



## GENETICKÉ BIOMARKERY BOLESTIVÝCH STAVOV

**Preložila: MUDr. Hedviga Jakubíková, PhD.**

Terminológia FDA Biomarkers, EndpointS and other Tools (BEST) identifikuje biomarker ako „definovanú charakteristiku, ktorá sa meria ako indikátor normálnych biologických procesov, patogenetických procesov alebo biologických odpovedí na expozíciu alebo intervenciu, vrátane terapeutických intervencií“.

Vzhľadom na uvádzanú dedičnosť bolestivých stavov 16–50 % (1,2) je podstatná časť rizika vzniku chronickej bolesti spôsobená genetickými mechanizmami. Pre bolestivé stavy neboli doteraz identifikované žiadne robustné genetické markery. Dlhodobé úsilie v oblasti výskumu bolesti však identifikovalo niekoľko genetických markerov spojených s rôznymi kategóriami bolestivých stavov:

### **Genetické markery pre zriedkavé familiárne poruchy**

Genetické mutácie v prípade špecifických zriedkavých familiárnych porúch spojených s jednotlivým génom môžu byť silne prediktívne pre bolestivé stavy. Napríklad mutácie v géne kódujúcom sodíkový kanál Nav1.7 spôsobujú stratu alebo zvýšenie funkcie kanála, čo vedie buď k neschopnosti cítiť bolesť (3), alebo k zvýšenej citlivosti na bolesť a spontánnej páľčivej bolesti (4).

Ďalším príkladom neschopnosti cítiť bolesť v dôsledku jednogénovej bolestivej poruchy je chybná mutácia v géne NTRK1 (5), ktorý kóduje neurotrofický receptor tyrozínkinázy 1, a NGF (6), ktorý kóduje nervový rastový faktor beta, ktorý je väzbovým partnerom pre NTRK1. Prevalencia takýchto rodinných porúch so závažnými mutáciami, ktoré môžu bolesť buď zhoršiť, alebo



anulovať je extrémne nízka, aj keď sú už identifikované desiatky génových mutácií. Poskytli nám však významný vhľad do neurobiológie bolesti a terapeutických možností (7).

### **Genetické markery bežných chorôb**

V prípade bežných neuropatických, pooperačných a muskuloskeletálnych bolestivých porúch má každý jeden genetický variant len mierny vplyv, keďže takéto podmienky sú multifaktoriálnej a polygénnej povahy a jedná sa o veľkú sieť génov bolesti (8).

Tieto genetické varianty sú v bežnej populácii relatívne časté. Niektoré z týchto polymorfných variantov sú častejšie spojené s viacerými bolestivými stavmi, ktoré zdieľajú rovnaké genetické faktory (9).

Dva príklady takýchto polymorfných variantov, ktoré sa často podieľajú na chronických bolestivých stavoch sú v géne mu-opioidného receptora, OPRM1, a v géne kódujúcom neselektívny kationový kanál, TRPV1. Ukázalo sa napríklad, že rakovinová bolesť je spojená s genetickou variabilitou OPRM1 (10–12), ktorý moduluje farmakodynamiku opioidného receptora, čo ovplyvňuje činnosť endogénnych opioidov a analgetických opioidných liekov. TRPV1 sa podieľa na prenose a modulácii zápalovej bolesti (13-15).

Štúdie preukázali zvýšenie TRPV1 hladiny v oblasti poškodených nervových vlákien a pridružených dorzálnych koreňových ganglií (DRG). Polymorfizmy v TRPV1 sú spojené s bolestivými stavmi, napríklad variant rs8065080 (1911A>G) je spojený s menšou kapsaicínom indukovanou termickou hypestéziou a citlivosťou na tepelnú bolesť u zdravých dobrovoľníkov, čo predpokladá zmenenú funkciu kanála (16).

### **Identifikácia nových cieľov vo výskume liekov z genetických údajov**

Identifikácia genetických variantov prispievajúcich k chronickej bolesti vedie aj k pochopeniu patofyziológie stavov chronickej bolesti u pacientov. Tieto poznatky možno v konečnom dôsledku použiť na identifikáciu nových prístupov a cieľov na výskum liekov na chronickú bolesť. Napríklad



identifikácia kauzálnych mutácií v sodíkovom kanáli Nav1.7 pri familiárnych bolestivých poruchách viedla k značnému úsiliu vo vývoji blokátorov sodíkových kanálov selektívnych pre tento receptorový podtyp (17).

Objavy kritického prínosu genetického polymorfizmu v rámci ľudského COMT génu na vnímanie bolesti a chronickú bolesť prostredníctvom viacerých genetických štúdií (18) viedli k novým farmakologickým prístupom k chronickým bolestivým stavom prostredníctvom štúdií na zvieratách (19, 20) a pokračujú ďalej v klinických štúdiách (21, 22).

Tieto štúdie ukázali že propranolol, neselektívny  $\beta$ -adrenergny antagonist, ktorý je široko používaný klinicky na liečbu hypertenzie a úzkosti, je tiež klinicky účinný v liečbe chronických bolestí tváre.

### **Farmakogenetické markery účinnosti liečiva**

Veľmi významný je genetický základ variability terapeutických odpovedí na rôzne analgetiká. Na poli bolesti je najlepším príkladom pravdepodobne účinok polymorfizmu cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6) na analgetickú účinnosť a bezpečnosť kodeínu.

Kodeínový prekurzor, ktorý sa metabolizuje P4502D6 na morfín, má malý terapeutický účinok u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6 a majú jednu resp. žiadne kópie génu CYP2D6, zatiaľ čo riziko toxicity morfínu je vyššie u ultrarýchlych metabolizátorov, ktorí majú vo svojom genóme viacero kópií tohto génu (20).

Ďalším príkladom je asociácia polymorfizmu A118G v opioidnom receptore OPRM1 pri podávaní opioidov v pooperačnom období (23) a u nádorových pacientov (24).

Metaanalýzy ukazujú, že nositelia tzv. G-alely (AG+GG) polymorfizmu OPRM1 A118G rozhodne vyžadujú vyššie dávky opioidov na zvládnutie bolesti ako nositelia alely AA, hoci rozdiel v dávke nie je veľký.



## **Farmakogenetické markery nežiaducích účinkov liekov**

Jeden z najdôležitejších farmakogenetických nálezov pre nežiaduce účinky analgetík je objav spojenia medzi genetickými markermi ľudského HLA (alela HLA), HLA-B\*15:02 a liekmi indukovanými závažnými kožnými nežiaducimi účinkami (SCAR), konkrétne Stevens- Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN) pri karbamazepíne (25) a oxkarbazepíne (26). Oba lieky sú odporúčané ako lieky prvej línie pri niektorých stavoch neuropatickej bolesti, ako je neuralgia trojklaného nervu.

Navyše alela HLA-B\*15:02 je najsilnejším genetickým markerom pre predikciu SJS/TEN indukovaného karbamazepínom u niektorých špecifických etnických skupín východnej a juhovýchodnej Ázie v dôsledku vysokej frekvencie tejto alely v týchto populáciách (27). Preto americká FDA vydala v roku 2007 varovanie, ktoré je dodnes v platnosti, na skríning alely HLA-B\*15:02 pred liečbou karbamazepínom u všetkých ázijských pacientov a pacientov s ázijskými predkami (27). Okrem toho sa našla mierna asociácia medzi HLA-A\*31:01 a rizikom vzniku SCARs po karbamazepíne v Japonsku, Kórei a v severo-európskej populácii (28-30), čo dokazuje užitočnosť monitorovania biomarkerov ako prevencie nežiaducích liekových reakcií u pacientov so špecifickým etnikom alebo špecifickými predkami.

### **Použitá literatúra**

1. Hocking LJ, Generation Scotland, Morris AD, Dominiczak AF, Porteous DJ, Smith BH. Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain* 2012;16(7):1053–63.
2. Nielsen C, Knudsen G, Steingrimsdóttir Ó. Twin studies of pain. *Clin Genet* 2012;82(4):331–40.
3. Yang Y, Mis MA, Estacion M, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Nav1.7 as a Pharmacogenomic Target for Pain: Moving Toward Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(3):258–75.
4. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Sodium Channels in Human Pain Disorders: Genetics and Pharmacogenomics. *Annu Rev Neurosci* 2019;42(1):87–106.
5. Miura Y, Mardy S, Awaya Y, Nihei K, Endo F, Matsuda I, et al. Mutation and polymorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. *Hum Genet* 2000;106(1):116–24.
6. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004;13(8):799–805.



IASP 2022  
**GLOBAL YEAR**

Translating Pain Knowledge to Practice

**FACT SHEET**



7. Zorina-Lichtenwalter K, Parisien M, Diatchenko L. Genetic studies of human neuropathic pain conditions: a review. *Pain* 2018;159(3):583–94.
8. Meloto CB, Benavides R, Lichtenwalter RN, Wen X, Tugarinov N, Zorina-Lichtenwalter K, et al. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain* 2018;159(4):749–63.
9. Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155(8):1562–8.
10. De Gregori M, Diatchenko L, Belfer I, Allegrì M. OPRM1 receptor as new biomarker to help the prediction of post mastectomy pain and recurrence in breast cancer. *Minerva Anestesiol* 2015;81(8):894–900.
11. Hasvik E, Iordanova Schistad E, Grøvle L, Julsrud Haugen A, Røe C, Gjerstad J. Subjective health complaints in patients with lumbar radicular pain and disc herniation are associated with a sex - OPRM1 A118G polymorphism interaction: a prospective 1-year observational study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:161.
12. Cheng K-I, Lin S-R, Chang L-L, Wang J-Y, Lai C-S. Association of the functional A118G polymorphism of OPRM1 in diabetic patients with foot ulcer pain. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):102–8.
13. Dai Y. TRPs and pain. *Semin Immunopathol* 2016;38(3):277–91.
14. Madasu MK, Okine BN, Olango WM, Rea K, Lenihan R, Roche M, et al. Genotype-dependent responsiveness to inflammatory pain: A role for TRPV1 in the periaqueductal grey. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):44–54.
15. Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, Lories RJ, Vaughn FL, Laslett LL, et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1556–61.
16. Forstenpointner J, Förster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. Short Report: TRPV1-polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PloS One* 2017;12(8):e0183322.
17. Alsaloum M, Higerd GP, Effraim PR, Waxman SG. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neurol* 2020;16(12):689–705.
18. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):135–43.
19. Tchivileva IE, Lim PF, Smith SB, Slade GD, Diatchenko L, McLean SA, et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(4):239–48.
20. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(2):321–6.
21. Tchivileva IE, Hadgraft H, Lim PF, Di Giosia M, Ribeiro-Dasilva M, Campbell JH, et al. Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2020;161(8):1755–67.
22. Tchivileva IE, Ohrbach R, Fillingim RB, Lim PF, Giosia MD, Ribeiro-Dasilva M, et al. Effect of comorbid migraine on propranolol efficacy for painful TMD in a randomized controlled trial. *Cephalalgia Int J Headache* 2021;41(7):839–50.
23. Hwang IC, Park J-Y, Myung S-K, Ahn HY, Fukuda K, Liao Q. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2014;121(4):825–34.



IASP 2022  
**GLOBAL YEAR**

Translating Pain Knowledge to Practice

**FACT SHEET**



24. Yu Z, Wen L, Shen X, Zhang H. Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain* 2019;35(1):77–86.
25. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsieh M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
26. Chen C-B, Hsiao Y-H, Wu T, Hsieh M-S, Tassaneeyakul W, Jorns TP, et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology* 2017;88(1):78–86.
27. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1543–6.
28. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20(5):1034–41.
29. Kim S-H, Lee KW, Song W-J, Kim S-H, Jee Y-K, Lee S-M, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011;97(1–2):190–7.
30. McCormack M, Alfircvic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364(12):1134–43.

#### **AUTHORS**

Keesha L. Powell-Roach  
Luda Diatchenko  
Teekayu P. Jorns