

Ta třetí sudička
současná genetika a akutní bolest

Viktor Kubricht

Víme, co si kdo od osudu nese a
umíme s tím pracovat?



Přeji ti lásku a štěstí...

Přeji ti úspěch a bohatství

???



Bolest jako komplexní stav

- Genetika
- Prostředí
- Psychické vlivy
- Sociální vlivy

Pozice molekulární biologie a genetiky ve výzkumu bolesti

Co je společné

Molekulární biologie a farmakologie – výzkum receptorů a jejich ligandů – rozkrytí molekulární podstaty do značných detailů (hlavně ve farmakologii)

Tento přístup popsal hlavně **SPOLEČNÉ** jevy fyziologie a patofyziologie bolesti

Co je rozdílné

Genetika sleduje především podklady **ROZDÍLŮ**. Definice podstaty interindividuálního vnímání bolesti a jevů, které za těmito rozdíly leží

Klinický
výstup

Postupy genetického výzkumu

Modely genetického výzkumu

Animální

- Modely se vytvářejí uměle
- Inbrední kmeny – selektivní chov vede k silnému vyjádření znaku nebo jeho potlačení (knockout mouse)
- Identifikace genů a jejich mutací, které mají vliv na vyjádření znaku
- Asociační studie

Lidské

- Modely se identifikují v populaci
- Studie s dvojčaty a rodinné studie – určení vzácných poruch s mendelovskou dědičností
- Nevhodné pro polygenní typy dědičnosti (většina znaků u bolesti) – musí se užít:
- Asociační studie (s kandidátskými geny nebo napříč genomem (GWAS))

Genetické postupy ve studiích s lidmi

Rodinná studie určí míru dědičnosti znaku

Dědičnost má malý vliv – další výzkum nemá význam

Dědičnost má významný vliv – poté se pokračuje dále



Mapování míst kvantitativního znaku v genomu

QTL mapping

Identifikuje místa v genomu, která mají vztah ke znaku

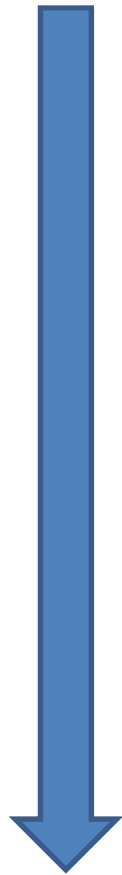


SNP – single nucleotid polymorphism

Testují se v daném určeném místě jednotlivé varianty genů

Alely se liší často jen v jednom nukleotidu (proto SNP)

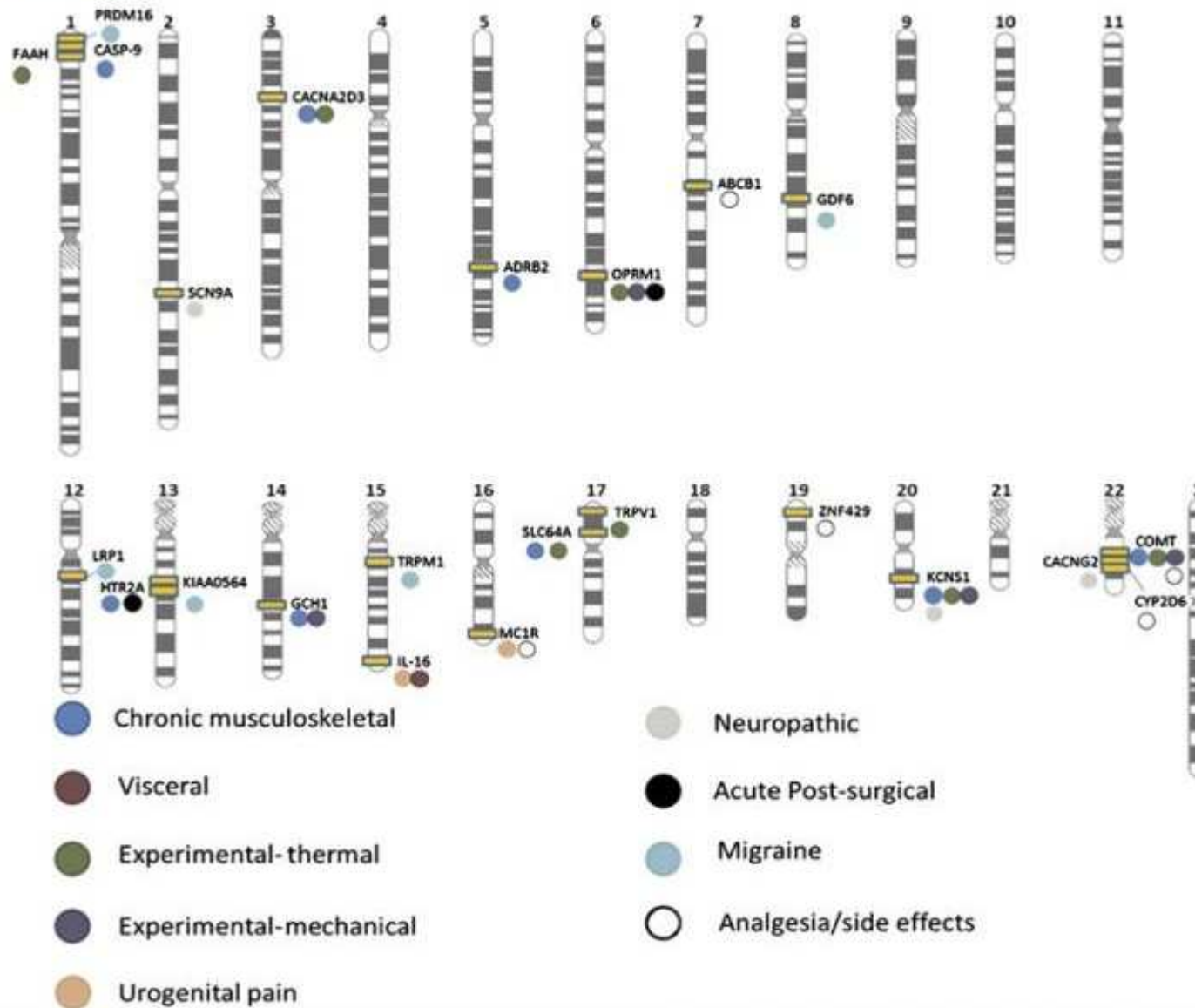
Kde je současná genetika bolesti?



- Určení dědičnosti znaků
- Identifikace genů
- Sběr dat o identitě genů a jejich alelách
- **Kompilace znalostí**
- Určení konkrétních klinických vlivů
- Vývoj postupů nebo látek k individualizované léčbě

Co víme

- Aktuálně popsáno necelých 400 genů, které souvisí s bolestí
- Vysoký stupeň znalostí o molekulárních základech vnímání bolesti
- Nejvíce prozkoumaná oblast farmakogenetiky



Vzácné genetické poruchy mendelovský typ dědičnosti

- Ztráta čítí bolesti
 - Hereditární senzorická a autonomní neuropatie – HSAN I – V
 - HSAN V – klinický název CIPA-congenital insensitivity to pain with anhydrosis – mutace genu NGFB (nerve grow factor beta) – lidé nemají vyvinuté axony receptorů a neuronů v zadních kořenech míšních. Necítí bolest a někteří nemají schopnost pocení
 - Necitlivost k bolesti spojená s poruchou Na kanálu (Na_v17)
 - mutace genu SCN9A s recesivní dědičností. Jiná mutace SCN9A s dominantní dědičností vede k primární erytromelalgii

HSAN v popkultuře



Polygenně dědičné znaky

1. Geny, které kódují strukturální části systému vnímání bolesti (geny pro vznik a růst nervové tkáně, pro vznik specifických struktur)
2. Geny, které kódují percepci bolesti na úrovni CNS a interindividuální vnímavost
3. Geny, které kódují ovlivnění bolesti (receptory pro analgetické látky, geny pro enzymy metabolismu ligandů receptorů apod.)
4. Geny, které ovlivňují struktury nutné pro farmakologickou intervenci – farmakokinetiku i farmakodynamiku

Gen pro opioidní μ 1 receptor (OPRM1)

- Minoritní alela daná SNP A118G, v populaci asi 20-30% nosičů
- Studie prokázaly sníženou senzitivitu k bolesti (*Fillingim 2005*), sníženou potřebu intratekálního fentanylu při SAB pro S.C. (*Landau 2008*), zvýšenou potřebu morfinu operaci kolene (*Chou 2006*) s extrémní kazuistikou 2 gramy morfinu p.o./den (*Hirota 2003*)
- Metaanalýza (*Lotsch 2009*) prokázala nekonzistentnost nálezů o vlivu mutace OPRM1 118A>G na vnímání bolesti a potřebu analgetik

Cytochrom P450 2D6

- Velmi polymorfní gen (aktuálně cca 100 alel)
- Představuje jen 2% všech CYP enzymů, ale zasahuje do metabolismu cca 25% všech léčiv
- Výsledná metabolická aktivita je od 1% do 200%
- Jedinec je
 1. Ultra rychlý metabolizér (UM) 7% bělochů
 2. Extenzivní metabolizér (EM)
 3. Normální metabolizér (NM)
 4. Slabý metabolizér (PM) 7-10% bělochů
- Kodein – morfin. Tramadol – O-desmethyltramadol
 - PM nemají úlevu od bolesti, ale mají NÚ (nauzea apod.), PM ve srovnání s EM potřebují o cca 30% větší dávku tramadolu ke stejnému efektu.
 - UM mají vysokou hladinu opioidně aktivních metabolitů

- Gen pro melanokortin-1 receptor
 - Zvýšená aktivita k-opioidních agonistů (pentazocin) – lepší účinek u nosičů neaktivní alely (frekvence v populaci kolem 3%) (*Mogil 2003*)
- Gen pro guanosin trifosfát cyklohydrolázu 1
 - GCH1 produkuje tetrahydrobiopterin (TH4), který je klíčový pro tvorbu NO NO-syntázou
 - Snížená aktivita GCH1 u několika mutací genu (frekvence v populaci kolem 20%) vedla ke snížení bolesti u pacientů po operaci L-ploténky (*Campbell 2009, Tegeder 2006,2008*) a vedla ke kratší době léčby a nižším dávkám morfinu u onkologických pacientů v paliativní péči (*Loetsch 2009, Doehring 2010*)
- Gen pro katechol-O-methyl transferázu
 - COMT odbourává katecholaminy v CNS. Snížená funkce by měla zvyšovat hladinu katecholaminů (a tím i vnímání bolesti), zdá se, že snad kompenzatorně, mají jedinci s mutací COMT vyšší počet opioidních receptorů (*Zubieta 2003*) a snad nižší spotřebu opioidů
 - COMT 472G>A SNP (frekvence v populaci 48%) má snad vliv na snížení spotřeby opioidů u onkologických pacientů v paliativní péči (*Rakvag 2005*) nicméně další studie to nepotvrdila (*Reyes-Gibbi 2007*).

Ještě složitější než jsme čekali

- Četnost řady alel uvedených a dalších genů je v populaci vysoká. Nelze říci, že jedna výrazně dominuje
- K výslednému efektu musíme brát v potaz KOMBINOVANÝ účinek různých znaků
- Kazuisitky kojených dětí zemřelých po užívání kodeinu matkou jsou spojené s genotypem
UM pro CYP 2D6 a neaktivní UGT (UDP glukuronosyl transferáza) 2B7 (zajišťuje odbourávání codeinu a morfinu glukuronidací) – tj. sumace rychlého vzniku aktivních metabolitů a jejich pomalého odbourávání

Kombinace v populaci alely genu pro opioidní μ 1 receptor a alely genu pro COMT

- OPRM1 118 AA + COMT 472 AA 15,9%
- 118 AA + 472 G 57,1%
- 118 G + 472 AA 7,1 %
- 118 G + 472 G 18,2%

Loetsch et al. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain, Pharmacology and Therapeutics 124(2009), 168-184

Pokud přidáme varianty dalších genů (MC1R, CYP 2D6, ABCB1), vznikají tisíce kombinací s různými četnostmi v populaci

Individualita versus standard

- V současnosti bez znalosti genetického pozadí jsou obecně postupy léčby založené na podávání „standardizovaných“ dávek a titruje se postupně k účinku
- Při případné znalosti genetického pozadí se lze:
 1. Některým lékům se vyhnout a přeskočit neúspěšný terapeutický pokus
 2. Nasadit lék v dávce, která odpovídá genetické výbavě a zajistit tak rychlejší účinek nebo méně nežádoucích účinků
- V současné klinické vědě se studie zaměřují na standardizovaná doporučení, hledá se optimální dávkování, která ale neberou v potaz genetickou výbavu a tak jsou příliš široká
- Se znalostí genetiky odejde i doba doporučení „one size fits all“

Trocha praxe

- Fentanyl inj. (dle BNF) – dávka 0,3 – 3,5 mg
- Kodein (dle BNF jednotlivá dávka 15-60mg do max 240mg/den) – dle aktuálního doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik při Evropské lékové agentuře je KI u dětí do 12 let a u dětí do 18 let je KI po adenotomiích a tonsilektomiích. Dále jej nemají užívat kojící matky (kazuistika úmrtí CYP 2D6 UM novorozence po užívání kodeinu matkou)
 - Kodein aktuálně obsahují v ČR tyto léky: Talvosilen, Talvosilen Forte, Panadol Ultra, Panadol Ultra Rapid, Korylan, Ultracod, Spasmopan, Codein Slovakofarma

Take home message

- Současné poznatky genetiky bolesti nejsou dostatečně využitelné pro běžnou klinickou aplikaci
- Přesto je dobré mít alespoň základní povědomí o různorodosti populace, která může vysvětlit případné neúspěchy v léčbě
- Podávání standardních dávek kodeinu může být u ultrarychlých metabolizérů nebezpečné

Přeji ti lásku a štěstí...

Přeji ti úspěch a bohatství



Přeji ti alelu COMT 472G>
A a alelu OPRM1 118A>G
aleluja...

