

## Riassunto

La farmacogenetica del dolore si occupa dello studio dei geni coinvolti nella modulazione dello stimolo nocicettivo, nella suscettibilità allo stimolo doloroso, e soprattutto, nella variabilità inter-individuale alla risposta ai farmaci analgesici, tra i quali gli oppioidi. I polimorfismi genetici possono spiegare sia la variabilità che esiste nelle risposte “normali” a stimoli nocicettivi, sia la predisposizione ad una sensibilità “esagerata” al dolore di alcuni individui. In particolare modo questo studio di farmacogenetica si è focalizzato sui polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci oppioidi e nei loro recettori, per identificarne l'efficacia e la tossicità e quindi per poter identificare una terapia adeguata per ogni paziente affetto da patologie dolorose.

In questo lavoro di tesi sono stati analizzati 62 individui con diagnosi di dolore nocicettivo cronico, causato da patologie tumorali ed artrosiche per valutare la suscettibilità genetica al dolore e la farmacogenetica degli oppioidi attraverso l'analisi dei polimorfismi in alcuni geni chiave del metabolismo degli xenobiotici, nel principale recettore degli oppioidi, nei modulatori e trasportatori dei farmaci stessi. *OPRM1* (mu-opioid receptor) appartiene ad una famiglia di recettori che mediano la risposta fisiologica all'azione degli oppioidi endogeni, quali le endorfine, le encefaline e le dinorfine e degli oppiacei esogeni, quali la morfina. Lo SNP che è stato esaminato, per quanto riguarda questo gene, è un polimorfismo della regione codificante: A118G, che scambiando in posizione 118 un'adenina con una guanina, porta alla sostituzione un'asparagina in posizione 40 con un aspartato (N40D). il genotipo wild type di questo polimorfismo è associato ad una maggiore diminuzione del dolore, rispetto al genotipo mutato.

Il gene *COMT* (Catecolo-O-metiltransferasi) invece ha una duplice funzione, poiché è sia coinvolto nel metabolismo di fase II, ma è anche un modulatore delle epinefrine, norepinefrine e delle dopamine. Un frequente polimorfismo di questo gene è, V158M, che contribuisce alla regolazione della funzionalità del recettore degli oppioidi. È stato, inoltre, analizzato il gene *ABCB1/MDR1* (multiple drug resistance 1) che ha la funzione di espellere le sostanze esogene all'esterno delle cellule. Un polimorfismo di questo gene è C3435T, che nonostante sia un polimorfismo sinonimo ha la capacità di influenzare l'emivita di molti farmaci. In questo studio di tesi è stato osservato che questo polimorfismo non ha nessun effetto sulla riduzione del dolore. Sono stati poi analizzati i geni *GSTM1* e *GSTT1*, che appartengono ad una famiglia di enzimi che catalizzano le reazioni di fase II. Di questi due geni solo *GSTT1* ha un ruolo nella diminuzione del dolore.

Per effettuare la genotipizzazione sono state utilizzate le tecniche di PCR *multiplex*, per analizzare il

genotipo positivo e nullo dei geni *GSTs* e la tecnica *TaqMan Real-Time* PCR per analizzare i polimorfismi dei geni *OPRM1*, *MDR1* e *COMT*.

I risultati mostrano che la presenza dell'allele non mutato di *ABCB1/MDR1* determina una ridotta sensibilità agli oppiacei, così come la presenza dell'allele mutato di *OPRM1*. La miglior risposta analgesica si verifica nei soggetti che sono contemporaneamente *OPRM1* + e *ABCB1/MDR1* -.