



Fájdalom Állapotok Genetikai Biomarkerei

Az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (US FDA) „Biomarkers, Endpoints, and other Tools (BEST) meghatározása szerint biomarkernek tekintjük azokat a mérhető indikátorokat, melyek normál vagy kóros folyamatokként, vagy bizonyos beavatkozások biológiai válaszáként jelennek meg, beleértve a terápiát is. A fájdalom állapotok 16–50%-a mutat öröklődést, és a krónikus fájdalom szindrómák kifejlődése rizikójának genetikai háttere van^(1,2). Mindez ideig a fájdalmas állapotok hátterében genetikai markereket nem tudtak kimutatni. A fájdalomkutatások azonban számos genetikai markert kimutattak, melyek kapcsolatba hozhatóak különböző fájdalom állapotokkal.

Ritka familiáris megbetegedések genetikai háttere

A specifikus ritka familiáris monogénes betegségek esetén a genetikai mutációk erőteljes prediktorai a fájdalmas állapotoknak. Például az a génmutáció, mely a nátrium ioncsatornát (Nav1.7) kódolja egyrészt eredményezheti az ioncsatorna működésének csökkenését vagy fokozott működését, ezáltal akár a fájdalom érzéketlenség⁽³⁾ vagy fokozott fájdalom érzékenység és spontán jelentkező égő fájdalom kialakulását hozhatja létre⁽⁴⁾. Egy másik példa a fájdalomérzéketlenségre monogénes fájdalom betegségekben az NTRK1 gén kóros mutációja⁽⁵⁾, mely kódolja a neurotrofikus receptor tirozin kináz 1-et és az idegnövekedési faktort (NGF)⁽⁶⁾, mely kódolja az NGF beta-t, ami a kötődő partnere az NTRK1-nek. Bár napjainkban több tucat génmutációt azonosítottak, amelyek súlyos mutációi vagy súlyosbíthatják a fájdalmat vagy megsemmisíthetik azt, az ilyen familiáris rendellenességek prevalenciája extrém alacsony. Ettől függetlenül ezek nagy betekintést engednek a fájdalom neurobiológiájába és a terápiás célpontokba⁽⁷⁾.

Gyakori betegségek genetikai markerei

A gyakori neuropátiás, posztoperatív és muszkuloskeletális fájdalombetegségek esetén a monogénes variációk csak

elenyésző szerepet játszanak, ezek az állapotok multifaktoriálisak és poligénes meghatározottságúak és a fájdalommal kapcsolatos gének széles hálózatát ölelik fel⁽⁸⁾. Ezen genetikai variánsok rendszerint ritkán jelennek meg az átlagpopulációban. Néhány polimorf variáns krónikus fájdalom állapotokhoz köthető, és néha többszörös fájdalom állapotokhoz, amelyek közös genetikai faktorokkal rendelkeznek⁽⁹⁾. Ilyen krónikus fájdalomban gyakran megjelenő polimorf variánsokra jellegzetes két példa a μ -opioid-receptor gén (OPRM1) és a nem-szelektív kation csatornát kódoló gén (TRPV1). Erre példa a malignus daganatos fájdalom, ami kapcsolódik az OPRM1 genetikai variabilitáshoz⁽¹⁰⁻¹²⁾, amely befolyásolja az opioid receptorok farmakodinamikáját, és befolyásolja mind az endogén opioidok, mind az analgetikus opioid szerek hatását. TRPV1 részt vesz a gyulladáscsökkentő fájdalom modulálásában és továbbításában⁽¹³⁻¹⁵⁾. Kutatások bizonyították, hogy a TRPV1 szint megnövekszik a károsodott idegrost környezetében és az ezzel kapcsolatos hátsó gyöki ganglionban (DRG). A TRPV1 polimorfizmusai kapcsolatba hozhatóak olyan fájdalmas állapotokkal, melyekben például az rs8065080 (1911A>G) variáns csökkent kapszaicin-kiváltotta meleg hipesztéziával és hófájdalom érzékenységgel hozható kapcsolatba egészséges önkéntesekben, ami a megváltozott ioncsatorna funkcióra utal⁽¹⁶⁾.

Genetikai adatok alapján meghatározott új gyógyszeres célpontok

A genetikai variánsok meghatározása részt vesz a krónikus fájdalom kialakításában, és elvezetnek a közvetlenül a betegekből eredeztethető krónikus fájdalom állapotok patho-fiziológiájának megértéséhez. Ez a tudás végső soron lehetőséget ad a krónikus fájdalom kezelésében új gyógyszeres célpontok megközelítéséhez. Például a familiáris fájdalom betegségekben a nátrium ioncsatorna (Nav1.7) mutációinak a felismerése olyan nátrium ioncsatorna blokkoló kifejlesztését eredményezheti, melyek ezen receptor altípusra szelektívek⁽¹⁷⁾. A gene-

tikai polimorfizmusok felfedezése, beleértve a humán catechol-O-methyltransferase (COMT) gén fájdalom percepcióban betöltött szerepét, valamint a krónikus fájdalomban végzett genetikai vizsgálatokat⁽¹⁶⁾, állatkísérleteket^(19, 20), majd a klinikai vizsgálatokat^(21, 22), új farmakológiai megközelítésekhez vezettek. Ezen klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a propranolol, mely egy nem szelektív béta-adrenerg receptor antagonist, melyet széles körben alkalmaznak hipertónia és szorongás kezelésére, klinikailag szintén hatékony krónikus arcfájaldalomban.

A gyógyszer hatékonyság farmakogenetikai markerei

A különböző analgetikumokra adott terápiás válasz variabilitásának genetikai alapja alapvető fontosságú. A fájdalom területén feltehetően a legjobb példa a cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) polimorfizmusának a hatása a kodein fájdalomcsillapító hatására és biztonságosságára. A kodein, mint előanyag a P4502D6 által metabolizálódik morfinná, enyhe terápiás hatása van a CYP2D6-t gyengén metabolizáló betegeknél, akiknek egy vagy nulla CYP2D6 gén kópiájuk van, ezzel szemben a morfin toxicitása magasabb az ultra gyors metabolizálóknál, akiknek a genomjában ennek a gének több kópiája van⁽²⁰⁾. Egy másik példa az opioid OPRM1 receptoron belüli A118G polimorfizmusának összefüggése a posztoperatív⁽²³⁾ és a rákos betegek⁽²⁴⁾ opioid igényével. Egy metaanalízis alapján az OPRM1 A118G polimorfizmus G-allélt (AG+GG) hordozó páciensek a fájdalomcsillapítás során magas opioid dózist igényelnek, szemben az AA allélt hordozókkal, bár a dózis különbség nem túl nagy.

A gyógyszer mellékhatás farmakogenetikai markerei

Az analgetikumok mellékhatásával kapcsolatos egyik legjelentősebb farmakogenetikai felfedezés az, hogy a humán leukocita antigének (HLA allél), HLA-B*15:02 genetikai markerei és a karbamazepin⁽²⁵⁾, valamint az oxkarbazepin⁽²⁶⁾ által kiváltott súlyos bőr reakciók (SCARs), név szerint a Stevens–Johnson szindróma vagy a toxikus epidermális necrolysis (SJS/TEN) között kapcsolat van. Mindkét farmakon elsővonalbeli szerként ajánlott bizonyos neuropátiás fájdalom állapotokban, mint például trigeminus neuralgiában. Ezen felül a HLA-B*15:02 allél a legerősebb genetikai markere a karbamazepin által indukált SJS/TEN kialakulásának néhány specifikus kelet-, és dél-kelet-ázsiai etnikai csoportban, mivel ez az allél magas gyakorisággal fordul elő ebben a populációban⁽²⁷⁾. Ezért az US FDA 2007-ben a mai napig érvényes figyelmeztetést adott ki, mely szerint az ázsiai és ázsiai felmenőkkel rendelkező betegekben karbamazepin kezelést megelőzően HLA-A*31:01 szűrést kell végezni⁽²⁷⁾. Ezen felül közepes erősségű kapcsolatot írtak le a karbamazepin hatására létrejövő SCARs kifejlődésének rizikója

és a HLA-A*31:01 között a japán, a koreai és az észak-európai populációkban^(28–30), ezzel mintegy demonstrálva a biomarker-ek hasznosságát ezen specifikus etnikumú vagy ilyen felmenőkkel rendelkező páciensekben a gyógyszer mellékhatások megelőzése céljából.

Fordította: dr. Tajti János

References

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, Marly 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. Einarsdóttir 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, Grevle 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. Madau 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* 2015;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. Forstenpointer J, Förster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. Short Report: TRPV1-polymorphism 1911A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PLoS One* 2017;12(8):e0183322.
17. Alsoulam M, Higerd GP, Effraim PR, Waxman SG. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neuro* 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 oxcarbazepin-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, Mushiroya 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, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364(12):1134–43.