

# Genética da Dor

Anatomia e Fisiopatologia da Dor - 2014

Especialização em Dor e Cuidados Paliativos – H.I.A.E.

Pedro Ming Azevedo

Reumatologista (USP)

Doutor em Reumatologia (USP)

Pós-Doutorado em Reumatologia (U. Auckland)

[WWW.REUMATOLOGIAAVANCADA.COM.BR](http://WWW.REUMATOLOGIAAVANCADA.COM.BR)

# Objetivos da aula

- Heritabilidade da susceptibilidade à dor
- Transmissão genética vs. epigenética de fenótipos
- Influência genética vs ambiental
- Identificação dos genes envolvidos
  - Estudos de genes candidatos
  - Estudos de genoma inteiro
- Modelo de interação ambiente & gene

# Family Study of Fibromyalgia

Lesley M. Arnold,<sup>1</sup> James I. Hudson,<sup>2</sup> Evelyn V. Hess,<sup>1</sup> Avis E. Ware,<sup>1</sup> Deborah A. Fritz,<sup>1</sup>  
Megan B. Auchenbach,<sup>1</sup> Linsey O. Starck,<sup>1</sup> and Paul E. Keck, Jr.<sup>1</sup>

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 50, No. 3, March 2004, pp 944–952  
DOI 10.1002/art.20042  
© 2004, American College of Rheumatology

- N=533 Parentes 1º grau de fibromiálgicos
- Controles= 242 parentes 1º grau de outras doenças reumatológicas
- Entrevista, EF, e dolorímetro
- Forte agregação familiar
- RR=8,5X;
- Parentes de fibromiálgicos:
  - Sensibilidade significativamente > à dor
  - 2 X + depressão

# Objetivos da aula



- Heritabilidade da susceptibilidade à dor ✓
  - Estudos de agregação familiar ✓
- Transmissão genética vs. epigenética de fenótipos
- Influência genética vs ambiental
- Identificação dos genes envolvidos
  - Estudos de genes candidatos
  - Estudos de genoma inteiro
- Modelo de interação ambiente & gene

# Relação Gene - Fenótipo

DNA



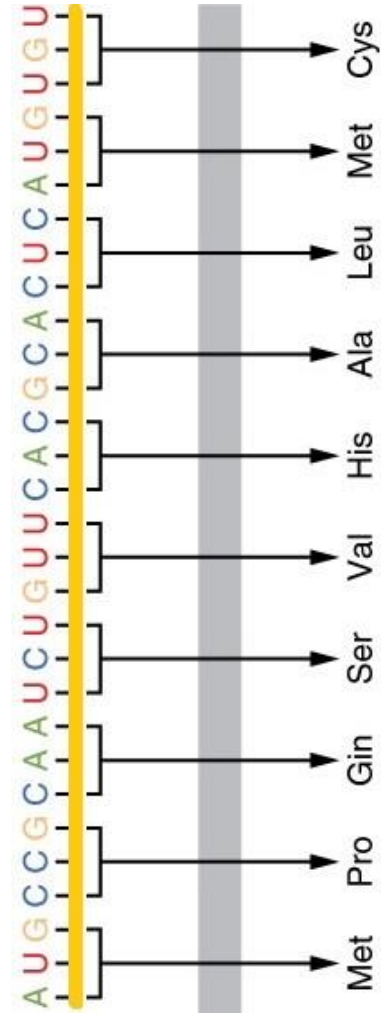
Tradução



RNAm



Translação



Proteína



Fenótipo

# Interações genética

- Gene → Fenótipo (indireta e variável)
- Gene → Gene (contexto genético)
- Gene → Ambiente (ambiente se apresenta de forma diferente para indivíduos diferentes)
- Ambiente → Gene
  - Seleção natural (ao longo de gerações)
  - Epigenética

# Acetilação/Deacetilação de Histonas

Estímulos específicos

- Fatores diferenciação cl.
- Citoquinas
- Hormônios
- Interação cl-cl
- Etc.

- Padrão de acetilação mantida através de mitoses e meioses
- Processos semelhantes para **metilação** e fosforilação (DNA)

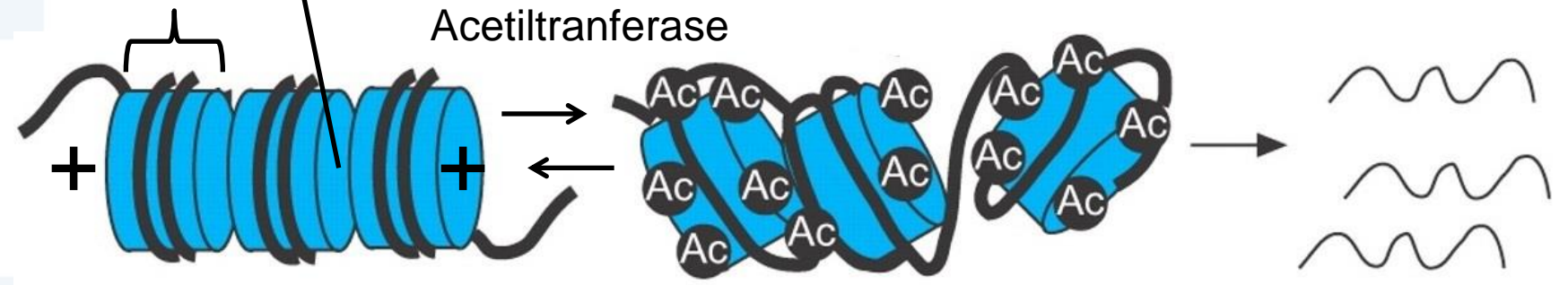
Cascatas intracelulares



Cor de Histonas

Nucleossomo

Histona Acetiltransferase



Cromatina reprimida (Heterocromatina)

Histona Deacetilase

Cromatina ativa (Euromatina)

# Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins

Mario F. Fraga\*, Esteban Ballestar\*, Maria F. Paz\*, Santiago Ropero\*, and Manel Esteller\*<sup>§§</sup>

10604–10609 PNAS July 26, 2005 vol. 102 no. 30 [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0500398102](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0500398102)

- N= 80 gêmeos homozigotos
  - DNA de leucócitos periféricos (músculo, subcutâneo, mucosa oral)
- ~ 30%: padrões de metilação/acetilação significante diferente
  - Alterações por todo genoma e nos 4 tecidos
    - Concentradas nos telômeros e em regiões ricas em genes
  - Grande impacto sobre a expressão genética
  - 3 anos: sem diferenças sigificantes
  - Diferenças proporcionais à: idade; tempo separados, diferenças na história médica





## Camundongos

- Variações naturais de comportamento maternal (lamber / higiene/ aconchegar) -> Variações resposta comportamental e de eixo HPA ao estres & comportamento maternal dos filhotes
- Filhotes de mães pouco “cuidadasas” criadas por mães cuidadosas são iguais aos “irmãos adotivos”, e vice-versa
- Manipular filhotes induz cuidados maternos, revertendo os efeitos de uma mãe “pouco cuidadosa” (sem efeito nos filhotes da cuidadosa)
- Filhos de mães cuidadosas apresentam > expressão de mRNA de corticóides-R no hipocampo, > mRNA p/ Benzodiazepinos-R na amígdala, > CRF mRNA no N. paraventricular (hipotálamo)
- Ratos manipulados = filhos de mães cuidadosas (mRNAs)
- **Padrão de expressão de genes no cérebro é transmitido por comportamento**

# Objetivos da aula



- Heritabilidade da susceptibilidade à dor ✓
  - Estudos de agregação familiar ✓
- Transmissão genética vs. epigenética de fenótipos ✓
- Influência genética vs ambiental
- Identificação dos genes envolvidos
  - Estudos de genes candidatos
  - Estudos de genoma inteiro
- Modelo de interação ambiente & gene

# Importance of Genetic Influences on Chronic Widespread Pain

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 54, No. 5, May 2006, pp 1682–1686  
DOI 10.1002/art.21798  
© 2006, American College of Rheumatology



- Gêmeos idênticos (4.170) vs Dizigóticos (5.881)
  - Entrevista por telefone
  - Heritabilidade fibromiálgica em de 48 a 54%

[Eur J Pain. 2009 Aug;13\(7\):744-50. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.09.007. Epub 2008 Oct 19.](#)

## **Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort.**

[Markkula R<sup>1</sup>, Järvinen P, Leino-Arijas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J.](#)

- Gêmeos idênticos vs Dizigóticos (N=10.608)
  - Questionário
  - Heritabilidade fibromiálgica em de 45a 56%

# Large Candidate Gene Association Study Reveals Genetic Risk Factors and Therapeutic Targets for Fibromyalgia

Shad B. Smith,<sup>1</sup> Dylan W. Maixner,<sup>2</sup> Roger B. Fillingim,<sup>3</sup> Gary Slade,<sup>1</sup> and Luda Diatchenko<sup>1</sup>

- N=496 fibromiálgicos e 348 controles
- 350 genes envolvidos na regulação do humor, inflamação e processos neurais relativos à dor
- Replicado (independente) em N=508 fibro e 3377 controles
- TAAR1, RGS4, CNR1, e GRIA4

# Large Candidate Gene Association Study Reveals Genetic Risk Factors and Therapeutic Targets for Fibromyalgia

Shad B. Smith,<sup>1</sup> Dylan W. Maixner,<sup>2</sup> Roger B. Fillingim,<sup>3</sup> Gary Slade,<sup>1</sup> and Luda Diatchenko<sup>1</sup>

## TAAR1 (Trace amine-associated receptor 1)

- Liga-se a mono-aminas presentes em pequenas quantidades (traços)
  - Para/meta-tiramina, triptamina, feniletilamina e para/meta-octopamina (e menor afinidade com histamina, serotonina e norepinefrina);  
**anfetamina** (agonista sintético)
- Membrana pré-sináptica de linfócitos e em ns:
  - Nucleos caudados, putamen, subst. Nigra, acumbens, tegumento, locus coeruleus, amígdala, and ns. da rafe
- Efluxo e inibição de recaptação de monoaminas
  - Aumenta disponibilidade de DA (possivelmente NA e 5-Ht)
- Inibidores da MAO: > concentração de aminas “traço”

# Large Candidate Gene Association Study Reveals Genetic Risk Factors and Therapeutic Targets for Fibromyalgia

Shad B. Smith,<sup>1</sup> Dylan W. Maixner,<sup>2</sup> Roger B. Fillingim,<sup>3</sup> Gary Slade,<sup>1</sup> and Luda Diatchenko<sup>1</sup>

## RGS4 (Regulador da proteína G sinalizadora-4)

- “Desarma” cascatas de sinalização intracelular
- Expresso em neurônios envolvidos no processamento da dor
  - locus cerúleus, glânglio estriado terminal, corno dorsal da coluna vertebral
- Envolvido no término da sinalização intracelular iniciada por receptores opióides do tipo  $\mu$ .

# Large Candidate Gene Association Study Reveals Genetic Risk Factors and Therapeutic Targets for Fibromyalgia

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 64, No. 2, February 2012, pp 584–593  
DOI 10.1002/art.33338  
© 2012, American College of Rheumatology

Shad B. Smith,<sup>1</sup> Dylan W. Maixner,<sup>2</sup> Roger B. Fillingim,<sup>3</sup> Gary Slade,<sup>1</sup> and Luda Diatchenko<sup>1</sup>

## CNR1 (Receptor de canabinóides associado à proteína G)

- Expressos na pré-sinapse de interneurônios glutaminérgicos e GABAérgicos (SNC, medula)
- Diminui a liberação dos neuromediadores
  - < Glutamato: < excitação; < GABA: < inibição
- Tbm associado à síndrome do cólon irritável, enxaqueca e distúrbio pós-traumático
- Nabilone usado no tratamento da Fibro <sup>1</sup>

1-., *Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia*. J Pain, 2008. **9**(2): p. 164-73.

Shad B. Smith,<sup>1</sup> Dylan W. Maixner,<sup>2</sup> Roger B. Fillingim,<sup>3</sup> Gary Slade,<sup>1</sup> and Luda Diatchenko<sup>1</sup>

## GRIA4 (Receptor de Glutamato-4)

- O + abundante neurotransmissor excitatório do SNC & SNP.
- Vias ascendentes da dor
- Vias descendentes inibitórias da dor
- Hipersensibilidade visceral



## Agregação Familiar + “Genome Association Wide Scan”

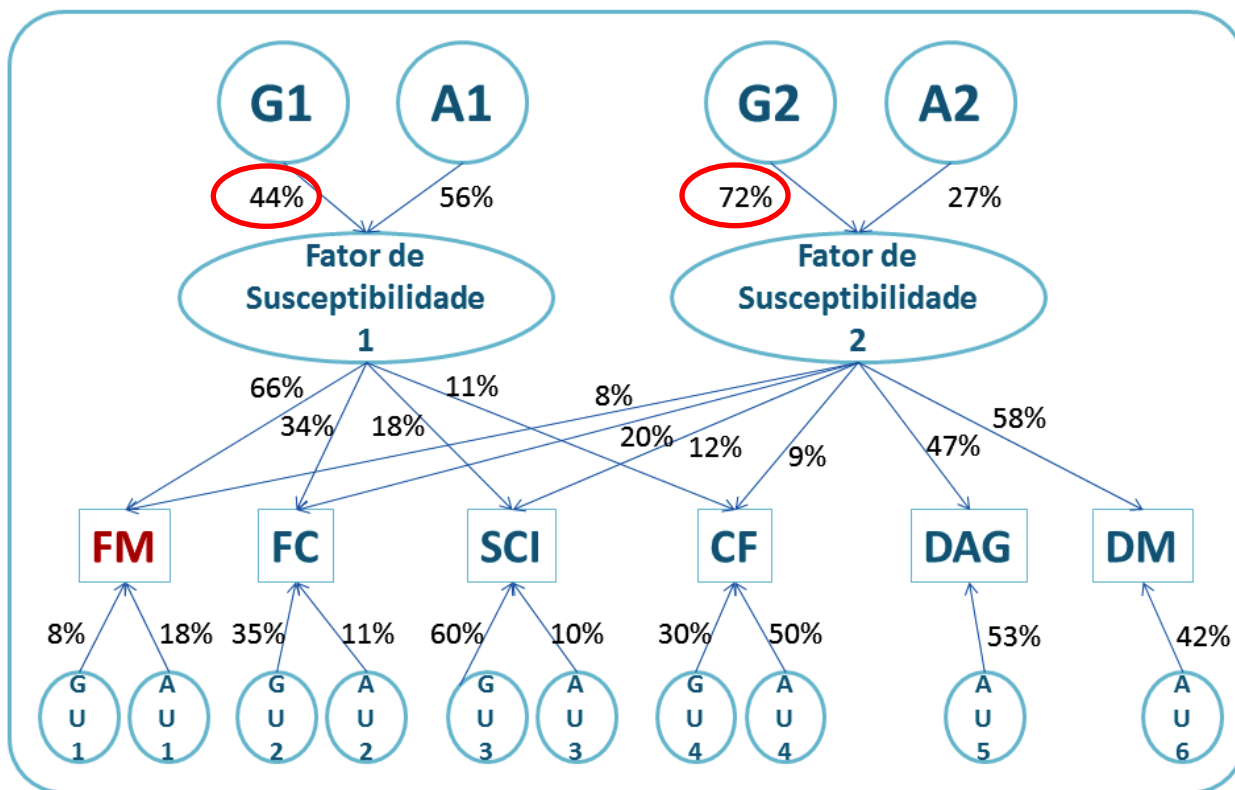
- N=116 famílias e 342 irmãos
- RR irmãos ~13,6X (ausência de controles)
- SLC6A4 (transportador da serotonina)
  - Alvo dos IRS
  - Via serotoninérgica inibitória descendente da dor
  - Fisiopatologia do sono
- TRPV2 (Potencial transiente de receptor vaniloide-2)
  - Proteína de membrana dos terminais nervosos
  - Dispara em extremos de temperatura sinalizando lesão

# Objetivos da aula



- Heritabilidade da susceptibilidade à dor ✓
  - Estudos de agregação familiar ✓
- Transmissão genética vs. epigenética de fenótipos ✓
- Influência genética vs ambiental ✓
- Identificação dos genes envolvidos ✓
  - Estudos de genes candidatos ✓
  - Estudos de genoma inteiro ✓
- Modelo de interação ambiente & gene

- N=31.318 Gêmeos; Entrevista por telefone



- FM= Fibromialgia
- FC= Fadiga crônica
- SCI= S. cólon irritável
- CF= Cefaléia recorrente
- DAG= D. Ansiedade Generalizada
- DM= Depressão Maior
- GU= Fator genético único
- AU= Fator ambiental único

# Objetivos da aula



- Heritabilidade da susceptibilidade à dor ✓
  - Estudos de agregação familiar ✓
- Transmissão genética vs. epigenética de fenótipos ✓
- Influência genética vs ambiental ✓
- Identificação dos genes envolvidos ✓
  - Estudos de genes candidatos ✓
  - Estudos de genoma inteiro ✓
- Modelo de interação ambiente & gene ✓

[WWW.REUMATOLOGIAAVANCADA.COM.BR](http://WWW.REUMATOLOGIAAVANCADA.COM.BR)