



IASP 2022

GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



Biomarcadores genéticos de estados de dor

O glossário de termos biomarcadores da FDA “Biomarcadores, EndpointS, e outras Ferramentas” (BEST) define um biomarcador como sendo uma "característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos, ou respostas biológicas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas". Tendo em conta a hereditariedade reportada para estados dolorosos de 16-50% (1,2), uma proporção substancial do risco de desenvolver uma condição dolorosa crónica advém de antecedentes genéticos. Para os estados dolorosos, não foram até agora identificados marcadores genéticos robustos. No entanto, múltiplos esforços no campo da investigação da dor identificaram muitos marcadores genéticos associados a várias categorias de estados dolorosos:

Marcadores genéticos para Distúrbios Familiares Raros: No caso de perturbações familiares raras específicas ligadas a um único gene, as mutações genéticas podem ser fortemente preditivas para os estados de dor. Por exemplo, as mutações na codificação genética do canal de sódio Nav1.7 produzem perda ou ganho da função do canal, levando à incapacidade de sentir dor (3), ou ao aumento da sensibilidade à dor e dor espontânea de queimadura (4), respectivamente. Outro exemplo da incapacidade de sentir dor devido a um distúrbio da dor de um único gene é uma mutação perturbadora no gene NTRK1 (5), que codifica o receptor neurotrófico tirosina cínase 1, e NGF (6), que codifica o factor de crescimento nervoso beta, o ligando do NTRK1. Embora existam actualmente dezenas de mutações genéticas identificadas, mutações graves que podem exacerbar a dor ou anulá-la, a prevalência de tais perturbações familiares é extremamente baixa. No entanto, têm dado uma grande visão dos processos neurobiológicos da dor e dos alvos terapêuticos (7).

Marcadores genéticos para as doenças comuns: No caso das doenças neuropáticas, pós-operatórias e musculoesqueléticas comuns, cada uma das variantes genéticas desempenha apenas um papel modesto, uma vez que tais condições são de natureza multifactorial e poligénica, e uma grande rede de genes da dor (8) é importante. Geralmente, estas variantes genéticas são relativamente comuns na população em geral. Algumas destas variantes polimórficas encontram-se mais frequentemente associadas a estados dolorosos crónicos e por vezes a múltiplos estados dolorosos, que partilham factores genéticos (9). Dois exemplos de tais variantes polimórficas frequentemente implicadas em estados de dor crónicos são os do gene receptor mu-opioide, OPRM1, e do gene que codifica o canal catiónico não selectivo, TRPV1. Por exemplo, foi demonstrado que a dor oncológica está associada à variabilidade genética no OPRM1 (10-12), que modula a farmacodinâmica do receptor opióide, afectando a eficácia tanto dos opióides endógenos como dos medicamentos opióides analgésicos. O TRPV1 está envolvido na transmissão e modulação da dor inflamatória (13-15). Estudos mostraram evidências de aumento dos níveis de TRPV1 no ambiente das fibras nervosas danificadas e dos gânglios radiculares dorsais associados (DRG). Os polimorfismos do TRPV1 estão



associados a estados de dor, por exemplo, uma variante rs8065080 (1911A>G) está associada com menor hipoestesia térmica (calor) induzida por capsaicina e a sensibilidade à dor por calor em voluntários saudáveis, sugerindo alteração da função do canal (16).

Identificação de novos alvos de medicamentos a partir de dados genéticos: A identificação de variantes genéticas que contribuem para a dor crónica também conduz a uma compreensão da fisiopatologia dos estados de dor crónica humana directamente nos doentes. Este conhecimento pode, em última análise, ser utilizado para identificar novas abordagens e novos alvos de medicamentos para tratar a dor crónica. Por exemplo, a identificação das mutações causais no canal de sódio Nav1.7 em distúrbios da dor familiar levou a esforços substanciais no desenvolvimento de bloqueadores do canal de sódio selectivos para este subtipo de receptor (17). A descoberta da contribuição crítica dos polimorfismos genéticos no gene *COMT* (18), que codifica a enzima catecol O-metiltransferase, na percepção da dor e da dor crónica através de múltiplos estudos genéticos (18) contribuiu para novas abordagens farmacológicas para as condições de dor crónica através de estudos em animais (19,20) e de ensaios clínicos (21,22). Estes estudos mostraram que o propranolol, um antagonista não selectivo do β -adrenérgico, amplamente utilizado na prática clínica no o tratamento da hipertensão e ansiedade, é também clinicamente eficaz como tratamento da dor facial crónica.

Marcadores farmacogenéticos da eficácia dos fármacos: A base genética da variabilidade das respostas terapêuticas a vários analgésicos pode ser muito substancial. No campo da dor, o melhor exemplo é provavelmente o efeito dos polimorfismos do citocromo P450 2D6 (*CYP2D6*) na eficácia analgésica e segurança da codeína. O pró-fármaco codeína, que é metabolizado pelo P4502D6 em morfina, tem um pequeno efeito terapêutico em doentes que são maus metabolizadores do *CYP2D6*, e têm uma ou nenhuma cópia do gene *CYP2D6*, enquanto que o risco de toxicidade da morfina é maior nos metabolizadores ultra-rápidos, que possuem múltiplas cópias deste gene no seu genoma (20). Outro exemplo é a associação do polimorfismo A118G do receptor opioide *OPRM1* com as necessidades de opióides no pós-operatório (23) e em doentes oncológicos (24). As metanálises mostram que os portadores do alelo G (AG+GGG) do polimorfismo *OPRM1* A118G requerem doses de opiáceos mais elevadas para o tratamento da dor do que os portadores do AA, embora a diferença de dose não seja grande.

Marcadores farmacogenéticos de efeitos adversos dos medicamentos: Uma das descobertas farmacogenéticas mais importantes para os efeitos adversos dos analgésicos é a descoberta da associação entre os marcadores genéticos dos antígenos leucocitários humanos (alelo HLA), HLA-B*15:02, e as reacções adversas cutâneas graves induzidas por medicamentos (SCARs), nomeadamente a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (SJS/TEN), de carbamazepina (25) e oxcarbazepina (26). Ambos os medicamentos são recomendados como medicamentos de primeira linha para certas condições de dor neuropática, tais como a nevralgia do trigémeo. Além disso, o alelo HLA-



B*15:02 é o marcador genético mais forte para a previsão de SJS/TEN induzida pela carbamazepina em alguns grupos étnicos específicos do Leste e Sudeste Asiático devido à alta frequência deste alelo encontrado entre estas populações (27). Por conseguinte, a FDA dos EUA emitiu um aviso em 2007, que ainda hoje está em vigor, para o rastreio do alelo HLA-B*15:02 antes do tratamento com carbamazepina em todos os doentes asiáticos e de ascendência asiática (27). Além disso, foi encontrada uma associação moderada entre o polimorfismo HLA-A*31:01 e o risco de desenvolvimento de SCARS à carbamazepina nas populações japonesas, coreanas e do norte da Europa (28-30), demonstrando a utilidade dos biomarcadores para prevenir reacções adversas aos medicamentos em doentes com etnia ou ascendência específica.

Versão Portuguesa:

APED – Associação Portuguesa para o Estudo da Dor

Célia Duarte Cruz, Departamento de Biomedicina – Unidade de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina Universidade do Porto; i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto

Lista de referências

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 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.



IASP 2022
GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



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.