



## **Biomarcadores genéticos para los estados de dolor**

El glosario de términos de biomarcadores de la FDA Biomarkers, EndpointS, and other Tools (BEST) define un biomarcador como una “característica determinada que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas biológicas a una exposición o intervención, incluyendo intervenciones terapéuticas”. Dado al ya descrito carácter hereditario de entre un 16 y un 50% de los estados dolorosos (1,2), una proporción considerable del riesgo de desarrollar un estado de dolor crónico viene determinada por un trasfondo genético. Aún no se han identificado marcadores genéticos claros para los estados dolorosos. Sin embargo, las múltiples investigaciones llevadas a cabo en el campo del dolor han identificado muchos marcadores genéticos asociados a diversas categorías de estados dolorosos:

**Marcadores genéticos para trastornos familiares raros:** En el caso de los trastornos familiares raros de origen monogénico, las mutaciones genéticas pueden ser enormemente predictivas de un estado doloroso. Por ejemplo, las mutaciones en el gen codificante del canal de sodio Nav1.7 pueden producir tanto pérdida como ganancia de función de este canal, llevando bien a una incapacidad para sentir dolor (3) o bien a una sensibilidad exacerbada para el dolor y a episodios de dolor urente espontáneo (4), respectivamente. Otro ejemplo de incapacidad para sentir dolor debida a un trastorno monogénico es la mutación tipo nonsense en el gen NTRK1 (5), que codifica para el receptor neurotrófico Tirocina Quinasa 1, y NGF (6), que codifica para el factor de crecimiento nervioso beta, el ligando de NTRK1. Aunque hoy en día se han identificado docenas de mutaciones genéticas, mutaciones graves que pueden bien exacerbar el dolor o bien suprimirlo, la prevalencia de estos trastornos familiares es extremadamente baja. Sin embargo, han aportado un gran conocimiento en torno a la neurobiología del dolor y sus dianas terapéuticas (7).

**Marcadores genéticos para enfermedades comunes:** En el caso de los trastornos comunes de dolor neuropático, postoperatorio y musculoesquelético, cada variante genética aislada juega un papel discreto, dado el carácter multifactorial y poligénico de estos trastornos, siendo en este caso importante una extensa red de genes relacionados con el dolor (8). Habitualmente estas variantes genéticas son relativamente comunes en la población general. Algunos de estos polimorfismos se han relacionado más frecuentemente a estados de dolor crónico y en algunas ocasiones a estados de dolor múltiples, que han demostrado compartir factores genéticos (9). Dos ejemplos de algunas de estas variantes polimórficas frecuentemente implicadas en los estados de dolor crónico son las relacionadas con el receptor tipo mu de opioides, *OPRM1*, y las del gen codificante para el canal de cationes no selectivo *TRPV1*. Por ejemplo, el dolor oncológico ha demostrado estar asociado con la variabilidad genética en *OPRM1* (10-12), que modula la farmacodinamia del receptor de opioides, afectando a la eficacia tanto de los opioides endógenos como de los analgésicos opioides. *TRPV1* participa en la transmisión y la modulación del dolor inflamatorio (13-15). Algunos estudios han encontrado pruebas de



niveles aumentados de *TRPV1* en las proximidades de las fibras nerviosas lesionadas y en sus ganglios de las raíces dorsales asociados. Los polimorfismos en *TRPV1* se asocian a estados de dolor, por ejemplo, la variante rs8065080 (1911A>G) se asocia a menor hipoestesia inducida por capsaicina y sensibilidad al calor en voluntarios sanos, sugiriendo una función alterada del canal (16).

**Identificación de nuevas dianas terapéuticas a partir de la información genética:** La identificación de las variantes genéticas que contribuyen al desarrollo de dolor crónico también conduce a la comprensión de la fisiopatología de los estados de dolor crónico. Este conocimiento puede finalmente emplearse para identificar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del dolor crónico. Por ejemplo, la identificación de las mutaciones causales del canal de sodio Nav1.7 para trastornos de dolor familiares llevó a un intento de desarrollar bloqueadores de canales de sodio específicos para este subtipo de receptor (17). El descubrimiento la contribución crítica de los polimorfismos genéticos del gen de la catecol O-metiltransferasa *COMT* humana a la percepción del dolor y el dolor crónico gracias a múltiples estudios genéticos (18) llevó a nuevas estrategias farmacológicas para los estados de dolor crónico a través de ensayos en animales (19,20) y posteriormente en ensayos clínicos (21,22). Estos estudios demostraron que el propranolol, un antagonista  $\beta$ -adrenérgico no selectivo, ampliamente utilizado para el tratamiento de la hipertensión y la ansiedad, es también efectivo para el tratamiento del dolor facial crónico.

**Marcadores farmacogenéticos de eficacia del fármaco:** la base genética de la variabilidad en las respuestas terapéuticas a varios analgésicos puede ser muy importante. En el campo del dolor, el mejor ejemplo es probablemente el efecto de los polimorfismos del citocromo P450 2D6 (*CYP2D6*) sobre la eficacia analgésica y la seguridad de la codeína. El profármaco de la codeína, que es metabolizado por P4502D6 a morfina, tiene un efecto terapéutico pequeño en pacientes que son metabolizadores lentos de *CYP2D6* y tienen una o ninguna copia del gen *CYP2D6*, mientras que el riesgo de toxicidad por morfina es mayor en metabolizadores ultrarrápidos, que poseen múltiples copias de este gen en su genoma (20). Otro ejemplo es la asociación del polimorfismo A118G en el receptor de opioides *OPRM1* con los requerimientos de opioides en pacientes postoperatorios (23) y con cáncer (24). Los metanálisis muestran que los portadores del alelo G (AG+GG) del polimorfismo *OPRM1* A118G requieren dosis más altas de opioides para el control del dolor que los portadores del AA, aunque la diferencia de dosis no es grande.

**Marcadores farmacogenéticos de efectos adversos de medicamentos:** Uno de los hallazgos farmacogenéticos más importantes para los efectos adversos de los analgésicos es el descubrimiento de la asociación entre los marcadores genéticos de los antígenos leucocitarios humanos (alelo HLA), HLA-B\*15:02, y el fármaco. Reacciones adversas cutáneas graves inducidas por medicamentos (SCAR), a saber,



síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (SJS/TEN), de carbamazepina (25) y oxcarbazepina (26). Ambos medicamentos se recomiendan como medicamentos de primera línea para ciertas afecciones de dolor neuropático, como la neuralgia del trigémino. Además, el alelo HLA-B\*15:02 es el marcador genético más fuerte para la predicción de SJS/TEN inducido por carbamazepina en algunos grupos étnicos específicos del este y sudeste asiático debido a la alta frecuencia de este alelo que se encuentra entre estas poblaciones (27). Por lo tanto, la FDA de EE. UU. emitió una advertencia en 2007, que todavía está vigente, para la detección del alelo HLA-B\*15:02 antes del tratamiento con carbamazepina en todos los pacientes asiáticos y de ascendencia asiática (27). Además, se ha encontrado una asociación moderada entre HLA-A\*31:01 y el riesgo de desarrollar SCARS a la carbamazepina en las poblaciones japonesa, coreana y del norte de Europa (28–30), lo que demuestra la utilidad de los biomarcadores para prevenir reacciones adversas a medicamentos en pacientes de etnia o ascendencia específica.

## Bibliografía

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.
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.

Traducción:

Alba M. Miguel M.D, Adrian Crespo M.D., Alex Barroso PhD.

Hospital Regional Universitario de Málaga, Spain.