024 assigned by Celex Oncology Innovations Limited describe monoclonal antibodies, bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, and CAR-modified immune cells that selectively bind to neonatal 5'-exon splice variants of the α -subunit Nav1.5 (nNav1.5). The structures are being considered as diagnostic tools and potential therapeutics targeting nNav1.5 [24].

Increased expression of Nav1.5 has also been associated with poor prognosis in colorectal cancer. In addition, Nav1.5 is used by tumor cells to stabilize the KRas-calmodulin complex and regulate intracellular Ca²⁺, which promotes the activation of Ras signaling pathways, enhances epithelial-mesenchymal transition, and maintains an aggressive cell phenotype [25].

It has also been described that a complex of β 1-integrin, the K⁺ channel hERG1, nNav1.5, and the Na⁺/H⁺ antiporter NHE1 (the NHE1/hERG1/ β 1/nNav1.5 complex) is expressed and regulates relevant cancer processes in breast cancer cells. Moreover, hERG1 and the combination of hERG1 and nNav1.5 influence prognosis, contributing to the identification of a group of patients with an unfavorable prognosis. Thus, the NHE1/hERG1/ β 1/nNav1.5 complex can be considered a novel biomarker and potential target for therapy in breast cancer patients [25].

Conclusions.

NNav1.5 subtype of voltage-gated channels, in addition to their traditional role in generating action potentials of excitatory structures, have shown specific activity in tumor cells, in particular breast cancer. They generate a constant sodium current that is resistant to increased acidity (low pH is characteristic of areas of intensive tumor growth and inhibits the work of Nav of other subtypes), affecting the intensity of invasive growth and metastasis. Blocking nNav1.5 with nonspecific inhibitors and high selective antibodies reduces invasive potential, metastasis and tumor mass in pre-clinical models.

Prospects for further research.

The synthesis of high selective Nav1.5 blockers and its clinical studies are considered promising, demonstrating the potential as a targeted therapy of cancer tumors, particular breast cancer.

NAV1.5: НЕТИПОВІ ФУНКЦІЇ ПОТЕНЦІАЛЗАЛЕЖНИХ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ В ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ ТА НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ В ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

dr.Tkachenkoss@gmail.com

Рак молочної залози, що характеризується унікальними епідеміологічними особливостями та значною гетерогенністю, є основною причиною смерті від раку у жінок. Традиційні методи лікування пов'язані зі значними побічними ефектами. Метою цієї роботи було систематизувати дані наукових публікацій, присвячених фізіологічній функції потенціалзалежного натрієвого каналу Nav1.5 у нормальних та пухлинних процесах, узагальнити результати досліджень його селективного інгібування при раку молочної залози. Nav1.5 та nNav1.5 експресуються в клітинах раку молочної залози, генерують стабільний натрієвий струм, змінюють кінетику активації та інактивації, а також збільшують позаклітинне підкислення, сприяючи інвазивному росту та метастазуванню. nNav1.5 є більш стійким до низького рН. Nav1.5 бере участь в утворенні комплексів з $\beta 1$ -інтегрином, K^+ -каналом hERG1 та Na^+/H^+ -антипортером NHE1, які регулюють відповідні ракові процеси в молочній залозі. Було показано, що блокування Nav1.5 неселективними інгібіторами (лідокаїном та ранолозаїном) пригнічує патологічний пізній струм Nav1.5, а селективні інгібітори або антитіла зменшують інвазію клітин та об'єм пухлини в моделях *in vitro* та *in vivo*. Експресія Nav1.5 (ізоформа nNav1.5) у клітинах раку молочної залози сприяє інвазії, метастазуванню та росту пухлини. Блокування nNav1.5 зменшує інвазивний потенціал та масу пухлини в доклінічних моделях, тоді як неспецифічні інгібітори впливають на рухливість клітин, метаболізм та взаємодію з позаклітинним матриксом; клінічні випробування блокувальників Nav1.5 на 2025 рік перебувають на ранніх стадіях, що демонструє потенціал цільової терапії.

Ключові слова: Nav1.5, nNav1.5, потенціалзалежний натрієвий канал, рак молочної залози, метастазування, інвазія, E3Ab, інгібітори Nav 1.5.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Оглядова стаття є частиною ініціативного дослідницького проекту: «Компенсаторно-адаптаційні реакції центральної та периферичної нервової системи в нормальних та патологічних умовах», номер державної реєстрації 0123U100034.

Вступ.

Рак молочної залози, що характеризується унікальними епідеміологічними особливостями та значною гетерогенністю, є основною причиною смерті від раку у жінок [1]. За прогнозами, у 2025 році у 316 950 жінок та 2800 чоловіків буде діагностовано інвазивний рак молочної залози, а також буде діагностовано додатково 59 080 нових випадків неінвазивного (*in situ*) раку молочної залози [2]. До 2050 року кількість нових випадків та смертей зросте на 38% та 68% відповідно, непропорційно впливаючи на країни з низькими показниками розвитку людського потенціалу [3]. Хірургічне втручання, хіміотерапія та променева терапія пов'язані зі значними побічними ефектами, зниженням якості життя та обмеженою ефективністю проти агресивних пухлинних клітин [4]. Крім того, існують види раку, які погано піддаються терапії через відсутність цільових рецепторів та високу біологічну агресивність [5]. Тому, з метою підвищення точності прогнозування, діагностики та ефективності лікування, все більша увага приділяється виявленню молекулярних мішеней, які відіграють ключову роль у розвитку раку молочної залози.

Мета дослідження.

Аналіз літературних джерел останніх років, присвячених вивченню функцій потенціалзалежних на-

трієвих каналів типу 1,5 (Nav 1,5) у пухлинних клітинах та їх ролі як потенційної мішені для патогенетичного лікування та прогнозування тяжкості перебігу раку.

Основна частина.

Типи та основні функції NaV-каналів. Відомо дев'ять підтипів потенціалзалежних натрієвих каналів (NaV), які відповідають за швидку фазу потенціалу дії у збудливих клітинах [6]. Сім NaV-каналів: Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 та Nav1.9 відіграють важливу роль у процесі нейронального електрогенезу. Підтипи, що експресуються в центральній нервовій системі (ЦНС): Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 та Nav1.6. Nav1.3 активно експресується в мозку плода (так званий «ембріональний канал»), але мало в дорослому віці [7]. У периферичній нервовій системі (ПНС) Nav1.1, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 та Nav1.9 широко експресуються. Електрогенез та провідність імпульсів у клітинах скелетних м'язів та кардіоміоцитах опосередковуються Nav1.4 та Nav1.5 відповідно [8].

Канал Nav1.5 ініціює швидкий приплив позаклітинних іонів Na^+ у цитозоль під час фази деполяризації потенціалу дії кардіоміоцитів [9]. Експресія Nav1.5 дуже висока в міокарді передсердь та шлуночків, пучку Гіса та волокнах Пуркіньє. У кардіоміоцитах Nav1.5 локалізується з відносно низькою щільністю в гребенях, борознах та Т-трубочках латеральної мембрани, але є рясним у міжклітинних дисках [10]. Крім того, дослідження показали, що два нові варіанти Nav1.5, позначені як Nav1.5e та Nav1.5f, експресуються в корі головного мозку людини [11].

Крім того, є докази того, що канали NaV аномально експресуються в незбудливих ракових тканинах та епітеліальних клітинах (молочної залози, легень, переміхової залози, товстої кишки та шийки матки),

тоді як у неракових тканинах не експресуються. Наприклад, Nav1.5 аномально експресується в пухлинах молочної залози. Було доведено, що їхня активність сприяє агресивності та інвазивності ракових клітин як *in vitro*, так і *in vivo*, підкисленню мікрооточення та формуванню агресивного пухлинного фенотипу з прогресуванням метастазування [12, 13, 14]. Також досліджувалася кореляція між експресією Nav1.5 та іншими білковими маркерами, пов'язаними з інвазією [12, 15].

У карциномах людини неонатальний сплайс-варіант Nav1.5 (nNav1.5) функціонально експресується, і він переважає в клітинах раку молочної залози (особливо в метастатичних лімфатичних вузлах-позитивних та трічі негативних підтипах) [16]. Ця ізоформа відрізняється від «дорослого» Nav1.5 (aNav1.5) кількома амінокислотами, включаючи ключову зміну заряду в залишку 211 (аспартат в aNav1.5 замість лізину в nNav1.5). Було виявлено, що заміщення Lys211→Asp211 усуває ці відмінності, що підтверджує провідну роль локального позитивного поля Lys211 у формуванні неонатального фенотипу. Порівняльний аналіз показав, що nNav1.5 активується більшою деполаризацією мембрани, гіперполяризаційною інактивізацією, повільнішою кінетикою відкриття та закриття, а також повільнішим відновленням після інактивізації [12].

Активність Nav1.5 збільшує потребу в АТФ та гліколіз у клітинах раку молочної залози шляхом збільшення активності Na⁺/K⁺ АТФази, тим самим сприяючи виробленню H⁺ та позаклітинному підкисленню. рН пухлин ксенотрансплантата миші нижчий на периферії, ніж у центрі, в областях з вищою проліферацією та нижчим апоптозом. У свою чергу, кислий позаклітинний рН збільшує стаціонарний приплив Na⁺ через Nav1.5 у клітини раку молочної залози [12]. Аналіз методом патч-клемп показав, що підкислення середовища (збільшення [H⁺]) знижує провідність каналу, пригнічує пікові струми та зміщує активацію до більш позитивних потенціалів. Ці ефекти були значно меншими для nNav1.5, ніж для aNav1.5, що свідчить про більшу толерантність неонатального каналу до кислого середовища [17].

Інгібітори Nav 1.5 та їх перспективи в терапії раку молочної залози. Існують докази того, що неспецифічні інгібітори Nav1.5, такі як лідокаїн та ранолоазин, зменшують інвазивність та уповільнюють прогресування пухлини [18]. Таким чином, місцева анестезія 0,5% лідокаїном (блокатором Nav каналів) запобігає активації прометастатичних шляхів: вона пригнічує проліферацію та міграцію ракових клітин ендометрію, індукує апоптоз через аутофагію шляхом збільшення експресії білка Beclin1 (білка, відповідального за аутофагію під час росту та поширення ракових пухлин) [19, 20].

Також було виявлено [20], що в умовах гіпоксії (це типове для росту пухлин) Nav розвиває стійкий струм (INaP), який може бути вибірково блокований ранолоазином – препарат пригнічував інвазивність ракових клітин, особливо в умовах гіпоксії. *In vivo* препарат пригнічував метастатичну здатність раку молочної залози, передміхурової залози та меланоми.

Варто зазначити, що механізм дії ранолоазину спрямований на патологічний стійкий струм, а не на піковий приплив натрію, необхідний для початкової

деполяризації. Ця вибіркова дія робить його перспективним кандидатом для потенційних застосувань, пов'язаних з аномальною активністю Nav1.5. У клінічних випробуваннях ранолоазин використовується як блокатор Nav1.5, де інгібування пізнього натрієвого струму Nav1.5 може забезпечити зменшення порушення іонного гомеостазу [21].

Перспективний терапевтичний підхід – створення антитіл проти пухлинних антигенів – став домінуючим класом нових препаратів у терапії раку завдяки меншій кількості побічних ефектів та високій специфічності [22]. У 2019 році було описано розробку антитіла проти Nav1.5 (E3Ab), специфічно спрямованого на E3 Nav1.5 [23]. В експериментальних умовах, після обробки лінії ракових клітин Savo-3 антитілом E3Ab або лідокаїном протягом 48 годин, розмір пухлин зменшився на 28,59% та 25,97% відповідно порівняно з інтактними клітинами. Міграційні та інвазивні здібності клітин Savo-3, оброблених E3Ab, також знизилися [23]. Крім того, ксенотрансплантати пухлин у контрольній групі продемонстрували вдвічі більшу мітотичну активність порівняно з тими, що отримували E3Ab або лідокаїн.

У 2022 році було досліджено зміни інвазивного росту та метастазування клітин раку молочної залози під впливом моноклональних (mAb-nNav1.5) та поліклональних (pAb-nNav1.5) антитіл проти nNav1.5 *in vitro*. Як моделі використовували дві лінії клітин раку молочної залози MDA-MB-231 та 4T1. 24-годинне застосування обох антитіл значно знизило експресію гена та білка nNav1.5 у цих клітинних лініях, ефективно пригнічувало їх інвазію, зменшило розмір та масу тканини пухлини молочної залози та запобігло ураженню життєво важливих органів у тваринній моделі пухлини молочної залози, зберігаючи при цьому здорову вагу тварин. Експресія мРНК nNav1.5 у тканинах пухлини молочної залози знижувалася лише під впливом mAb-nNav1.5 [16].

Патент 2024 року, що належить компанії Celex Oncology Innovations Limited, описує моноклональні антитіла, біспецифічні антитіла, кон'югати антитіло-лікарський засіб та CAR-модифіковані імунні клітини, які вибірково зв'язуються з неонатальними варіантами сплайсингу 5'-екзону α-субодиниці Nav1.5 (nNav1.5). Ці структури розглядаються як діагностичні інструменти та потенційні терапевтичні засоби, спрямовані на nNav1.5 [24].

Підвищена експресія Nav1.5 також пов'язана з поганим прогнозом при колоректальному раку. Крім того, Nav1.5 використовується пухлинними клітинами для стабілізації комплексу KRas-кальмодулін та регуляції внутрішньоклітинного Ca²⁺, що сприяє активації сигнальних шляхів Ras, посилює епітеліально-мезенхімальний перехід та підтримує агресивний клітинний фенотип [25].

Також було описано, що комплекс β1-інтегрину, K⁺ каналу hERG1, nNav1.5 та Na⁺/H⁺ антипортера NHE1 (комплекс NHE1/hERG1/β1/nNav1.5) експресується та регулює відповідні ракові процеси в клітинах раку молочної залози. Більше того, hERG1 та комбінація hERG1 та nNav1.5 впливають на прогноз, сприяючи виявленню групи пацієнтів з несприятливим прогнозом. Таким чином, комплекс NHE1/hERG1/β1/nNav1.5 можна вважати новим біомаркером та по-

тенційною мішенню для терапії у пацієток з раком молочної залози [25].

Висновки.

Підтип nNav1.5 потенціалзалежних каналів, окрім своєї традиційної ролі у генерації потенціалів дії збудливих структур, продемонстрував специфічну активність у пухлинних клітинах, зокрема раку молочної залози. Він генерує постійний натрієвий струм, стійкий до підвищеної кислотності (низький рН характерний для ділянок інтенсивного росту пухлини та пригнічує роботу Nav інших підтипів), впливаючи на

інтенсивність інвазивного росту та метастазування. Блокування nNav1.5 неспецифічними інгібіторами та високоселективними антитілами знижує інвазивний потенціал, метастазування та масу пухлини в доклінічних моделях.

Перспективи подальших досліджень.

Синтез високоселективних блокаторів Nav1.5 та їх клінічні дослідження вважаються перспективними, демонструючи потенціал розробки таргетної терапії ракових пухлин, зокрема раку молочної залози.

References / Література

- Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):49. DOI: [10.1038/s41392-024-02108-4](https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4).
- National Breast Cancer Foundation. *Breast Cancer Facts & Stats.* Frisco: National Breast Cancer Foundation; 2025. Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-facts>.
- Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Houssami N, Morgan E, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025;31:1154-1162. DOI: [10.1038/s41591-025-03502-3](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3).
- Machado H, Machado J, Alves C, Monteiro M-d-C, Cruz A, Pinho C, et al. A Narrative Review on Breast Cancer Treatment Supported by Focused and Systemic Phytotherapy. *Nutraceuticals.* 2025;5(4):37. DOI: [10.3390/nutraceuticals5040037](https://doi.org/10.3390/nutraceuticals5040037).
- Kim ES. Molecular targets and therapies associated with poor prognosis of triple-negative breast cancer (Review). *Int J Oncol.* 2025;66(6):52. DOI: [10.3892/ijo.2025.5758](https://doi.org/10.3892/ijo.2025.5758).
- Jiang D, Zhang J, Xia Z. Structural Advances in Voltage-Gated Sodium Channels. *Front Pharmacol.* 2022;13:908867. DOI: [10.3389/fphar.2022.908867](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.908867).
- Liao S, Liu T, Yang R, Tan W, Gu J, Deng M. Structure and Function of Sodium Channel Nav1.3 in Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(2):575-584. DOI: [10.1007/s10571-022-01211-w](https://doi.org/10.1007/s10571-022-01211-w).
- Edokobi N, Isom LL. Voltage-Gated Sodium Channel β 1/ β 1B Subunits Regulate Cardiac Physiology and Pathophysiology. *Front Physiol.* 2018;9:351. DOI: [10.3389/fphys.2018.00351](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00351).
- Biswas R, López-Serrano AL, Purohit A, Ramirez-Navarro A, Huang HL, Grandinetti G, et al. Structural basis of human Nav1.5 gating mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2025;122(20):e2416181122. DOI: [10.1073/pnas.2416181122](https://doi.org/10.1073/pnas.2416181122).
- Remme CA. SCN5A channelopathy: arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023;378(1879):20220164. DOI: [10.1098/rstb.2022.0164](https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0164).
- Wang J, Ou SW, Zhang ZY, Qiu B, Wang YJ. Molecular expression of multiple Nav1.5 splice variants in the frontal lobe of the human brain. *Int J Mol Med.* 2018;41(2):915-923. DOI: [10.3892/ijmm.2017.3286](https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3286).
- Leslie TK, Tripp A, James AD, Fraser SP, Nelson M, Sajjaboontawee N, et al. A novel Nav1.5-dependent feedback mechanism driving glycolytic acidification in breast cancer metastasis. *Oncogene.* 2024;43(34):2578-2594. DOI: [10.1038/s41388-024-03098-x](https://doi.org/10.1038/s41388-024-03098-x).
- Liu H, Weng J, Huang CL, Jackson AP. Voltage-gated sodium channels in cancers. *Biomark Res.* 2024;12(1):70. DOI: [10.1186/s40364-024-00620-x](https://doi.org/10.1186/s40364-024-00620-x).
- Lopez-Charcas O, Pukkanasut P, Velu SE, Brackenbury WJ, Hales TG, Besson P, et al. Pharmacological and nutritional targeting of voltage-gated sodium channels in the treatment of cancers. *iScience.* 2021;24(4):102270. DOI: [10.1016/j.isci.2021.102270](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102270).
- Lastraioli E, Fraser SP, Guzel RM, Iorio J, Bencini L, Scarpi E, et al. Neonatal Nav1.5 Protein Expression in Human Colorectal Cancer: Immunohistochemical Characterization and Clinical Evaluation. *Cancers.* 2021;13(15):3832. DOI: [10.3390/cancers13153832](https://doi.org/10.3390/cancers13153832).
- Sharudin NA, Murtadha Noor Din AH, Azahar II, Mohd Azlan M, Yaacob NS, Sarmiento ME, et al. Invasion and Metastasis Suppression by Anti-Neonatal Nav1.5 Antibodies in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(9):2953-2964. DOI: [10.31557/APJCP.2022.23.9.2953](https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.9.2953).
- Onkal R, Fraser SP, Djamgoz MBA. Cationic Modulation of Voltage-Gated Sodium Channel (Nav1.5): Neonatal Versus Adult Splice Variants-2. Divalent (Cd²⁺) and Trivalent (Gd³⁺) Ions. *Bioelectricity.* 2019;1(3):148-157. DOI: [10.1089/bioe.2019.0014](https://doi.org/10.1089/bioe.2019.0014).
- Badwe RA, Parmar V, Nair N, Joshi S, Hawaldar R, Pawar S, et al. Effect of Peritumoral Infiltration of Local Anesthetic Before Surgery on Survival in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(18):3318-3328. DOI: [10.1200/JCO.22.01966](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01966).
- Long D, Chen Y, Qu L, Dong Y. Lidocaine inhibits the proliferation and migration of endometrial cancer cells, and promotes apoptosis by inducing autophagy. *Oncol Lett.* 2022;24:347. DOI: [10.3892/ol.2022.13467](https://doi.org/10.3892/ol.2022.13467).
- Djamgoz MBA. Ranolazine: a potential anti-metastatic drug targeting voltage-gated sodium channels. *Br J Cancer.* 2024;130(9):1415-1419. DOI: [10.1038/s41416-024-02622-w](https://doi.org/10.1038/s41416-024-02622-w).
- Synapse by patsnap. What Nav1.5 blockers are in clinical trials currently? London: Synapse by patsnap; 2025. Available from: <https://www.patsnap.com>.
- Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):1. DOI: [10.1186/s12929-019-0592-z](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z).
- Gao R, Cao T, Chen H, Cai J, Lei M, Wang Z. Nav1.5-E3 antibody inhibits cancer progression. *Transl Cancer Res.* 2019;8(1):44-50. DOI: [10.21037/tcr.2018.12.23](https://doi.org/10.21037/tcr.2018.12.23).
- Bilgin Ali Djamgoz M, inventor; Celex Oncology Innovations Ltd, assignee. Monoclonal antibodies against neonatal Nav1.5. United States patent US20230062361A1. 2023 Mar 2. Available from: <https://patents.google.com/patent/US20230062361A1>.
- Lastraioli E, Iorio J, Piazza F, Capitani C, Santillo M, Duranti C, et al. Clinical relevance of macromolecular complexes involving integrins, potassium and sodium ion channels and the sodium/proton antiporter in human breast cancer. *Cancer Cell Int.* 2025;25:24. DOI: [10.1186/s12935-025-03653-w](https://doi.org/10.1186/s12935-025-03653-w).

NAV1.5: НЕТИПОВІ ФУНКЦІЇ ПОТЕНЦІАЛЗАЛЕЖНИХ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ В ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ ТА НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ В ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ткаченко С. С., Родинський О. Г., Портняга М. М.

Резюме. Мета – систематизувати дані наукових публікацій присвячених фізіологічній функції потенціалзалежного натрієвого каналу Nav1.5 у нормі та при пухлинному процесі, узагальнити результати досліджень його селективного інгібування при раку молочної залози.

Проведено пошук по базах PubMed, Scopus і Web of Science (2019-2025 рр.) з використанням ключових термінів “Nav1.5”, “SCN5A”, “nNav1.5”, “voltage-gated sodium channel”, “breast cancer”. До аналізу включено 25 джерел – звіти експериментальні дослідження in vitro та in vivo, оглядові статті і патенти, що надають дані про фізіологічну роль Nav1.5 та його ізоформ в онкогенезі та метастазуванні.

Nav1.5 – ізоформа натрієвих каналів, що регулюються напругою (Nav), основний у кардіоміоцитах, забезпечує швидкий приплив Na^+ під час фази деполяризації серцевого потенціалу дії та експресується у міокарді, пучку Гіса, гілках пучка та волокнах Пуркінє. Nav1.5 та nNav1.5 експресуються також у клітинах раку молочної залози, формують стійкий натрієвий струм, змінюють кінетику активації й інактивації, підвищують активність Na^+/K^+ -АТФази та позаклітинне підкислення, nNav1.5 більш стійка до низького рН. Nav1.5 бере участь у формуванні комплексів з $\beta 1$ -інтегрином, K^+ -каналом hERG1 і Na^+/H^+ -антипортером NHE1. Блокада Nav1.5 неселективними (лідокаїн та ранолазин) інгібіторами пригнічує патологічний пізній струм Nav1.5, а селективні інгібітори або антитіла до Nav1.5 знижує інвазію клітин та об'єм пухлин у моделях in vitro і in vivo. Клінічні дослідження блокаторів Nav1.5 на 2025 рік перебувають на ранніх стадіях, демонструючи потенціал як таргетної терапії.

Експресія потенціал залежних натрієвих каналів Nav1.5 (ізоформа nNav1.5) в клітинах раку молочної залози сприяє інвазії, метастазуванню і росту пухлин. Блокування nNav1.5 зменшує інвазійний потенціал і масу пухлин, їх метаболізм і взаємодію з позаклітинним матриксом у доклінічних моделях, що дає можливість для розробки високоспецифічного напрямку хіміотерапії онкологічних захворювань.

Ключові слова: Nav1.5, nNav1.5, потенціалзалежний натрієвий канал, рак молочної залози, метастазування, інвазія, E3Ab, інгібітори Nav 1.5.

NAV1.5: ATYPICAL FUNCTIONS OF VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS IN TUMOR CELLS AND NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

Tkachenko S. S., Rodynskyi O. H., Portniaha M. M.

Abstract. The aim is to systematize the data of scientific publications devoted to the physiological function of the voltage-gated sodium channel Nav1.5 in normal and tumor processes, to summarize the results of studies of its selective inhibition in breast cancer.

Search in PubMed, Scopus and Web of Science databases (2019-2025) using the key terms “Nav1.5”, “SCN5A”, “nNav1.5”, “voltage-gated sodium channel”, “breast cancer” was conducted. The analysis included 25 sources – reports of experimental studies in vitro and in vivo, review articles and patents, providing data on the physiological role of Nav1.5 and its isoforms in oncogenesis and metastasis.

Nav1.5 is an isoform of voltage-gated sodium channels (Nav), in cardiomyocytes it provides a rapid influx of Na^+ during the depolarization phase of the cardiac action potential and is expressed in the myocardium, bundle of His, bundle branches and Purkinje fibers. Nav1.5 and nNav1.5 are also expressed in breast cancer cells, form a stable sodium current, change the kinetics of activation and inactivation, increase the activity of Na^+/K^+ -ATPase and extracellular acidification, nNav1.5 is more resistant to low pH. Nav1.5 is involved in the formation of complexes with $\beta 1$ -integrin, K^+ -channel hERG1 and Na^+/H^+ -antiporter NHE1. Blockade of Nav1.5 with non-selective (lidocaine and ranolazine) inhibitors inhibits the pathological late current of Nav1.5, whereas selective inhibitors or antibodies reduce cell invasion and tumor volume in in vitro and in vivo models. Clinical trials of Nav1.5 blockers are in early stages by 2025, demonstrating potential as targeted therapies.

Expression of voltage-gated sodium channels Nav1.5 (nNav1.5 isoform) in breast cancer cells promotes invasion, metastasis, and tumor growth. Blocking nNav1.5 reduces tumor invasion potential and mass, their metabolism, and interaction with the extracellular matrix in preclinical models, which provides an opportunity for the development of highly specific chemotherapy for cancer.

Key words: Nav1.5, nNav1.5, voltage-gated sodium channel, breast cancer, metastasis, invasion, E3Ab, Nav 1.5 inhibitors.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Tkachenko S. S.: <https://orcid.org/0000-0002-8828-8349>^{ABDEF}

Rodynskyi O. H.: <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>^{BDE}

Portniaha M. M.: <https://orcid.org/0009-0008-9169-5915>^{ABCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Tkachenko Serhii Serhiiiovych / Ткаченко Сергій Сергійович

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 V. Vernadsky str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського 9

Tel.: +380950642471 / Тел.: +380950642471

E-mail: dr.Tkachenkoss@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 01.08.2025 / Стаття надійшла 01.08.2025 року

Accepted 17.11.2025 / Стаття прийнята до друку 17.11.2025 року