

IV CONGRESSO NAZIONALE



Sabrina Giglio

SC Genetica Medica, Università di Cagliari

GENETICA DELLA NOCICEZIONE

Centro Congressi Unione Industriali

TORINO 11-13 MAGGIO 2023



Nociception

E definita dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore come **“un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale effettivo o potenziale, o descritta nei termini di tale danno”**.



In condizioni fisiologiche, il dolore è necessario come avvertimento di potenziali danni o malattie, o danni che richiedono comportamenti o misure appropriati.



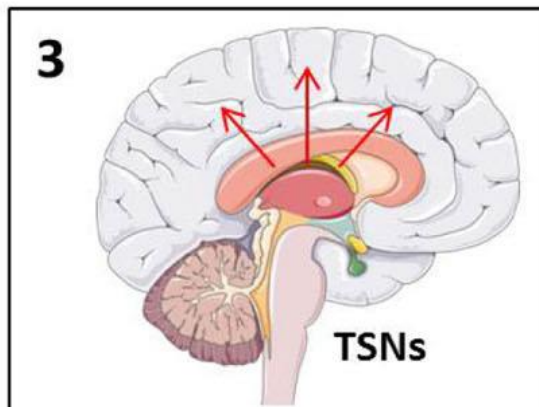
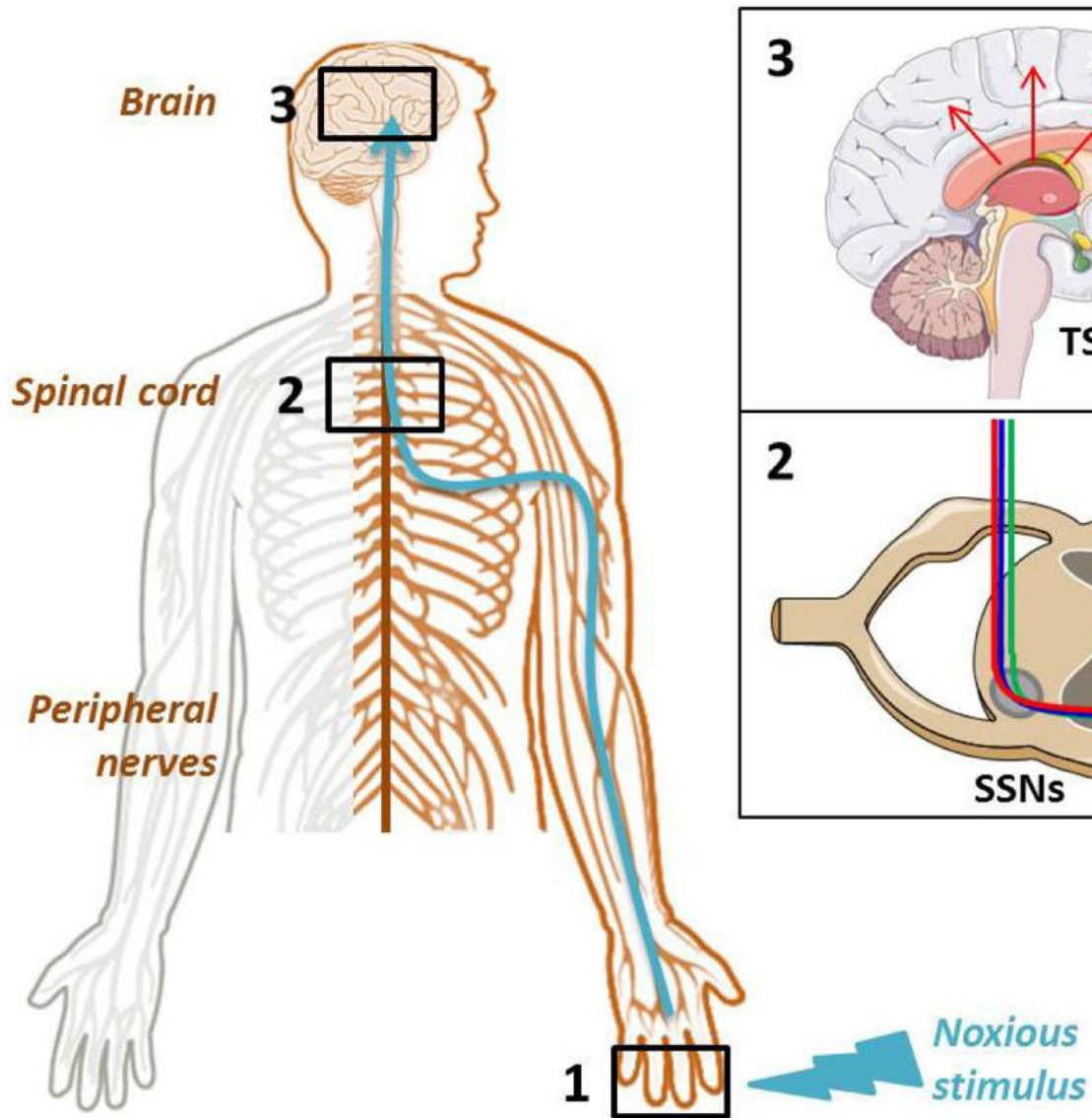
Il dolore cronico è una condizione **disadattiva persistente**, che si stima colpisca **fino al 30%** della popolazione mondiale

1,5 miliardi di persone in tutto il mondo soffrono di dolore cronico

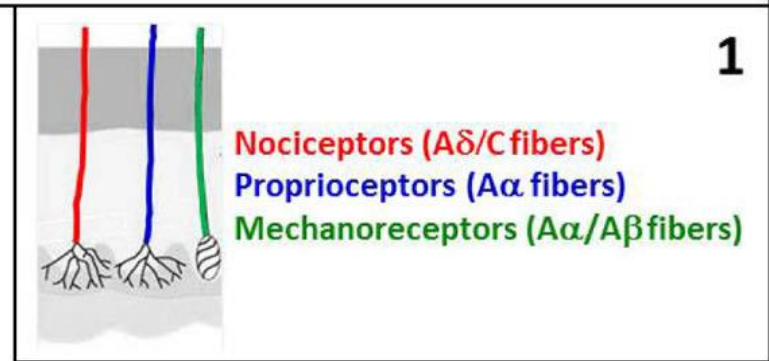
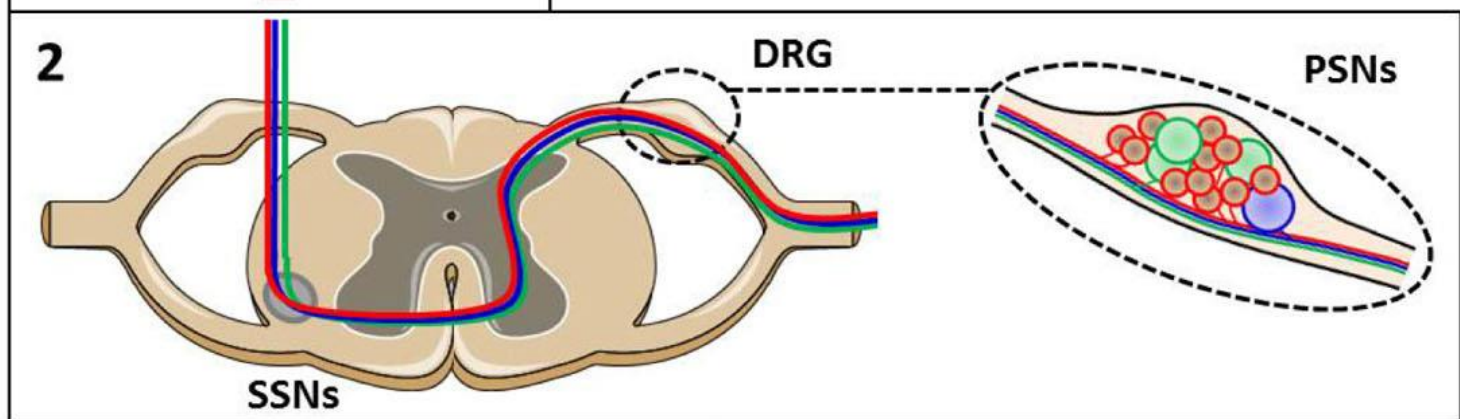


in Europa **ne soffre il 20% della popolazione adulta** (ultimi dati del 2017) e i costi sanitari diretti e indiretti stimati per i disturbi legati al dolore variano tra il **2-3% del PIL nell'UE** (costi per i sistemi sanitari nel 2018 erano circa 450 miliardi di euro) [EuroStat, Eurostat Newsrelease. [Online] 30 30, 2017].

Questi numeri sono in costante crescita a causa dell'aumento della popolazione anziana, dei pazienti diabetici e dei tassi di sopravvivenza al cancro, con oggi un costo annuo compreso tra **560-635 miliardi di euro** [<https://ec.europa.eu/>].

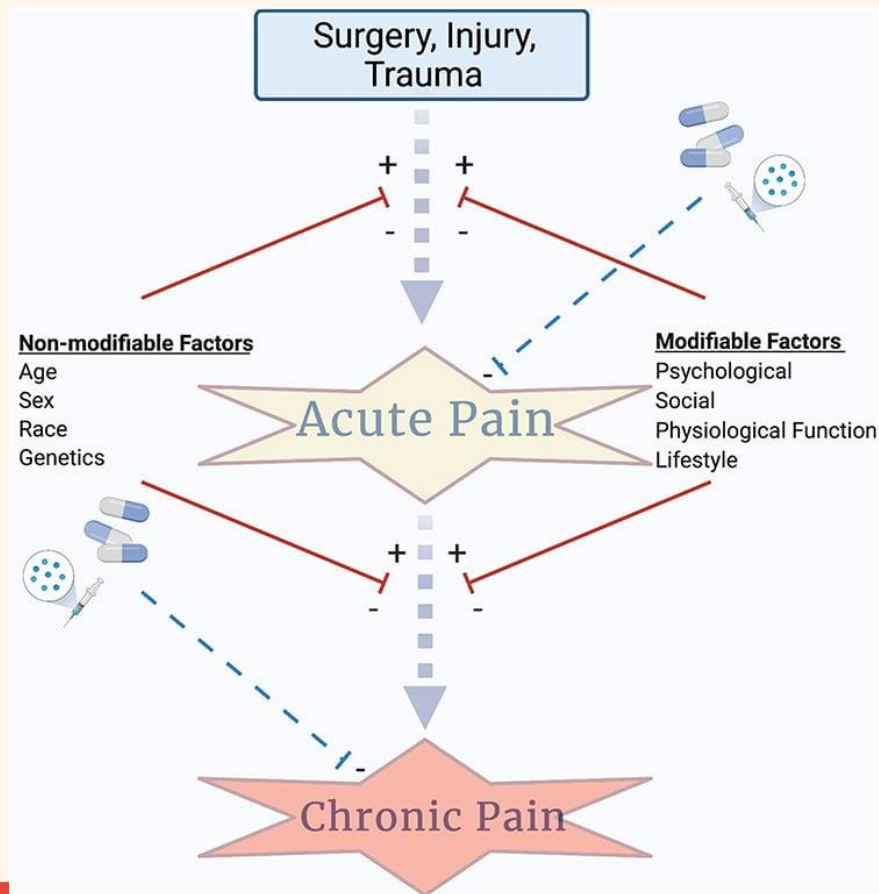


La **nocicezione** avviene attraverso i recettori transmembrana nelle terminazioni nervose.





La **medicina di precisione del dolore** si concentra sull'impiego di metodi per valutare individualmente ogni paziente, per identificare il suo profilo di rischio per il dolore sproporzionato e/o lo sviluppo del dolore cronico e **ottimizzare le strategie terapeutiche** per mirare a specifici processi patologici alla base del dolore cronico.



Offre l'opportunità di identificare

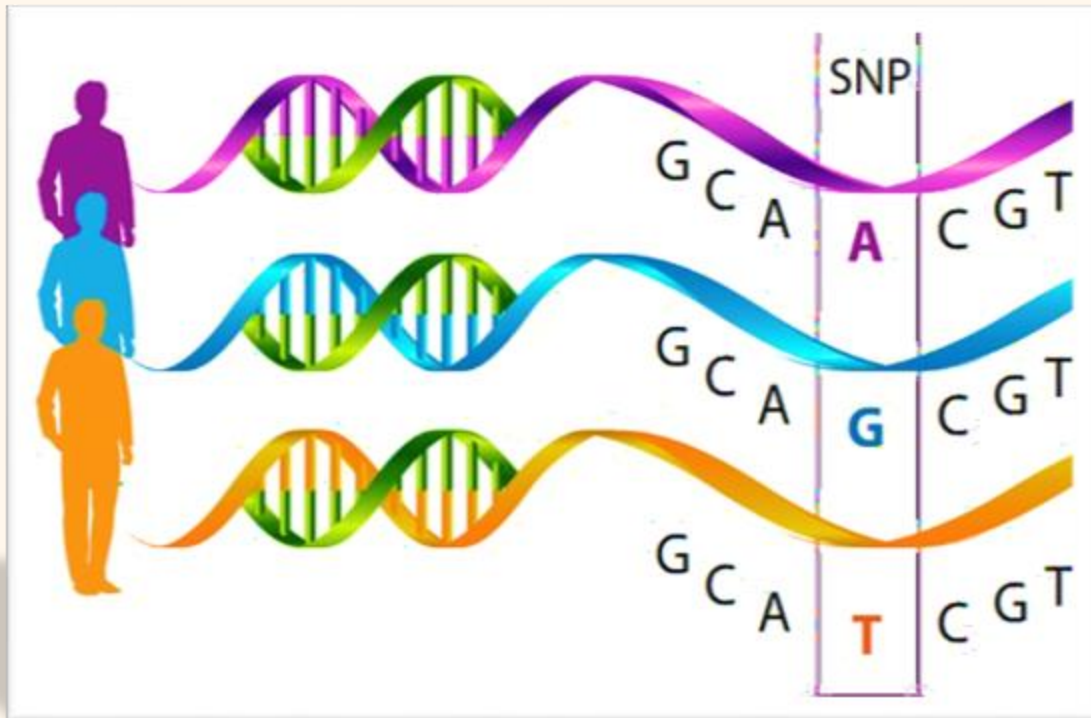
- le popolazioni a rischio
- sviluppare strategie di trattamento personalizzate
- ridurre gli effetti collaterali e i costi

attraverso l'eliminazione delle strategie di trattamento inefficaci.



Come in altre condizioni di salute croniche complesse, ci sono due grandi categorie che contribuiscono al rischio di dolore cronico:

fattori del paziente modificabili e non modificabili.



Modificabili: funzione psicologica, funzione fisiologica/sensoriale, fattori dello stile di vita

Non-modificabili: età, sesso, etnia, **genetica**

Review

Role of Epigenetic Mechanisms in Chronic Pain

Daniela Mauceri 

Department of Neurobiology, Interdisciplinary Centre for Neurosciences (IZN), Heidelberg University,
69120 Heidelberg, Germany; mauceri@nbio.uni-heidelberg.de

Cells 2022, 11, 2613. <https://doi.org/10.3390/cells11162613>

<https://www.mdpi.com/journal/cells>

Genetic and epigenetic of pain perception

M S Nugroho¹, D N Kamilla², E I Auerkari²¹ Orthodontic Residency Program, Faculty of Dentistry, University of Indonesia² Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of IndonesiaCorresponding author: elza.ibrahim@ui.ac.id

Si stima che le differenze individuali nella sequenza del DNA e nella struttura del genoma (epigenetica) rappresentino fino al 70% delle differenze individuali nella sensibilità al dolore e nella suscettibilità alle condizioni di dolore cronico, oltre a influenzare la risposta a trattamenti antalgici.

Soprattutto sta diventando sempre più chiaro che esiste una resistenza al dolore, in cui **non vengono generati nocicettori durante lo sviluppo embrionale o i nocicettori subiscono l'apoptosi durante lo sviluppo fetale o degenerano più tardi nella vita; o come funzionale, dove i nocicettori sono presenti, ma non possono essere attivati o non possono produrre un potenziale d'azione.**

Tutto questo ha una base genetica.



Gli studi ci mostrano che ci sono diversi geni che hanno un ruolo nella sensazione del dolore, nella sensibilità al dolore, nello sviluppo del dolore cronico e nelle risposte del paziente al dolore

Ad oggi la ricerca di varianti genetiche ha prodotto uno schema di un sistema centralizzato di elaborazione del dolore, guidato da **neurotrasmettitori e dai loro recettori** e modulato da una miriade di altri fattori, che vanno dalle *citochine infiammatorie* ai *fattori di crescita*.



Sono stati identificati numerosi fattori di rischio genetici per condizioni muscoloscheletriche, neuropatiche e viscerali, nonché per l'emicrania.

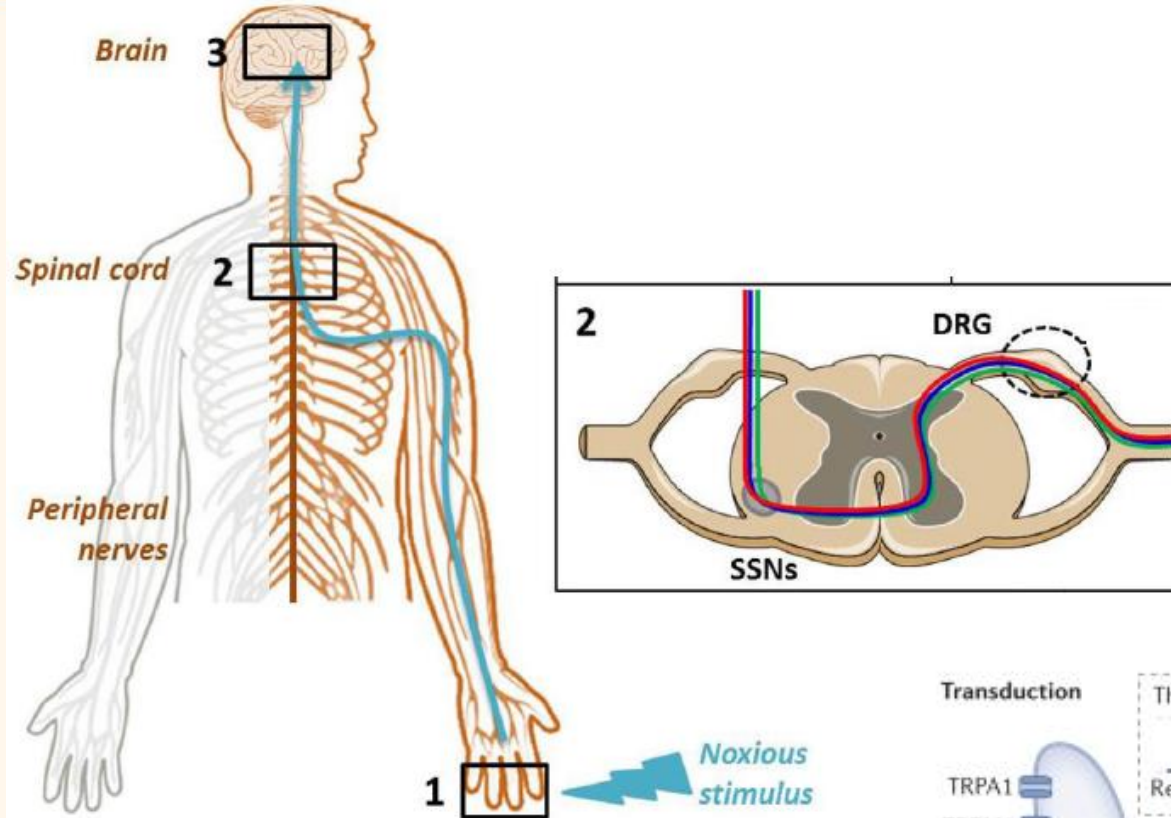
Disturbi del **dolore muscoloscheletrico** sono stati oggetto delle indagini più approfondite e hanno accumulato il maggior numero di varianti genetiche

Disordini Mendeliani con «chronic pain or pain insensitivity»

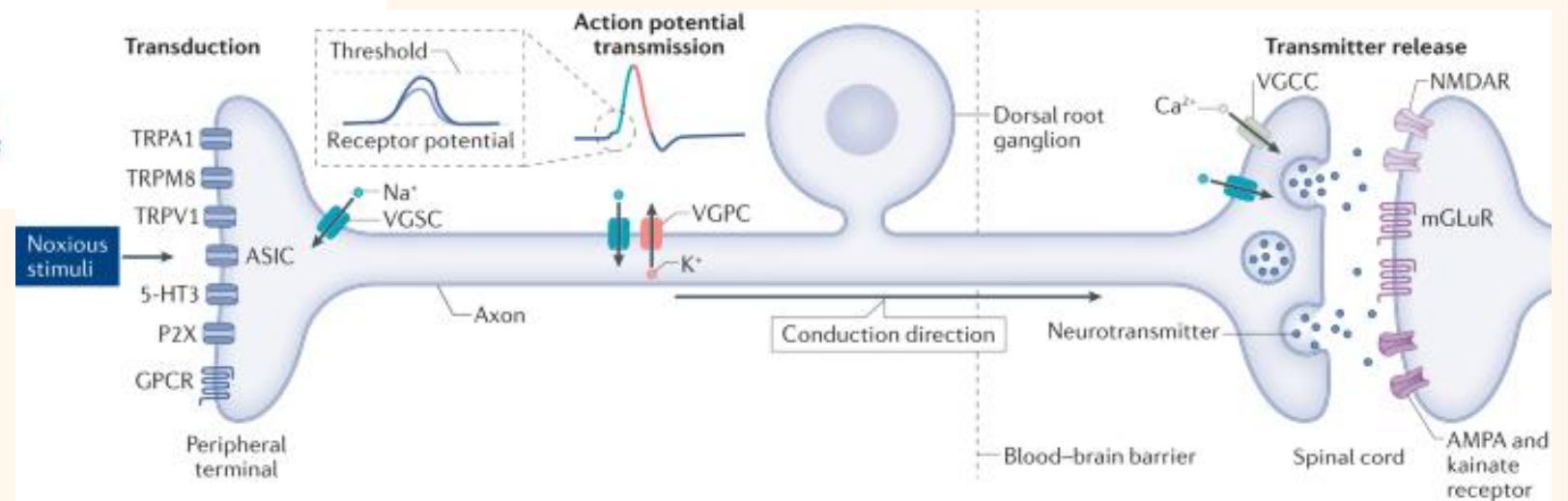
Predisposizione Genetica al «chronic pain (complex/multifactorial condition)»



Mendelian disorders



neuroni sensoriali dei gangli della radice dorsale (DRG)



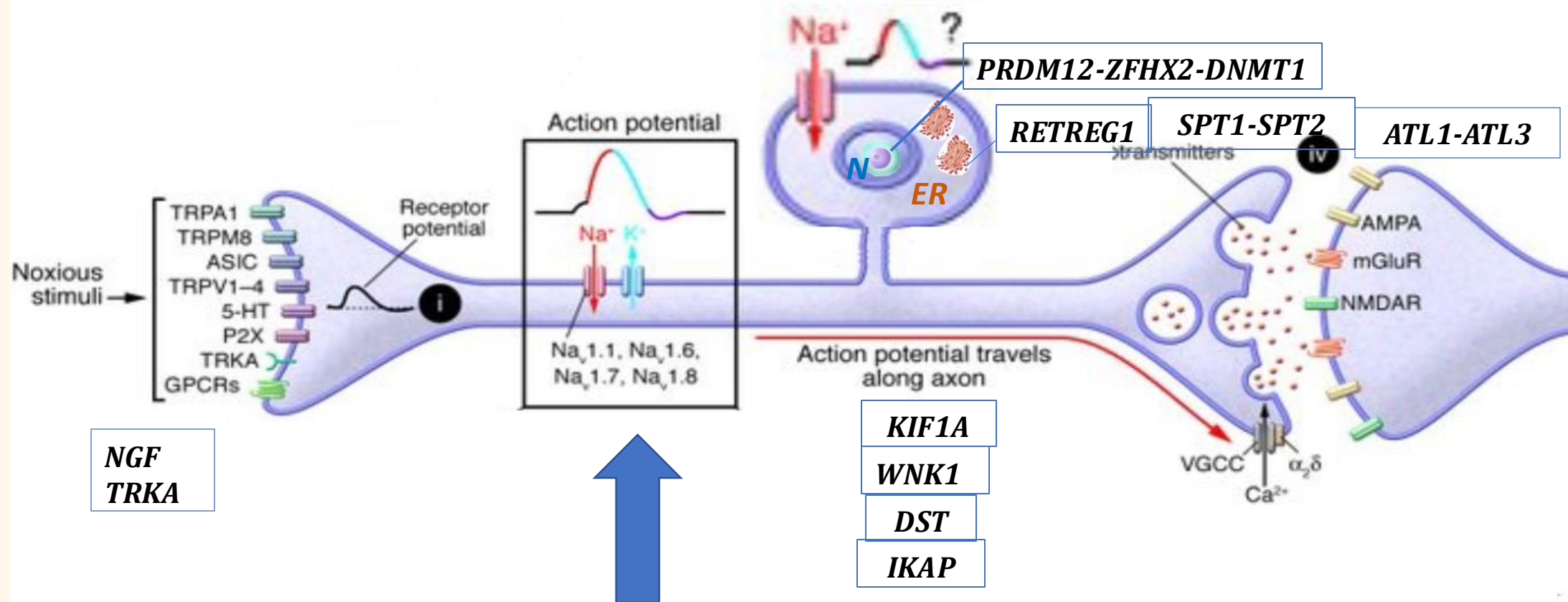


Peripheral terminal

Dorsal root ganglion

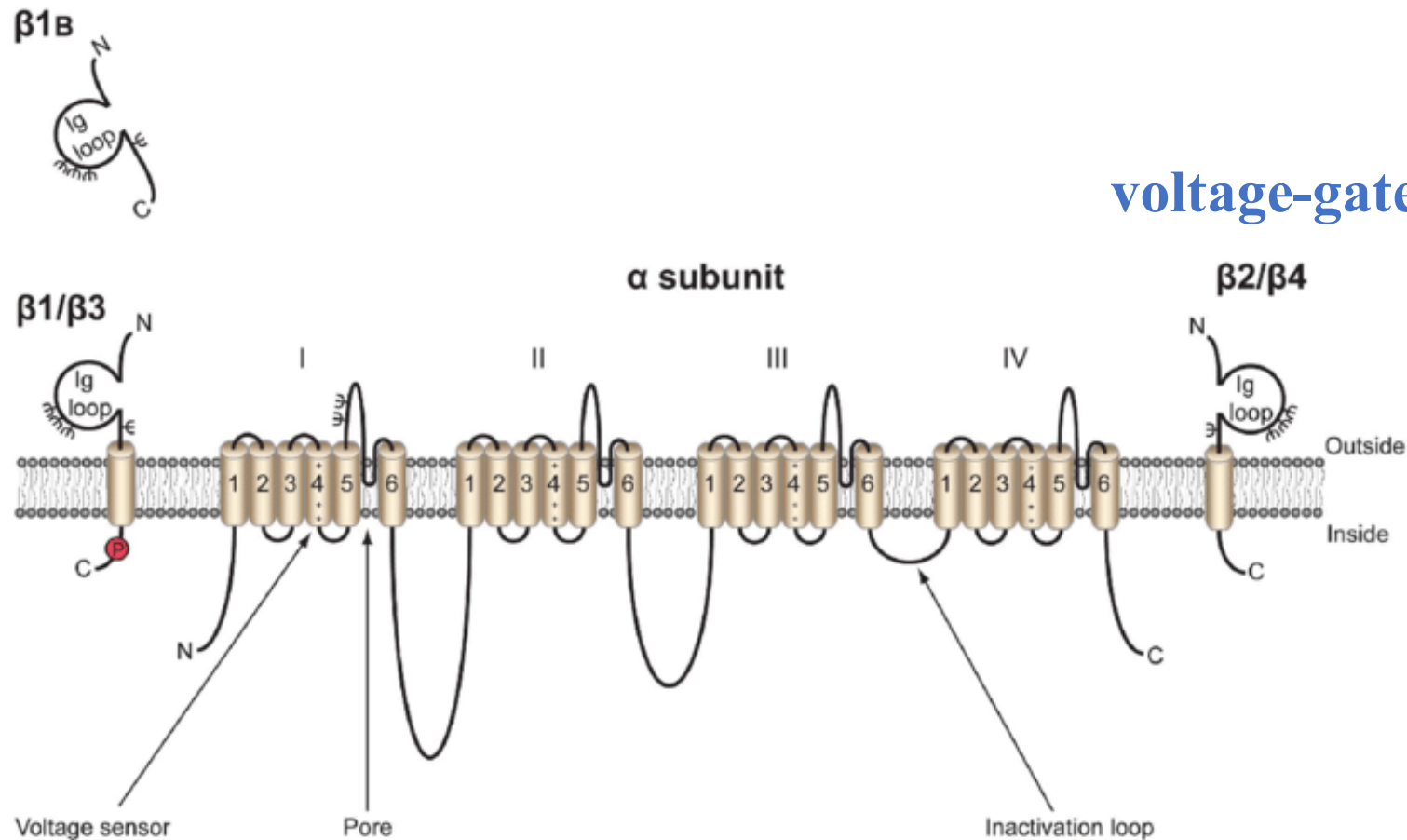
Spinal cord

Schema di un neurone sensoriale primario che mostra la posizione subcellulare delle proteine codificate dai geni di sensibilità/insensibilità al dolore





voltage-gated sodium channel (VGSC)



I VGSC contengono una subunità α formante pori costituita da quattro domini omologhi di sei segmenti transmembrana (1-6). Il segmento 4 contiene il sensore di tensione. I VGSC contengono anche una o più subunità β . $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ e $\beta 4$ contengono un'ansa extracellulare di immunoglobuline (Ig).

Pain gene

Mendelian disorders with chronic pain or pain insensitivity



Geni trovati mutati in pazienti con sindromi caratterizzate da **manifestazioni dolorose o assenza di dolore**

Gene	OMIM gene ID	Disease	OMIM disease ID	Inheritance	Pain-related manifestation
<i>NLRP3</i>	*606416	FCAS1	#120100	AD	Episodic arthralgia; Episodic myalgia; Episodic headache
<i>NLRP12</i>	*609648	FCAS2	#611762	AD	Episodic abdominal pain; Episodic arthralgias; Episodic arthritis; Episodic myalgia; Episodic headache
<i>NLRC4</i>	*606831	FCAS4	#616115	AD	Episodic arthralgia
<i>NTRK1</i>	*191315	CIPA	#256800	AR	Diffuse pain insensitivity (including visceral pain)
<i>ZFH2</i>	*617828	MARSIS	#147430	AD	Painless fractures; Painless cutaneous thermal burns; Pain insensitivity
<i>SPTLC1</i>	*605712	HSAN1A	#162400	AD	Distal painless ulcers due to sensory neuropathy; Distal sensory loss of pain; Sharp
<i>SPTLC2</i>	*605713	HSAN1C	#613640	AD	Distal painless ulcers due to sensory loss
<i>WNK1</i>	*605232	HSAN2A	#201300	AR	Painless fractures due to injury; distal extre
<i>FAM134B</i>	*613114	HSAN2B	#613115	AR	Impaired pain sensation
<i>ELP1</i>	*603722	HSAN3	#223900	AR	Decreased pain
<i>NGF</i>	*162030	HSAN5	#608654	AR	Distal pain ins
<i>DST</i>	*113810	HSAN6	#614653	AR	Decreased pain
<i>PRDM12</i>	*616458	HSAN8	#616488	AR	Recurrent infections due to pain Ulcerating painless lesions of dis Insensitivity
<i>ATL1</i>	*606439	HSN1D	#613708	AD	Distal painless ulcers due to sensory loss of pain; Occas
<i>DNMT1</i>	*126375	HSN1E	#614116	AD	Sensory neuropathy affecting upper limbs; Occasiona
<i>ATL3</i>	*609369	HSN1F	#615632	AD	Distal painless ulcers due to sensory impairm
<i>KIF1A</i>	*601255	HSN2C	#614213	AR	Ulceration and amputation of sensory loss; Panmodal distal s pain
<i>ATP1A2</i>	*182340	FHM2	#602481	AD	Migraine with/w
<i>CACNA1A</i>	*601011	FHM1	#141500	AD	Migraine with/w
<i>KCNK18</i>	*613655	MGR13	#613656	AD	Migraine headache with/without holocranial h
<i>PRRT2</i>	*614386	BFIS2	#605751	AD	Migrain
<i>SCN1A</i>	*182389	FHM3	#609634	AD	Migraine with/without aura
<i>SLC2A1</i>	*138140	DYT9	#601042	AD	Migraine, headache

Gene	OMIM gene ID	Disease	OMIM disease ID	Inheritance	Pain-related manifestation
<i>CSNK1D</i>	*600864	FASPS2	#615224	AD	Migraine with/without aura
<i>TRPA1</i>	*604775	FEPS1	#615040	AD	Episodic pain in the upper body
<i>SCN10A</i>	*604427	FEPS2	#615551	AD	Episodic burning pain affecting distal lower extremities and hands; Hyperalgesia
<i>SCN11A</i>	*604385	FEPS3	#615552	AD	Episodic pain localized to the distal extremities
		HSAN7	#615548	AD	Insensitivity to pain
<i>SCN9A</i>	*603415	Primary erythralgia	#133020	AD	Painful episodic reddish skin discoloration; Myalgia; Episodic burning pain in the hands and feet; itching
		CIP	#243000	AR	Painless fractures; Distal painless ulcers; Isolated absence of pain sensation
		Paroxysmal extreme pain disorder	#167400	AD	Episodic mandibular and submandibular pain triggered by eating and yawning; Episodic ocular pain; Episodic rectal pain triggered by defecation; Painful micturition; Episodic reddish discoloration associated with pain; Episodic skin flushing associated with pain; Episodic burning pain



Role of Nav1.7 in pain (**SCN9A** gene)

Primary Erythromelalgia

I tre sintomi primari dell'eritromelalgia sono:

- Aumento della temperatura della pelle
- Dolore che varia da un lieve formicolio a un forte bruciore
- Arrossamento della pelle

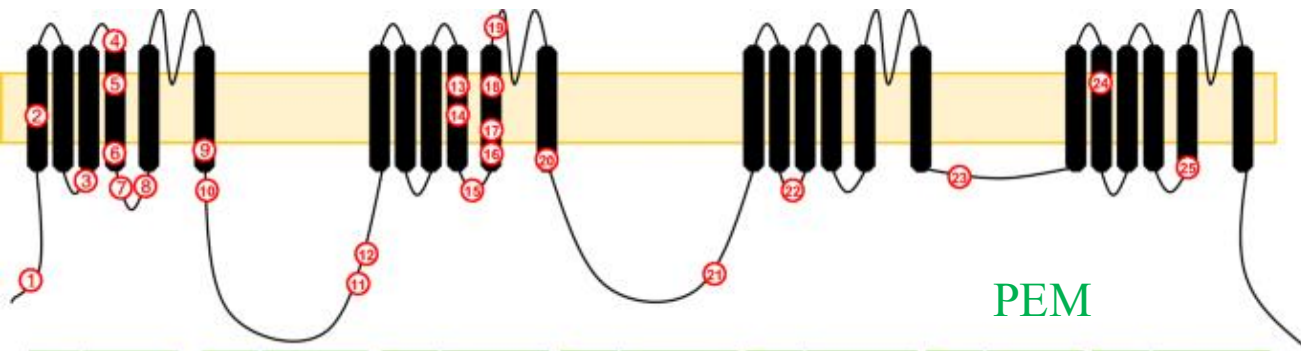
I sintomi possono includere anche:

- Prurito
- Pelle fredda al tatto tra le riacutizzazioni
- Sudare in un'area più del normale
- Rigonfiamento
- Pelle tenera e macchiata.
- Sensazione di formicolio

Gain of function variants in *SCN9A* gene :

- Primary erythromelalgia (PEM)
- Paroxysmal extreme pain disorder (PEPD)
- Small fibre neuropathy (SFN)

Gli episodi di dolore sono stati innescati dall'esercizio o dall'esposizione al calore.



DI		L1		DII		L2		DIII		L3		DIV	
1	Q10R	10	V400M	13	L823R	21	R1150W	22	N1245S	23	F1449V	24	W1538R
2	I136V	11	P610T	14	F826Y							25	A1632E A1632G
3	P187	12	G616R	15	I848T								
4	S211T			16	G856R								
5	F216S			17	L858H L858F								
6	I228M			18	A863P								
7	I234T			19	Q875E								
8	S241T			20	DeL L955								
9	N395K												

Primary Erythromelalgia

NAZIONALE

SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.
PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALODODINIA



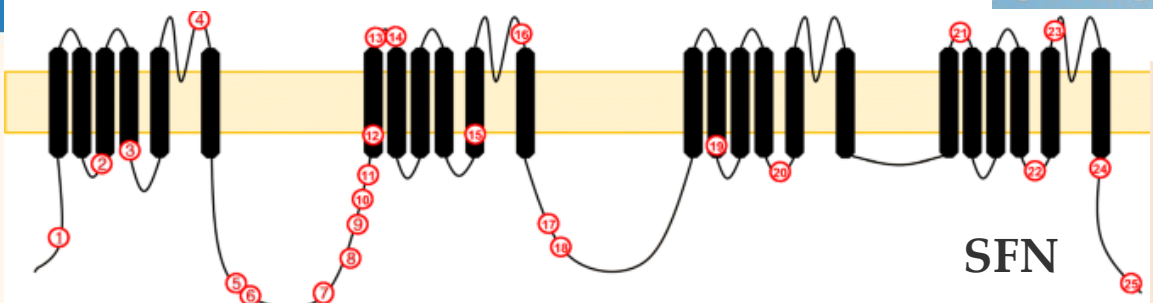
Tutte le varianti PEM (**guadagno di funzione**) causano cambiamenti simili alle proprietà biofisiche di Nav1.7, comportando uno spostamento della tensione di attivazione a potenziali iperpolarizzati, e dove l'entità dello spostamento sembra influenzare la gravità dei sintomi.

Inoltre, le mutazioni PEM tendono a raggrupparsi nei domini I e II della proteina canale

Tra i farmaci efficaci vi sono i bloccanti del sodio non selettivi (***lignocaina, mexiletina e carbamazepina***) che hanno dimostrato di inibire NaV1.7

Small fibre neuropathy (SFN)

GRESSO NAZIONALE



SFN

	DI		L1		DII		L2		DIII		DIV
1	K40E	5	V518F	12	I739V	17	Y990C	19	M1230T	21	M1532I
2	R185H	6	E519K	13	P756T	18	V991L	20	R1279Q	22	R1620L
3	I228M	7	T531N	14	M757W					23	Y1657S
4	N336T	8	D623N	15	G856D					24	V1754F
		9	A678E	16	M932L					25	D1971V
		10	F710V								
		11	I720K								

È causato da un danno alle fibre nervose mielinizzate e non mielinizzate.

La SFN è spesso caratterizzata da dolore bruciante bilaterale a insorgenza tardiva alle mani e ai piedi.

SFN è anche associato a disturbi delle funzioni autonome come sudorazione, secchezza degli occhi o della bocca e disturbi delle funzioni intestinali e della vescica

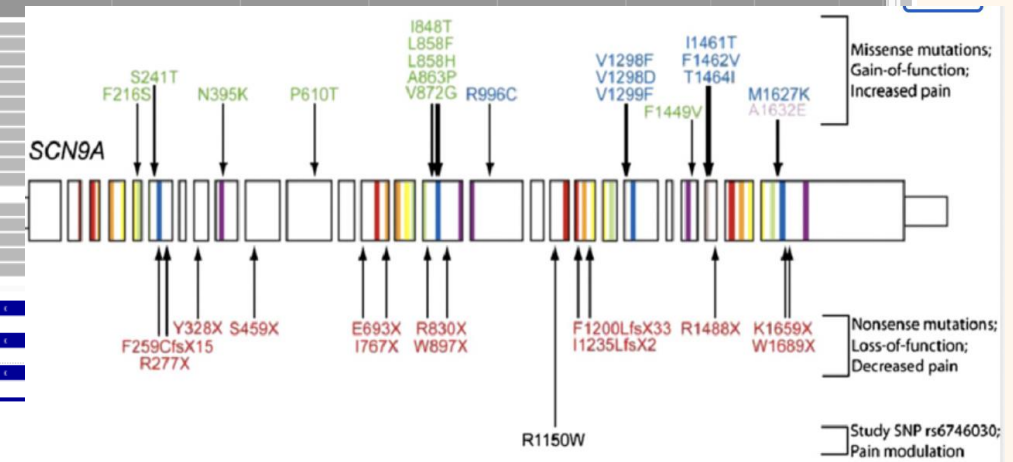
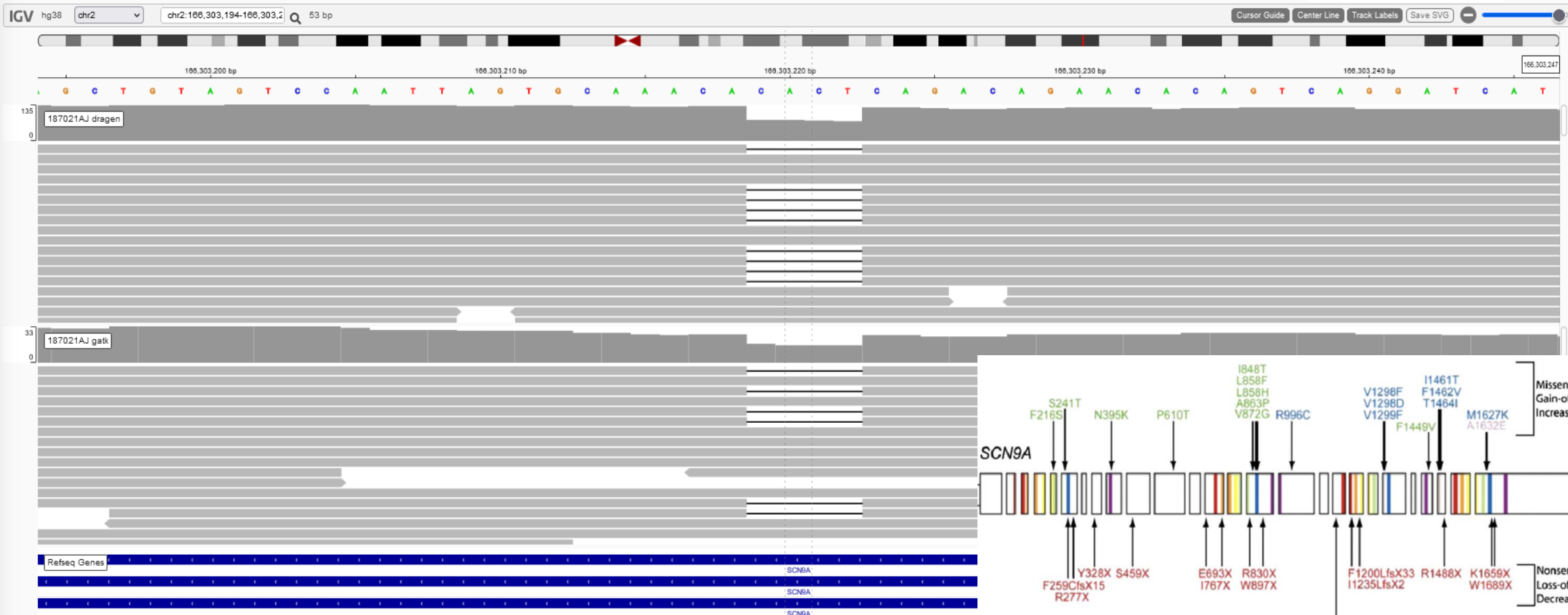
La caratterizzazione dei canali Nav1.7 nei pazienti SFN ha mostrato che avrebbero causato ipereccitabilità; tuttavia, non è chiaro come ciò porti a una neuropatia delle piccole fibre e perché abbia un esordio tardivo

Recentemente uno studio clinico ha scoperto che **lacosamide** è efficace nel ridurre il dolore e il benessere dei pazienti SFN con varianti **SCN9A**

raggruppate nel primo ciclo intracellulare tra i domini I e II

SCN9A (NM_001365536.1) exon7: c.[769_772del];[=] p.[Ser257*];[=]

SFN? PEM?



[Open to another page](#)

[Open IGV Desktop](#)



KEY

- Exon: [Diagram showing a box with a number]
- Transmembrane segments: 1 2 3 4 5 6 [Color-coded bars]
- Inactivation domain: [Diagram showing a brown bar]
- Mutations:
 - Primary Erythralgia (PE)
 - Paroxysmal Extreme Pain Disorder (PEPD)
 - Clinical features of both PE and PEPD
 - Channelopathy-associated Insensitivity to Pain
 - SNP associated with altered pain thresholds

Loss of function variants in *SCN9A* gene: Complete insensitivity to pain (CIP)



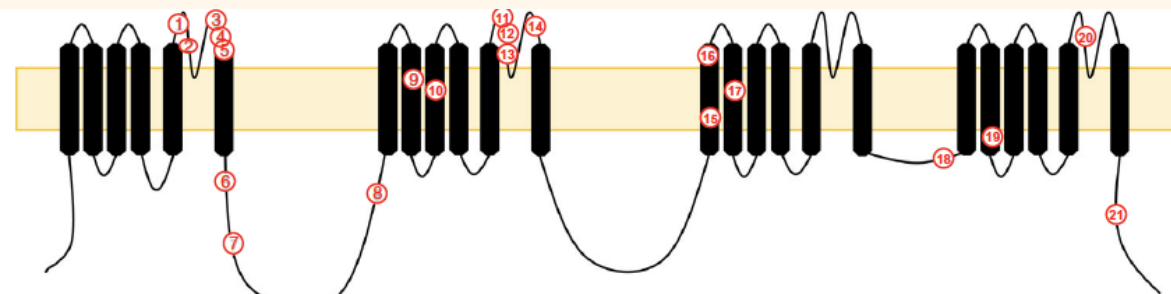
La completa insensibilità al dolore è caratterizzata dalla perdita di tutte le sensazioni dolorose per tutta la vita del paziente.

Le mutazioni con perdita di funzione *SCN9A* causano un CIP autosomico recessivo

Gli individui con insensibilità al dolore congenita Na 1.7 hanno una completa incapacità di provare dolore e sono anche **anosmici**

Il disturbo è congenito e spesso si presenta nella prima infanzia: morsicatura delle labbra, della lingua e delle dita o vaccinazioni indolori.

I pazienti hanno un'intelligenza normale e uno sviluppo motorio normale e non mostrano sintomi di disfunzione del sistema nervoso autonomo. Sono frequentemente riportate **ustioni multiple, contusioni, tagli e fratture ossee**. Non vengono percepiti dolori viscerali, compreso il travaglio indolore



	DI
1	R277X
2	Q369X
3	Y328X
4	K370Q
5	G375A FS

	L1
6	S459X
7	R523X
8	E693X

	DII
9	I767X
10	R830X
11	R896G
12	R896Q
13	W897X
14	E919X

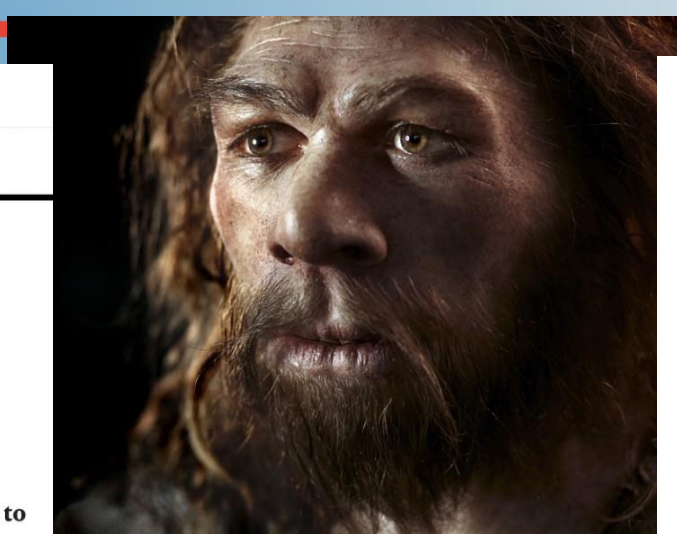
	DIII
15	M1190X
16	F1200L FS
17	I1235L FS

	L3
18	R1488X

	DIV
19	K1659X
20	W1689X
21	G1822 FS

Neanderthal gene linked to increased pain sensitivity

People who have inherited nerve-altering mutations from the ancient hominins tend to experience more pain.



Nei Neanderthal, la proteina Nav1.7 presentava tre sostituzioni di aminoacidi (M932L, V991L e D1908G) poi ritrovati anche negli uomini moderni

REPORT | VOLUME 30, ISSUE 17, P3465-3469.E4, SEPTEMBER 07, 2020

A Neanderthal Sodium Channel Increases Pain Sensitivity in Present-Day Humans

Hugo Zeberg ⁶ • Michael Dannemann • Kristoffer Sahlin • ... Hugh P.C. Robinson • Janet Kelso •

Svante Pääbo • [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: July 23, 2020 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.045> • Check for updates

Controllo su campioni di cittadini britannici (Genome England)

Coloro che avevano ereditato la versione di Neanderthal di NaV1.7, cioè lo 0,4% (solo uno di questi 3) tendevano a provare più dolore rispetto a chi non presentava queste varianti.

Genetic variability and pain: not only Mendelian transmission



The human genome is replete with genetic variants



Whole Genome Sequencing Offer New Diagnostic Insights for Human Chronic Pain Conditions



La sensibilità individuale al dolore cronico e la gravità del dolore cronico possono essere attribuiti a polimorfismi in geni specifici

I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), presenti in >1% della popolazione, modulano la suscettibilità al dolore cronico e spesso esercitano i loro effetti in condizioni ambientali specifiche.



Le patologie del dolore cronico sono tipicamente aggregati di **endofenotipi**, ognuno dei quali può essere governato da «leggi mendeliane».

Gli endofenotipi devono

- 1) Essere ereditabili
- 2) Essere associati alla malattia di interesse
- 3) Essere manifesti nei soggetti indipendentemente dalla patologia attiva
- 4) Cosegregare con la malattia negli studi genealogici

In questo caso, gli endofenotipi sono sintomi di condizioni di dolore cronico (disturbi del sonno, affaticamento, depressione, declino cognitivo e ipersensibilità agli stimoli esterni).

geni /SNP/ambiente

List of chronic pain genes: SNP e geni delle vie catecolaminergica, serotoninergica, estrogenica, glutamatergica, GABAergica, purinergica e orexinergica; citochine; Fattori crescita; e proteinasi

Gene	Function/Pathway	Condition(s)
ACAN		
ACE		
ADAMTSL4	Degradation	
ADARB2	Neurotransmission	Migraine
ADRA1D	Neurotransmission	TMD
ADRA2C	Neurotransmission	TMD
ADRB2	Neurotransmission	TMD
		Low back pain
		Fibromyalgia
AJAP1	Other	Migraine
ANKK1	Other	Migraine
APOA1BP	Metabolism	Migraine
APOE	Metabolism	Fibromyalgia
AR	Other	Visceral
ARMS2	Other	Migraine
ASTN2	Other	Migraine
ATP1A2	Neurotransmission	FHM2
ATP5B	Other	Migraine
BDNF	Cellular growth	Migraine
C7orf10	Metabolism	Migraine
CACNA1A	Neurotransmission	FHM1
CAMK4	Other	TMD
CARF	Other	Migraine
CASP9	Apoptosis	Low back pain
CCM2L	Other	Migraine
CCR2	Immune response	Migraine
CCT5	Structural protein	Fibromyalgia
CFDP1	Other	Migraine
CFTR	Immune response	Visceral
CGRP	Neurotransmission	Migraine
CHRM2	Neurotransmission	TMD
COMT	Neurotransmission	Fibromyalgia

CPQ	Neurotransmission	Migraine
CRHBP	Neurotransmission	Stress-induced chronic pain
		Fibromyalgia
CXCL8	Immune response	TMD
		Cancer pain
DAO	Neurotransmission	Migraine
DBH	Neurotransmission	Migraine
DOCK4	Other	Migraine
DRD2	Neurotransmission	Migraine
DRD4	Neurotransmission	Migraine
		TMD
		Fibromyalgia
EDNRA	Other	Migraine
ESR1	Other	TMD
		Migraine

Gene	Function/Pathway	Condition(s)
ESR2	Other	Low back pain
FAM183B	Other	Migraine
FGF6	Immune response	Fibromyalgia
FHL5	Other	Migraine
FKBP5	Immune response	Migraine
		Stress-induced chronic pain
FSHR	Other	Migraine
FUT9	Metabolism	Migraine
GABRB3	Neurotransmission	Migraine
		Fibromyalgia
GPR149	Other	Migraine
GRIA1	Neurotransmission	Migraine
GRIA3	Neurotransmission	Migraine
GRK5	Other	TMD
GSTM1	Metabolism	TMD
HCRTTR1	Other	Migraine
HEY2	Other	Migraine
HLA-DRB1	Immune response	Migraine
HPSE2	Metabolism	Migraine
HTR2A	Neurotransmission	TMD
		Fibromyalgia
HTR7	Neurotransmission	Migraine
IFRD1	Immune response	TMD
IGSF9B	Neurotransmission	Migraine
IL10	Immune response	Postoperative pain
		TMD
		Visceral
IL10RB	Immune response	Cancer pain
IL13	Immune response	Cancer pain
IL18R1	Immune response	Low back pain
IL18RAP	Immune response	Low back pain
IL1A	Immune response	Low back pain
IL1B	Immune response	Migraine
		Cancer pain
IL1R1	Immune response	Cancer pain
IL1R2	Immune response	Postoperative pain
IL1RN	Immune response	Low back pain
IL9	Immune response	Migraine
INSR	Metabolism	Migraine
ITPK1	Metabolism	Migraine
JAG1	Metabolism	Migraine
KCNAB3	Neurotransmission	Migraine
KCNGB4	Neurotransmission	Migraine
KCNK18	Neurotransmission	Migraine
KCNS1	Neurotransmission	Sensory neuropathy
		Postoperative pain
LDLR	Metabolism	Migraine
LRP1	Neurotransmission	Migraine

Gene	Function/Pathway	Condition(s)
LRR1Q3	Other	Migraine
LTA	Immune response	Migraine
MAOA	Neurotransmission	Fibromyalgia
		TMD
MC2R	Neurotransmission	Fibromyalgia
MED14	Metabolism	Migraine
MEF2D	Apoptosis	Migraine
MMP1	Protein degradation	Low back pain
		Migraine
MMP2	Protein degradation	Low back pain
		Migraine
MMP3	Protein degradation	Low back pain
		Migraine
MMP16	Protein	Migraine
MTRR	Other	TMD
MYT1L	Other	Fibromyalgia
NFKBIA	Immune response	Cancer pain
NGFR	Cellular growth	Migraine
NOS3	Neurotransmission	Migraine
		Cancer pain
NOTCH3	Other	Migraine
NOTCH4	Other	Migraine
NR3C1	Immune response	TMD
NRP1	Apoptosis	Migraine
NRXN3	Neurotransmission	Fibromyalgia
NTRK1	Other	Congenital insensitivity to pain
OPRM1	Neurotransmission	Stress-induced chronic pain
		Low back pain
		Postoperative pain
		Diabetic neuropathic pain
P2RX7	Neurotransmission	Postoperative pain
		Diabetic neuropathic pain
		Visceral
PGK1	Metabolism	Visceral
PGR	Other	Migraine
PHACTR1	Metabolism	Migraine
PLCE1	Other	Migraine
POMC	Neurotransmission	Fibromyalgia
PRDM16	Other	Migraine
PRRT2	Other	FHM
PRSS1	Protein degradation	Visceral
PTGS2	Immune response	Migraine
		Cancer pain
RAMP1	Other	Migraine
REST	Other	Migraine

Gene	Function/Pathway	Condition(s)
RNF213	Other	Migraine
RUNX2	Other	TMD
SCN1A	Neurotransmission	FHM3
SCN9A	Neurotransmission	Erythromelalgia
		Paroxysmal extreme pain disorder
		Congenital insensitivity to pain
		Peripheral neuropathy
		Fibromyalgia
		Visceral
	ransmission	Peripheral neuropathy
	ransmission	Congenital insensitivity to pain
		Peripheral neuropathy
SERPINA6	Immune response	Fibromyalgia
SHMT1	Metabolism	TMD
SLC24A3	Neurotransmission	Migraine
SLC6A4	Neurotransmission	Fibromyalgia
		Migraine
		TMD
		Trigeminal neuralgia
SMAD3	Other	TMD
SPINK1	Protein degradation	Visceral
STAT6	Other	Migraine
TAAR1	Neurotransmission	Fibromyalgia
TBC1D7	Cellular growth	Migraine
TGFB1	Cellular growth	TMD
		Migraine
TGFB2	Cellular growth	Migraine
TNF	Immune response	Migraine
		Cancer pain
TNFRSF1B	Immune response	Migraine
		Cancer pain
TRPA1	Neurotransmission	Sensory neuropathy
TRPM8	Neurotransmission	Migraine
TRPV1	Neurotransmission	Migraine
		sensory neuropathy
TRPV3	Neurotransmission	Migraine
SPAN2	Other	Migraine
WSCD1	Metabolism	Migraine
YAP1	Apoptosis	Migraine
ZCCHC14	Other	Migraine

Human Pain Genetics Database (//diatchenko.lab.mcgill.ca/hpgdb)

Genetic predisposition to chronic pain

SSO NAZIO

SNP Arg1150Trp; **rs6746030** in **SCN9A** migliora l'eccitazione dei gangli della radice dorsale. È associato ad un aumento del dolore nei pazienti con osteoartrite, sciatica e sindrome dell'arto fantasma

Gene	Polymorphism; alleles (risk allele)	Pain-related manifestation
Intergenic	rs12464483; G>A,C (A)	Pre-treatment pain in head and neck squamous cell carcinoma
Intergenic	rs1834077; C>A,T (A)	Pre-treatment pain in head and neck squamous cell carcinoma
<i>NUMB</i>	rs12435797; G>A,C,T (G)	Multisite chronic pain
<i>PRC1</i>	rs2386584; T>A,C,G (T)	Multisite chronic pain
<i>PRKCA</i>	rs887797; G>A,T (A)	Possible neuropathic pain in post total joint replacement surgery for osteoarthritis
<i>RFFL</i>	rs16970540; C>T (T)	Acute post-radiotherapy pain in breast cancer
<i>RNF123, AMIGO3</i>	rs7628207; T>A,C,G (T)	Multisite chronic pain
<i>RORA</i>	rs4775319; G>A (G)	Neuropathic pain in head and neck cancer
Intergenic	rs11615866; C>T (T)	Neuropathic pain in type 2 diabetes
Intergenic	rs12071912; C>G,T (C)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs6869446; T<A,C,G (T)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs1976423; A>C (A)	Multisite chronic pain
<i>SDK1</i>	rs10259354; G>A,C (G)	Multisite chronic pain
<i>SLC24A3</i>	rs2424248; G>A,T (G)	Multisite chronic pain
<i>SLC39A8</i>	rs13135092; A>G (A)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs11079993; G>A,T (G)	Multisite chronic pain
<i>SNX8</i>	rs10950641; G>A (A)	Neuropathic pain in head and neck cancer
<i>SORCS3</i>	rs11599236; T>A,C,G (T)	Multisite chronic pain
<i>SOX5</i>	rs12310519; C>T (T)	Chronic back pain
<i>SOX6</i>	rs61883178; C>A (C)	Multisite chronic pain
<i>SP4</i>	rs7798894; A>C,G,T (A)	Multisite chronic pain
<i>STAG1</i>	rs6770476; C>T (C)	Multisite chronic pain
<i>UTRN</i>	rs6926377; A>C (A)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs10992729; C>G,T (C)	Multisite chronic pain
<i>ZSCAN20</i>	rs35260355; C>A,G,T (T)	Neuropathic pain in type 2 diabetes
	rs71647933; A>G,T (G)	Neuropathic pain in type 2 diabetes
<i>SCN9A</i>	rs6746030; A>C,G (A)	Increased pain in patients with osteoarthritis, sciatica and phantom limb syndrome
<i>CACNA2D3</i>	rs6777055; A>C (C)	Reduced acute thermal pain and diminished chronic pain after lumbar discectomy
<i>KCNS1</i>	rs734784; T>C (C)	Increased acute pain in patients with neuropathic pain after radiculopathy or amputation
<i>CACNG2</i>	rs4820242; G>A,C,T (A)	Increased susceptibility to chronic pain after nerve injury in mastectomy patients.
	rs2284015; C>G (G)	
	rs2284017; T>C (C)	
<i>P2RX7</i>	rs7958311; G>A,C (A)	Reduction of chronic pain
<i>SCN10A</i>	rs6795970; A>G,T (T)	Anticipated onset of pain

IV CONGRESSO NAZI

L'espressione ridotta di **KCNS1**, che codifica per la subunità del canale del potassio voltaggio-dipendente Kv9.1, provoca ipereccitabilità neuronale.

Questa variazione aumenta sostanzialmente il dolore acuto nei pazienti con dolore neuropatico dopo radicolopatia o amputazione.

Variazioni in tre SNP intronici (**rs4820242**, **rs2284015** e **rs2284017**) nel gene **CACNG2**, che codifica per un peptide di regolazione del recettore dell'acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolepropionico (AMPA) transmembrana di tipo 1, aumentano la suscettibilità a **dolore cronico dopo danno nervoso nei pazienti con mastectomia**

Gene	Polymorphism; alleles (risk allele)	Pain-related manifestation
Intergenic	rs12464483; G>A,C (A)	Pre-treatment pain in head and neck squamous cell carcinoma
Intergenic	rs1834077; C>A,T (A)	Pre-treatment pain in head and neck squamous cell carcinoma
<i>NUMB</i>	rs12435797; G>A,C,T (G)	Multisite chronic pain
<i>PRC1</i>	rs2386584; T>A,C,G (T)	Multisite chronic pain
<i>PRKCA</i>	rs887797; G>A,T (A)	Possible neuropathic pain in post total joint replacement surgery for osteoarthritis
<i>RFFL</i>	rs16970540; C>T (T)	Acute post-radiotherapy pain in breast cancer
<i>RNF123</i> , <i>AMIGO3</i>	rs7628207; T>A,C,G (T)	Multisite chronic pain
<i>RORA</i>	rs4775319; G>A (G)	Neuropathic pain in head and neck cancer
Intergenic	rs11615866; C>T (T)	Neuropathic pain in type 2 diabetes
Intergenic	rs12071912; C>G,T (C)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs6869446; T<A,C,G (T)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs1976423; A>C (A)	Multisite chronic pain
<i>SDK1</i>	rs10259354; G>A,C (G)	Multisite chronic pain
<i>SLC24A3</i>	rs2424248; G>A,T (G)	Multisite chronic pain
<i>SLC39A8</i>	rs13135092; A>G (A)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs11079993; G>A,T (G)	Multisite chronic pain
<i>SNX8</i>	rs10950641; G>A (A)	Neuropathic pain in head and neck cancer
<i>SORCS3</i>	rs11599236; T>A,C,G (T)	Multisite chronic pain
<i>SOX5</i>	rs12310519; C>T (T)	Chronic back pain
<i>SOX6</i>	rs61883178; C>A (C)	Multisite chronic pain
<i>SP4</i>	rs7798894; A>C,G,T (A)	Multisite chronic pain
<i>STAG1</i>	rs6770476; C>T (C)	Multisite chronic pain
<i>UTRN</i>	rs6926377; A>C (A)	Multisite chronic pain
Intergenic	rs10992729; C>G,T (C)	Multisite chronic pain
<i>ZSCAN20</i>	rs35260355; C>A,G,T (T)	Neuropathic pain in type 2 diabetes
	rs71647933; A>G,T (G)	Neuropathic pain in type 2 diabetes
<i>SCN9A</i>	rs6746030; A>C,G (A)	Increased pain in patients with osteoarthritis, sciatica and phantom limb syndrome
<i>CACNA2D3</i>	rs6777055; A>C (C)	Reduced acute thermal pain and diminished chronic pain after lumbar discectomy
<i>KCNS1</i>	rs734784; T>C (C)	Increased acute pain in patients with neuropathic pain after radiculopathy or amputation
<i>CACNG2</i>	rs4820242; G>A,C,T (A)	Increased susceptibility to chronic pain after nerve injury in mastectomy patients.
	rs2284015; C>G (G)	
	rs2284017; T>C (C)	
<i>P2RX7</i>	rs7958311; G>A,C (A)	Reduction of chronic pain
<i>SCN10A</i>	rs6795970; A>G,T (T)	Anticipated onset of pain

Forme di dolore muscoloscheletrico cronico

Finora sono stati pubblicati solo pochi genome-wide association studies (GWAS) per forme di dolore muscoloscheletrico cronico, tra cui

- ⇒ dolore cronico diffuso
- ⇒ fibromialgia
- ⇒ mal di schiena cronico
- ⇒ sciatica
- ⇒ disturbo temporo-mandibolare doloroso

L'architettura genetica del dolore muscoloscheletrico cronico è decisamente molto complessa



Lead SNP	Locus	Prioritized gene
rs143384	20:34025756	GDF5 <i>AMIGO3</i> <i>BSN</i>
rs7628207	3:49754970	<i>RBM6</i> <i>FAM212A</i> <i>RNF123</i> <i>UBA7</i>
rs13107325	4:103188709	SLC39A8
rs3737240	1:150483355	ECM1 <i>MIR7114</i>
rs73581580	9:140251458	<i>NSMF</i> <i>NOXA1</i> <i>GRIN1</i>
rs12705966	7:114248851	FOXP2

AMIGO3, che ha dimostrato di partecipare all'inibizione della rigenerazione degli assoni nel sistema nervoso centrale danneggiato

SLC39A8 e ECM1 sono noti per essere implicati nello sviluppo e nel funzionamento del sistema muscolo-scheletrico.

Il gene *ECM1* codifica per un regolatore negativo della mineralizzazione ossea e della condrogenesi

È stato dimostrato che il prodotto del gene **SLC39A8** partecipa alla distruzione della cartilagine dell'osteoartrite.

Lo zebrafish mutante *Slc39a8* presenta anomalie vertebrali, crescita compromessa e ridotta attività motoria e un polimorfismo (rs13107325) nel gene **SLC39A8** è stato precedentemente associato all'aumento del rischio di osteoartrite e grave scoliosi idiopatica adolescenziale.



rs12705966 7:114248851 **FOXP2**

Diversi studi suggeriscono che *FOXP2* è significativamente associato al dolore cronico multisito.

FOXP2 è espresso in diverse regioni del cervello, vale a dire i gangli della base, il locus coeruleus, il nucleo parabrachiale e il talamo.

Tutte queste regioni sono state precedentemente implicate nella modulazione del dolore e concordano anche con l'analisi dell'espressione tissutale che suggerisce che il **sistema nervoso centrale modula il dolore al collo o alla spalla.**



Questo è importante **non solo per i disturbi monogenici** con eredità mendeliana. **Infatti, l'analisi dei polimorfismi che aumentano il rischio di dolore cronico potrebbe aiutare a formulare trattamenti migliori e più personalizzati.**

Il test genetico dovrebbe comprendere tutti i geni associati ai disturbi mendeliani monogenici legati alla percezione del dolore e tutti gli SNP che possono aumentare il rischio di manifestazioni correlate al dolore **per focalizzare la rete dei meccanismi causali.**



Gli studi genetici promettono di identificare **marcatori molecolari chiave di suscettibilità**

I risultati degli studi genetici dovrebbero essere sfruttati **per lo sviluppo di farmaci mirati a percorsi molecolari unici** - o il più vicino possibile - **per ciascuna patologia.**

Obiettivo: **il trattamento personalizzato del dolore cronico**

IV CONGRESSO NAZIONALE



Titolo
GENETICA DELLA NOCICEZIONE

*Thank
you!*



IV CONGRESSO NAZIONALE

SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.
PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETTRICO E DELL'ALGODISTROFIA

