



Genetik kan forudsige følsomhed for smerte

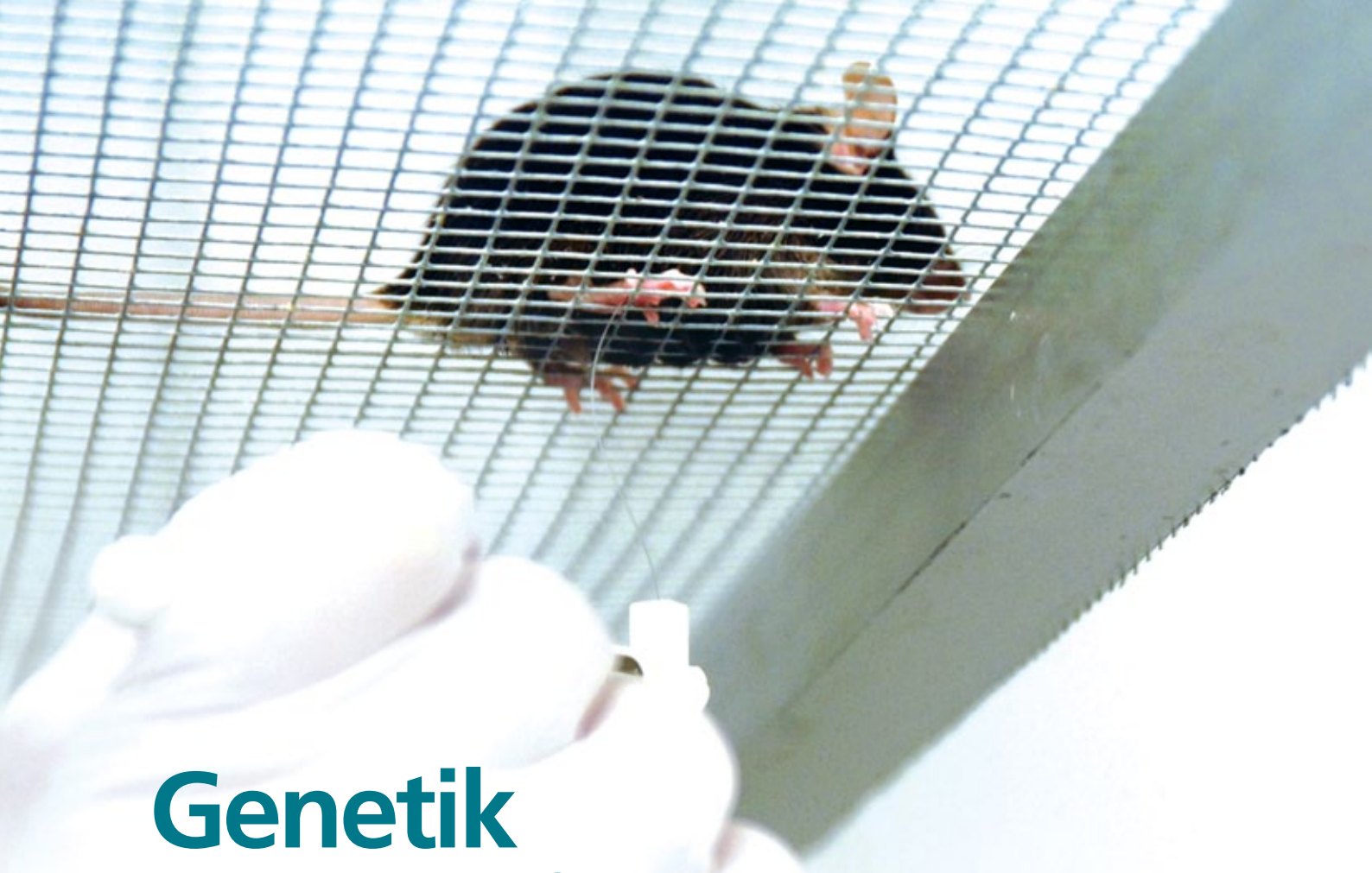
Nasser, Arafat; Bjerrum, Ole Jannik; Heegaard, Anne-Marie; Møller, Lisbeth Birk

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2010

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Nasser, A., Bjerrum, O. J., Heegaard, A-M., & Møller, L. B. (2010). Genetik kan forudsige følsomhed for smerte. *Lægemiddelforskning*, 2010, 34-36.



Genetik kan forudsige følsomhed for smerte



Følsomheden over for smerte undersøges i en musemodel. Her prikkes musene under poterne med plastikhår med forskellige diametre og dermed forskellig kraft, når de bøjes mod poten. Dyrrets tilbagetrækning af poten bruges som indikation på tærsklen for, hvornår det begynder at gøre ondt. Testen anvendes til at bestemme mekanisk allodyni, hvilket vil sige smerte forårsaget af stimulus, der normalt ikke er smertefremkaldende.

Genetiske variationer i befolkningen er en vigtig årsag til, at mennesker oplever smerte meget forskelligt. Identifikation af gener, som er involveret i smerte, og opklaring af deres biokemiske betydning kan gøre det muligt at skræddersy personlige smertebehandlinger og opdage nye molekulære mål for smertestillende medicin.

Af Arafat Nasser, Ole J. Bjerrum, Anne Marie Heegaard og Lisbeth Birk Møller

Alle mennesker har oplevet smerte, og evnen til at føle smerte er en alarmklokke, som beskytter os mod farer i vore omgivelser. Smerten sikrer nemlig, at vi straks opdager risikoen for forbrændinger, forfrysninger, ætsninger, knoglebrud eller afskæring af lemmer, og derfor når vi som regel at reagere, inden det er for sent. På den anden side er vedvarende smerte ekstremt ubehagelig og nedsætter livskvaliteten, og kroniske smerter medfører store behandlingsmæssige problemer verden over.



Den individuelle opfattelse af smerte varierer fra menneske til menneske, og risikoen for at udvikle smertefulde tilstande er ligeledes vidt forskellig. Derfor kan den samme skade, fx som følge af en operation, udvikle sig til permanente nervesmerter hos et mindretal af de opererede, mens flertallet slipper med forbigående smerter. Forskere verden over er enige om, at disse individuelle forskelle i smertefølsomhed blandt andet kan forklares ud fra genetiske variationer i befolkningen.

Regulering af smertetærsklen

For ikke at føle unødigt smerte ved små stød eller ubetydelige temperaturforandringer, som vi hele tiden udsættes for, eksisterer der en tærskel for, hvornår vi opfatter et nervesignal som smerte. Smertetærsklen er underlagt en regulering, som afpasser følsomheden efter forholdene. Hvis man får en lille splint i huden, ænser man det knapt nok. Men hvis splinten er forurenset med sygdomsfremkaldende bakterier, og der opstår en infektion, gør det straks meget mere ondt. Smerten medfører, at vi bliver opmærksomme på splinten, så vi kan fjerne den. Under infektionen sænkes smertetærsklen midlertidigt, hvorpå den normaliseres, når splinten er væk. Mekanismen er baseret på kontrol af de nerveimpulser, der sendes fra kroppen til hjernebarken, så vi kan opfatte smerte. Impulserne skabes ved frigivelse af signalstoffer i synapsespalten mellem de nerveceller, som indgår i nervebanerne – synapsespalten er mellemrummet mellem to nabonerveceller, og her foregår den indbyrdes kommunikation. Signalstofferne kan enten aktivere de involverede nerveceller direkte eller øge deres følsomhed over for andre former for stimuli. Mængden af tilgængelige signalstoffer i nervebanerne – og dermed smerteoplevelsen – er afhængig af aktiviteten af enzymer og deres cofaktorer, som så igen er afhængige af genernes funktion. En cofaktor er et stof, som er med til at aktivere et enzym.

Gener for smerte

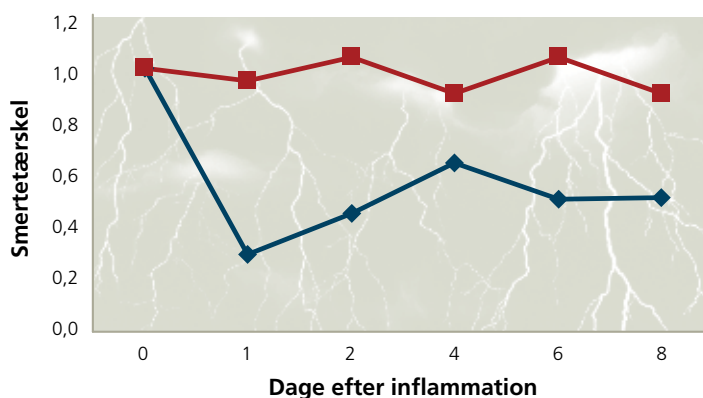
Mange forskningsgrupper arbejder ihærdigt på at afklare genernes betydning for udvikling og vedligeholdelse af smerte, og i dag kendes flere humane gener, der kan nedsætte eller helt forhindre udvikling af smerte. Et eksempel er sygdommen congenital analgesi, som fremkaldes af en mutation i et gen, der koder for en ionkanal, som fortrinsvis findes i cellemembranerne på smertenerverne. Patienterne føler slet ikke smerte, og ofte dør de tidligt i livet af skader, de aldrig mærkede. En sådan person er beskrevet i den svenske forfatter Stig Larssons kriminalroman "Pigen, der legede med ilden".

I samarbejde med Kennedy Centret i Glostrup arbejder vi på at karakterisere et andet gen, som er involveret i både akutte og kroniske smerter. Genet, som kaldes GCH1, kædes sammen med nedsat smertefølsomhed i både mennesker og dyr.

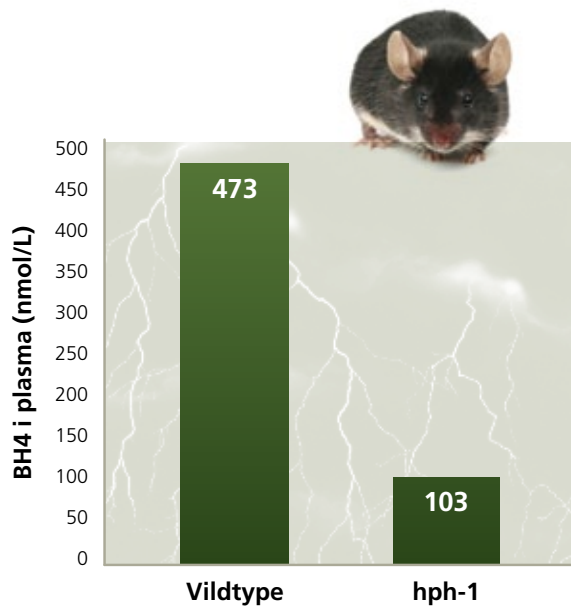
Det koder for enzymet GTP-cyclohydrolase, som regulerer dannelsen af tetrahydrobiopterin; en naturlig cofaktor, der spiller en afgørende rolle for syntesen af signalstofferne noradrenalin, dopamin, serotonin og nitrogenoxid, som alle er involveret i smertetransmissionen. Fra forsøg med rotter ved vi, at syntesen af cofaktoren øges i sensoriske nerveceller efter nerveskader og inflammation. Herudover er det påvist, at når produktionen af stoffet blokeres, reduceres smertefølsomheden i rotter med kroniske smertesymptomer på grund af nerveskader og inflammation, mens injektion af stoffet fremkalder smerter. Dette førte til opdagelsen af en genetisk variation af GCH1-genet i mennesker, som formindsker smerten hos patienter, som er blevet opereret for diskusprolaps. Begge dele viser, at aktiviteten af GCH1-genet og dermed koncentrationen af cofaktoren har central betydning for reguleringen af smertetærsklen gennem regulering af de signalstoffer, som er involveret i smerte.

Smertemodell i mus

Vi har erhvervet en musemodel kaldet hph-1 fra en forskergruppe i Oxford. Musene er karakteriseret ved formindsket aktivitet af enzymet GTP-cyclohydrolase og dermed nedsat dannelse af den vigtige cofaktor. Vi har for første gang undersøgt disse mus i eksperimentelle smertemodeller. Vor hypotese er, at musene som følge af en mutation i GCH1-



Kurverne viser smertetærsklen målt i vildtypemus (blå) samt i hph-1-mus (rød). Disse hph-1-mus har en mutation i GCH1-genet, som kædes sammen med nedsat smertefølsomhed. Smertetærsklen er ens hos de to typer mus, før der fremkaldes inflammation i en af deres poter. Efter inflammation falder smertetærsklen i de almindelige mus sammenlignet med hph-1-musene. Forsøgene viser, at de muterede mus er mindre følsomme over for inflammatorisk smerte end almindelige mus.



Genet *GCH1* koder for enzymet GTP-cyclohydrolase, som regulerer dannelsen af tetrahydrobiopterin (BH4). Dette stof spiller en afgørende rolle for syntesen af signalstofferne noradrenalin, dopamin, serotonin og nitrogenoxid, som alle er involveret i smertetransmission. Søjlediagrammet viser koncentrationen af tetrahydrobiopterin i plasma fra vildtypemus og *hph-1*-mus. Det ses, at mængden er stærkt nedsat i de muterede mus sammenlignet med de almindelige mus. Da tetrahydrobiopterin regulerer smertetærsklen, kan dette forklare, hvorfor *hph-1*-mus har en reduceret smertefølsomhed efter inflammation i poten.

genet vil have en hævet smertetærskel og derfor ikke så let udvikler kroniske smertetilstande.

Smertetærsklen hos mus kan bestemmes ved at teste deres reaktion på en svag stimulus som fx tryk eller varme. Dette kan undersøges på trædepuden på en musepote ved at anvende plastikhår med forskellige diametre og dermed forskellig kraft, når de bøjes mod poten. Dyrrets tilbagetrækning af poten bruges som indikation på tærsklen for, hvornår det begynder at gøre ondt. Testen anvendes til at bestemme mekanisk allodyni, hvilket vil sige smerte forårsaget af stimulus, der normalt ikke er smertefremkaldende.

Vi undersøgte musenes smertetærskel i en betændelsesbettinget smertemodel. Her blev lokal inflammation i poten fremkaldt ved injektion af en suspension med inaktiverede bakterier, hvis toksiner fremkalder betændelse. På udvalgte dage efter inflammationen blev musenes følsomhed over for mekanisk påvirkning undersøgt ved hjælp af de forskellige plastikhår. Vi påviste på den måde, at mus med mutation i *GCH1*-genet har en højere smertetærskel og derfor ikke udvikler mekanisk allodyni i modsætning til vildtype mus uden mutationen.

Når man sammenligner smertetærsklen hos de to typer mus før inflammation, er der ingen forskel mellem *hph-1*-musene og de almindelige mus. Forskellen i smertetærskel kan altså først observeres efter inflammation, hvor mængden af cofaktoren er opreguleret i sansenerverne. Ved hjælp af ana-

lytiske metoder, som er tilgængelige på Kennedy Centret, kunne vi derpå bekræfte, at *hph-1*-musene havde underskud af cofaktoren sammenlignet med de almindelige mus. Da cofaktoren regulerer smertetærsklen, kan den formindskede smertefølsomhed i *hph-1*-mus tilskrives nedsat dannelse af dette stof.

Nye mål for lægemidler

Identifikation af smerterelaterede gener samt kendskab til mekanismerne for, hvordan de regulerer smerte, kan bruges til at individualisere eksisterende smertebehandlinger samt til at identificere nye mål molekyler for smertestillende lægemidler.

Vores studier viser, at variationer i *GCH1*-genet er forbundet med reduceret smertefølsomhed, hvorfor både genet og dets enzym kan tjene som nye potentielle mål til effektivt at bekæmpe smerte. Således vil en medicinsk behandling, der via påvirkning af enzymet reducerer syntesen af cofaktoren – uden at påvirke stoffets normale funktion – kunne føre til formindsket smertefølelse efter en inflammation.

Den endelige mekanisme, hvorved cofaktoren påvirker smertesystemet er endnu ikke klarlagt, men forskning indikerer, at opregulering af stoffet ved vævsskader øger dannelsen af nitrogenoxid i de sensoriske neuroner. Om dette er den egentlige mekanisme, vil vi i vores videre arbejde forsøge at undersøge ved hjælp af musemodellen.

Cand.pharm. Arafat Nasser er ph.d.-studerende på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi samt på Medicinsk Genetisk Laboratorium på Kennedy Centret

Dr.med. Ole J. Bjerrum er professor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi

Ph.d. Anne Marie Heegaard er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi

Ph.d. Lisbeth Birk Møller er seniorforsker på Medicinsk Genetisk Laboratorium på Kennedy Centret