

GENOMICA E DOLORE: CHE COSA CI PUÒ RIVELARE LO STUDIO DEL DNA?

Sabrina Rita Giglio

SC Genetica Medica, Università di Cagliari

Il dolore è un'esperienza complicata che coinvolge diversi processi all'interno del corpo ed è un meccanismo biologico evoluto, progettato per far sapere al nostro cervello quando una certa parte del nostro corpo è danneggiata.

Si stima che circa **1,5 miliardi di persone** nel mondo soffrano 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% e il 3% del PIL nell'UE (i costi per i sistemi sanitari per l'anno 2018 sono stati di circa 450 miliardi di euro) (EuroStat, Eurostat Newsrelease. [Online] 3 30, 2017). Questi numeri sono **in costante incremento** a causa dell'aumento della popolazione anziana, dei pazienti diabetici e dei tassi di sopravvivenza al cancro, con un costo annuale compreso oggi tra 560-635 miliardi di euro (<https://ec.europa.eu/>). Le persone che lottano con il dolore cronico iniziano a soffrire in altri settori della vita, fra cui il lavoro, la salute mentale e fisica, gli oneri finanziari e le relazioni, vedendo così ancora più complicata la propria qualità di vita. Sebbene gli approcci comuni al trattamento del dolore coinvolgano corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei e oppioidi, le strategie terapeutiche esistenti non riescono ad affrontare adeguatamente le sfide uniche del dolore cronico (Hylands-White et al, 2016). Nonostante l'immenso potenziale analgesico degli oppioidi nel trattamento del dolore, poiché queste molecole attivano i centri di ricompensa nel sistema dopaminergico mesolimbico, le conseguenze saranno **l'aumento significativo del loro potenziale di abuso** (Le Merrer et al, 2009). Inoltre, la somministrazione prolungata di oppioidi può provocare sensibilizzazione e può paradossalmente diminuire la soglia nocicettiva del paziente alla stimolazione successiva (Lee et al, 2011).

Il modello biopsicosociale vede il dolore come un'interazione dinamica all'interno di fattori biologici, sociali e psicologici unici per ogni persona. Recenti lavori della letteratura dimostrano ormai in modo incontrovertibile come il **background genetico** di ciascun soggetto giochi, insieme a fattori ambientali, un ruolo primario nel dolore e negli esiti del recupero.

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 analgesici (Nugroho et al, 2021). 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 funzionale, in cui i nocicettori sono presenti, ma non possono essere attivati o non possono produrre un potenziale d'azione (Nahorski et al, 2015). Tutto questo ha una base genetica.

L'influenza delle tecniche genetiche sulla ricerca sul dolore è stata sempre più

impattante negli ultimi vent'anni, poiché la tecnologia per clonare le molecole di trasduzione nocicettiva è stata seguita dalla capacità di eliminare i geni a livello globale e anche in modo tessuto-specifico (Nassar et al, 2004).

Poiché, inoltre, i costi di sequenziamento del DNA sono diminuiti, la capacità di eseguire analisi genetiche umane sia di sindromi dolorose causate da un unico gene (mendeliane) che di quelle più complesse, è rapidamente accelerata. Molti dei geni coinvolti nel dolore sono oggetto di ricerca per il loro ruolo nella **modulazione delle risposte biologiche e cognitive** a importanti percorsi coinvolti nell'esperienza del dolore e un database aggiornato sui geni del dolore umano è oggi curato dal laboratorio Diatchenko (<http://hpgl.ca/hpgdb>).

I **fattori genetici** possono spiegare sia la soglia che la suscettibilità al dolore, sia acuto che cronico. I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), le variazioni del numero di copie (CNV), così come varianti patogenetiche rare in alcuni geni, sono stati descritti associati alla sensibilità/resistenza al dolore, in particolare al dolore cronico. Le varianti patogenetiche rare in specifici geni causano un fenotipo del dolore indipendentemente da altri fattori genetici più comuni e ambientali concomitanti, cioè sono a penetranza completa, facilitando l'identificazione di sottoinsiemi di geni coinvolti nella fisiologia e patologia del dolore (Wistrom et al, 2022). **Di particolare interesse sono alcuni membri della famiglia dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (NaV)**. Esistono nove sottotipi di NaV nei vertebrati, tra i quali NaV1.7, NaV1.8 e NaV1.9 (*SCN9A*, *SCN10A* e *SCN11A*) che sono implicati nella trasmissione del dolore e in una maggiore ipereccitabilità nei neuroni nocicettivi. La caratterizzazione delle mutazioni in questi canali ha confermato un nesso causale con i disturbi del dolore umano (Bennett et al, 2019). I pazienti con varianti da perdita di funzione di *SCN9A* hanno insensibilità al dolore senza alcun altro effetto. In questi soggetti, le funzioni somatosensoriali sono normali, con il tatto, le temperature calde e fredde, la propriocezione, il solletico e la pressione che sono tutti percepiti correttamente. I pazienti hanno intelligenza e sviluppo motorio normali e non mostrano sintomi di disfunzione del sistema nervoso autonomo. **Questa caratteristica l'abbiamo ereditata dai nostri antenati Neanderthal**: sappiamo infatti che un po' del DNA degli antichi cugini sopravvive anche nei genomi delle attuali popolazioni (Zeberg et al, 2020).

Al contrario, le varianti da guadagno di funzione in *SCN9A* sono state correlate con l'eritromelalgia, una rara malattia genetica caratterizzata da episodi di dolore bruciante (Bennett et al, 2014). Anche le mutazioni in altri membri della famiglia dei canali del sodio, come NaV1.8 e NaV1.9, sono state correlate al dolore. Ricerche recenti su NaV1.8 suggeriscono il suo coinvolgimento con l'allodinia fredda nel dolore neuropatico (Faber et al, 2012). Inoltre, i pazienti con varianti da perdita di funzione in *SCN11A* mostrano insensibilità al dolore (Huang et al, 2017). Un altro lavoro interessante ha correlato una perdita di funzione nel gene *FAAH* (idrolasi ammidica degli acidi grassi) con insensibilità al dolore (Habib et al, 2019). Tuttavia, sono stati segnalati anche alcuni effetti collaterali neurologici.

Allo stesso modo, varianti più frequenti nella popolazione, come per esempio l'allele rs6777055, situato in una specifica regione del gene *CACNA2D3*, è stato descritto associato a dolore termico acuto ridotto e dolore cronico diminuito

dopo discectomia lombare. *CACNA2D3* codifica per la subunità alfa-2/delta 3 di un complesso di canali del calcio voltaggio-dipendente. 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 radiocolopatia o amputazione (Wistrom et al, 2022).

Rispetto agli studi di associazione, i geni correlati al dolore meglio caratterizzati sono la **catecol-O-metiltransferasi** (*COMT*) e la **cicloidrolasi GTP 1** (*GCH1*).

COMT degrada i neurotrasmettitori delle catecolamine, tra cui dopamina, adrenalina e noradrenalina. La ridotta attività enzimatica di *COMT* alla fine si traduce in una maggiore sensibilità al dolore. *COMT* è un gene altamente polimorfico con più SNP funzionali. Numerosi studi hanno dimostrato che questi SNP hanno una forte associazione con fibromialgia, lombalgia, dolore postoperatorio, emicrania, dolore cronico indotto da stress e disturbi temporo-mandibolari.

GCH1, l'enzima limitante la velocità per la sintesi della tetraidrobiopterina (BH4), è un altro gene che regola la sensibilità e la persistenza del dolore. Dopo un'inflammatione o una lesione assonale, si ritiene che l'eccesso di BH4 nei neuroni sensoriali primari aumenti il dolore a causa dell'aumentata attività del *GCH1*, probabilmente attraverso una maggiore produzione di catecolamine. Recenti studi genetici sull'uomo mostrano che gli SNP correlati a *GCH1* hanno una forte associazione con fibromialgia, neuropatia periferica, dolore postoperatorio e dolore da cancro (Wistrom et al, 2022).

Un nuovo studio genetico sull'uomo ha evidenziato, recentemente, che il gene codificante il recettore 1 del neuropeptide S (*NPSR1*) potrebbe essere un **bersaglio per trattare l'endometriosi**, e in particolare le forme più avanzate della malattia infiammatoria cronica, con il risultato, inoltre, di ridurre il dolore a livello pelvico-addominale. Varianti genetiche in *NPSR1* sono state associate a una serie di fenotipi infiammatori e neuropsichiatrici, fra cui asma, allergia, malattia infiammatoria intestinale (IBD), disturbi da panico, stress psicologico, risposte di paura e dolore addominale ricorrente. La variante comune associata all'endometriosi in *NPSR1*, rs142885915, ha una frequenza dell'11,3% nelle popolazioni di discendenza europea ed è indipendente dalle altre varianti comuni precedentemente associate alle altre condizioni causate da varianti in *NPSR1*, ma vicina e simile a quelle associate a dolore addominale ricorrente (Tapmeier et al, 2021). Il gene *NPSR1*, infatti, può sovraregolare la IL-8, la più importante interleukina che attrae monociti e citochine proinfiammatorie, e chiave nella fisiopatologia infiammatoria dell'endometriosi (Zondervan et al, 2020). Ciò solleva la prospettiva di **prendere di mira NPSR1** per interrompere l'inflammatione cronica nell'endometriosi e alleviare il dolore come sintomo principale. Infatti, i sintomi del dolore e l'inflammatione nella regione peritoneale sono stati bloccati riducendo la segnalazione di *NPSR1* con una nuova molecola, **SHA 68R**. Questo approccio potrebbe suggerire un'opzione di trattamento non ormonale per l'endometriosi (Tapmeier et al, 2021).

Conclusioni

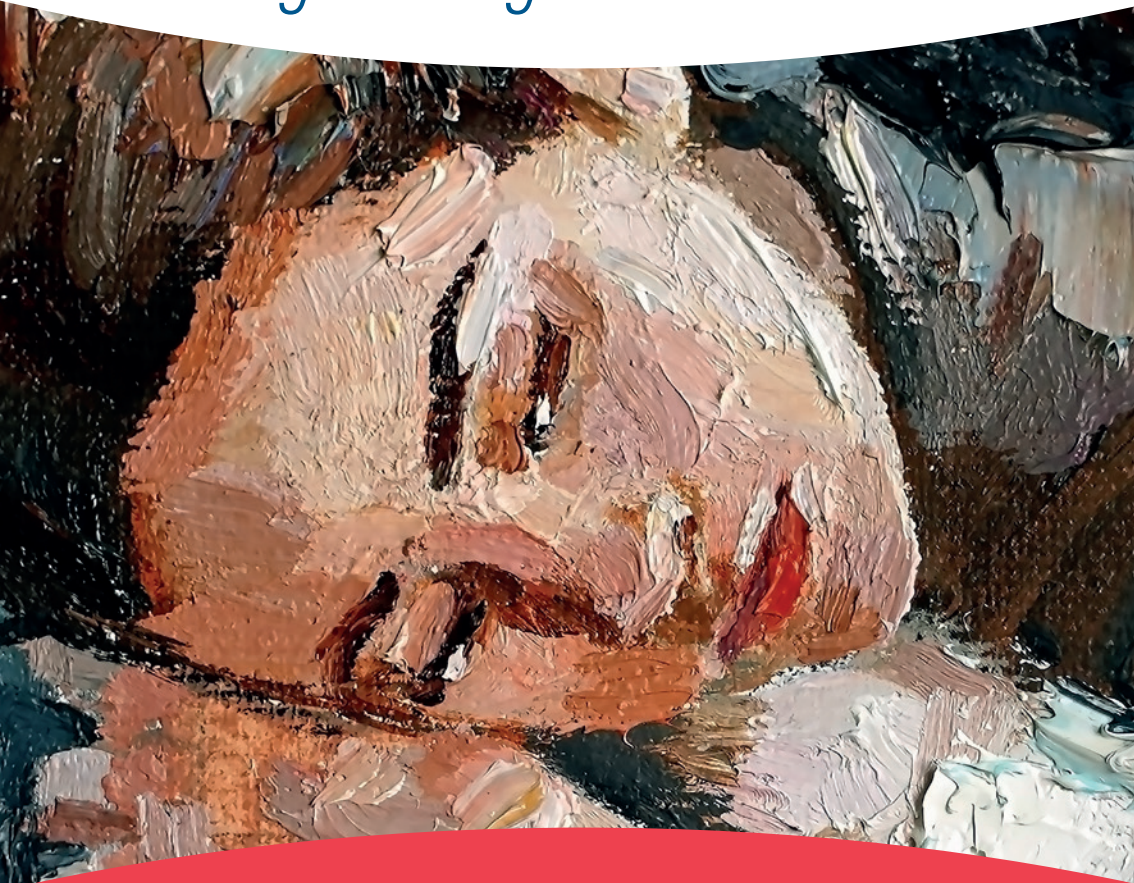
Il rapido sviluppo della mappatura del genoma umano ci ha portato a una migliore comprensione delle malattie, in particolare della loro natura genetica. In

termini di percezione del dolore, studi recenti ci hanno portato a una migliore comprensione della funzione dei geni nella percezione del dolore, inclusa l'espressione o la stessa resistenza, consentendoci di prevedere il rischio di dolore cronico e promettendo una terapia. A causa delle numerose correlazioni tra geni e dolore, **le terapie geniche sono emerse come una valida alternativa alle terapie esistenti e spesso inefficaci**, con i propri vantaggi e svantaggi. Con l'aumento della facilità di modificazione del genoma con strumenti come CRISPR, infatti, è probabile che la nostra comprensione dei mutanti della malattia, delle porzioni funzionali dei geni e degli elementi regolatori continui a crescere. La gestione del dolore con la terapia genica è **una procedura unica** che prevede il decremento di un determinato gene antinocicettivo attivo: di conseguenza, l'espressione del dolore può essere soppressa o prevenuta. Siamo ancora all'inizio dell'era di queste promettenti terapie, ma stiamo andando nella giusta direzione.

Bibliografia

- Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):587-99. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70024-9
- Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev.* 2019 Apr 1;99(2):1079-1151. doi: 10.1152/physrev.00052.2017
- Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Cheng X, Han C, Ahn HS, Persson AK, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, Pierro T, Lombardi R, Kapetis D, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Nov 20;109(47):19444-9. doi: 10.1073/pnas.1216080109
- Habib AM, Okorokov AL, Hill MN, Bras JT, Lee MC, Li S, Gossage SJ, van Drimmelen M, Morena M, Houlden H, Ramirez JD, Bennett DLH, Srivastava D, Cox JJ. Microdeletion in a FAAH pseudogene identified in a patient with high anandamide concentrations and pain insensitivity. *Br J Anaesth.* 2019 Aug;123(2):e249-e253. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.019
- Huang J, Vanoye CG, Cutts A, Goldberg YP, Dib-Hajj SD, Cohen CJ, Waxman SG, George AL Jr. Sodium channel NaV1.9 mutations associated with insensitivity to pain dampen neuronal excitability. *J Clin Invest.* 2017 Jun 30;127(7):2805-2814. doi: 10.1172/JCI92373
- Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* 2017 Jan;37(1):29-42. doi: 10.1007/s00296-016-3481-8
- Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev.* 2009 Oct;89(4):1379-412. doi: 10.1152/physrev.00005.2009
- Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011 Mar-Apr;14(2):145-61
- Nahorski MS, Chen YC, Woods CG. New Mendelian disorders of painlessness. *Trends Neurosci.* 2015 Nov;38(11):712-724. doi: 10.1016/j.tins.2015.08.010
- Nassar MA, Stirling LC, Forlani G, Baker MD, Matthews EA, Dickenson AH, Wood JN. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Aug 24;101(34):12706-11. doi: 10.1073/pnas.0404915101
- Nugroho MS, Kamilla DN, Auerkari EI. Genetic and epigenetic of pain perception. *J. Phys.: Conf. Ser.* 1943 012088
- Tapmeier TT, Rahmioglu N, Lin J, De Leo B, Obendorf M, Raveendran M, Fischer OM, Bafilgil C, Guo M, Harris RA, Hess-Stumpp H, Laux-Biehlmann A, Lowy E, Lunter G et al. Neuropeptide S receptor 1 is a nonhormonal treatment target in endometriosis. *Sci Transl Med.* 2021 Aug 25;13(608):eabd6469. doi: 10.1126/scitranslmed.abd6469
- Wistrom E, Chase R, Smith PR, Campbell ZT. A compendium of validated pain genes. *WIREs Mech Dis.* 2022 Jun 27:e1570. doi: 10.1002/wsbm.1570
- Zeberg H, Dannemann M, Sahlholm K, Tsuo K, Maricic T, Wiebe V, Hevers W, Robinson HPC, Kelso J, Pääbo S. A Neanderthal sodium channel increases pain sensitivity in present-day humans. *Curr Biol.* 2020 Sep 7;30(17):3465-3469.e4. doi: 10.1016/j.cub.2020.06.045
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764

**DOLORE, INFIAMMAZIONE
E COMORBILITÀ**
in ginecologia e ostetricia



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

PROGRAMMA

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)

09:00-11:00	Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break

11:15-13:40	Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura - PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbilità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022 Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)
11:15-11:30	Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona)
	- SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbidità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Letture - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Letture - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

Prefazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	<i>Pag. 10</i>
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	<i>Pag. 14</i>
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	<i>Pag. 18</i>
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	<i>Pag. 23</i>
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	<i>Pag. 28</i>
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	<i>Pag. 38</i>
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	<i>Pag. 49</i>
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	<i>Pag. 57</i>
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	<i>Pag. 68</i>
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	<i>Pag. 69</i>
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	<i>Pag. 75</i>
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	<i>Pag. 80</i>
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	<i>Pag. 85</i>
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	<i>Pag. 89</i>
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	<i>Pag. 95</i>

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>