

Smerter og genetik

Klinisk Assistent Anette Torvin Møller,
professor Steen Kølvråa & professor Troels Staehelin Jensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling,
Dansk Smerteforskningscenter, og
Vejle Sygehus, Klinisk Genetisk Afdeling

Den individuelle opfattelse af smerter hos mennesker varierer meget. Risikoen for, at udvikle smertefulde tilstande, er ligeledes forskellig individer imellem. Årsagen er, at processeringen af sensorisk information påvirkes af et individs genetiske prædisposition, tidligere erfaringer med smertefulde stimuli, fysiologiske forhold og psykologiske, sociale og kulturelle påvirkninger [1]. I denne statusartikel omtales kun de genetiske elementer med hovedvægten lagt på undersøgelser af eksperimentel smerte. Vi vil herudover kort omtale sygdomme, hvor smerter er en væsentlig del af sygdomsbilledet, og forhold, der påvirker risikoen for, at der udvikles kroniske smerter.

De genetiske studier hidrører især fra modelstudier med gnavere og humane tvillingestudier, koblingsanalyser og associationsstudier. På basis af sådanne studier er et billede af genetikken i smertefulde tilstande begyndt at tegne sig. Tvillingestudier er epidemiologiske studier, med hvilke man ønsker at afklare, om genetiske faktorer spiller en rolle i forekomsten eller udviklingen af et karaktertræk. Men for at man kan lokalisere og identificere det enkelte relevante gen for det pågældende træk er genetiske koblingsanalyser og associationsstudier nødvendige. Til koblingsanalyser har man brug for store familier med syge i flere generationer. Associationsstudier er case-kontrol-studier, hvor man undersøger forekomsten af specifikke genetiske markører hos patienter og kontrolpersoner. Til associationsstudier har man generelt brug for et godt kandidatgen og en stor patientgruppe.

Der er opstillet en model for identifikation af relevante kandidatgener baseret på tre faktorer [2]: 1) involvering i smerteprocessen (påvist ved dyreforsøg eller grundforskningsforsøg), 2) høj frekvens af allelen (jo hyppigere, desto større relevans) og 3) funktionsændring i genets struktur (baseændring, aminosyreændring, ændring i proteinekspression eller ændring i mængden af mRNA).

Variationer i DNA-sekvenser (*single* nukleotidpolymorfier (SNP's)) i disse kandidatgener kan være årsag til nogle af de store interindividuelle variationer i smerteperceptionen, idet sådanne polymorfier kan påvirke funktionen og mængden af protein [2].

Modelstudier – individuelle geners indflydelse

Den genetiske indflydelse på reaktionen ved eksperimentelt påført smerte er fortsat stort set uafklaret. Forskning med mus har vist, at adfærdsmæssige reaktioner på forskellige smertestimuli (kulde, varme og tryk) påvirkes af forskellige smertegener. Polymorfier i disse gener bidrager til den interindividuelle variation i reaktionen på smertefulde stimuli [3].

Fleere gener har vist sig at være interessante i smertemæssig sammenhæng. **Tabel 1** viser de undersøgte korrelationer mellem polymorfier og eksperimentelle smertestimuli for et udsnit af disse gener, men kun få af studierne er reproduceret. Et af de bedst undersøgte gener er catechol-O-methyltransferase (COMT)-genet.

For COMT-genet er sammenhængen mellem polymorfi og funktionsændring fastslået. I flere studier er det påvist, at katekolaminer er involveret i processeringen af smerte. COMT metaboliserer katekolaminer og enkefaliner og virker derfor som modulator for neurotransmissionen af smerte [4]. Et højt COMT-niveau giver et højt enkefaliniveau (**Figur 1**). Enkefalin er et endogent opioid, der aktiverer μ -opioidreceptorer centralt og hyperpolariserer membranen, hvorved transmissionen af signaler nedsættes. Dette medfører en nedsat smerteperception. Polymorfien val¹⁵⁸met i COMT-genet ændrer enzymaktiviteten af COMT. Genet har kodominante alleler, således at individer, der er homozygote for den sjældnere met-substitution (met/met), har en lavere enzymaktivitet end heterozygote (met/val) og homozygote med den hyppige variant (val/val).

Zubieta et al [5] påviste, at met/met-homozygote har en højere smertescore end heterozygote (met/val) og homozygote for den hyppige variant (val/val). Forskellen blev genfundet på receptorniveau: med positronemissionstomografi (PET) har man påvist, at individer med met/met-genotypen har nedsat μ -opioidreceptoraktivering flere steder i centralnervesystemet involveret i moduleringen og processeringen af smerteoplevelsen. Dette er det første studie, hvori man har påvist en direkte indflydelse af individuelle polymorfier på smerteprocessering og perception i eksperimentelle opsætninger.

I COMT-genet er der fire polymorfier, der er nedarvet sammen i en haploblok. *Diatchenko et al* påviste, at høj, intermediær og lav COMT-enzymaktivitet afhænger af mindst tre haplotyper (sekvensen af de fire polymorfier) og er associeret med reaktionen på eksperimentel smerte. Haplotypen, der er associeret med stor reaktion på smertestimuli (tryk, termal, varmesumation og iskæmi), producerer et enzym med en 11 gange lavere COMT-aktivitet end haplotypen, der er associe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Et udsnit af genetiske studier, hvori sammenhængen mellem polymorfier, sygdom og eksperimentel smerterespons belyses. Listen er ikke fuldstændig, men udvalgt primært efter eksperimentel smerterespons og sygdomstilstande, hvor smerte er det primære symptom. Polymorfierne er listet med det hyppige allel efterfulgt af positionen fra startcodon og dernæst variantallelet.

Gen	Placering	Funktion	Undersøgte polymorfier	Sygdomsassociation	Positiv korrelation med eksperimentel smerte
COMT	22q11.2	Enzymatisk kontrol af katekolaminer	Fire alleler Tre hyppige haplotyper: GCGG ATCA ACCG	Fibromyalgi Skizofreni TMD Opioidforbrug	Smertesensitivitet ved hyperton saltvandsinjektion Tryksmertetærskel Termal smerte- og toleranstærskel Temporal summation af varmesmerte Iskæmisk smerte- og toleranstærskel Punktat mekanisk stimuli
OPRM1	6q24-25	Receptor (eksogene og endogene opioider)	A118G C17T	Opioid- og alkoholafhængighed og tolerans	Tryksmerte Iskæmisk smerte Varmesmerte Elektrisk smerte Analgetisk effekt af opioider
OPRD1	1p36	Opioidreceptor	G80T T921C	Anorexia nervosa Opioidafhængighed	Varmetærskler Kønsforskkel
IL-1 β	2q14	Proinflammatorisk	C3954T C-511T T-31C	Lændesmerter Gastrisk ulcer/karcinom Morfintolerans Parkinsons sygdom Artritter Baseline-CRP-koncentrationer Periodontitis Graves sygdom	Mekanisk allodynia Hypersensitivitet
IL-1RA	2q14.2	Cytokinmodulator	86 repeat: Allel 1: \times 4 Allel 2: \times 2	SLE Colitis ulcerosa Diabetisk nefropati MS-progression Osteoporosefrakturer Vulvar vestibulitis	
TNF	6p21.3	Proinflammatorisk	C-857A C-851T G-308A G-238A	Neuropatisk smerte Insulinresistens Malaria (cerebral) Periodontitis Astma	
IL-6	7p21	Proinflammatorisk	G-597A G-572C G-174C T15A C132T	Intervertebrale disc disease Juvenil reumatoid arthritis Hyperandrogene tilstande NIDDM-udvikling (adipøse)	
IL-10	1q31	Cytokin	G1082A	Pelvic pain syndrome	
CACNA1A, ATP1A2	1q21 19p13	Calciumkanal Ionpumpe	T666M	Familiær hemiplegisk migræne type 1 og 2	
HLA-A, -B, -D		Major histocompatibility complex	3303 1302	Postherpetisk neuralgi CRPS	

TMD = temporomandibular disorder; SLE = systemisk lupus erythematosus; MS = multipel sklerose; NIDDM = non insulin-dependent diabetes mellitus; CRPS = complex regional pain syndrome, refleksdystrofi.

ret med lav smertereaktion. Variationen i enzymaktiviteten skyldes produktion af en mindre mængde enzym (og ikke mindsket enzymfunktion). De påviste også, at en lav COMT-aktivitet er en risikofaktor for udviklingen af *temporomandibular disorder* (TMD) [6].

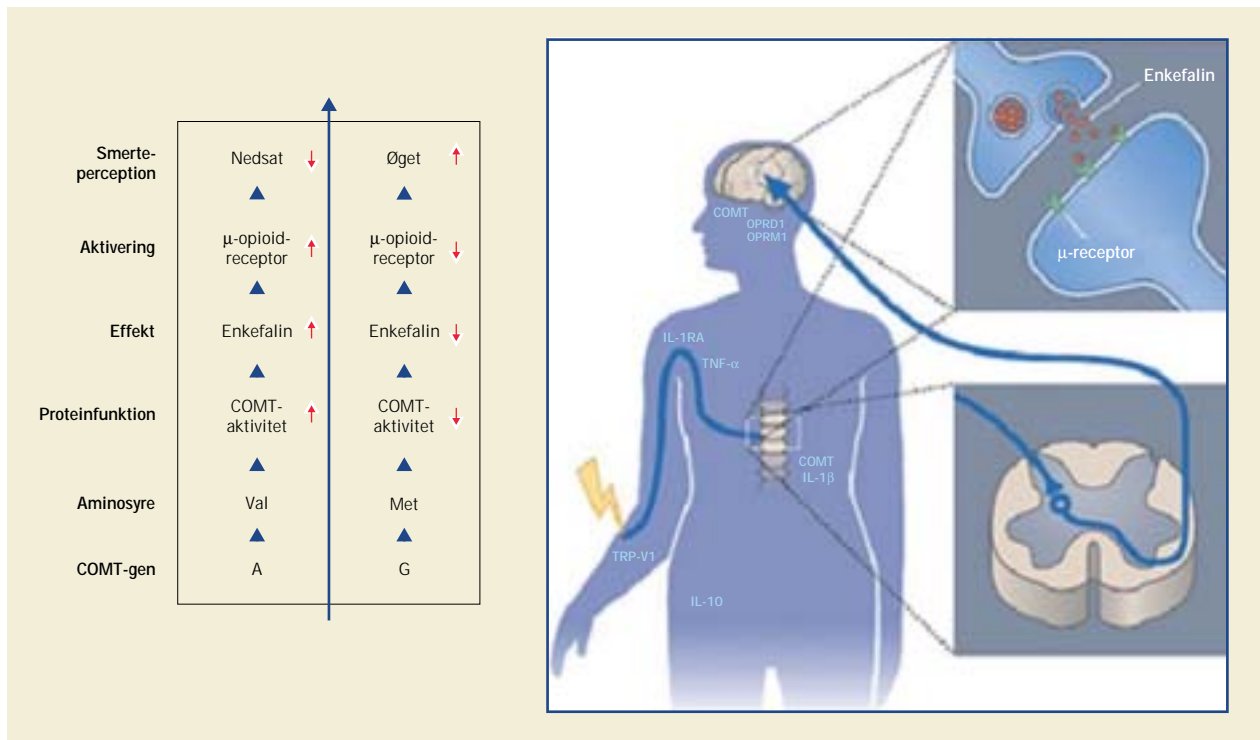
Også *opioid receptor delta 1* (OPRD1) er studeret en del, i særdeleshed er der set på kønsspecifikke funktionsforskelle. Det er således velkendt, at visse sygdomme (bl.a. migræne, fibromyalgi og spændingshovedpine) forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd, og at kvinder har en lavere smertetærskel over for eksperimentelle smertestimuli end mænd [7]. Det kunne være associationen mellem køn og genotypen i

OPRD1-genet, der forklarer kønsforskellen i sensitiviteten for termale stimuli [8]. Men om kvinders reaktion på smertestimuli generelt kan tilskrives gener eller psykosociale eller kulturelle forhold, er endnu uafklaret.

Genetiske komponenter i udviklingen af kroniske smertetilstande

Tilbagegangen til at få kroniske smerter efter et fysisk traume er forskellig.

Det er i studier indikeret, at man med det præoperative eksperimentelle smerterespons kan forudsige risikoen for at udvikle postoperativ smerte. Dette gælder for præoperative



Figur 1. Nociceptiv processing afhænger af genvariationer. Eksempler på gener, hvis polymorfier er associeret med smerteperception. Sammenhængen mellem polymorfier, funktionsændring og dermed involveringen i smerteprocesseringen i catechol-O-methyltransferase (COMT)-genet er fastslået. En baseændring i genotypen medfører aminosyreskift, en ændret enzymaktivitet og ændret smerteperception. OPRD = *opioid receptor delta*; OPRM = *opioid receptor mu*.

tryksmertetærskler og udvikling af fantomsmerter, præoperative termale tærskler og smerter efter kejsersnit og ledsmerter efter korsbåndoperation samt præoperativ kuldesmertetolerans og udvikling af smerter efter laparoskopisk kolecystektomi [9].

Om den præoperative eksperimentelle smerterespons og risikoen for at den associerede postoperative smerte udvikles er betinget af de samme polymorfier, kræver yderligere forskning. Polymorfierne relation til de forskellige smertestimuli skal verificeres. Sammenhængen mellem polymorfierne og udviklingen af postoperativ smerte skal etableres, og begge dele nødvendiggør undersøgelser af store populationer med veldefinerede fænotyper.

Genetiske komponenter i ætiologien bag sygdomme domineret af smerter

En række kliniske smertetilstande har tydeligt arvelige komponenter (Tabel 1). Den genetiske komponent har oftest indflydelse på sygdommens udbrud og patofysiologien, men er næppe relateret til selve oplevelsen af smerter.

Der er indtil nu kun få sygdomme, hvor et enkelt gen er direkte associeret med en klinisk smertetilstand. Dette gælder f.eks. *congenital insensitivity to pain*, familiær hemiplegisk migræne (hvor der dog er genetisk heterogeneitet) og hereditær sensorisk og autonom neuropati (HSAN). Selv om der givetvis vil blive fundet flere monogene smertesygdomme, forekom-

mer det sandsynligt, at langt de fleste sygdomme også fremover vil vise sig at være multifaktorielle og polygent betingede.

Korrelationer mellem polymorfier og smertesyndromer er forsøgt påvist ved associationsstudier (Tabel 1). Det er de færreste af resultaterne, der er reproduceret, og der er formentligt mange upublicerede negative associationsstudier. Det indebærer, at den kliniske brug af disse oplysninger endnu er meget begrænset.

Diskussion

I smerteforskningen er koblingsanalyser og associationsstudier problematiske, idet langt de fleste smertetilstande og selve smerteperceptionen er polygent betingede. Det har været svært at reproducere resultaterne fra associationsstudier, og der er mange faldgruber i tolkningen af disse [10]. En af faldgruberne er, at grupperne, der er undersøgt, er for heterogene, og det kan være årsagen til den manglende succes med reproducerbarhed. Man har for nylig fundet, at køn, alder, temperament og etnisk herkomst interagerer med polymorfier i visse gener og påvirker den eksperimentelle smertesensitivitet [8]. Derfor er det ved studier af kandidatgener nødvendigt, at de undersøgte grupper udvælges nøje.

Efter det humane genom er sekventeret, er der udviklet en metode til at omgå disse problemer. Sådelt *linkage disequilibrium mapping* er en fuld genomsøgning, hvor man udnytter,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

at genomet har struktur af *haploblocks* (polymorfier nedarves sammen). Herved kan man »nøjes« med at undersøge en ud af 300-1.000 polymorfier. Men metoden er omkostningsfuld, hvilket er årsagen til, at den endnu er begrænset i anvendelse.

Smertegenetikken er kompliceret, og forskningen er besværlig, tidskrævende og dyr. Øget viden om smertegener giver, i lighed med anden genforskning, anledning til etiske overvejelser. Rådgivningsmæssigt kan arvelige smertesyndromer være problematiske, idet fænotypen afhænger af mange psykosociale faktorer foruden generne. Patienter uden de rigtige smertegener kan få problemer med at overbevise omgivelserne (bl.a. forsikringselskaber og pensionskasser) om rigtigheden af deres smerter. Og modsat kan forsikringselskaber og arbejdsgivere drage fordel af at genteste medlemmer/ansatte.

Fremsigtsperspektiver, hvor det er muligt at screene patienter for eventuelt smerterelvant genstatus, og med mulighed for mere optimal behandling og profylakse, kirurgisk såvel som medicinsk, gør arbejdet værd. Der er store menneskelige og socioøkonomiske gevinster, hvis man kan vurdere risikoen for, at der hos en patient udvikles eksempelvis postoperative, neurogene eller de kvantitativt store muskuloskeletale smerter. Man kan individualisere informationen før lægelige indgreb og optimere smertebehandlingen af patienten. Viden om, at smertefølsomheden delvist ligger i generne, kan medvirke til, at patienter undgår den sociale isolering og stigmatisering, de i øjeblikket er udsat for, når noget gøre mere ondt

på dem end forventet. Forståelsen af genetiske faktoreres betydning for kronisk smerter kan dermed bidrage til en bedre livskvalitet for en stor gruppe patienter.

Korrespondance: Anette Torvin Møller, Tokkerbakken 60, DK-8240 Risskov.
E-mail: anette@torvin.dk

Antaget: 27. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Turk DC. Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain* 2002;18:75-6.
2. Belfer I, Wu T, Kingman A et al. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology* 2004;100:1562-72.
3. Smith SB, Crager SE, Mogil JS. Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice: responses in 10 inbred mouse strains. *Life Sci* 2004;74:2593-604.
4. Cumming P, Brown E, Damsma G et al. Formation and clearance of interstitial metabolites of dopamine and serotonin in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1992;59:1905-14.
5. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al. COMT val¹⁵⁸met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-3.
6. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14:135-43.
7. Fillington RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 2000;4:24-30.
8. Kim H, Neubert JK, San Miguel A et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004;109:488-96.
9. Edwards RR, Sarlani E, Wesselmann U et al. Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domains of clinical relevance. *Pain* 2005;114:315-9.
10. Cardon LR, Bell JI. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001;2:91-9.

Epidemiologiske forhold vedrørende langvarige/kroniske noncancersmertetilstande i Danmark

Overlæge Jørgen Eriksent & overlæge Per Sjøgren

H:S Rigshospitalet, Tværfagligt Smertecenter

Oplevelsen af smerte og især kronisk smerte er ikke en direkte og ligefrem proportional reaktion på et biologisk signal. Smerteoplevelsen påvirkes i betydelig grad af interne, individuelle faktorer af psykologisk og socioøkonomisk karakter og af eksterne faktorer, blandt hvilke reaktioner og adfærd i sundhedssystemet, hos familie, venner og kolleger og i samfundet som helhed er af væsentlig betydning.

Epidemiologi

Ved epidemiologiske undersøgelser i den vestlige verden har man påvist høje og stadigt stigende prævalensrater for kroniske smertetilstande, således i Danmark omkring 19% [1] (Tabel 1). Prævalensraterne angives meget varierende, men Verbaak *et al* [2] fandt ved en minutøs gennemgang af den relevante litteratur, en gennemsnitlig kronisk smerteprevalens på ca. 15% i den industrialiserede del af verden.

I Danmark var tilvæksten af kroniske smerter fra 1994 til 2000 på 10,7%, hvilket svarer til en årlig incidens på 1,8% (Tabel 2) [3]. »Kronisk« smerte er imidlertid ikke altid kronisk, og en betydelig del af dem, der har kroniske smerter,