



Marcatori genetici del dolore

Keesha L. Powell-Roach, Department of Health Promotion and Disease Prevention, College of Nursing, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, USA
Luda Diatchenko, Faculty of Dentistry, Department of Anesthesia, Faculty of Medicine, Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada
Teekayu P. Jorns, Faculty of Dentistry, Department of Oral Biomedical Science, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Il glossario della FDA (Food and Drug Administration) “Biomarkers, Endpoints, and other Tools – BEST” definisce biomarcatore “una caratteristica definita che viene misurata come indicatore di normali processi biologici, processi patologici o risposte biologiche a un'esposizione o a un intervento, compresi gli interventi terapeutici”.

Dal momento che per le condizioni dolorose è riportata un'ereditarietà compresa tra il 16 e il 50% (1,2), una parte sostanziale del rischio di sviluppare dolore cronico è determinata da un background genetico. Per il dolore finora non sono stati identificati marcatori genetici affidabili. Tuttavia, i molteplici sforzi nel campo della ricerca hanno identificato molti marcatori genetici associati a diverse categorie di condizioni dolorose.

Marcatori genetici per i disturbi familiari rari: nel caso di specifiche malattie ereditarie monogeniche, le mutazioni genetiche possono essere fortemente predittive di stati dolorosi. Per esempio, le mutazioni nel gene che codifica per il canale del sodio Nav1.7 producono la perdita o l'aumento della funzione del canale, portando, rispettivamente, all'incapacità di provare dolore (3) o a una maggiore sensibilità allo stesso con dolore urente spontaneo (4). Un altro esempio di analgesia dovuta a un disordine monogenico è una mutazione nonsense nel gene NTRK1 (5), che codifica per il recettore neurotrofico tirosin-chinasi 1, e nel gene NGF (6), che codifica per il fattore di crescita nervoso beta, proteina che si lega all'NTRK1. Sebbene oggi siano state identificate dozzine di mutazioni genetiche, mutazioni gravi che possono esacerbare il dolore o annullarlo, la prevalenza di tali disturbi familiari è estremamente bassa. Tuttavia, queste hanno fornito una visione approfondita della neurobiologia del dolore e dei bersagli terapeutici (7).

Marcatori genetici delle malattie comuni: nel caso delle condizioni dolorose comuni neuropatiche, postoperatorie e muscolo-scheletriche, ogni singola variante genetica gioca un ruolo modesto, poiché queste condizioni sono per natura poligeniche e multifattoriali, e nella processazione del dolore è coinvolta un'ampia rete di geni (8). Queste varianti genetiche sono di solito relativamente comuni nella popolazione generale. Alcune di queste varianti polimorfiche si trovano più spesso associate a stati di dolore cronico e talvolta a molteplici condizioni dolorose, che si è visto condividere fattori genetici (9). Due

esempi di tali varianti polimorfiche frequentemente implicate nel dolore cronico sono quelle nel gene del recettore mu-oppiode, OPRM1, e nel gene che codifica per il canale cationico non selettivo, TRPV1. Ad esempio, è stato dimostrato che il dolore da cancro è associato alla variabilità genetica nell'OPRM1 (10-12), che modula la farmacodinamica del recettore oppioidi, influenzando l'efficacia sia degli oppioidi endogeni che dei farmaci analgesici oppioidi. Il TRPV1 è coinvolto nella trasmissione e nella modulazione del dolore infiammatorio (13-15). Gli studi hanno mostrato evidenze di un aumento dei livelli di TRPV1 nel contesto delle fibre nervose danneggiate e dei relativi gangli della radice dorsale. I polimorfismi di TRPV1 sono associati a stati dolorosi, per esempio, in volontari sani una variante rs8065080 (1911A>G) è stata associata a minori sensibilità al calore e nocicezione da stimolo termico indotte dalla capsaicina, suggerendo un'alterata funzione del canale (16).

Identificazione di nuovi bersagli farmacologici dai dati genetici: l'identificazione di varianti genetiche che contribuiscono al dolore cronico porta anche a comprendere la fisiopatologia degli stati di dolore cronico direttamente dai pazienti. Questa conoscenza può essere utilizzata per identificare nuovi approcci e bersagli farmacologici per il trattamento del dolore cronico. Per esempio, l'identificazione delle mutazioni causali nel canale del sodio Nav1.7 nei disordini ereditari legati alla trasmissione del dolore ha condotto a sforzi sostanziali per sviluppare dei bloccanti dei canali del sodio selettivi per questo sottotipo di recettore (17). La scoperta, attraverso molti studi genetici (18), del contributo critico dei polimorfismi del gene umano COMT (catecol O-metiltransferasi) nella percezione del dolore e del dolore cronico, ha portato a nuovi approcci farmacologici per il dolore attraverso studi sugli animali (19,20) e successivamente in studi clinici sull'uomo (21,22). Questi studi hanno dimostrato che il propranololo, un antagonista β -adrenergico non selettivo, ampiamente utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'ansia, possiede anche efficacia clinica come trattamento per il dolore facciale cronico.

Marcatori farmacogenetici di efficacia farmacologica: le basi genetiche della variabilità nelle risposte terapeutiche ai vari analgesici possono essere notevoli. Nel campo del dolore, l'esempio migliore è probabilmente l'effetto dei polimorfismi del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) sull'efficacia analgesica e sulla sicurezza della codeina. Il profarmaco codeina, che viene metabolizzato in morfina dal P4502D6, ha scarso effetto terapeutico nei pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 e hanno una o nessuna copia del gene, mentre nei metabolizzatori ultrarapidi, che possiedono più copie di questo gene nel loro genoma, il rischio di tossicità della morfina è maggiore (20). Un altro esempio è l'associazione del polimorfismo A118G nel recettore degli oppioidi OPRM1 con il fabbisogno di oppioidi nel postoperatorio (23) e nei pazienti oncologici (24). Le meta-analisi mostrano che i portatori dell'allele G (AG+GG) del polimorfismo OPRM1 A118G richiedono una quantità maggiore di oppioidi per la gestione del dolore rispetto a quelli portatori di AA, sebbene non vi sia grande differenza di dosaggio.

Marcatori farmacogenetici degli effetti avversi da farmaci: uno dei risultati farmacogenetici più importanti per gli effetti avversi degli analgesici è la scoperta dell'associazione tra i marcatori genetici degli antigeni dei leucociti umani (allele HLA), HLA-B*15:02, e le reazioni avverse cutanee gravi indotte da farmaco (severe cutaneous adverse reactions - SCAR), vale a dire la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), causate da carbamazepina (25) e oxcarbazepina (26). Entrambi i farmaci sono raccomandati come trattamento di prima linea per alcune condizioni di dolore neuropatico come la nevralgia del trigemino. Inoltre, l'allele HLA-B*15:02 è il marcatore genetico che meglio predice il rischio di SJS/TEN indotta da

carbamazepina in alcuni specifici gruppi etnici dell'Asia orientale e sudorientale a causa dell'elevata frequenza di questo allele riscontrata tra queste popolazioni (27). Pertanto, la FDA statunitense ha emesso un avviso nel 2007, ancora oggi in vigore, che raccomanda lo screening dell'allele HLA-B*15:02 prima del trattamento con carbamazepina in tutti i pazienti asiatici o con antenati asiatici (27). Inoltre, è stata trovata un'associazione moderata tra HLA-A*31:01 e il rischio di sviluppare reazioni avverse cutanee gravi alla carbamazepina nelle popolazioni giapponese, coreana e dell'Europa settentrionale (28-30), dimostrando l'utilità dei biomarcatori nel prevenire reazioni avverse ai farmaci in pazienti di etnia o discendenza specifica.

Revisori

Jeffrey Mogil, McGill University Department of Psychology, Montreal, QC

Sulayman D. Dib-Hajj, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

David L. Bennett, Nuffield Department of Clinical Neuroscience, University of Oxford, UK

Maxim Freydin, King's college, London, UK

Francis Williams, King's college, London

Traduzione a cura di:

Lorenza Saini, Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Daniele Battelli, EDPM, MD Specialist in Anesthesia, Intensive Care and Pain Medicine, Ospedale di Stato della Repubblica di San Marino



Bibliografia

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, Steingrímssdóttir 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.
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, Allegri 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 responsivity 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.
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, Alfirevic 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.