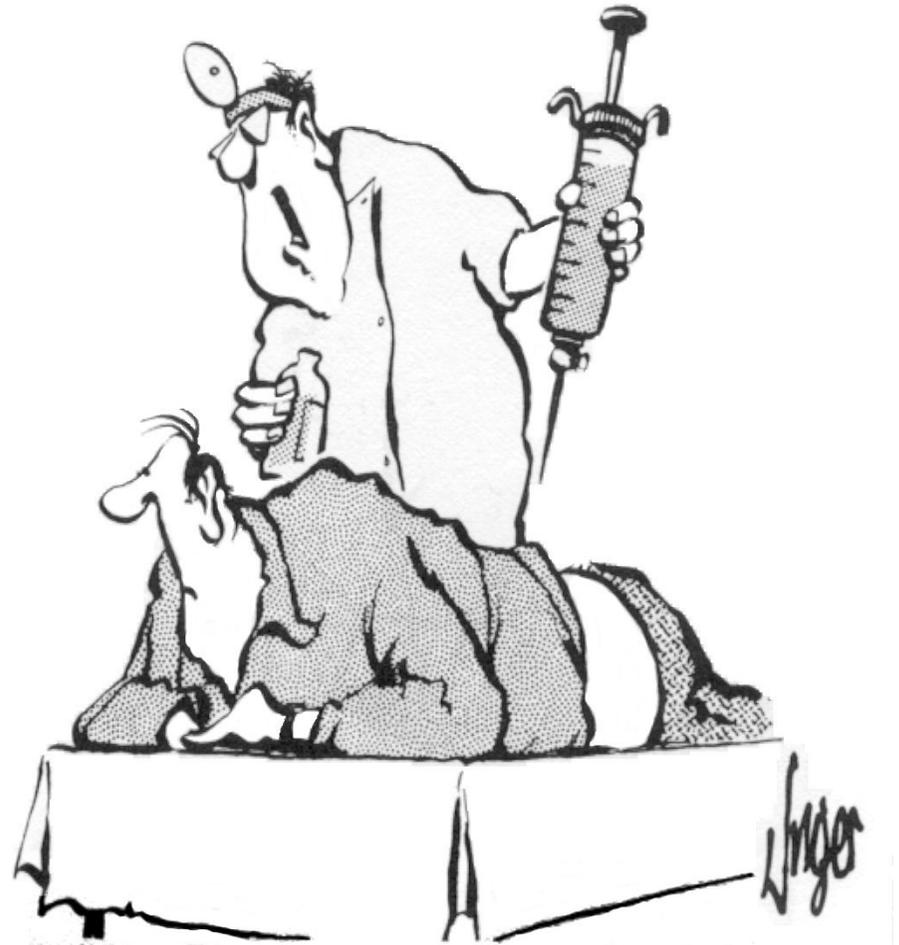


Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Fisiopatologia del dolore



“I’ll give you something to ease the pain.”

Dolore: cos'e'?

Mezzo per segnalare un danno

- ❖ Percezione sensoriale complessa
- ❖ Sintomo vitale / esistenziale, un sistema di difesa nelle forme acute che può diventare malattia in dolori cronici (sindrome dolorosa)
- ❖ Crea disagio fisico e psichico

OMS:

“esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno”

OMS:

“Il dolore è ciò che ciascuno di noi dice essere che sia”

Legge 38 del 15 marzo 2010

L'articolo 1 della Legge 382 dichiara che la presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.

Principali parametri vitali :

1. Respiro
2. Polso
3. Pressione arteriosa
4. Temperatura corporea
5. **DOLORE**

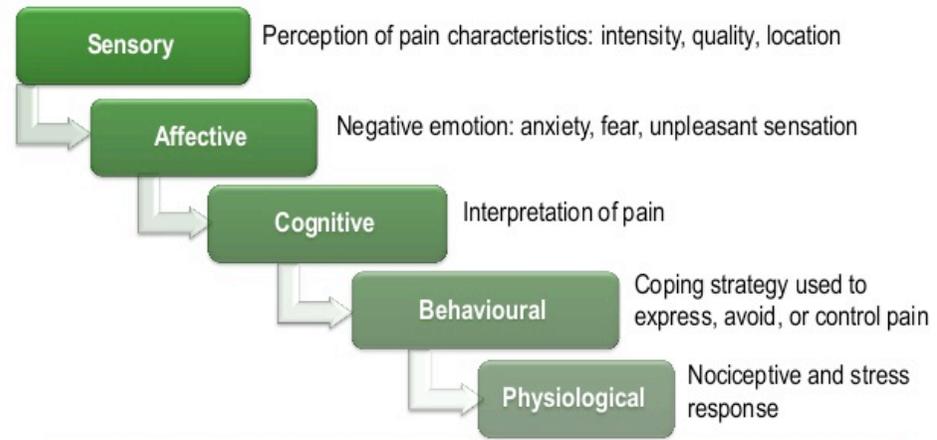
Componenti del dolore

Non semplice “percezione” ma complessa “esperienza sensoriale” => “emozione”

“nocicezione” e “dolore” non sono sinonimi
“dolore” non indica una situazione clinica unitaria

COMPOSTO DA :

- ✓ Parte **percettiva** (la nocicezione): modalità sensoriale che permette la **ricezione ed il trasporto** al SNC di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo, e
- ✓ Parte **esperienziale** (quindi del tutto privata, la vera e propria esperienza del dolore): stato psichico collegato alla **percezione di una sensazione spiacevole**.



Sensorio-discriminativa:

nocicettori informano sull'inizio, intensità e fine dello stimolo

Affettiva o emozionale:

Stimolo algico evoca sempre una sensazione spiacevole

Autonoma:

riflessi mediati dal SNA

Motoria:

riflesso di fuga o protezione

Cognitiva:

permette all'individuo di valutare il significato dell'esperienza di dolore in relazione al suo stato di salute

**CLASSIFICAZIONE
del
DOLORE**

Classificazione sulla base della durata

- **Dolore acuto**

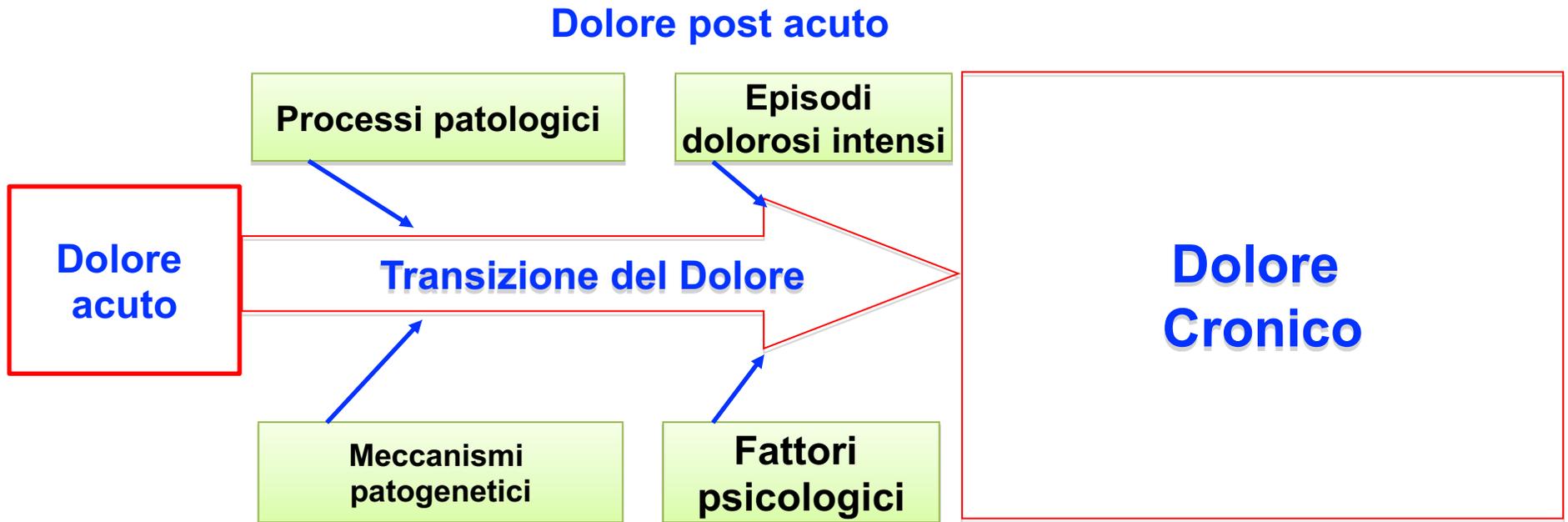
Dolore di breve durata che si accompagna a tutta una serie di reazioni difensive che talvolta sono di per se stesse causa di danno e che tendono a compensare o ad allontanare la causa del dolore stesso.

- **Dolore cronico**

Dolore di durata superiore a 3 mesi, caratterizzato dall'esaurimento progressivo di tutte le reazioni di difesa, e da implicazioni psicologiche di tipo depressivo che accentuano il dolore stesso e attenuano sempre più i meccanismi di difesa.

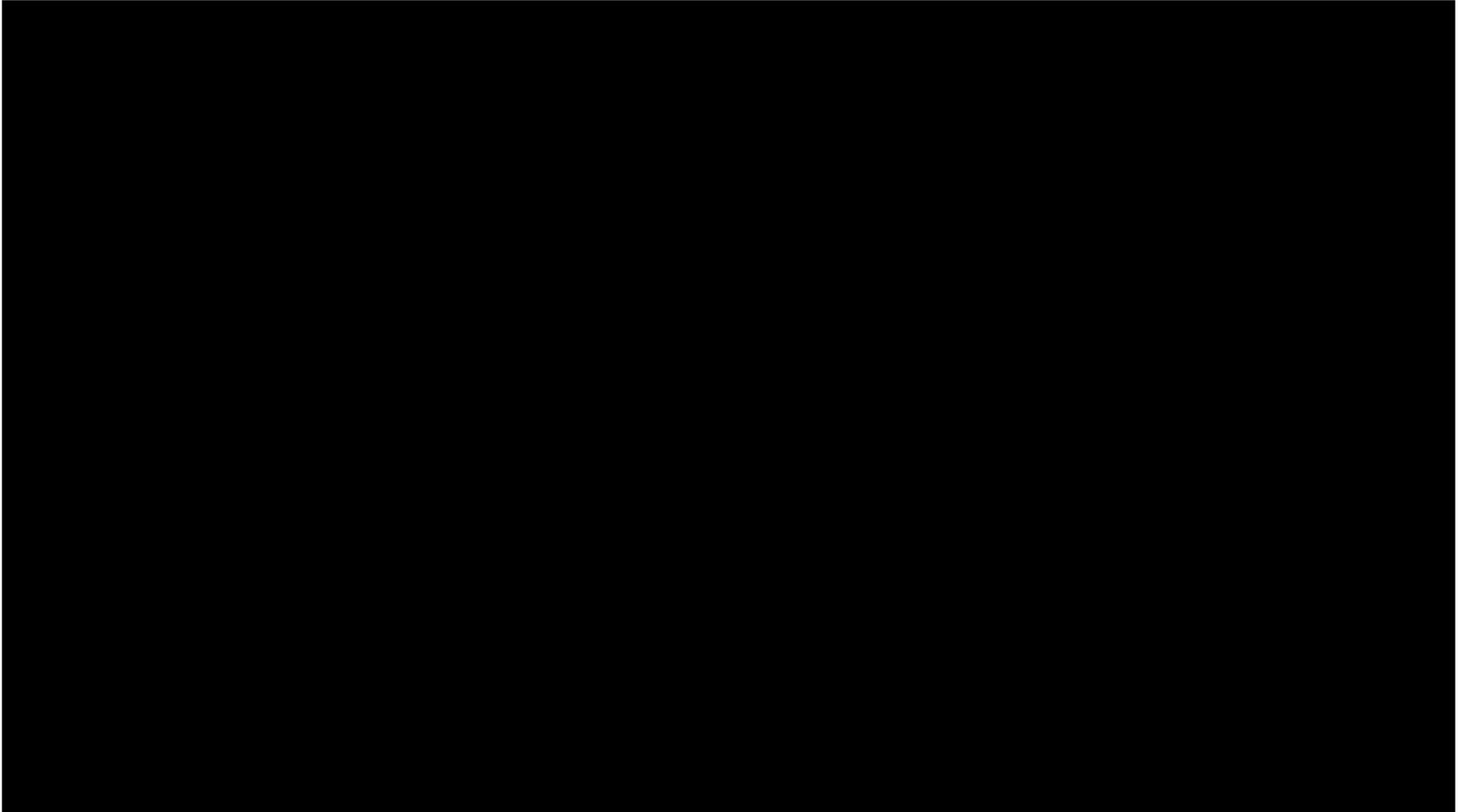
	DOLORE ACUTO	DOLORE CRONICO
Funzione	Funzione di segnalazione	Non ha funzione fisiologica
Intensità	Intensità direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo	Spesso no correlazione danno organico \Leftrightarrow intensità dolore
Durata	Breve. Scompare dopo la riparazione del danno	Permane per almeno 3 mesi
Localizzazione	Localizzato, può irradiarsi	Non chiaramente definito (persistente, diffuso)

Cronicizzazione del dolore

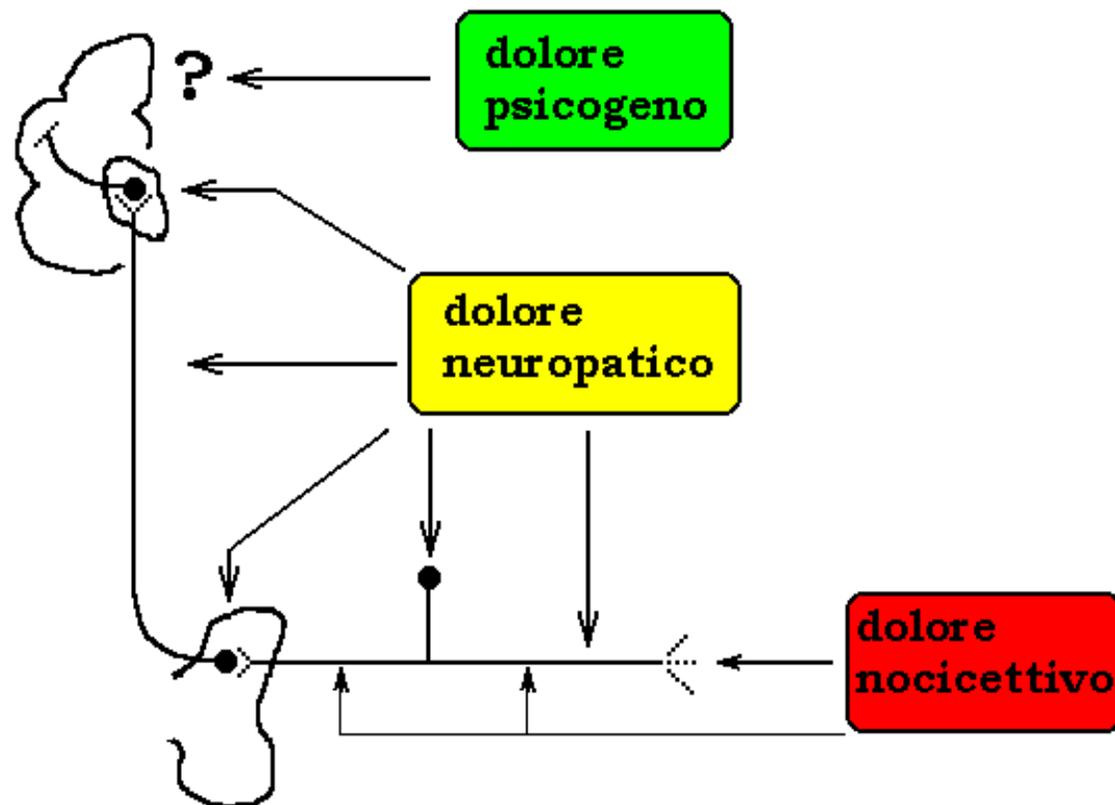


Perchè il dolore acuto si cronicizza e diventa una vera e propria patologia?

<https://youtu.be/wwXs4hWqj0Q>



Classificazione Eziopatogenetica



Classificazione Eziopatogenetica

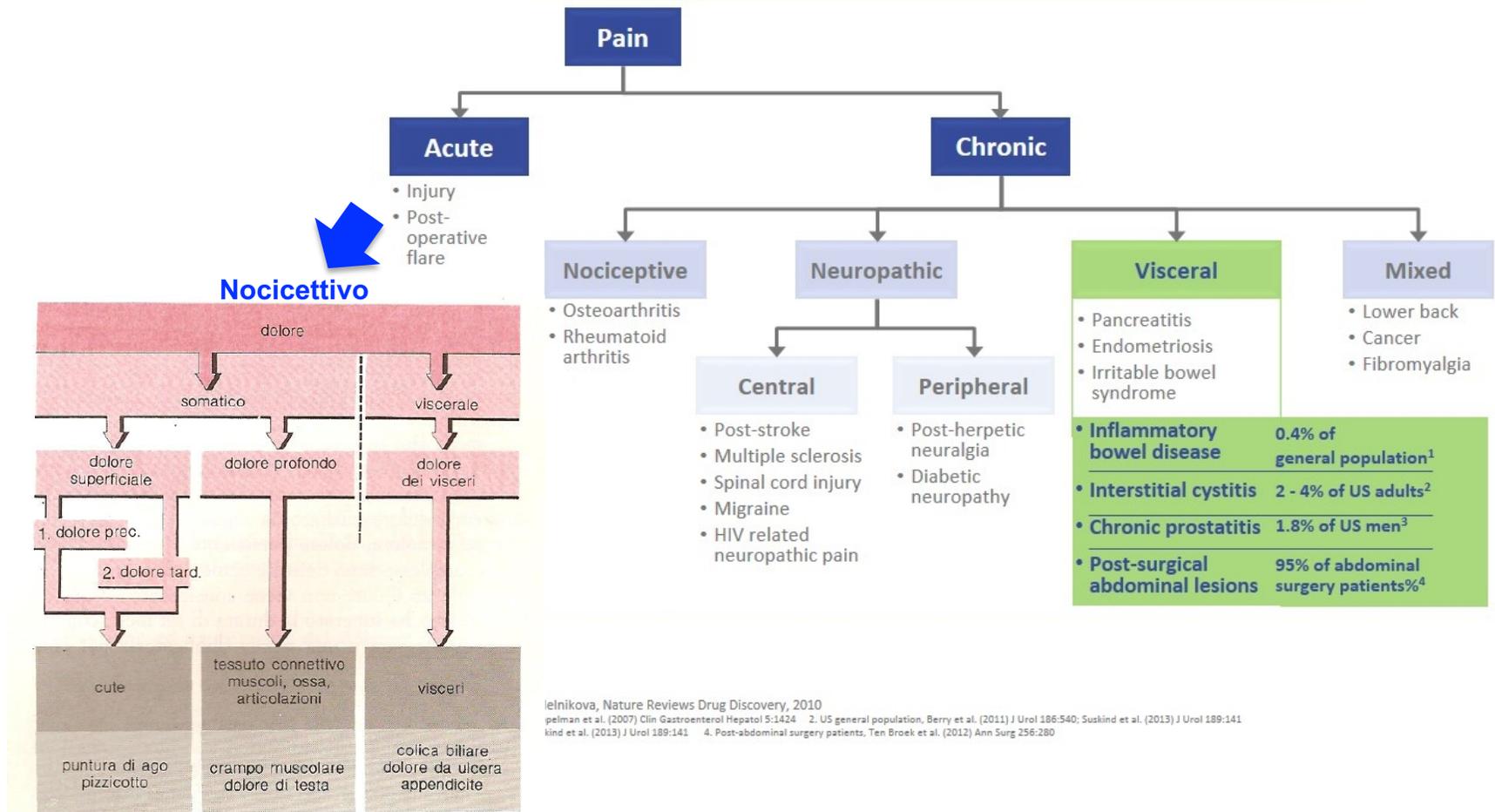


Fig. 10-1. Viene indicata la qualità del dolore (*sfondo rosso*) e la regione di origine di ciascuna qualità di dolore (*sfondo grigio*). Discussione nel testo

Classificazione del DOLORE NEUROPATICO

- Dipende da una lesione primaria o da alterazione funzionale del sistema nervoso a livello centrale o periferico
- **Insorge e si mantiene a prescindere da un'attivazione dei nocicettori**
- Dolore neuropatico è associato ad **alterazioni permanenti** della struttura anatomica e dei rapporti funzionali dei neuroni spinali e cerebrali.

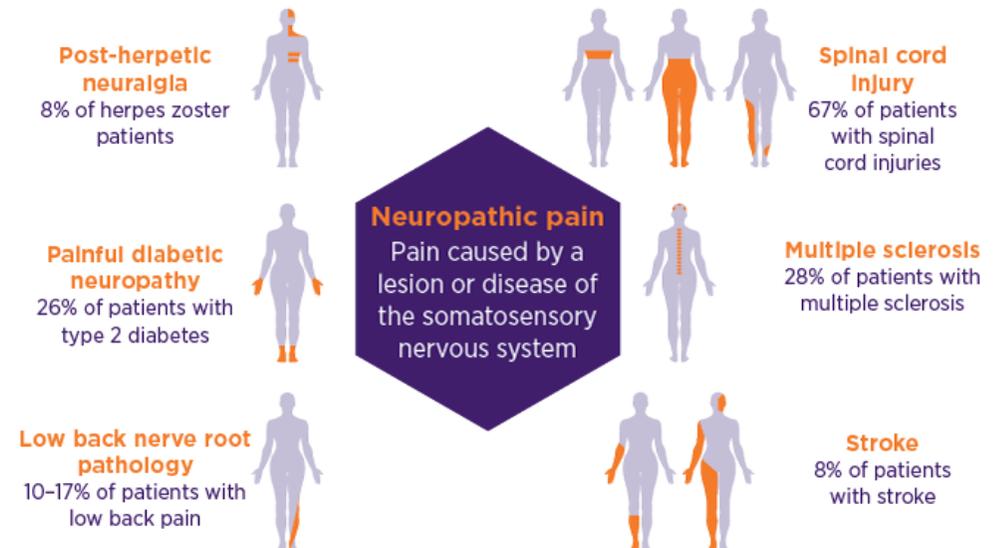
Eziologia:

Neuropatia diabetica

Lesioni traumatiche

Ictus (Lesioni spinali o cerebrali)

Sclerosi multipla (placche)



Localizzazione della lesione:

Periferico

Neuropatie

Herpes zoster

Lesioni dei nervi

Amputazioni

Nevralgia trigeminale

Neoplasie

Spinale

Sclerosi Multipla

Lesioni midollari

Aracnoiditi

Amputazioni

Neoplasie

Ictus spinale

Encefalico

Ictus cerebrale

Sclerosi Multipla

Neoplasie

Epilessia

M. di Parkinson

Il dolore neuropatico: cosa è, come si manifesta e come si diagnostica e si cura

<https://youtu.be/-Zg8hOLWuwU>



II CONGRESSO NAZIONALE

Milano, 14-16 marzo 2019



Dolore nocicettivo e neuropatico nelle malattie reumatiche

<https://youtu.be/nyHaL20e6-4>



Mediatori del Dolore: NEUROTRASMETTITORI

- ❖ Messaggeri chimici rilasciati dalla **terminazione nervosa di un neurone per comunicare con i neuroni adiacenti.**
- ❖ **I neurotrasmettitori sono rilasciati dai neuroni presinaptici e eccitano o inibiscono il neurone postsinaptico.**
- ❖ **Dopo il rilascio, i neurotrasmettitori si degradano rapidamente nella fessura sinaptica. Oppure i neurotrasmettitori vengono "ricaptati" dal neurone pre-sinaptico per limitare il tempo di permanenza nella fessura sinaptica, limitando così l'effetto del neurotrasmettitore.**
- ❖ **Se si impedisce la ricaptazione di un neurotrasmettitore, si aumenta il suo effetto sui neuroni postsinaptici. Questa è la funzione degli inibitori della ricaptazione, come gli SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) che aumentano l'effetto della serotonina sul cervello.**

- ❖ **I neurotrasmettitori si legano ai recettori ionotropici.**

	Neurotrasmettitori eccitatori	Neurotrasmettitori inibitori
Amino-acidi	Glutammato	GABA
Neuropeptidi	Sostanza P Neurochinina A Peptide correlato al gene della calcitonina	β-endorfine Leu-encefalina Dinorfina
Monoamine		serotonina

Mediatori del Dolore: NEUROMODULATORI

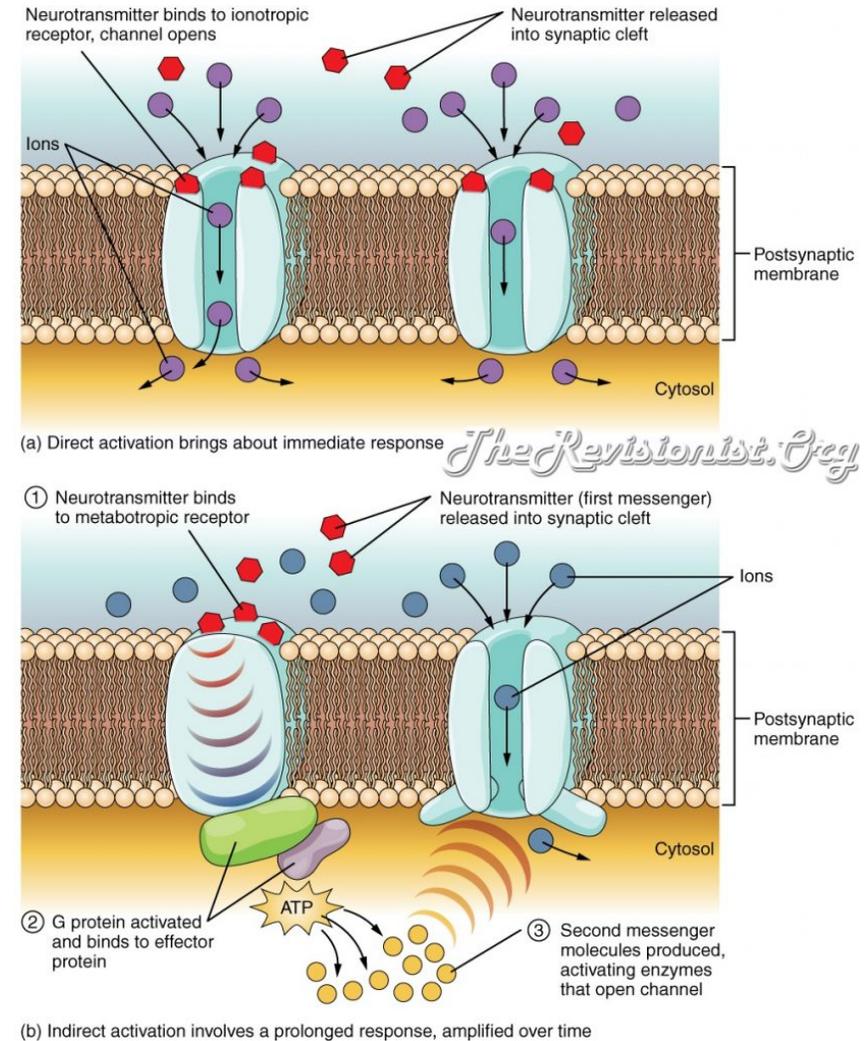
- ❖ **Messaggeri chimici rilasciato da un neurone (SNC o SNP), che agisce su una vasta popolazione di neuroni dotati del recettore appropriato.**
- ❖ **Funzione NM: alterare la forza delle trasmissioni di segnale tra i neuroni. I NM possono alterare la trasmissione del segnale neuronale controllando la quantità di neurotrasmettitori sintetizzati e rilasciati dai neuroni.**
- ❖ **Il rilascio di NM può influenzare i neuroni vicini al sito di rilascio o può influenzare neuroni molto lontani dal sito di rilascio. I neuromodulatori hanno un raggio d'azione molto lungo rispetto ai normali neurotrasmettitori.**
- ❖ **Effetti dei NM (sec, min, settimane) sono più duraturi dei NT (millesimi di secondo).**

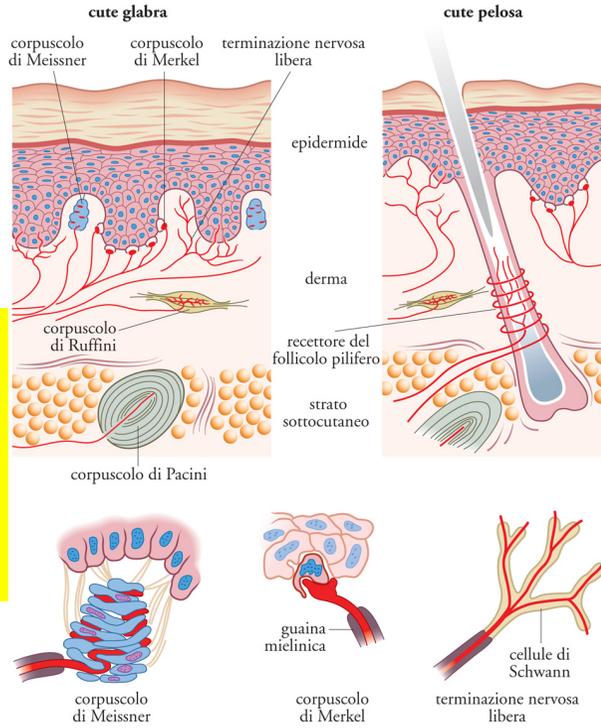
NEUROTRANSMITTER VERSUS NEUROMODULATOR

NEUROTRANSMITTER	NEUROMODULATOR
A chemical substance released at the end of a nerve fiber by the arrival of a nerve impulse and, by diffusing across the synapse or junction, effects the transfer of the impulse to another nerve fiber, a muscle fiber or some other structure	A substance, other than a neurotransmitter, released by a neuron and transmitting information to other neurons, altering their activities
Affects on one or two post-synaptic targets at once	Affects on a group of post-synaptic targets
Affects directly on their post-synaptic target	Indirectly effects on their post-synaptic targets via second messengers
Affects on the adjacent post-synaptic targets	Affects on targets, which are quite far away from the point of release
Degraded or taken up by neurons rapidly	Is not degraded rapidly or taken up by neurons
Produces a rapid effect, which lasts for a short time period	Produces a slow but, long-lasting effect
Examples: Serotonin, acetylcholine, dopamine, GABA, glycine, and norepinephrine	Examples: Opioid peptides such as enkephalins, endorphins, and dynorphins

NEUROTRASMETTITORI vs NEUROMODULATORI

- ❖ **NM** e hanno un effetto "lento", sensibilizzano o desensibilizzano i neuroni modificando la forza della trasmissione del segnale tra i neuroni.
- ❖ **Esempi di NM:** peptidi oppioidi come encefaline, endorfine, dinorfine.
- ❖ **Esempi di NM che sono anche NT:** acetilcolina, dopamina, istamina, noradrenalina, serotonina e octopamina (derivata dal metabolismo della tiramina, simile alla noradrenalina e all'adrenalina).
- ❖ Stati emotivi, attenzione, memoria, apprendimento sono fortemente influenzati dai neuromodulatori.
- ❖ **Acetilcolina** facilita l'apprendimento di informazioni gestite da neuroni che utilizzano il glutammato e il GABA.
- ❖ **Noradrenalina** incrementa lo stato di veglia
- ❖ **Serotonina** produce una diminuzione dell'aggressività.
- ❖ **Dopamina** interviene nel modulare umore, sonno, dolore.





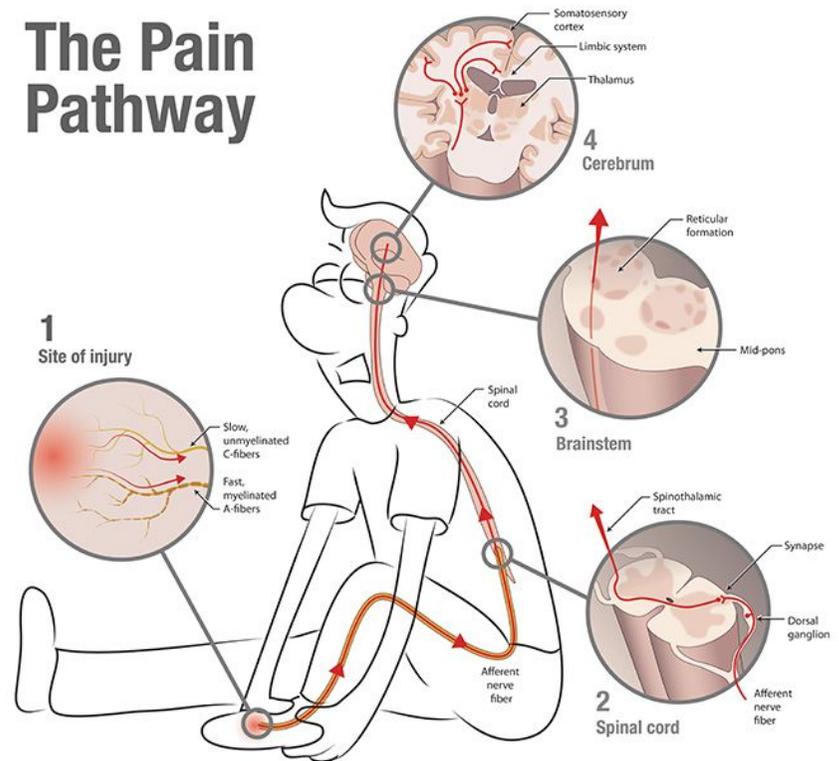
Nocicezione: sottomodalità della percezione somatosensitiva

		campi recettivi	
		piccolo	grande
adattamento	rapido	corpuscolo di Meissner 	corpuscolo di Pacini
	lento	corpuscolo di Merkel 	corpuscolo di Ruffini

Sistema Nocicettivo

Non esiste
“stimolo specifico”
per il dolore

The Pain Pathway



NOCICETTORI:

- **Anatomicamente** si identificano con le terminazioni nervose libere
- **Funzionalmente** sono “trasduttori” che convertono lo stimolo in un’attività elettrica che si propaga nella fibra nervosa
- **Qualitativamente** sono recettori “specializzati” a raccogliere gli stimoli intensi e quindi le informazioni nocicettive

APPARATO NOCICETTIVO COSTITUITO DA:

- **Nocicettori periferici**
- **Primo neurone**
- **DREZ (giunzione fra I e II neurone)**
- **Secondo neurone**
- **Terzo neurone**
- **Quarto neurone**

IL SISTEMA SOMATOSENSORIALE

❖ Sistema somatosensoriale:

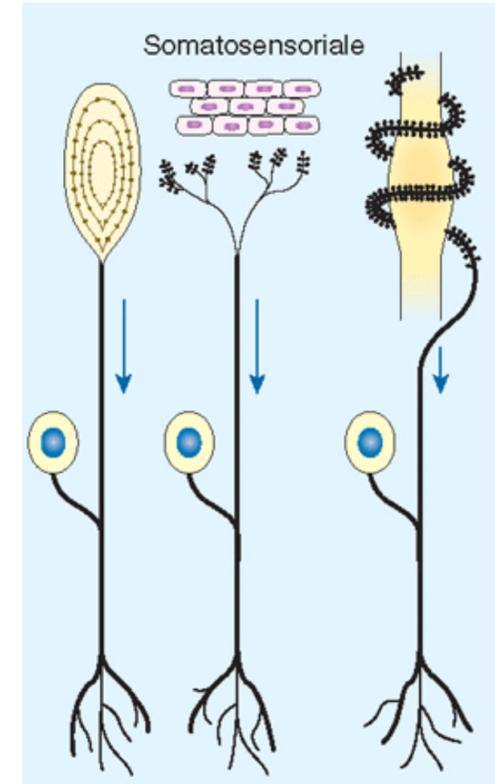
- **Percezione di stimoli tattili (pressione e vibrazione)**
- **Variazioni di temperatura**
- **Sensazioni dolorifiche**
- **Variazioni della postura**

❖ Sensazioni somatiche relative alla superficie del corpo sono percepite da:

- **meccanocettori (stimoli pressori e vibrazioni)**
- **da termocettori (variazioni di temperatura)**
- **nocicettori (stimoli dolorifici)**

❖ Propriocezione relativa alla posizione del corpo avviene per mezzo di recettori nei:

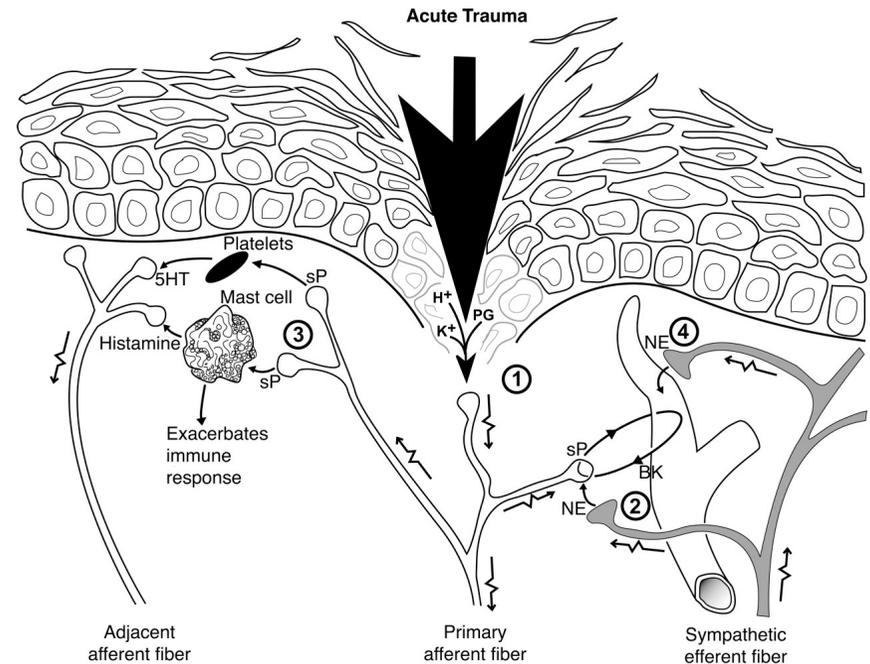
- **muscoli (fusi neuromuscolari)**
- **tendini (recettori tendinei del Golgi)**
- **legamenti e nelle articolazioni**



NOCICEZIONE

Nocicezione avviene attraverso:

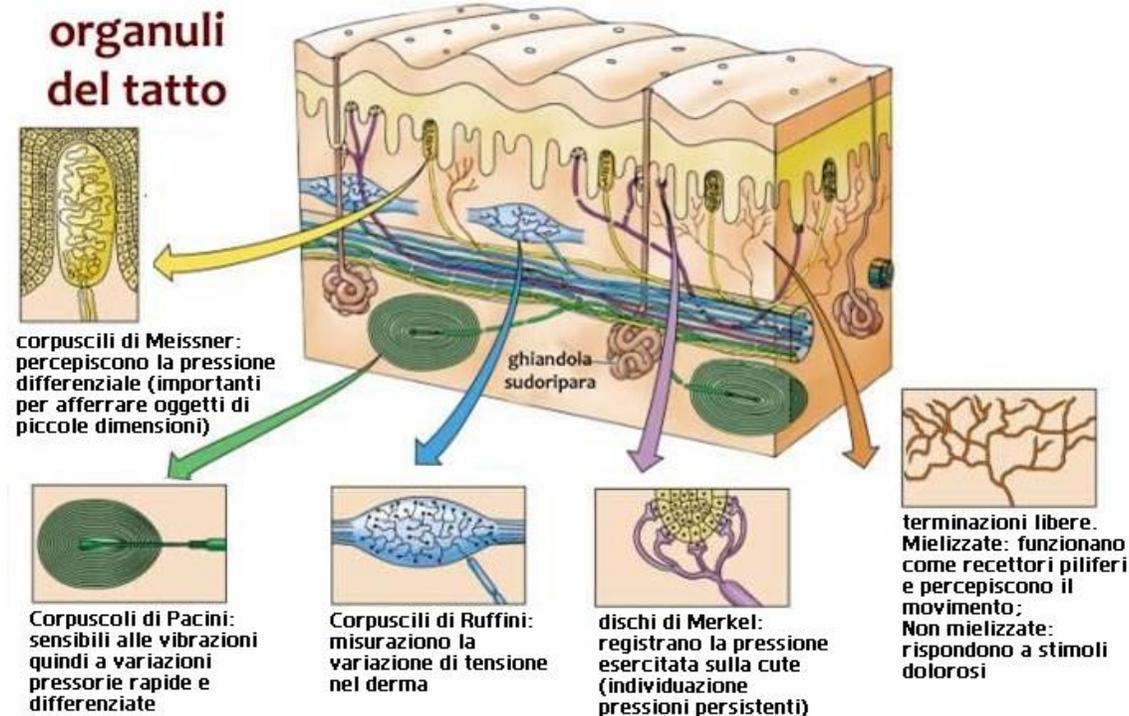
- Sistema **afferente** formato dai recettori, dalle vie di conduzione centrali e dai centri di integrazione e interpretazione;
- Sistema **efferente** che comprende le vie e i centri del controllo endogeno del dolore diretto a **modulare** input algogeno.



- ❖ In condizioni normali, solo la parte distale (recettoriale) del primo neurone raccoglie gli stimoli ed è l'unica eccitabile. I nocicettori sono inattivi in assenza di stimoli: essi si attivano solo in risposta agli stimoli nocivi o potenzialmente tali.
- ❖ Gli stimoli esogeni vengono captati, nei diversi tessuti da **recettori** distinguibili in :
 - **Corpuscolari (Meccanorecettori)**
 - **Non corpuscolari (Nocicettori)**

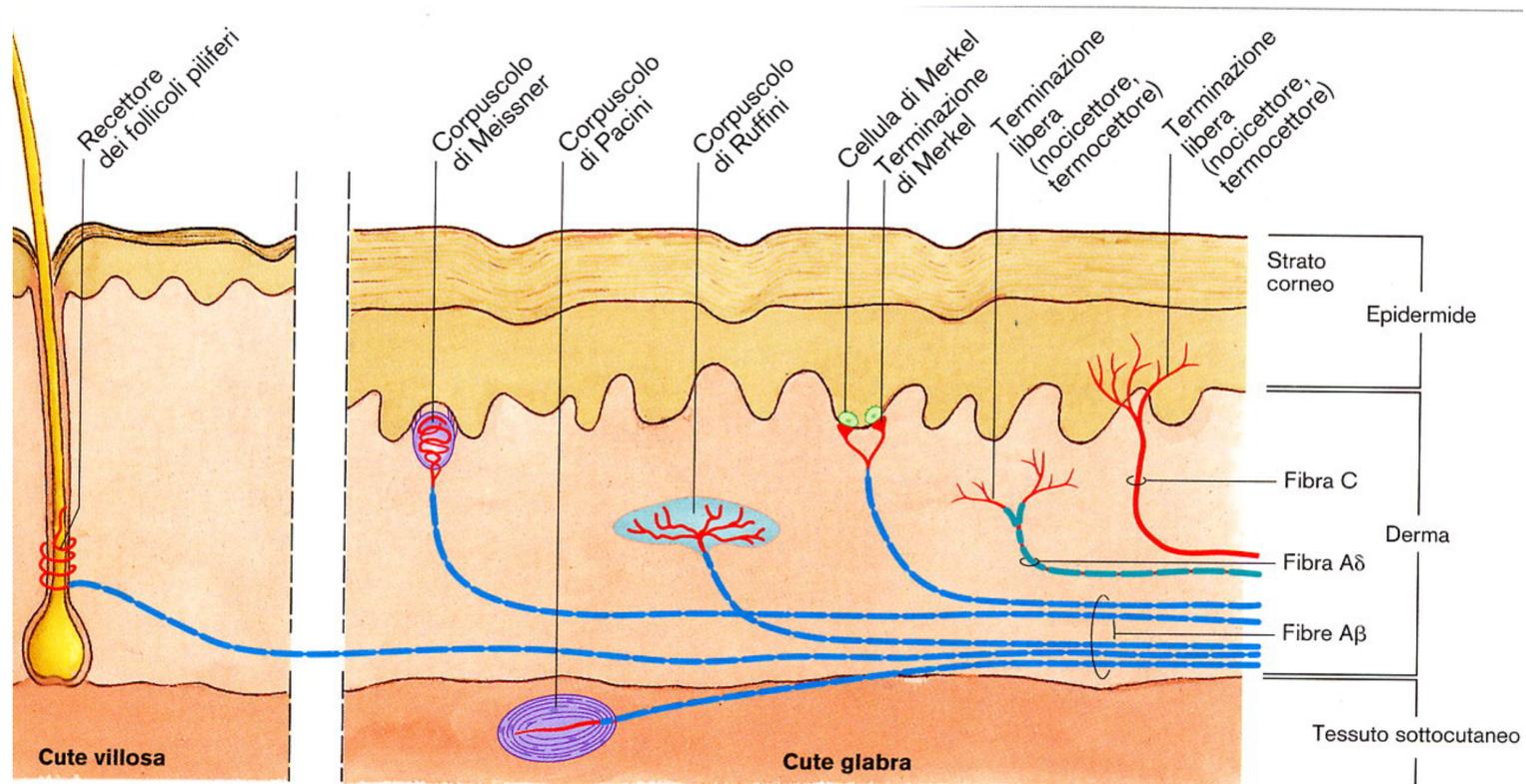
Recettori corpuscolati

- ❖ **Recettori corpuscolari o meccanorecettori (A-Beta):** strutture anatomiche lamellari che circondano il terminale della fibra nervosa e distorcendosi vi trasferiscono gli stimoli meccanici.
- ❖ **Recettori a bassa soglia d'eccitazione che rispondono sia alle stimolazioni meccaniche di bassa intensità** (tattili e pressorie), sia a quelle d'alta intensità o nocicettive attivando però in entrambi i casi, i circuiti che evocano percezioni tattili, pressorie e propriocettive (Es. dischi di Merkel, corpuscoli di Meissner, clave di Krause, corpuscoli di Ruffini, corpuscoli lamellari di Vater-Pacini).



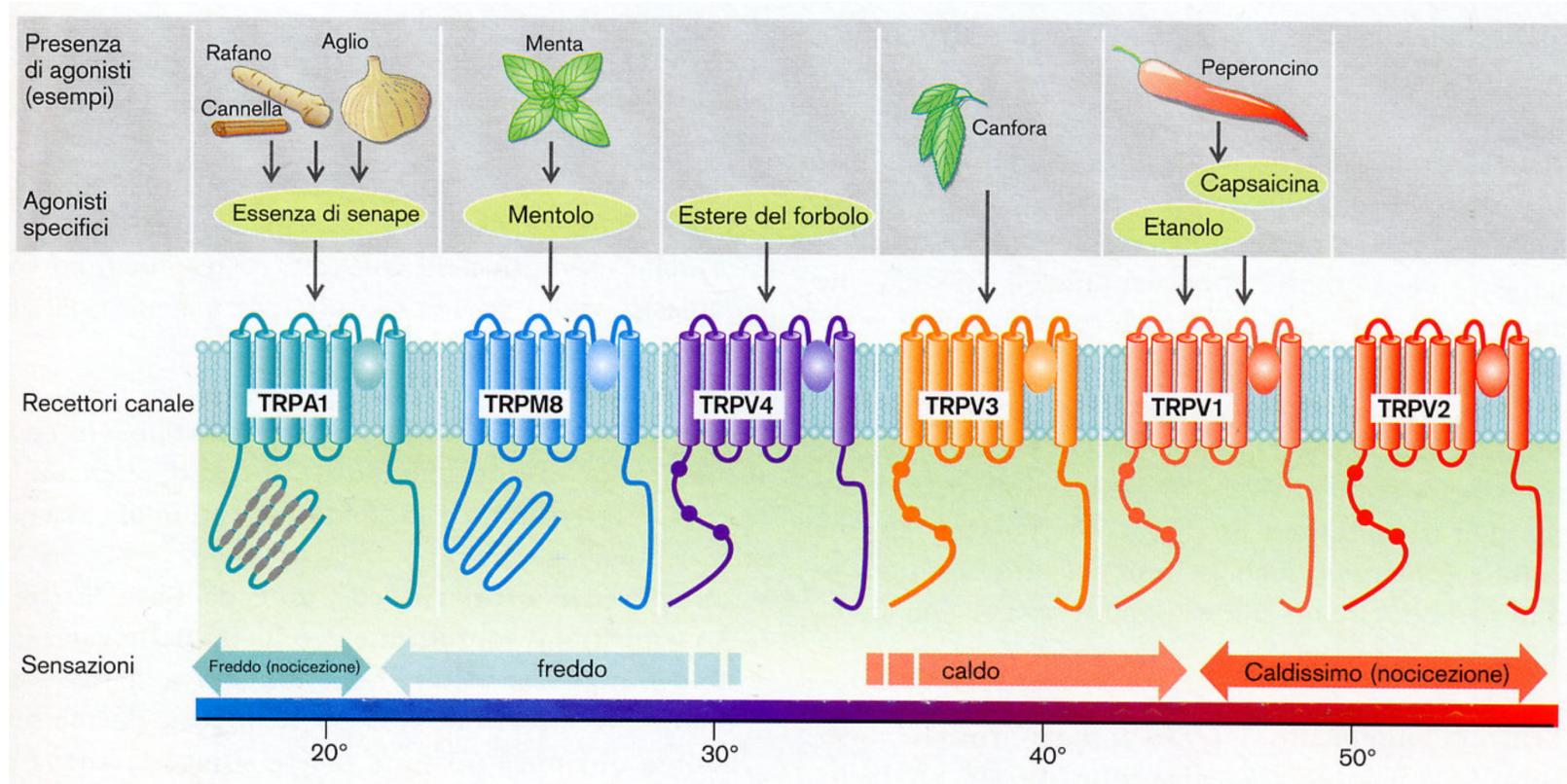
Recettori non corpuscolati

- ❖ **Recettori non corpuscolati o nocicettori** sono le **terminazioni nervose libere**. Presenti in quasi tutti i tessuti, sono particolarmente numerosi nella cute.
- ❖ **Nocicettori meccanici A-delta** rispondono agli stimoli meccanici intensi specie se provocati da oggetti appuntiti o taglienti.



Termocezione & Nocicezione

- ❖ Esistono due tipi di termocettori: **recettori per il freddo** e **recettori per il caldo**
- Sono coinvolti canali **TRP (Transient Receptor Potential)**: sono canali permeabili a Na^+ , Ca^{2+} e K^+ (depolarizzano)
- **TRPM8 e TRPV4** (sensibili al freddo) e **TRPV3** (sensibili al caldo)
- **TRPV1 e TRPV2** (sensibili alle alte temperature, nocicezione) e **TRPA1** (sensibili alle basse temperature, nocicezione)

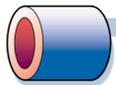


CARATTERISTICHE DELLE FIBRE NERVOSE

Tipo di fibra	Funzione	Diametro micron	Velocità conduz. m/ sec
A α	Propriocezione, moto	12-30	70-120 (252-434 Km/h)
β	Tatto, pressione	5-12	30-70
γ	Motrici (fusi m.)	3-6	15-30
δ	Dolore, temperatura	2-5	12-30 (43-108 Km/h)
B	Pregangliari Sist.autonomo	0.5-2	3-15
C (amieliniche)	Dolore	0.4-1.2	0.5-2 (1.8-7.2 Km/h)

a

Primary afferent axons



A α and A β fibres

Myelinated
Large diameter
Proprioception, light touch

Thermal threshold

None



A δ Fibre

Lightly myelinated
Medium diameter
Nociception
(mechanical, thermal, chemical)

~ 53 °C Type I

~ 43 °C Type II

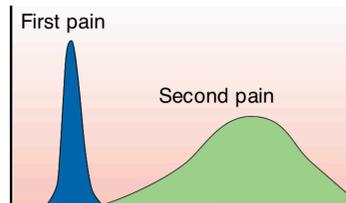
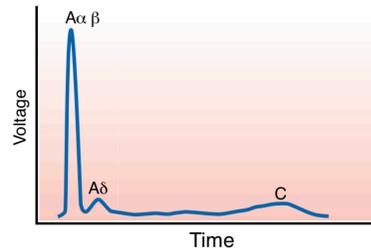


C fibre

Unmyelinated
Small diameter
Innocuous temperature, itch
Nociception
(mechanical, thermal, chemical)

~ 43 °C

b



- **MECCANOTERMICI** fibre A δ ad alta e media v di conduzione e C rispondono stimoli meccanici e termici (>45° C e <5° C)
- **MECCANICI AD ALTA SOGLIA** rispondono a stimoli meccanici intensi
- **POLIMODALI** fibre C rispondono a stimoli termici, meccanici e chimici, anche se in bassissime concentrazioni, risposta più potente se presenti più sostanze
- **SILENTI (30%)** fibre A e C si attivano dopo che si ha l'infiammazione (in seguito a lesione tissutale).
- **PRURICETTORI**

Soglia del dolore scandida dall'intensità dello stimolo

- ❖ Stimolo di bassa intensità applicato ad un tessuto sano non raggiunge la soglia necessaria per evocare una risposta.
- ❖ Stimolo di maggiore intensità provoca una risposta (dolore fisiologico), che termina al terminare dello stimolo
- ❖ Aumento della intensità dello stimolo => aumento direttamente proporzionale della risposta. Quest'ultima termina con la fine dello stimolo

Stimolo di alta intensità



Attivazione di fibre C e A δ



Sistema non sensibilizzato



DOLORE FISIOLÓGICO

SENSIBILIZZAZIONE

I mediatori rilasciati a seguito del danno tissutale diminuiscono la soglia di attivazione

a volte attivano i nocicettori, che, a loro volta, rilasciano peptidi che sensibilizzano le terminazioni sensoriali

Sensibilizzazione periferica e centrale

Periferica:

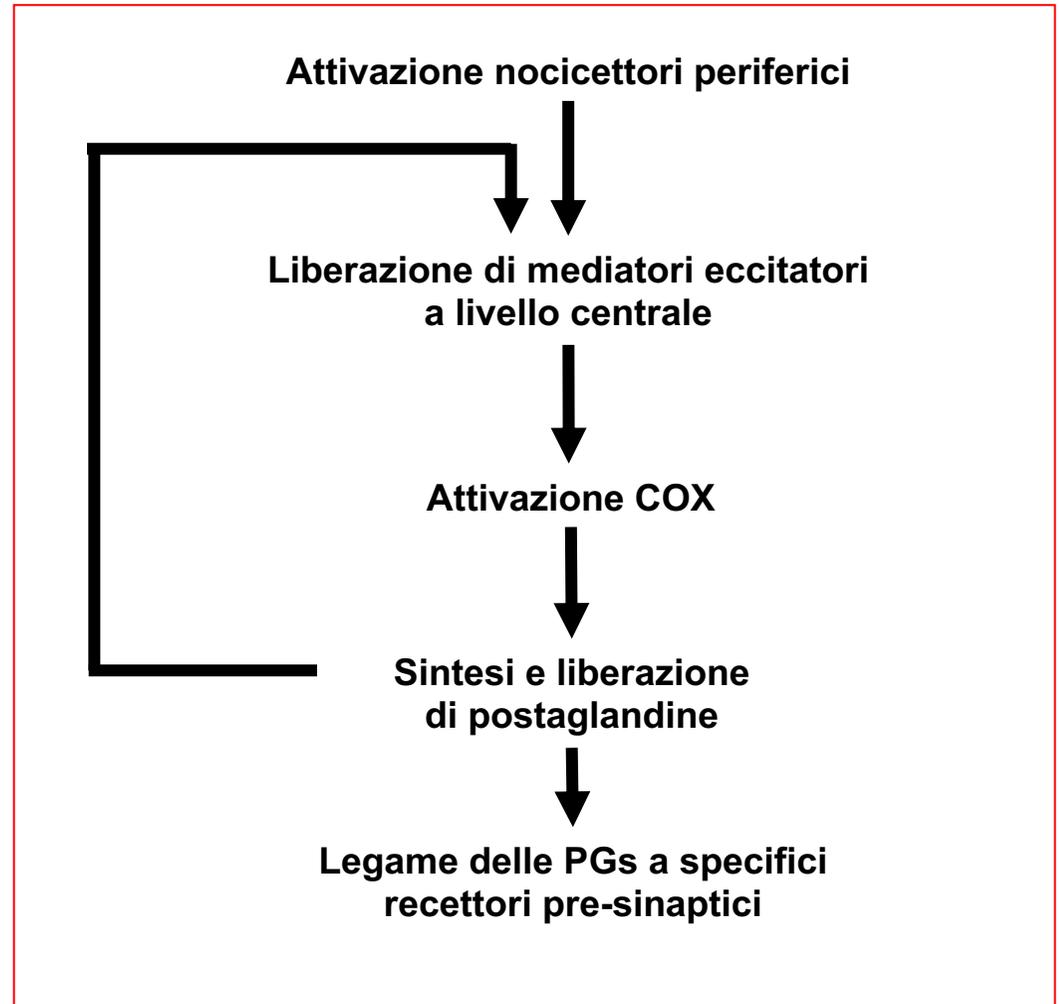
< **soglia**, reclutamento

(recettori non specifici)

Centrale:

> **eccitabilità** dei neuroni corno dorsale (wind up),

neuroplasticità (memoria neurochimica ed anatomica)



A livello spinale => circolo vizioso in cui le **PGs (in particolare PGE-2)** prodotte e liberate da un neurone spinale attivato dai mediatori liberati dalle fibre provenienti dalla periferia, **si legano a recettori specifici localizzati sulle terminazioni pre-sinaptiche degli afferenti primari**

=> **stimolano un'ulteriore liberazione di mediatori eccitatori**

Iperalgesia & Allodinia

Situazioni in cui anche un semplice sfioramento può portare alla percezione del dolore

Se si sfiora un'area di tessuto ustionato => percepiamo dolore anche senza una forte pressione

IPERALGESIA

Accentuata percezione di stimoli dolorifici

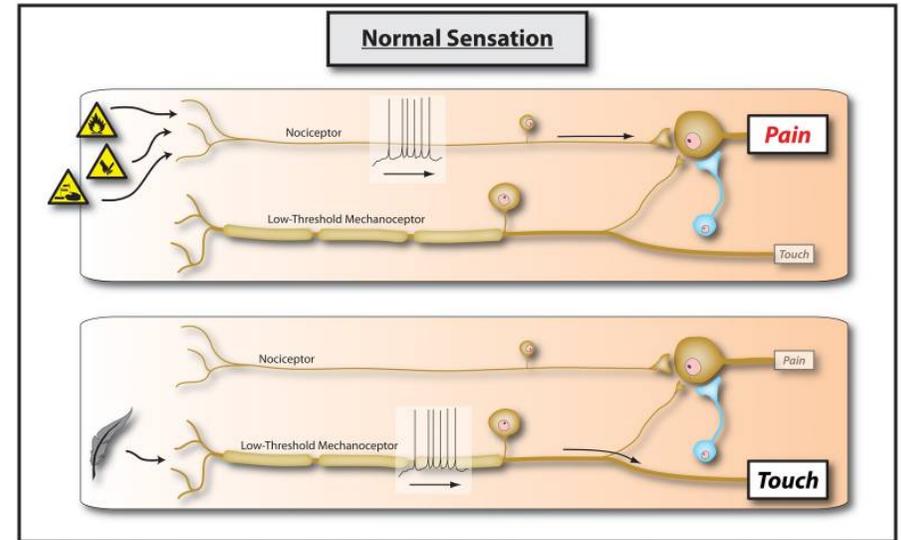
ALLODINIA

Percezione di dolore in risposta a stimoli non dolorifici

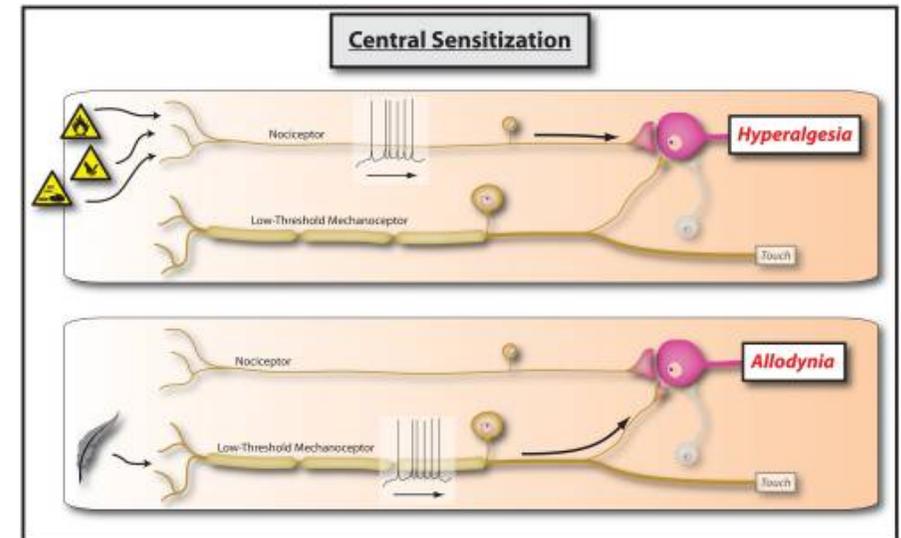
- Dipendono dalla sensibilizzazione dei nocicettori periferici e dei neuroni centrali
- Iperalgesia e Allodinia possono persistere ore o giorni in relazione all'entità e al perdurare del danno tissutale.
- Sono sintomo caratteristico dei processi infiammatori a livello cutaneo e in distretti somatici e viscerali profondi (dolore alla deglutizione nelle faringiti o alla minzione nella flogosi delle vie urinarie)
- Fenomeni caratteristici del **dolore neuropatico**

Differenza tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico

Sistema non sensibilizzato



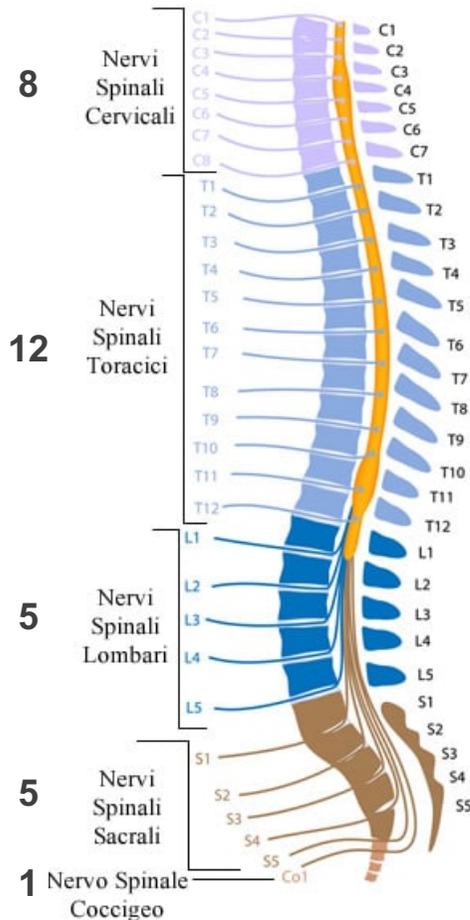
Sistema sensibilizzato



Segni e sintomi associati a dolore neuropatico

- ❖ **Iperalgesia:** stimoli dolorosi avvertiti in maniera amplificata
- ❖ **Allodinia:** stimoli non dolorosi (ad es. tattili) vengono avvertiti come dolorosi
- ❖ **Parestesie:** sensazioni sensitive abnormi (a tipo formicolii, punture di spilli, ecc.)
- ❖ **Disestesie:** sensazioni di un certo tipo vengono avvertite come di un altro (ad es. stimolo tattile avvertito come termico)
- ❖ **Iperestesie:** stimoli sensitivi avvertiti con maggiore intensità
- ❖ **Ipoestesia:** riduzione della percezione di uno stimolo sensitivo

Dermatomeri



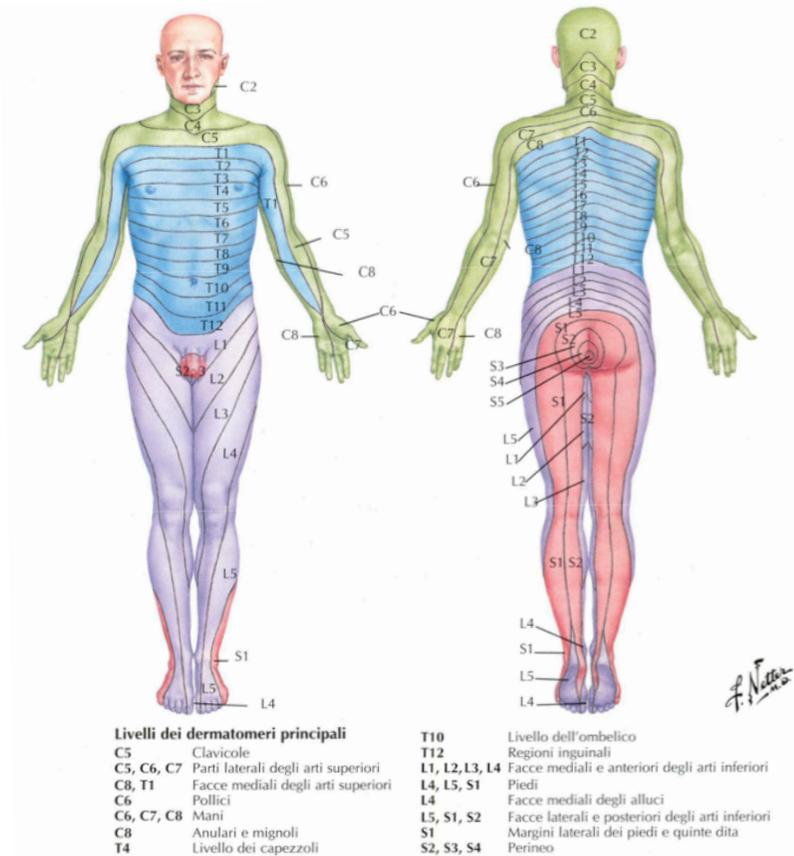
Porzioni di pelle innervate dalla radice dorsale di un singolo nervo del midollo spinale

Distribuzione segmentaria a forma di banda trasversale al torace e longitudinale agli arti

Distribuiti in maniera definita

SOVRAPPOSIZIONE tra dermatomeri adiacenti: 30%

Possibile mantenere la sensibilità tattile anche in seguito al danneggiamento di un nervo spinale



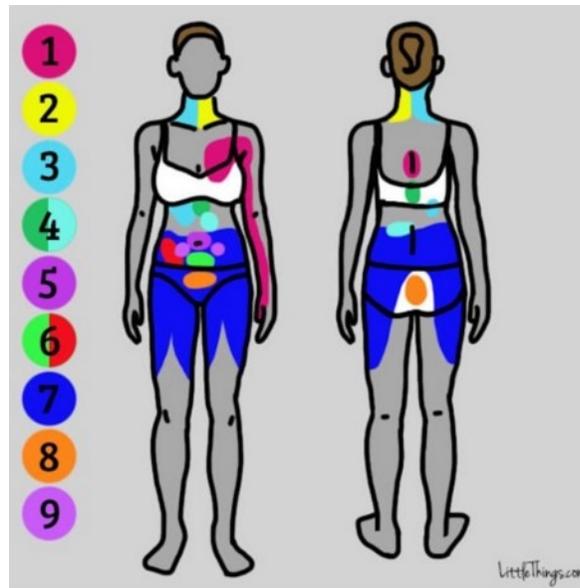
➤ **Superficie del corpo umano:** è possibile individuare **un solo specifico dermatomero per ogni nervo spinale**

➤ **Nervo spinale C1 + nervo spinale coccigeo:** non è associabile alcun dermatomero

Dolore riferito

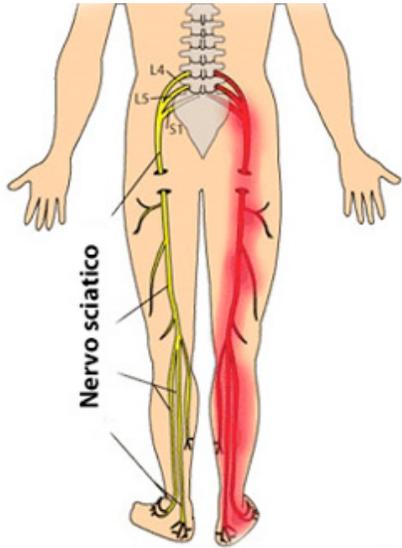
Segnali provenienti dai nocicettori dei visceri possono essere avvertiti come dolore proveniente da particolari parti del corpo

- **DOLORE RIFERITO (SUPERFICIALIZZATO):** dolore di **ORIGINE VISCERALE** che si manifesta in aree metamericamente connesse con i visceri sofferenti.
- **CONVERGENZA VISCERO SOMATICA:** i neuroni che raccolgono informazioni nocicettive dai visceri, convergono sullo stesso neurone che raccoglie impulsi provenienti dal SOMA (cute, ossa, fascia, muscoli) dello stesso segmento embrionario (DERMATOMERO).
- **ERRATA INTERPRETAZIONE A LIVELLO CORTICALE:** il dolore generato da un elemento viscerale, viene attribuito ad un'altra struttura collegata con lo stesso neurone spinale.



- 1) **Cuore** => braccio sinistro, scapola, mascella o gola
- 2) **Polmoni e diaframma** => collo, spalla superiore
- 3) **Fegato e cistifellea** => collo, spalla sup., lato dx sotto il capezzolo
- 4) **Stomaco o pancreas** => sterno, schiena
- 5) **Intestino tenue** => zona addominale, vicino all'ombelico
- 6) **Colon e Appendice** => lato dx addome, medio-inferiore (fossa iliaca)
- 7) **Reni** => parte inf. schiena, addome, bacino, e parti sup. gambe
- 8) **Vescica** => bacino inferiore, lato ant. o posteriore (zona lombare)
- 9) **Ovaie** => lati dell'addome

Dolore proiettato



➤ DOLORE PROIETTATO

- è un dolore **NEUROPATICO**, causato da lesioni/affezioni centrali o periferiche, compressione di strutture nervose (radici, plessi, tronchi nervosi) o da processi somato-sensitivi aberranti di varia origine

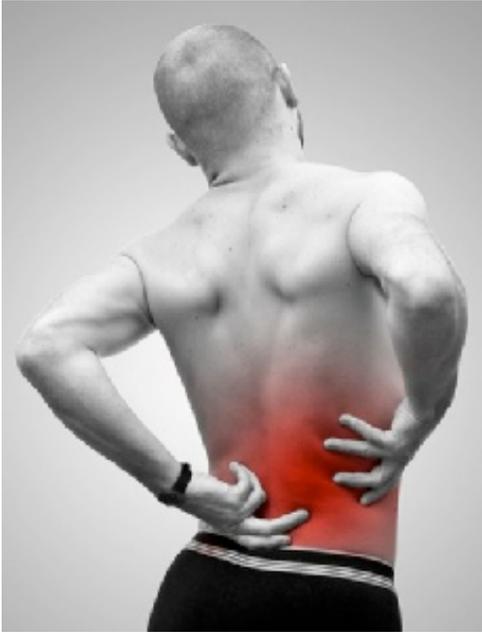
Ostacolo a monte => DOLORE a VALLE

Dolore PROIETTATO risponde alla legge di RUCH:

- ❖ stimolo che **agisce su una via afferente**, in qualsiasi punto prossimale rispetto all'organo di ricezione =>
- => **sensazione si "proietta" alla periferia, invece di essere percepita nella sede dello stimolo.**

- Sede algogena all'interno di vie sensitive (periferiche/centrali) => il **dolore viene avvertito come proveniente dal campo periferico corrispondente** (Es: **Sciatica**)

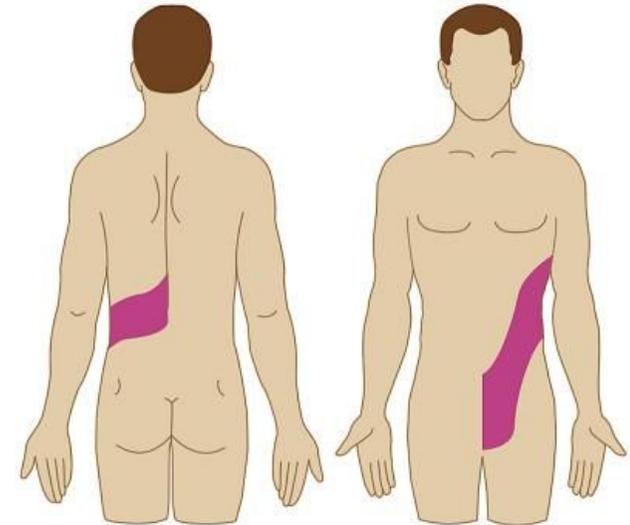
Dolore Irradiato



➤ DOLORE IRRADIATO

- Dolore **senza dissociazione topografica** tra sede di lesione e zone di riferimento di percezione
- Non vi è soluzione di continuo tra la sede di insorgenza del dolore e la sua distribuzione

- **Lombalgia:** dolore è localizzato nella zona lombare, ma a volte può irradiarsi anche ai glutei o alle cosce.
- **Colica renale:** dolore lombare deriva da un calcolo localizzato nella pelvi renale, nel giunto pieloureterale o nel primo tratto dell'uretere. Ad una progressione del calcolo verso le porzioni più distali dell'uretere seguirà un dolore irradiato verso il basso addome, l'inguine, il perineo e l'interno coscia.



Percezione del dolore

processo finale attraverso il quale trasduzione, trasmissione e modulazione interagiscono per creare l'esperienza finale, sensazione soggettiva ed emotiva

Trasduzione

attivazione del nocicettore, per cui uno stimolo nocicettivo (chimico, meccanico o termico) viene convertito in un impulso nervoso (elettrochimico)

Trasmissione

meccanismo neurologico attraverso il quale l'impulso elettrico raggiunge il cervello

via nervi sensitivi (periferia- midollo)

rete di neuroni di connessione (midollo-tronco-talamo) e via talamo corticale (strutture del SNC deputate all'elaborazione della sensazione dolorosa)

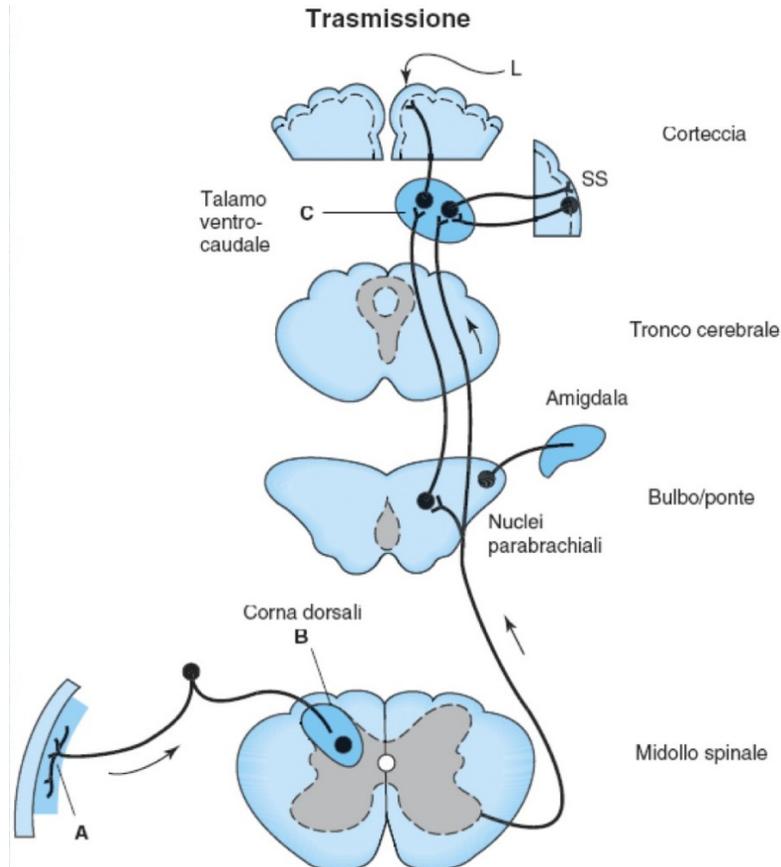
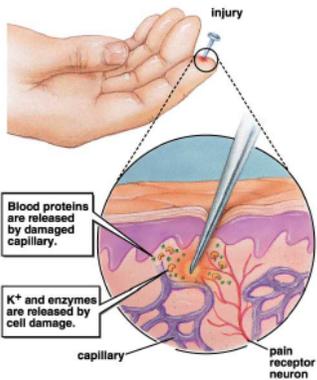
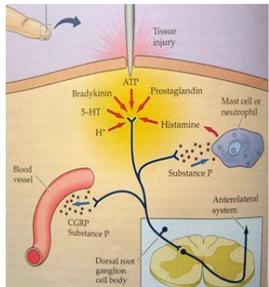
Modulazione

attività neurologica di controllo dei neuroni di trasmissione del dolore

Trasduzione

- Conversione effettuata dai recettori periferici in attività elettrica per cambi ionici intra-/ extra-cellulari =>>>> PA
- Si ha apertura dei canali del Na +

Percezione del dolore



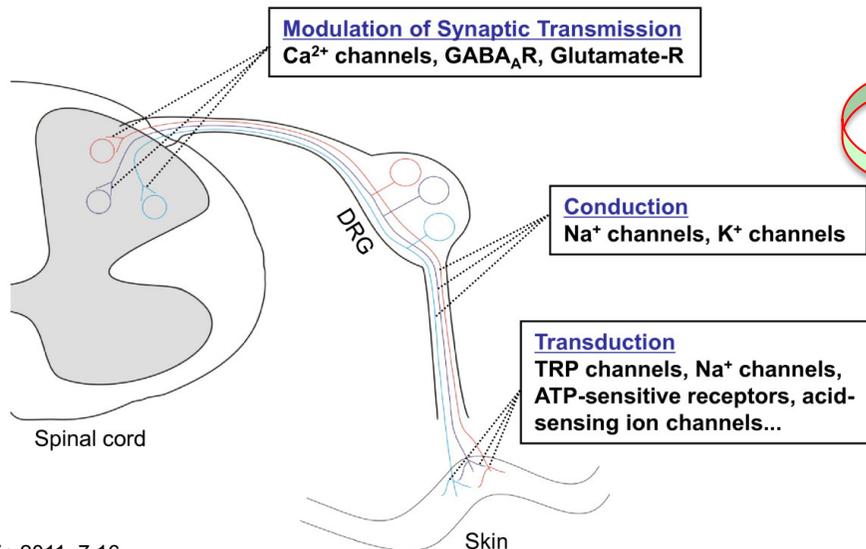
Trasmissione

- PA si propaga unidirezionalmente per variazione permeabilità al Na +
- Trasmissione avviene attraverso il fascio spino – talamico (non solo!)
- Talamo è un sito importante di smistamento degli input nocicettivi
- Trasmissione è influenzata da sensibilizzazione

Modulazione

- Periferica
- Centrale

Canali ionici: Trasduzione, Trasmissione e Modulazione del dolore



**Nervi periferici
Ganglio della radice dorsale (DRG),
Sinapsi nel pathway nocicettivo del SNC**

**Variazioni espressione / funzione di recettori,
enzimi e canali ionici voltaggio-dipendenti**

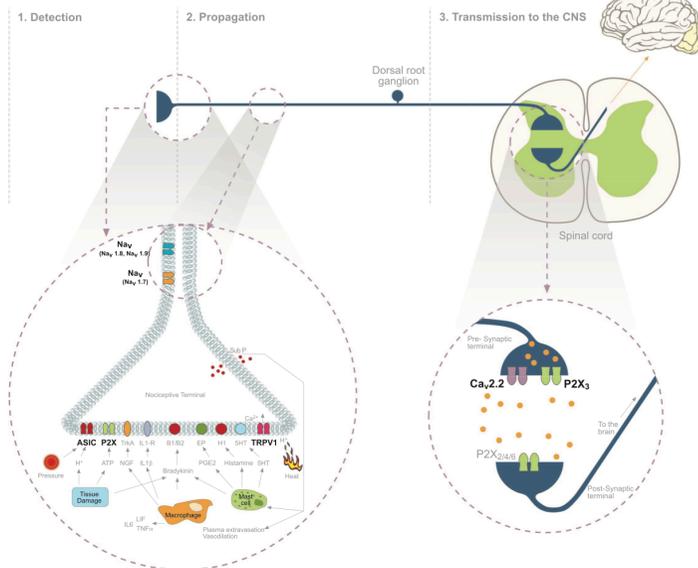
Dolore neuropatico

**Canali e recettori espressi da Neuroni DRG hanno
almeno tre funzioni :**

1. **Trasduzione**
2. **Trasmissione**
3. **Modulazione**

Molecular Pain 2011, 7:16
<http://www.molecularpain.com/content/7/1/16>

Pain Signal Pathway



Lesioni nervose

- **Neuroni DRG lesionati o sani possono diventare più eccitabili.**
- **Attività spontanea anormale correlata a lesioni dei nervi indotte da variazioni di densità, la distribuzione e attività funzionali dei canali del sodio voltaggio-dipendenti nei neuroni DRG.**

TRASDUZIONE

Attivazione del nocicettore, per cui uno stimolo nocicettivo (chimico, meccanico o termico) viene convertito in un impulso nervoso (elettrochimico)

Trasduzione

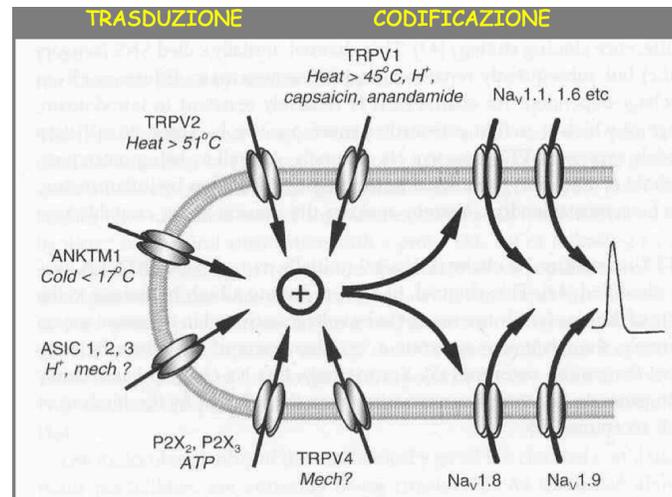
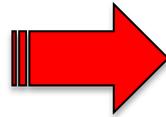
- **Percezione di stimoli dolorifici trasmessa tramite specifiche terminazioni nervose arborizzate: i nocicettori**
- Informazione proveniente dai nocicettori segue una via distinta da quella di altre terminazioni (ad es. i meccanocettori)
- Ruolo dei nocicettori NON è generare dolore MA fornire i segnali necessari alla localizzazione del dolore:
 - ✓ posso avere un dolore intermittente mentre i nocicettori sono in continua scarica
 - ✓ posso percepire un forte dolore anche senza una precisa attività nocicettiva

stimolazione meccanica

alte temperature, poco ossigeno o l'esposizione a sostanze chimiche

poco ossigeno (acido lattico) -> aumento [H⁺]

Esposizione a sostanze chimiche



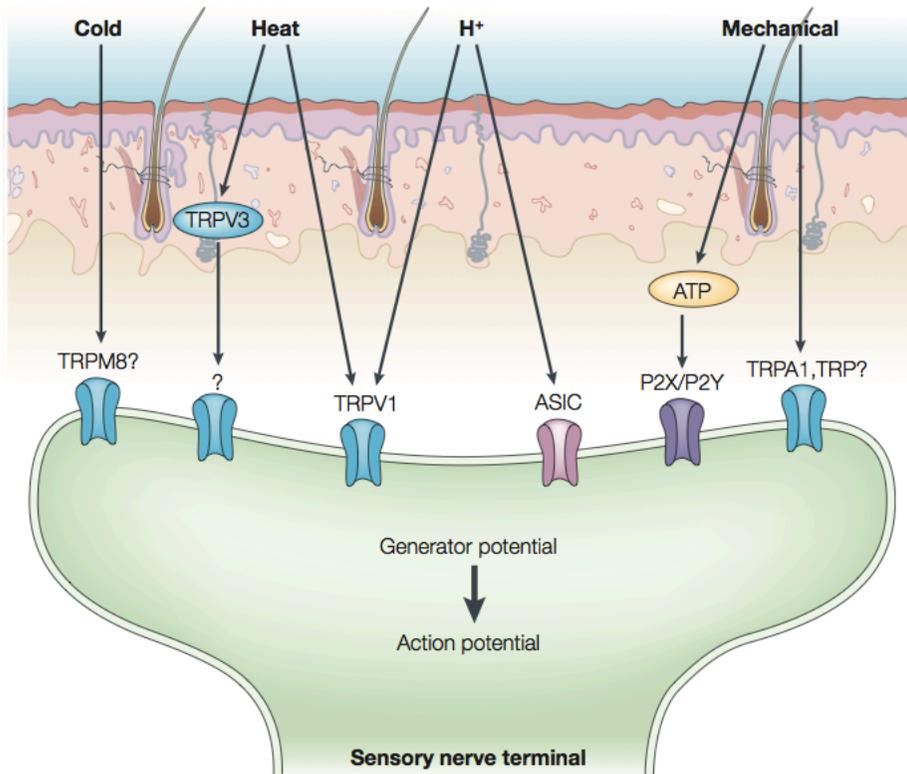
depolarizzazione
Canali ionici
sui
nocicettori



PA

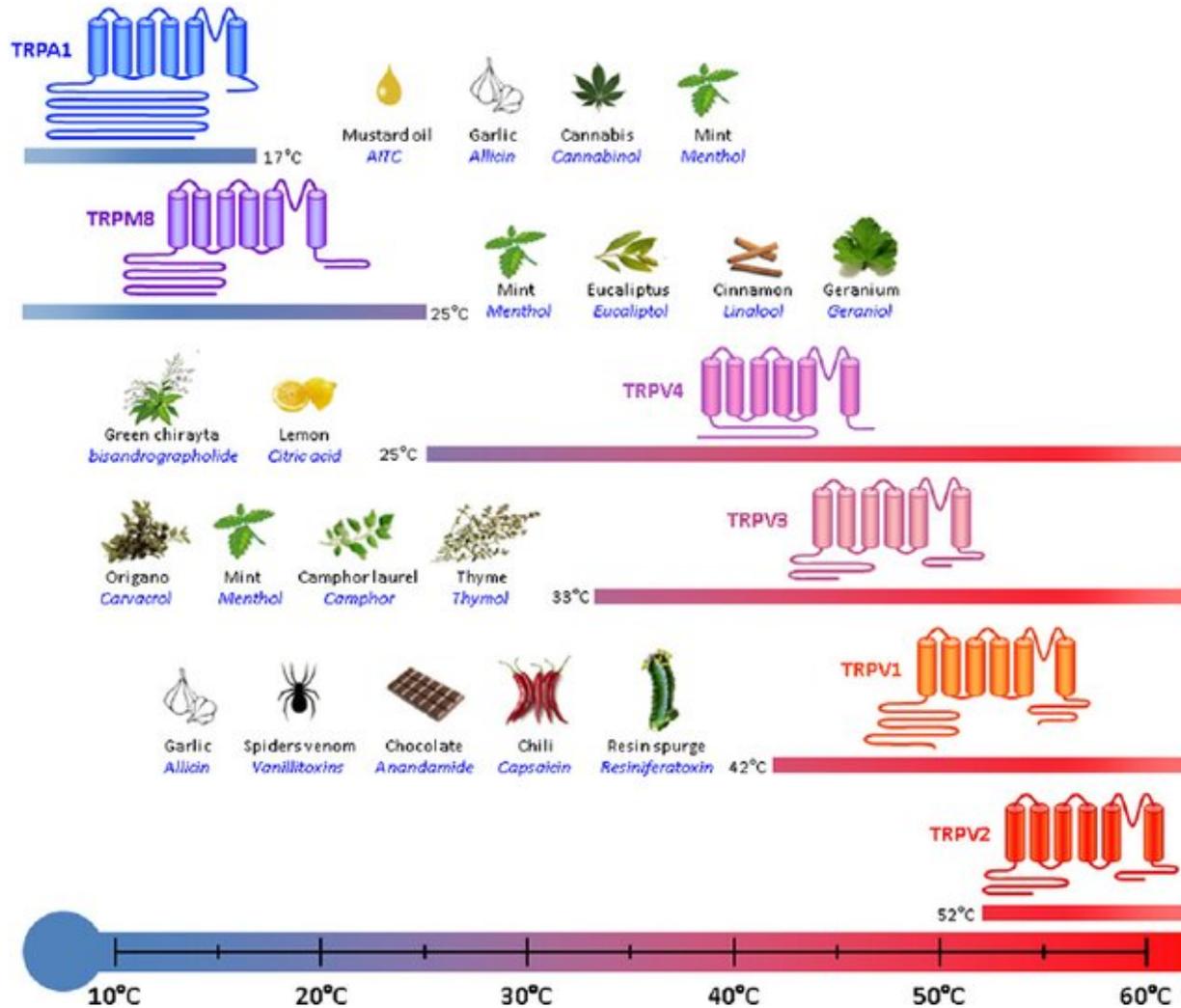
Trasduzione (dolore fisiologico)

ASIC, amiloride-sensitive cation channel 2;
P2X, ionotropic purinoceptor;
P2Y, G-protein-coupled pyrimidnergic receptor;
TRPA1, TRPM8, TRPV3, TRP (transient receptor potential) channels.



- ❖ **Famiglia TRP (transient receptor potential)** comprende diversi **canali ionici termosensibili (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8 e TRPA1)** che vengono attivati da soglie termiche distinte. **TRPV1** è anche un recettore vanilloide per la **capsaicina e i protoni (contenuto acido)**, mentre **TRPM8 e TRPA1** sono canali sensibili al freddo e al mentolo
- ❖ Due membri della famiglia dei **canali del potassio KCNK (KCNK2, chiamato anche TREK-1 e KCNK4 o TRAAK)**, che sono espressi in un sottogruppo di **nocicettori della fibra C**. Questi recettori possono essere modulati dalla **pressione, dalla temperatura e da stimoli farmacologici e, allo stesso tempo, possono modulare l'eccitabilità dei nocicettori**
- ❖ **Canali ionici acid-sensing (ASIC)** che mediano stimoli acidi o chimici

Canali TRP (Transient Receptor Potential)



Canali TRPV (Transient Receptor Potential)

- ❖ Sono i canali (permeabili a Na^+ / Ca^{2+}) maggiormente coinvolti della trasduzione del dolore. Composti da 4 subunità che contengono 6 segmenti transmembranalici (STM). Strutturalmente assomigliano ai canali del K^+
- ❖ Espresi nelle terminazioni nei termocettori del caldo e del freddo e nelle fibre C e $\text{A}\delta$ dei nocicettori: generano treni di potenziali d'azione che si propagano lungo le fibre sensoriali afferenti (C e $\text{A}\delta$)
- ❖ **TRPA1** risponde a **basse T** e a **sostanze chimiche nocive endogene ed esogene**
- ❖ **TRPM8** risponde a **basse T**
- ❖ **TRPV1** risponde a **alte T** e a: **capsaicina, EtOH**, aumenti di **H^+** , di **prodotti di COX e lipoossigenasi, anandamide** (AEA) che agisce intracellularmente.
 - **AEA** e i suoi derivati (**endovanilloidi**) sono sostanze endogene prodotte del metabolismo dei lipidi.
 - Sono rilasciate dai tessuti periferici in risposta ad un danno tissutale
 - **La struttura chimica è simile a quella della capsacina**

Capsaicina

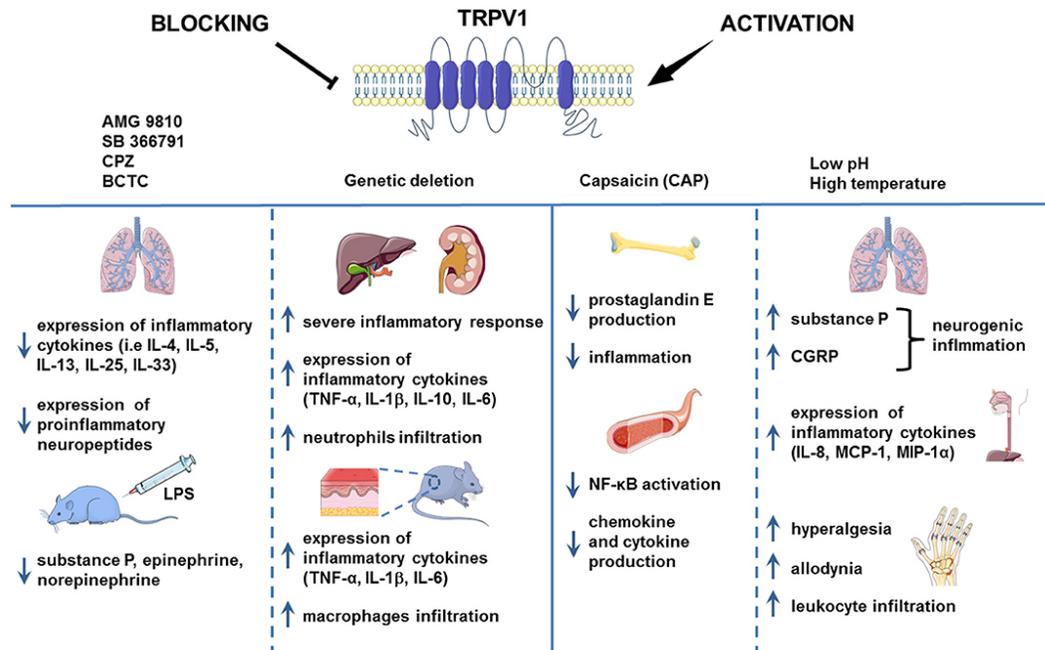
- ingrediente che conferisce le proprietà urenti del peperoncino
- **Attiva (depolarizza) il canale TRPV1**
- Ad alte dosi, è irritante per la mucosa della cavità orale e causa iperalgesia se iniettato nella pelle.

Applicazioni

- Ripetute applicazioni di capsaicina **desensitizzano le fibre dolorifiche e riducono il rilascio di sostanza P da fibre periferiche e centrali.**
- Usata nella clinica come **analgesico e anti-infiammatorio**
- Applicata topicamente come crema, allevia il dolore di artriti, neuralgie post-erpetiche (Herpes zoster) e nevralgie del trigemino.

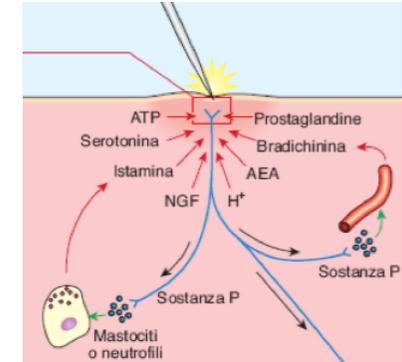
Canali TRP V1 & Iperalgesia

<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01087>



Iperalgesia: quadro clinico di aumentata percezione del dolore causato dal rilascio locale di sostanze quali:

- Bradichinina (BK)
 - Prostaglandine (PG)
 - 5-HT
 - H⁺
 - K⁺
 - sostanza P (istamina)
 - NGF
- **Potenziano la sensibilità delle terminazioni nocicettive**



- ❖ Alla base dell'iperlgesia c'è un'up-regolazione dei TRPV1, canali del Na⁺ -TTX resistenti e canali del Ca²⁺ T (a bassa soglia)
- ❖ NGF e BK up-regolano TRPV1 attraverso la PKC
- ❖ Prostaglandine PGE up-regolano i canali del Na⁺ attraverso l'adenilato ciclasi e la via del cAMP/PKA. Meccanismo opposto mediato da oppiacei e cannabinoidi (CB1 e CB2)
- ❖ **Diminuisce la soglia di attivazione dei potenziali d'azione nocicettivi**

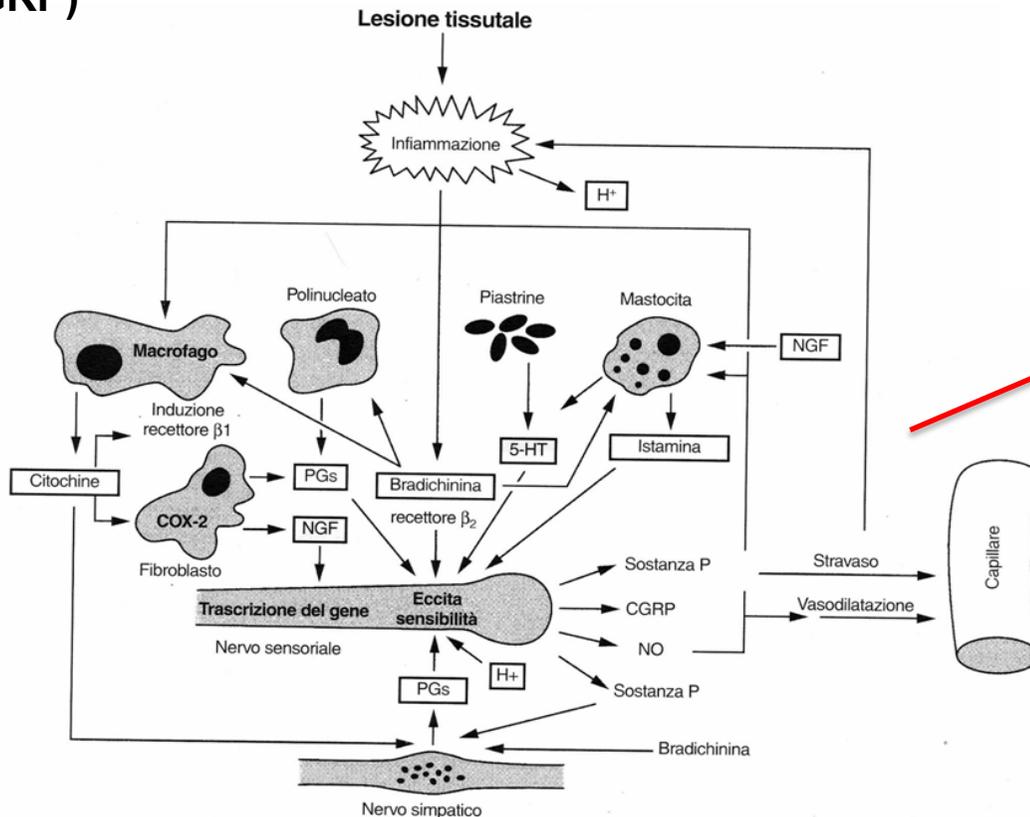
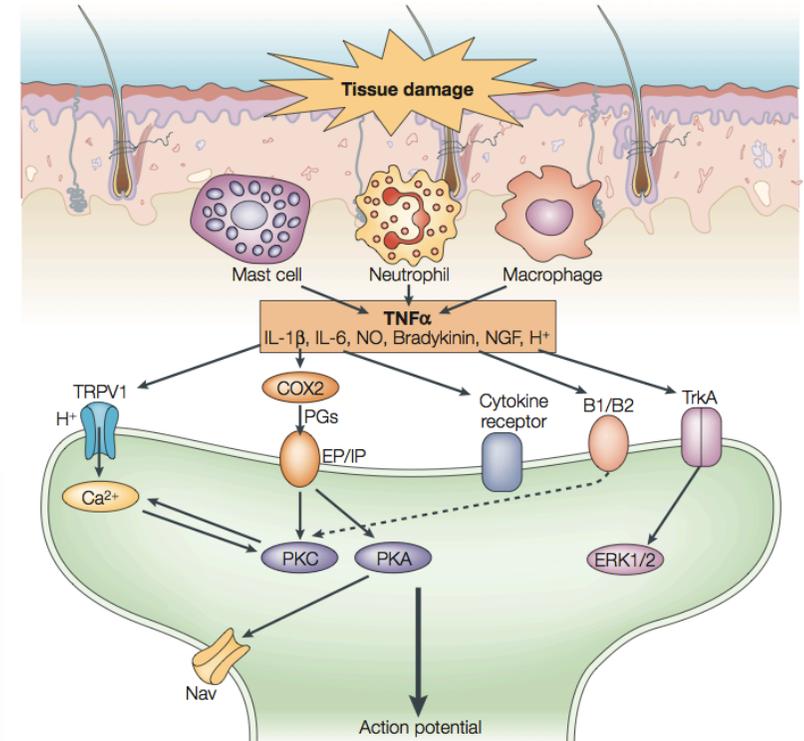
Il danno tissutale si risolve in:

- Rilascio di mediatori dell'inflammatione
- Inflammatione neurogenica
- Attivazione diretta o indiretta dei nocicettori

I mediatori dell'inflammatione sono rilasciati da:

- **Tessuti** (bradichinina, metaboliti dell'ac. Arachidonico, NO, istamina, serotonina, H⁺)
- **Cellule immunitarie** (NGF, IL-1 β , TNF- α)
- **Fibre nervose** (sostanza P, neurochinine A e B, CGRP)

Trasduzione (dolore infiammatorio)



Inflammatory pain

Tissue damage => **Mast cells & Macrophages** are activated and other immune cells, including neutrophils, may be recruited.

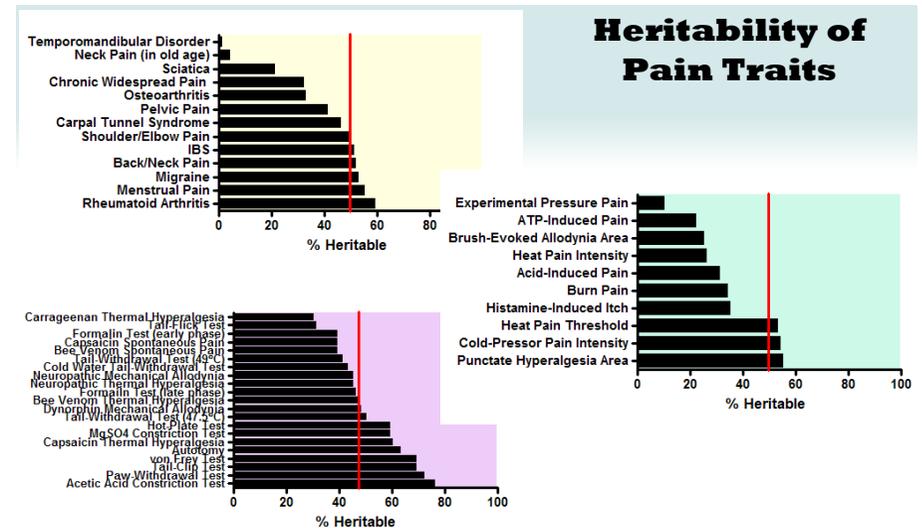
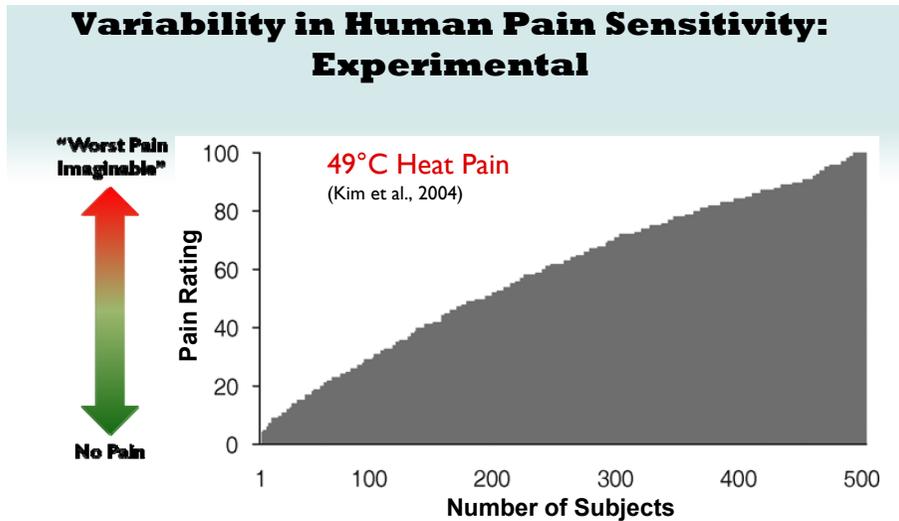
Immune mediators are released (such as **TNF α , IL-1 β , IL-6, NO, bradykinin, NGF and protons**), which exert their **algesic effects** by acting **directly** on nociceptors or **indirectly** through the release of other mediators, most notably **prostanoids**.

COX2, cyclooxygenase 2; B1/B2, bradykinin receptor; EP/IP, prostanoid receptor; ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2; Nav, voltage-activated sodium channel; PGs, prostaglandins; PKA/PKC, protein kinase A/C; TrkA, tyrosine receptor kinase A; TRPV1, transient receptor potential channel.

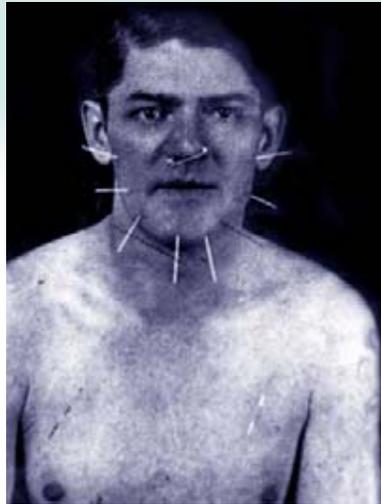
Dolore & Geni

Dolore cronico è una malattia e può avere una componente genetica

- ❖ L'intensità del dolore percepito, anche a parità di trauma, varia molto da persona a persona e l'educazione e le tradizioni culturali possono spiegare solo in parte queste differenze individuali => **Possibile origine genetica**



Geni responsabili di patologie "algiche" MONOGENICHE



"The Human Pincushion"
(congenital insensitivity
to pain with anhidrosis;
HSN Type IV)

HSN Type I	9q22.1	<i>SPTLC1</i>	AD	sphingolipid synthesis
HSN Type II	12p13	<i>HSN2</i>	AR	(function unknown)
HSN Type III	9p31	<i>IKBKAP</i>	AR	transcription factor
HSN Type IV	1q21	<i>NTRK1</i>	AR	neurotrophin receptor
HSN Type V	1p13.1	<i>NGFB</i>		neurotrophin
"	2q24	<i>SCN9A</i>	AR	sodium (Na _v 1.7) channel
FEPS	8q12	<i>TRPA1</i>		cation (TRPA1) channel
PE	2q24	<i>SCN9A</i>		sodium (Na _v 1.7) channel
PEPD	2q24	<i>SCN9A</i>		sodium (Na _v 1.7) channel
FHM Type I	19p13	<i>CACNA1A1</i>		calcium channel subunit
FHM Type II	1q21	<i>ATP1A2</i>		ion pump subunit
FHM Type III	2q24	<i>SCN1A</i>		sodium (Na _v 1.1) channel

FEPS: familial episodic pain syndrome; HSN: hereditary sensory neuropathy;
PE: primary erythromelalgia; PEPD: paroxysmal extreme pain disorder; FHM: familial hereditary migraine

Biological polymorphisms involved in pain

Enzymes

COMT ↓ enzyme activity linked to ↑ pain and ↑ opioid responsiveness

GTP cyclohydrolase level of BH4 produced correlates with pain sensitivity

CYP2D6 variants affect drug metabolism and efficacy

Ion channels

TRP pro-nociceptive, polymorphisms change perception

Voltage gated potassium channel *KCNS1* polymorphism with ↑ sensitivity to neuropathic/mechanical pain

CACNG2 stargazin channel *CACNG2* polymorphisms modify neuropathic pain

CANA2D3 voltage gated calcium channel SNP ↓ pain and head sensitivity

Cytokines

IL-10 dampens proinflammatory cytokines

IL-6 associated with pain

TNF α promotes inflammation and cell death

Receptors

OPRM1 Mu-opioid hypermethylation ↓ analgesia

ADRA2 $\alpha 2$ GPCR agonism ↓ SNS pain response

DED2 GPCR SNP linked to increased migraines

Transporters

DAT-1 ↓ dopaminergic activity ↑ cold pain sensitivity

5HTT ↑ expression ↓ heat pain threshold

ABCB1 transports drugs across BBB, SNPs changing transport activity change analgesia

Role of different SNPs in chronic pain and their impacts in clinical outcomes

Condition	Reference	Number of the Evaluated SNPs and Pathway	Aim	Significant SNPs
Fibromyalgia	[8]	TRPV2 gene 3 positions [rs3813768 (C>G), rs8121 (C>T), rs1129235 (C>A)] TRPV3 gene 2 positions [rs7216486 (G>A) and rs395357 (C>T)]	Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population.	Rs395357 associated with symptom severity
Fibromyalgia	[10]	4 SNPs: rs6269, rs4633, rs4818 and rs4680 or Val158Met identified haplotypes designated as low (LPS), average (APS) and high pain sensitivity (HPS)	Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene	Met/Met genotype (Val158Met SNP)-increased pain sensitivity
Low Back Pain	[15]	A118G on the OPRM1 gene	Association of mu-opioid receptor gene polymorphisms (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty.	G118 (GG) associated with significant morphine consumption
Low Back Pain	[19]	COMT Val158Met SNP	The COMT rs4680 Met allele contributes to long-lasting low back pain, sciatica and disability after lumbar disc herniation.	Met/Met genotype (Val158Met) was associated with significantly more pain compared to Val/Met and Val/Val
Pain perception assessment	[52]	rs6269, rs4633, rs4818, rs4680	COMT gene haplotypes are closely associated with postoperative fentanyl dose in patients.	COMT gene haplotype ACCG associated with significant fentanyl consumption
Methadone initiative assessment	[65]	CYP2B6*1/*1 (n = 21), CYP2B6*1/*6 (n = 20), CYP2B6*6/*6 (n = 17), CYP2B6*1/*4 (n = 1), CYP2B6*4/*6 (n = 3), CYP2B6*5/*5 (n = 2)	Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms determine plasma concentrations, clearance and metabolism.	CYP2B6*6-decreased metabolism and clearance in African-Americans

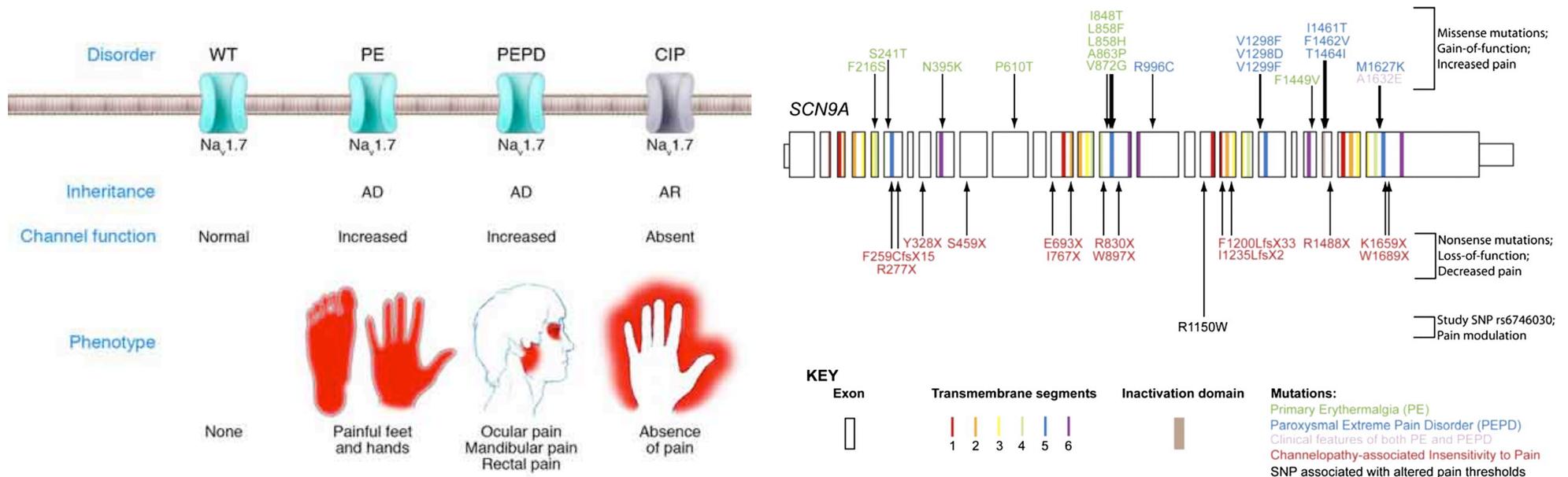
ARTICLES

Soglia del dolore scandita da un gene

An *SCN9A* channelopathy causes congenital inability to experience pain

James J. Cox^{1*}, Frank Reimann^{2*}, Adeline K. Nicholas¹, Gemma Thornton¹, Emma Roberts³, Kelly Springell³, Gulshan Karbani⁴, Hussain Jafri⁵, Jovaria Mannan⁶, Yasmin Raashid⁷, Lihadh Al-Gazali⁸, Henan Hamamy⁹, Enza Maria Valente¹⁰, Shaun Gorman¹¹, Richard Williams¹², Duncan P. McHale¹², John N. Wood¹³, Fiona M. Gribble² & C. Geoffrey Woods¹

The complete inability to sense pain in an otherwise healthy individual is a very rare phenotype. In three consanguineous families from northern Pakistan, we mapped the condition as an autosomal-recessive trait to chromosome 2q24.3. This region contains the gene *SCN9A*, encoding the α -subunit of the voltage-gated sodium channel, Na_v1.7, which is strongly expressed in nociceptive neurons. Sequence analysis of *SCN9A* in affected individuals revealed three distinct homozygous nonsense mutations (S459X, I767X and W897X). We show that these mutations cause loss of function of Na_v1.7 by co-expression of wild-type or mutant human Na_v1.7 with sodium channel β_1 and β_2 subunits in HEK293 cells. In cells expressing mutant Na_v1.7, the currents were no greater than background. Our data suggest that *SCN9A* is an essential and non-redundant requirement for nociception in humans. These findings should stimulate the search for novel analgesics that selectively target this sodium channel subunit.





Heterocephalus glaber

- ❖ I comportamenti dolorosi prodotti da due potenti algogeni chimici, la capsaicina e i protoni, sono completamente assenti in questa specie. Inoltre, non ha l'iperalgnesia termica prodotta da sostanze chimiche algogene e dall'infiammazione.
- ❖ L'ambiente estremo della talpa nuda, ossia concentrazioni ambientali di CO₂ molto elevate, può aver esercitato una pressione selettiva che ha portato alla perdita di comportamenti dolorosi specifici in questa specie.
- ❖ **L'insensibilità al dolore derivante dall'acido** consente alle talpe di prosperare nei tunnel sotterranei che formano le loro colonie, nonostante la presenza di elevati livelli di acidità dovuti all'accumulo di anidride carbonica sprigionata alla morte degli animali.
- ❖ **Talpa nuda (Hg):**
 1. **Non esprime neuropeptidi legati al dolore (CGRP, sostanza P)** nelle fibre sensoriali cutanee.
 2. **Presenta scarsità di fibre C non mielinizzate nei nervi cutanei**
 3. **Possiede un recettore tropomiosinico chinasi A (TRKA) ipofunzionale** nel corno dorsale del midollo spinale, con conseguente mancanza di una risposta al dolore infiammatorio da calore.
 4. **Possiede mutazioni nel canale NaV1.7 (gene SCN9A): la forma mutata di tale canale viene bloccata con maggior facilità rispetto alla versione "normale" di cui è dotato il topo, da un meccanismo noto come inibizione da acido.**

Rapid molecular evolution of pain insensitivity in multiple African rodents

DOI: [10.1126/science.aau0236](https://doi.org/10.1126/science.aau0236)

The naked truth: a comprehensive clarification and classification of current 'myths' in naked mole-rat biology
<https://doi.org/10.1111/brv.12791>

2019

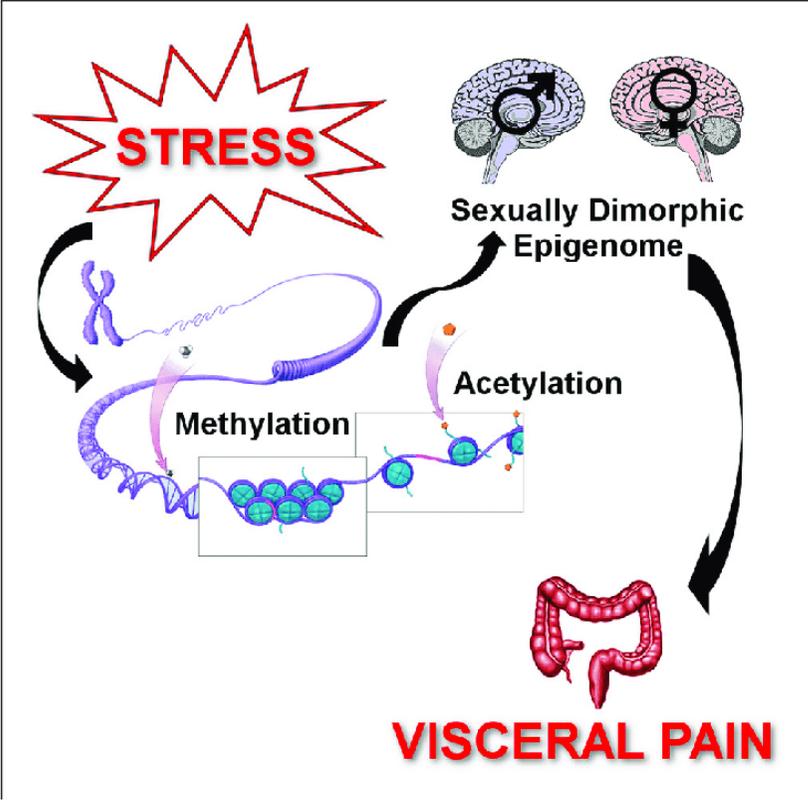
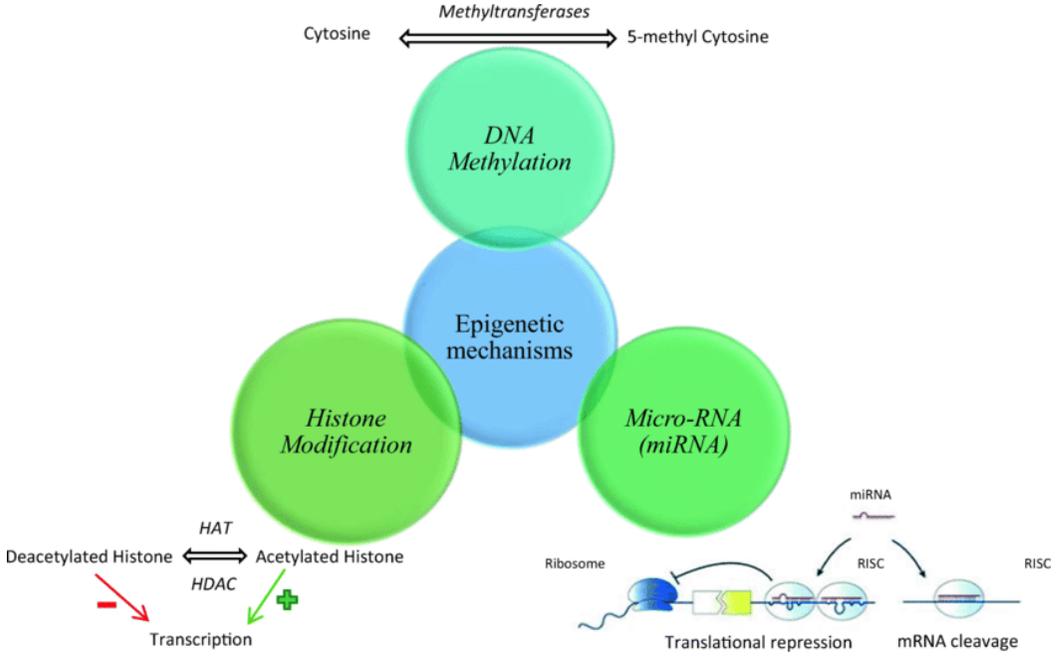
Ratti talpa del sud africa orientale (Cryptomys hottentotus pretoriae)

- TRPA1 mutato
- SCN9A mutato
- NALCN iperespresso*

*<https://www.framezone.it/una-cura-per-samuel-un-bambino-affetto-da-una-rara-malattia/>

https://youtu.be/OPbwNK50n_g

Epigenetica & Dolore



Epigenetica & Dolore

- ❖ **Transizione dal dolore acuto a quello cronico:** meccanismi epigenetici => **memoria nocicettiva di lunga durata** che si sviluppa in seguito a un danno.
- ❖ **Lesioni in età precoce determinano alterazioni nell'elaborazione sensoriale più avanti nella vita.** Alterazioni persistenti nella sensibilità al dolore **variano** a seconda del **tipo**, della **gravità della lesione** e dell'**età** in cui si verifica (sia negli animali che nell'uomo).
- ❖ **Meccanismi di innesco epigenetici possano differire in età diverse**, perché le modificazioni epigenetiche possono essere differenzialmente indotte da stimoli nocivi in soggetti giovani ed in soggetti più avanti in età
- ❖ **Epigenoma tende a cambiare quando invecchiamo:** cambiamenti nelle modifiche istoniche e nella metilazione del DNA (ipermetilazione e l'ipometilazione gene-specifica e globale).
- ❖ Interventi chirurgici presentano un rischio di sviluppare dolore cronico: il **30-50% dei pazienti sviluppa dolore cronico a seguito di interventi** (amputazione, toracotomia, riparazione di ernie, bypass delle arterie coronarie, mastectomia) => **variabilità individuale epigenetica**
- ❖ Profilo di espressione genica di un paziente cambia rapidamente nel periodo post-lesione: oltre 1000 geni attivati nel solo ganglio della radice dorsale dopo lesione del nervo.
- ❖ **Risposta immunologica + espressione di citochine infiammatorie** => **variabilità individuale epigenetica**

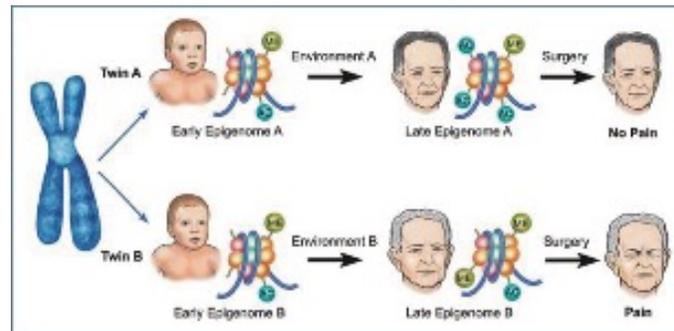
Epigenetica & Dolore

- ❖ **Espressione di DNMT1 e DNMT3a** (DNA metil-transferasi) **diminuisce considerevolmente tra gli esseri umani neonati e di mezza età (23-50 anni).**
 - **Gene FKBP51** (proteina legante FKBP51, che funziona come sorvegliante per androgeni, glucocorticoidi, mineralcorticoidi e progesterone): **demetilazione sito-specifica indotta da trauma è stata riscontrata solo se il trauma è avvenuto durante l'infanzia ma non nella vita adulta.**
 - **Demetilazione**, che persiste nell'età adulta, può notevolmente **aumentare l'espressione di FKBP51 dopo un trauma** ed **aumentare il rischio di sviluppare disturbi dolorosi post-traumatici.**

Epigenetica & Dolore

- ❖ **Funzione del recettore glucocorticoide (GR)**, che influenza la sensibilità al dolore, l'infiammazione e lo sviluppo di malattie autoimmuni: modulata sia attraverso i meccanismi post-traduzionali che **attraverso la metilazione del DNA**
- ❖ Geni (**acido glutammico decarbossilasi**) che codificano per gli enzimi regolatori del dolore nel SNC **sono IPOACETILATI* + sottoregolati** negli stati dolorosi di lesioni infiammatorie e nervose.

Gemelli monozigoti possono esibire in modo significativo diversi fenotipi per il dolore infiammatorio e cronico



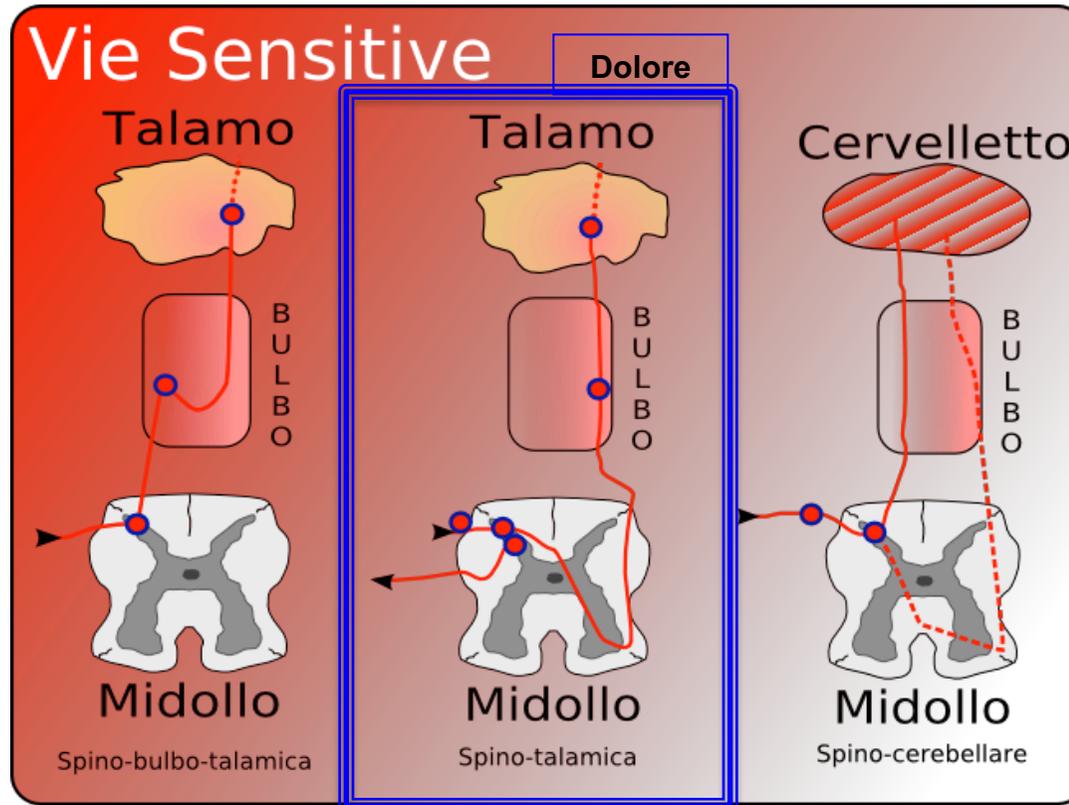
***Acetilazione:** l'aggiunta di un gruppo acetile a livello di specifiche lisine delle code istoniche operata da enzimi chiamati acetiltransferasi istoniche, **riduce la carica negativa degli istoni, rilassando la cromatina e facilitando l'accesso dei fattori di trascrizione.**

TRASMISSIONE

**meccanismo neurologico
attraverso il quale l'impulso
elettrico raggiunge il
cervello
via nervi sensitivi (
periferia-midollo)
rete di neuroni di
connessione
(midollo-tronco-talamo)
e via talamo corticale
(strutture del SNC deputate
all'elaborazione della
sensazione dolorosa)**

Vie sensitive

- Sono vie neuronali che portano l'informazione **dalla periferia alle aree di competenza del sistema nervoso centrale**
- Funzione: trasmettere le informazioni ricevute attraverso il tatto o attraverso gli epiteli di ghiandole ed organi verso le aree dell'encefalo che le dovranno tradurre in appositi stimoli di risposta



La via spino talamica

La via spino-talamica è formata da tre neuroni.

Neurone entra nel **corno posteriore** dove fa **due sinapsi**:

- La **prima** esce nuovamente dalla sostanza grigia e **forma un arco riflesso** (sistema formato da un neurone sensitivo e da un neurone motorio);
- La **seconda** sale fino ad **arrivare al bulbo** dove forma una seconda sinapsi.

La sinapsi è definita "seconda", e non come potrebbe apparire "terza" (arco riflesso e la via spino-talamica propria possono essere considerate come due percorsi differenti della stessa via)

Dal bulbo, il neurone finisce al talamo dove forma una **terza sinapsi** che sfocia nell'area sensitiva di riferimento.

La via spino-talamica porta sensazioni "crude" (non discriminate, poco localizzate) tattili superficiali, pressorie, prurito e solletico + termiche e dolorifiche (Es: coscienza che la pelle è stata toccata ma non del punto preciso)

Dal Midollo spinale alla Corteccia

DREZ: DORSAL ROOT ENTRY ZONE

La DREZ spinale è il corno dorsale del midollo spinale

La DREZ troncale è il subnucleo caudale

Regione dove avviene trasmissione sinaptica tra 1° e 2° neurone e modulazione afferenze nocicettive

SECONDO NEURONE

Ha il corpo cellulare in sostanza grigia midollare e dà origine a fibre ascendenti al talamo distinte in lemniscali extralemniscali

TERZO NEURONE

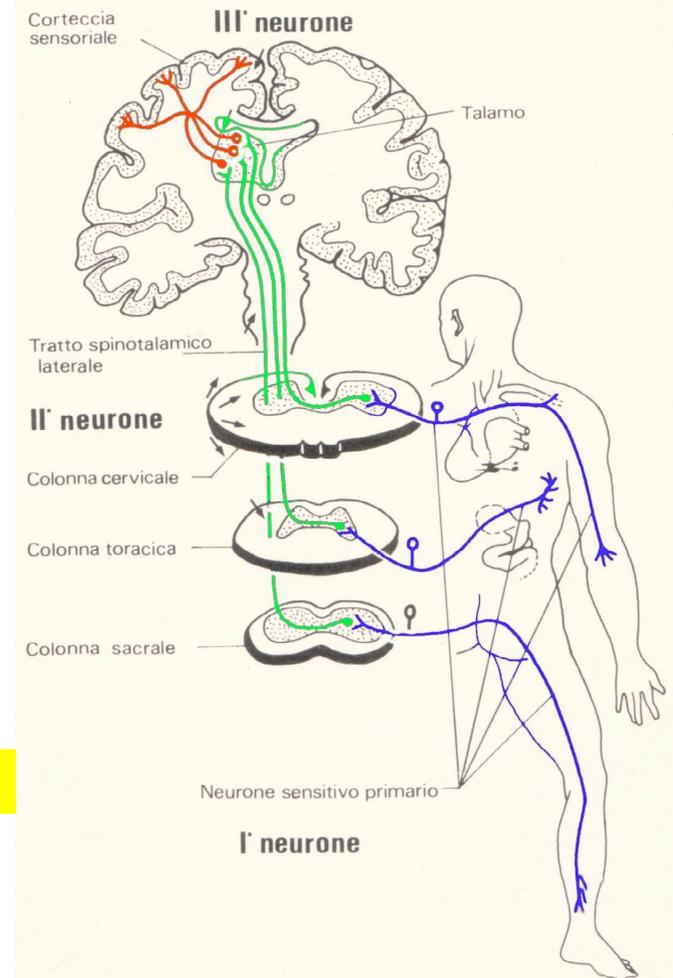
Nel talamo, proietta sulla corteccia

QUARTO NEURONE

Nella corteccia, con aree distinte

Neurotrasmettitori che possono facilitare o inibire lo stimolo doloroso

	Eccitatori	Inibitori
Aminoacidi	Glutammato	GABA
Neuropeptidi	Sostanza P Neurokinina A Peptide correlato al gene della calcitonina	B-endorfina Leu-encefalina Dinorfina
Monoamine		Serotonina Noradrenalina



La via del dolore. - Nella figura sono illustrati i tre neuroni che formano la via del dolore: il primo neurone (neurone sensitivo primario) si estende dalla periferia al corno posteriore della sostanza grigia del midollo spinale; da qui parte il secondo neurone, che giunge fino al talamo attraverso il tratto spino-talamico laterale; il terzo neurone sale dal talamo alla corteccia sensoriale cerebrale. (N. Dioguardi, Minerva Medica, 63, 1829, 1972)

Dal Midollo spinale alla Corteccia

Stimoli dolorifici => midollo spinale => talamo
=> corteccia
=> sistema limbico

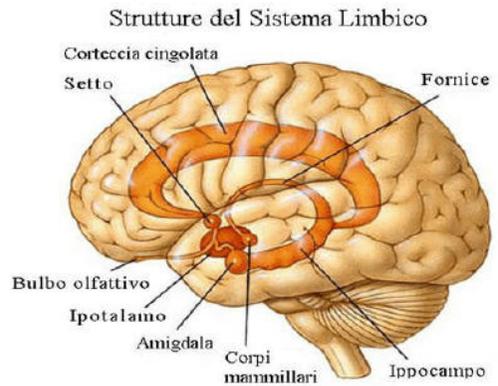
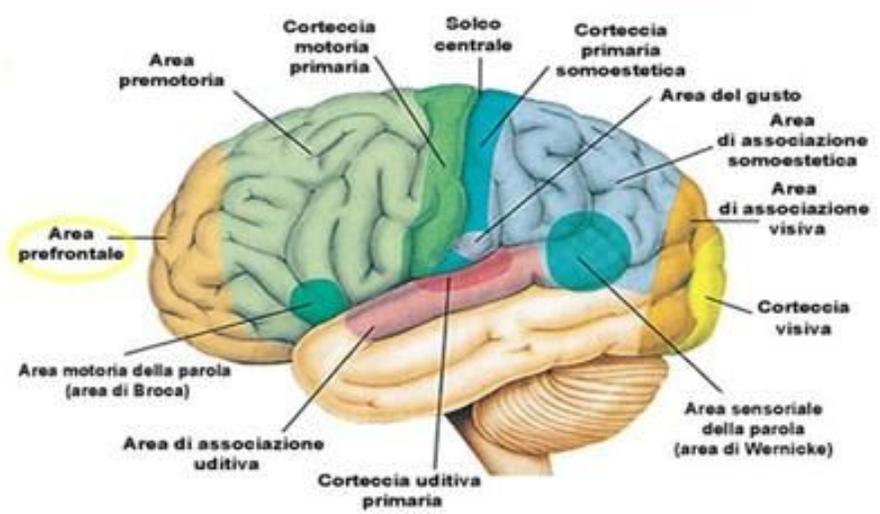
• **Corteccia somatosensoriale** => percezione cosciente del dolore (integrazione della sensibilità generale)

• **Sistema limbico** => **connette ipotalamo <=> corteccia cerebrale**

Sistema limbico => elabora stimoli algici come elementi emotivi e inconsci
=> influenza anche la percezione cosciente del dolore

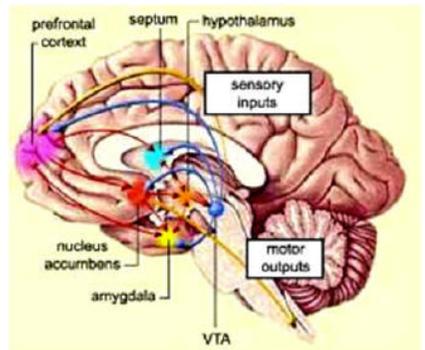
- ✓ Ippocampo (memoria a breve termine)
- ✓ Ipotalamo (asse con ipofisi)
- ✓ Amigdala (umore, aggressività, comportamento sociale)

LA CORTECCIA CEREBRALE



Cervello emozionale

- Emozioni
- Rabbia
- Ira
- Repulsione
- Attrazione sessuale
- Olfatto
- Ricordo delle sensazioni
- Pensiero e decisione istintiva



MODULAZIONE

**Attività neurologica di
controllo dei neuroni
di trasmissione del
dolore**

Modulazione periferica

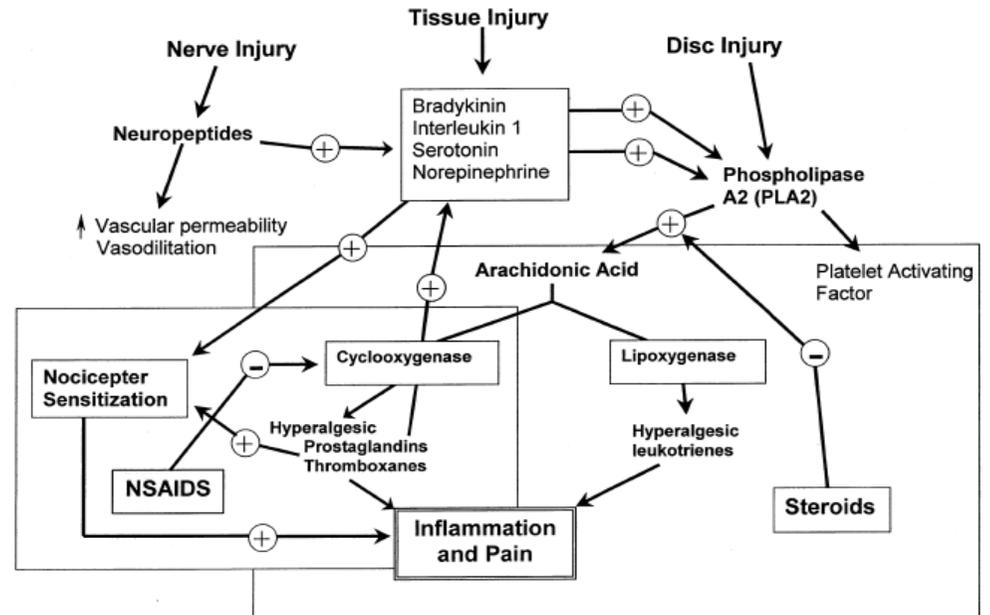
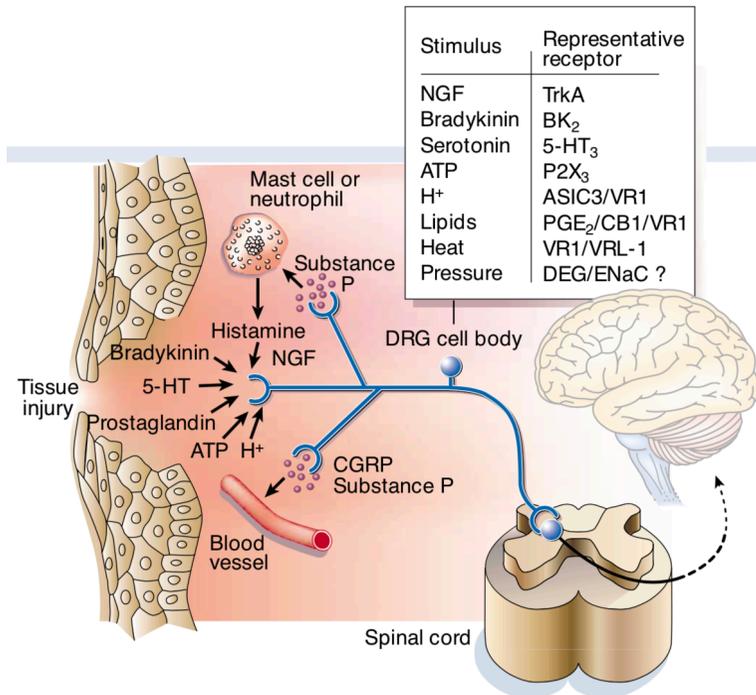


Fig. 3. Mediators of inflammation and pain. Phospholipase A2, released from the damaged disc or produced in response to tissue injury, drives the arachidonic acid pathway that produces both leukotrienes (via the lipoxygenase pathway) and prostaglandins and thromboxanes (via the cyclooxygenase pathway). Nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs) may limit the production of prostaglandins and thromboxanes by inhibiting cyclooxygenase, but cannot effect leukotriene production. Corticosteroid medications, by inhibiting phospholipase A2, may limit the production and release of all eicosanoids generated from arachidonic acid. (+)=activation or stimulation of pathway, (-)=inhibition or interruption of pathway.

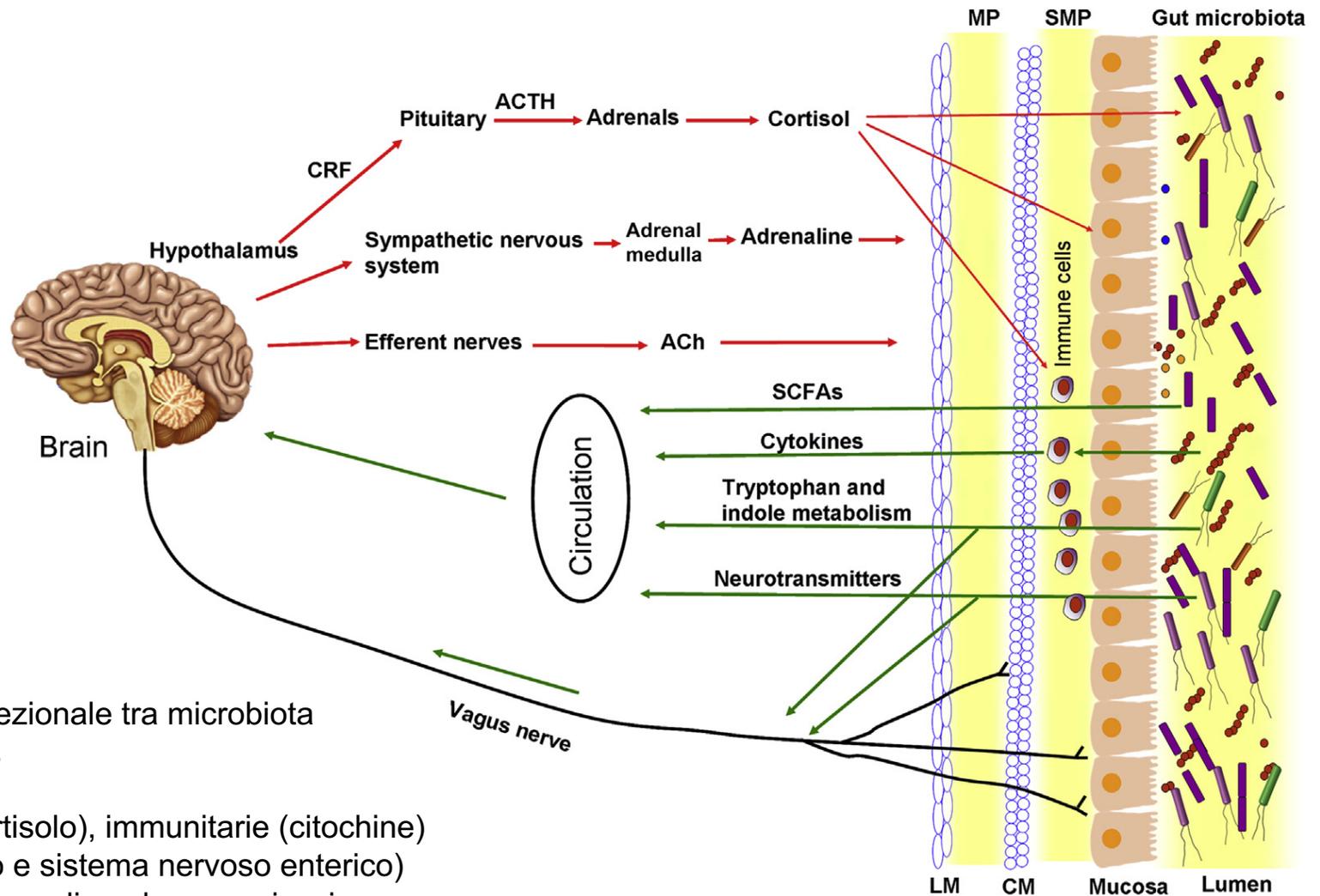
Infiammazione

Cortisonici

FANS

FANS attuano anche modulazione centrale (via COX2)

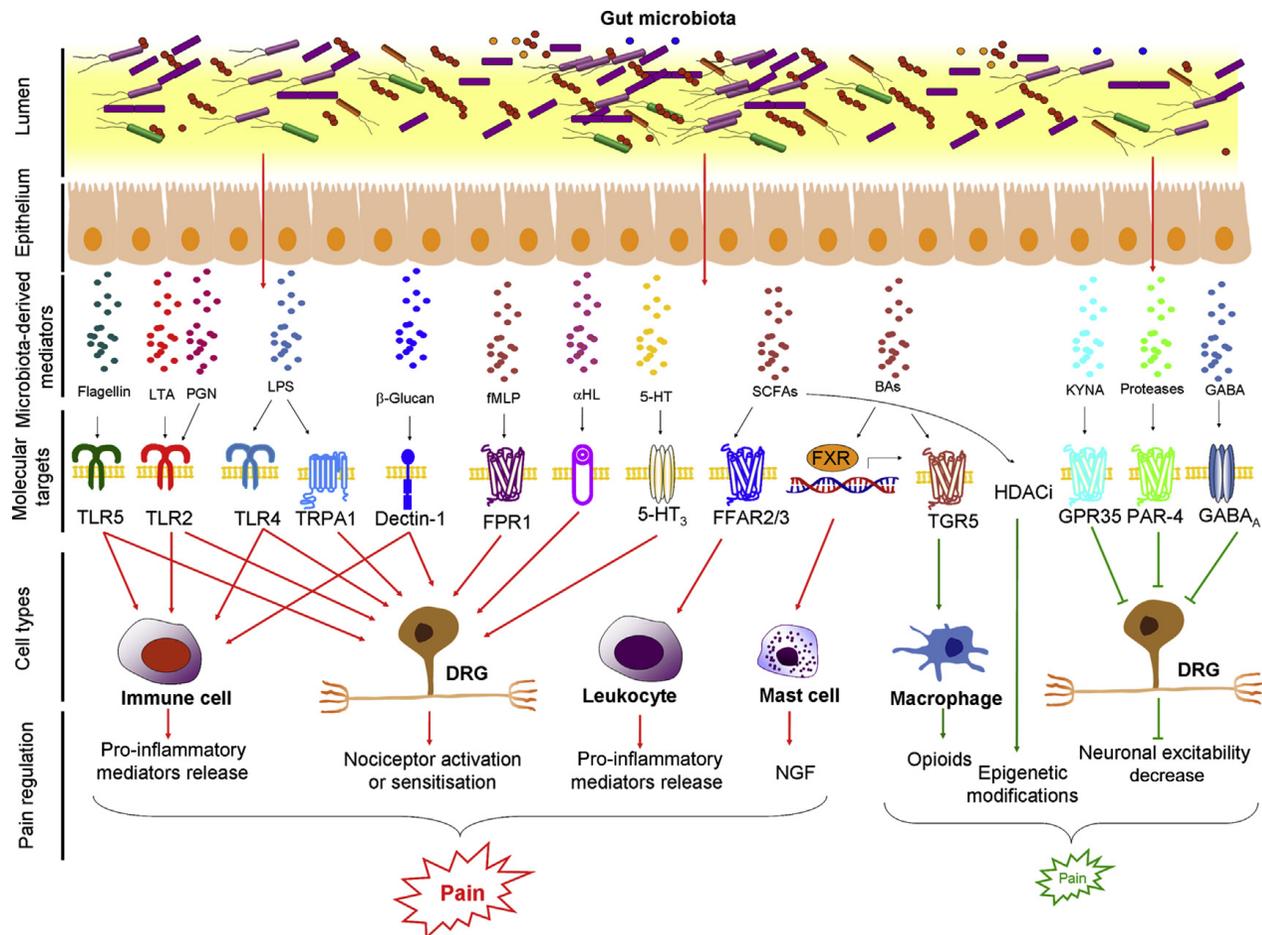
Microbiota intestinale



- Comunicazione bidirezionale tra microbiota intestinale e cervello.
- Le vie endocrine (cortisolo), immunitarie (citochine) e neurali (nervo vago e sistema nervoso enterico) sono le principali che mediano la comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale e il cervello.

Mediatori derivati dal microbiota intestinale regolano la sensibilizzazione periferica al dolore

- ❖ Microbiota gastrointestinale può modulare direttamente o indirettamente la sensibilizzazione periferica alla base del dolore cronico attraverso molteplici mediatori, tra cui sottoprodotti microbici (**PAMP**), metaboliti (**SCFA**) e rilascio di neurotrasmettitori o neuromodulatori (**glutammato** e **GABA**).
- ❖ Alcuni mediatori derivati dal microbiota (ad es, **agonisti dei TLR e FPR1**) possono **attivare o sensibilizzare direttamente i neuroni nocicettivi primari nei gangli delle radici dorsali (DRG)** per aumentare il dolore, mentre altri mediatori derivati dal microbiota (**KYNA e proteasi**) possono **diminuire direttamente l'eccitabilità** dei neuroni DRG per inibire il dolore.
- ❖ I mediatori derivati dal microbiota intestinale (**agonisti dei TLR e gli SCFA**) **possono aumentare indirettamente l'eccitabilità dei neuroni DRG** inducendo il rilascio di **fattori pro-infiammatori da parte delle cellule immunitarie** per aumentare il dolore, mentre **altri mediatori (BA)** possono **diminuire indirettamente l'eccitabilità dei neuroni DRG** inducendo il **rilascio di oppioidi** da parte delle cellule immunitarie.

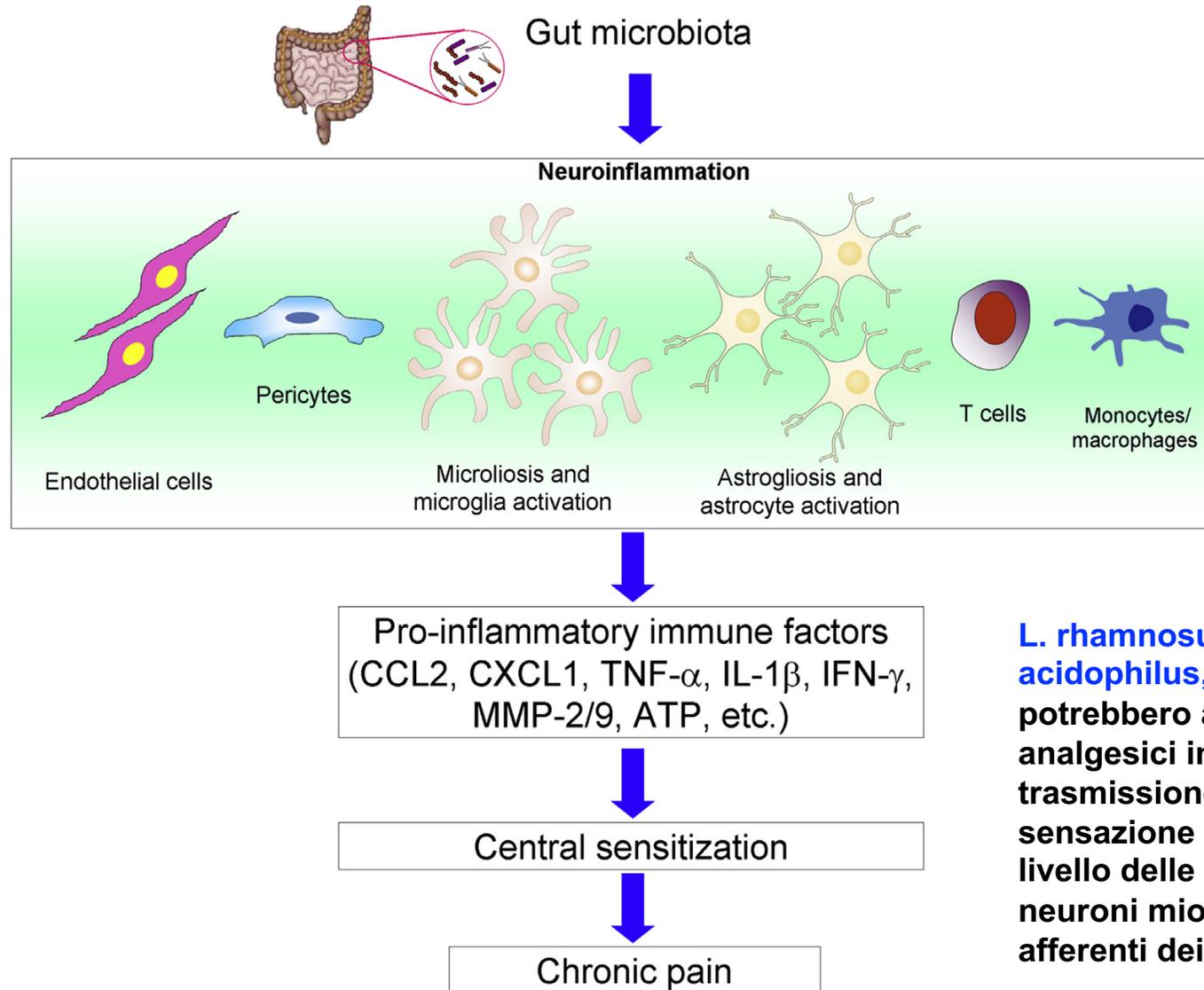


BA, bile acid; DRG, dorsal root ganglion; FXR, farnesoid X receptor; GABA, γ -aminobutyric acid; HDACi, histone deacetylase inhibitor; KYNA, kynurenic acid; LPS, lipopolysaccharide; LTA, Lipoteichoic acid; NGF, nerve growth factor; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; PAR-4, proteinase-activated receptor 4; PGN, peptidoglycan; SCFA, short-chain fatty acid; TRPA1, transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1.

I principi attivi del Microbiota per il dolore

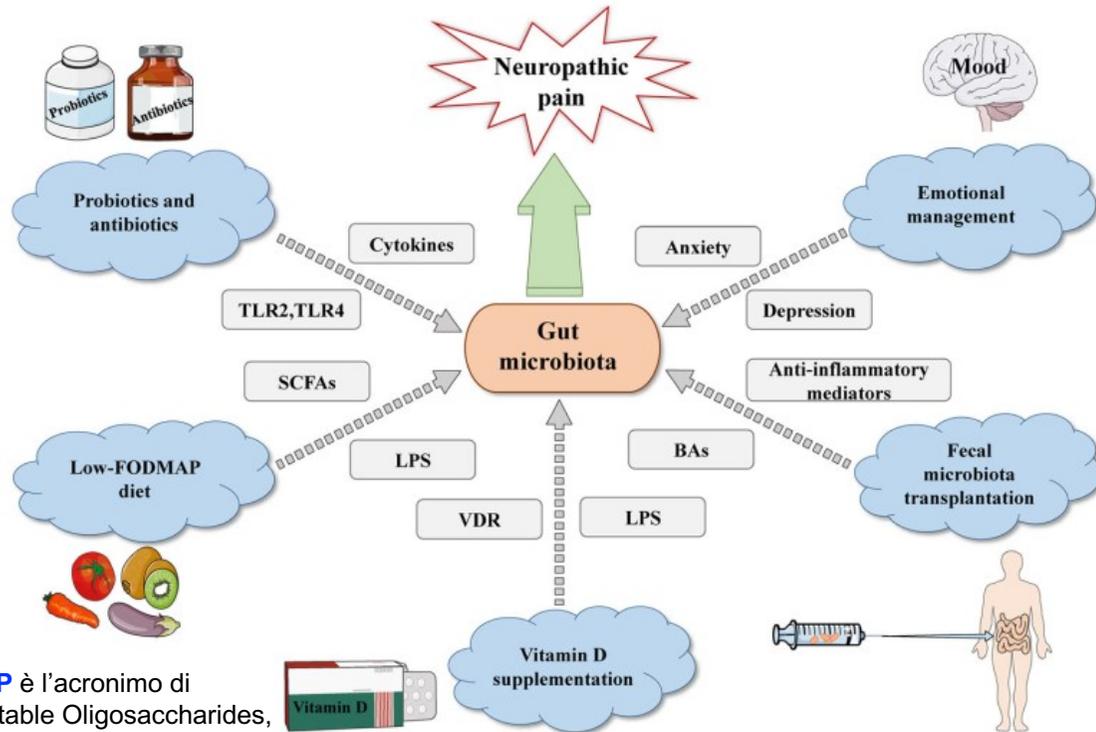
- ❖ Alcune sostanze che derivano dai batteri intestinali come i **PAMPs e LPS**, entrano nel circolo sanguigno e **vanno a stimolare dei recettori che aumentano il dolore**.
- ❖ Il metabolismo del microbiota intestinale esercita un'influenza sul metabolismo di diverse sostanze che svolgono il compito di neuromediatori cerebrali, come il **GABA o il triptofano**, che è il precursore della serotonina.
- ❖ **Bifidobacteria e Lactobacilli** sono in grado di metabolizzare il glutammato monosodico introdotto con la dieta e sintetizzano **GABA** (neurotrasmettitore di tipo inibitorio. Quando viene rilasciato il GABA, si attenuano i dolori), quando però l'intestino è "in equilibrio", ecco perché l'importanza di avere un intestino sano.
- ❖ **Serotonina** viene sintetizzata a partire dal **triptofano**, ma a partire da quest'ultimo si ottiene anche la **chinurenina**, una sostanza che reagisce producendo **molecole tossiche per i neuroni**.
- ❖ Microbiota influenza i livelli di 5-HT a livello centrale oltre che l'espressione dei suoi recettori: elevati livelli intestinali di Bifidobacterium dimostrano un incremento di 5-HTR2A (recettori 2A per la serotonina) nella corteccia frontale di modelli murini.
- ❖ Il peptide prodotto dalle cellule intestinali, il **PYY**, che si produce in seguito all'ingestione di cibo, è coinvolto nella regolazione della sensibilità al dolore somatico e viscerale.
- ❖ Disbiosi può alterare i livelli intestinali di tutti i neurotrasmettitori/modulatori.

Microbiota intestinale può regolare la neuroinfiammazione coinvolta nella sensibilizzazione centrale alla base del dolore cronico



Strategie di intervento sul microbiota intestinale per ridurre il dolore.

- ❖ Carenza di vitamina D, diete alte in FODMAP, stress, ansia e depressione => DISBIOSI intestinale con una produzione maggiore di sostanze coinvolte nell'aumento del dolore.



FODMAP è l'acronimo di "Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols", ovvero oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi fermentabili e polioli (es. Sorbitolo).

- ❖ **Probiotici.** *Lactobacillus paracasei* agisce sugli impulsi dolorosi (allodinia) e sull'aumento del dolore (iperalgesia) durante la distensione del colon retto, andandoli a ridurre.

- ❖ **Trapianto fecale.** In alcuni pazienti affetti da fibromialgia si è constatato la completa remissione della patologia in seguito al trapianto di microbiota.

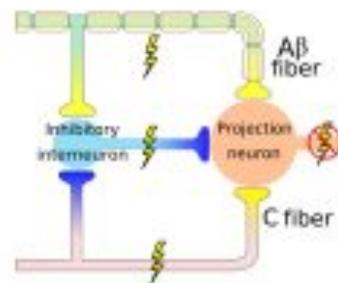
- ❖ **Dieta low-FODMAP** va a modificare la composizione e la diversità dei batteri intestinali. Alimentazione ricca in FODMAP aumenta la produzione di LPS da parte dei batteri intestinali e disbiosi. Una dieta low-FODMAP contribuisce a mantenere intatta la barriera intestinale ed inoltre riduce l'infiammazione della mucosa intestinale.

- ❖ **Vitamina D.** La supplementazione di vitamina D va a ridurre le specie patogene di batteri, favorendo la crescita delle specie buone.

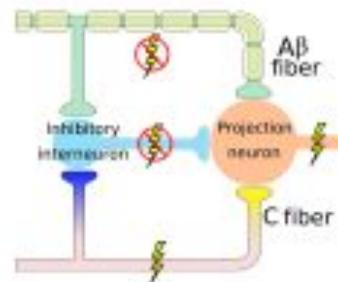
Modulazione midollare (ascendente)

“GATE CONTROL”
(Wall -Melzack '65)

cancello chiuso



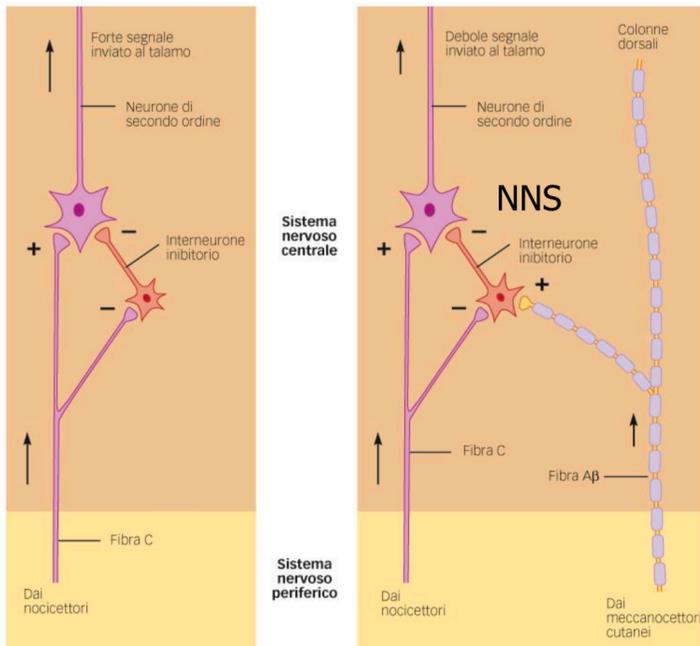
cancello aperto



Modulazione midollare (ascendente)

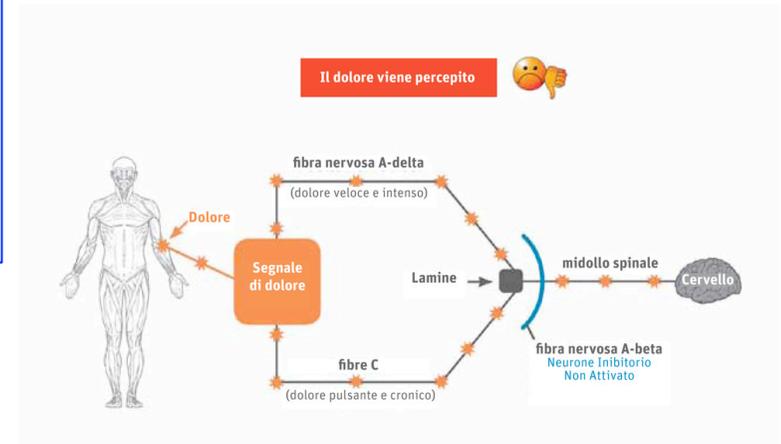
Azione inibitoria localizzata nella sostanza grigia del corno posteriore del midollo

- Fibre A δ => segnale del dolore veloce & intenso
- Fibre C => segnale del dolore cronico "pulsante"
- Fibre A β => segnali tattili/pressori
- **Teoria del "Gate Control"** : i segnali trasmessi dalle fibre A-delta e "C" possono essere contrastati dalla attivazione/stimolazione delle fibre A-beta: si blocca la percezione del dolore poichè il segnale non arriva al cervello.

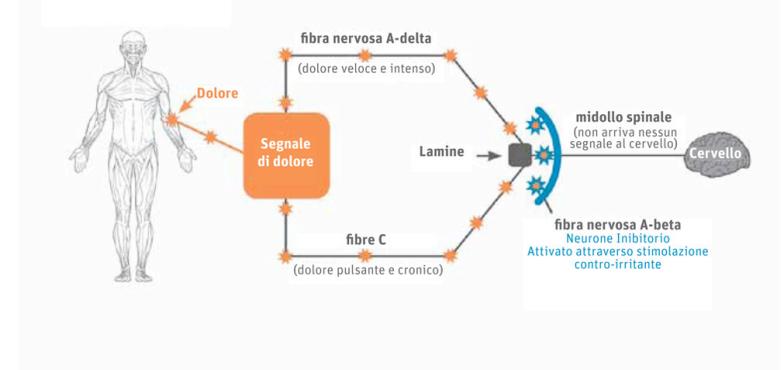


I meccanismi di inibizione possono essere attivati da sistemi inibitori discendenti.

- Interazione + modulazione reciproca tra le fibre nervose nocicettive e quelle non-nocicettive.
- A livello dello stesso neurone del midollo spinale convergono diversi tipi di fibre, ognuna delle quali porta informazioni sensitive di tipo diverso (principalmente tattili, termiche, propriocettive, cinestesiche e dolorifiche)
- Il neurone è in grado di discriminare tra i vari tipi di sensibilità e di assegnare una "priorità" diversa a ciascuno di essi, in modo da portare al cervello un'informazione chiara e pulita.



- Compressione blocca prima le A δ
- Anestesia locale blocca prima le C



Perchè quando prendi una botta ti viene istintivo massaggiarti la zona lesa?

<https://youtu.be/xoMRRVGSn1o>



Via discendente di controllo del dolore

Vie discendenti modulano vie ascendenti

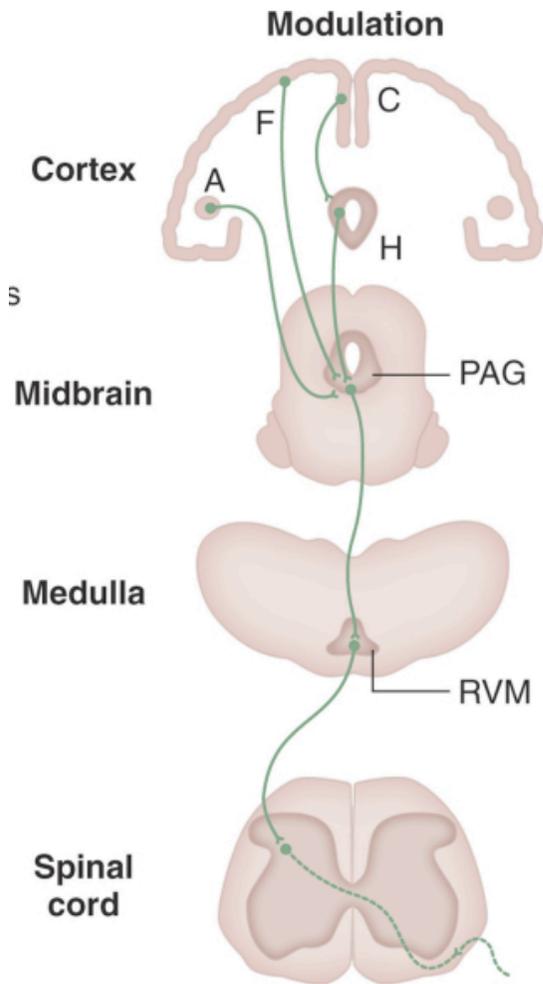


Tabella II. Trasmittitori implicati nel sistema discendente di modulazione del dolore.

Trasmittitori maggiormente presenti nelle vie discendenti

Monoamine

- Noradrenalina
- Serotonina
- Dopamina

Istamina

Vasopressina ed ossitocina

Trasmittitori maggiormente presenti nei neuroni delle corna dorsali

- Acetilcolina
- GABA e glicina
- Peptidi oppioidi
- Altro: colecistokinina (CKK), galanina, neurotensina

Trasmittitori maggiormente presenti nelle fibre afferenti primarie

- Sostanza P
- Glutammato

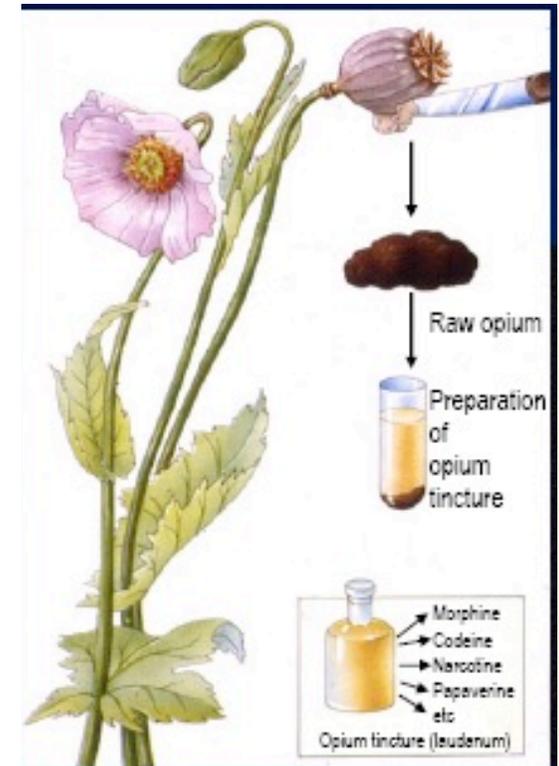
Modulatori non attribuibili a specifiche vie neuronali

- Cannabinoidi
- Adenosina

Oppioidi & Oppiacei

- ❖ **OPPIO** (dal greco opos= succo): succo lattiginoso ottenuto per incisione delle capsule immature dei semi del *Papaver somniferum*.
- ❖ Utilizzato a scopo sociale e medico da migliaia di anni per la sua capacità di indurre euforia, analgesia, ipnosi e per prevenire la diarrea. Contiene più di 20 alcaloidi.
- ❖ Tre di questi possiedono proprietà utili in campo clinico: **morfina, codeina, papaverina**

- ❖ **OPPIOIDE**: sostanza (endogena o esogena) che produce effetti morfino-simili (neuropeptidi, analoghi sintetici) (bloccati da antagonisti specifici, es. naloxone)
- ❖ **OPPIACEO**: sostanza contenuta o derivata dall'oppio. Sostanze farmacologicamente morfino-simili, strutturalmente correlabili alla morfina



Oppioidi ENDOGENI

1973 sono stati scoperti i recettori specifici per la morfina nel tessuto nervoso

1975 Hughes e Kosterlitz hanno isolato, purificato e sequenziato i primi due peptidi endogeni ad attività morfino sensibile



Si formano per scissione proteolitica di un grosso polipeptide, la proencefalina, composto da 256 aminoacidi

In seguito sono state scoperte altre sostanze endogene:

ENDORFINE

DINORFINE

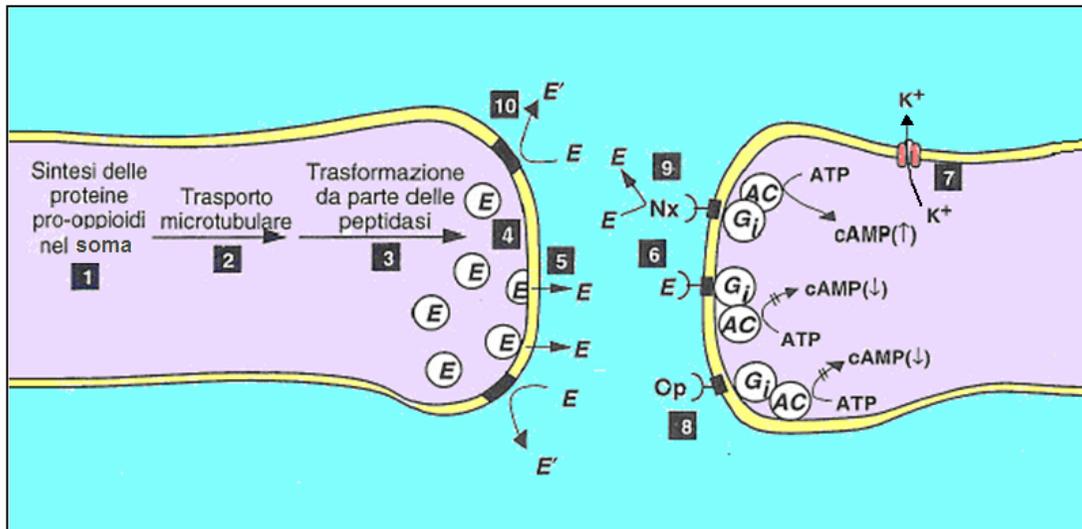
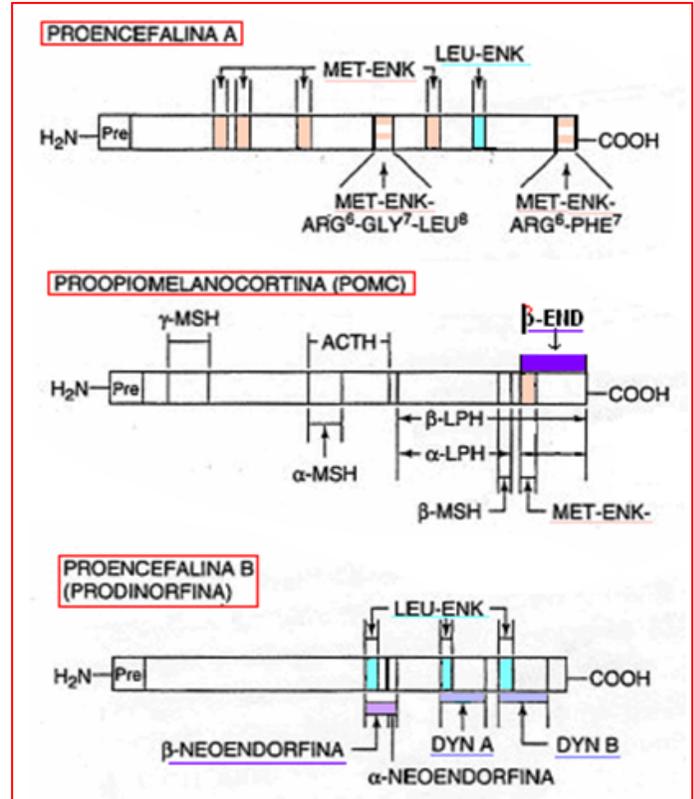
Queste tre famiglie sono differenziabili per la loro biosintesi e localizzazione anatomica

PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI

endorfine - Peptidi oppiacei endogeni

ENDORFINE	PEPTIDE ENDOGENO	SEQUENZA AMMINOACIDICA	PRECURSORE	RECETTORE
β-endorfina	β-endorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu	pro-opiomelanocortina	μ (MOR, OP ₃)
(met ⁵)encefalina (leu ⁵)encefalina	(met ⁵)encefalina (leu ⁵)encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu	proencefalina	δ (DOR, OP ₁)
dinorfina A dinorfina a(1-8) dinorfina B	dinorfina A dinorfina a(1-8) dinorfina B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr	prodinorfina	κ (KOR, OP ₂)
nocicettina	nocicettina/orfanina FQ	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln	pronocicettina	ORL ₁ (NOP ₁)
endomorfina-1 endomorfina-2	endomorfina-1 endomorfina-2	Tyr-Pro-Trp-Phe-Nh ₂ Tyr-Pro-Phe-Phe-Nh ₂	sconosciuto	μ (MOR, OP ₃)

- Encefaline
- Endorfine
- Dinorfine
- Endomorfine
- Nocicettina



E: oppioide endogeno (ad es. endorfine)
Op: oppioide esogeno (ad es. morfina)
Nx: antagonista (ad es. naloxone)
E': metabolita inattivo di E derivante dall'azione di endopeptidasi (ad es. encefalinas)

Come funzionano gli oppioidi

- ❖ **Gli oppioidi agiscono su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale.**
- ❖ **Questi recettori (mu, delta, kappa) sono responsabili non solo degli effetti positivi (analgesia) ma anche degli effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito etc).**
- ❖ **I recettori degli oppioidi sono normalmente occupati anche da altri composti noti come oppioidi endogeni, in quanto prodotti e secreti a livello del SNC**

Recettori degli oppioidi

RECETTORI	RISPOSTA DOPO ATTIVAZIONE
<p>Mu (μ) MOP - MOR μ_1 μ_2 μ_3</p>	<p>Analgesia sopraspinale, spinale, periferica, depressione respiratoria, miosi, sedazione, euforia, ridotta motilità gastrointestinale, bradicardia, dipendenza fisica</p>
<p>Kappa (κ) KOP -KOR κ_1 κ_2 κ_3</p>	<p>Analgesia solo spinale, sedazione, effetti psicomimetici, depressione respiratoria (minore rispetto ai recettori mu)</p>
<p>Delta (δ) DOP – DOR δ_1 δ_2</p>	<p>Analgesia sopraspinale e spinale (poco chiara nell'uomo), miosi, effetti GI</p>

Sono tutti **recettori accoppiati alle proteine G**, con 65% di sequenza di aa omologa
Hanno un'estesa omologia di sequenza anche con il recettore nocicettina/orfanina

Recettori degli oppioidi

- La **morfina e gli altri agonisti oppioidi** producono analgesia principalmente attraverso interazione con **recettori μ**
- La stimolazione dei recettori μ è responsabile di una sensazione di benessere (euforia) ed anche della miosi
- Recettori δ legano sia gli agonisti che gli antagonisti degli oppioidi

Peptidi op. endogeni	μ	κ	δ
β -endorfina	■	□	■
endomorfina 1/2	■	□	□
dinorfina A	■	■	□
dinorfina B	■	■	■
met(leu)-encefalina	■	□	■
α -neoendorfina	■	■	■
nocicettina/orfanina q	■	■	■

Legenda				
Agonista	■	■	■	ag parz
Antagonista	■	■	■	no att.

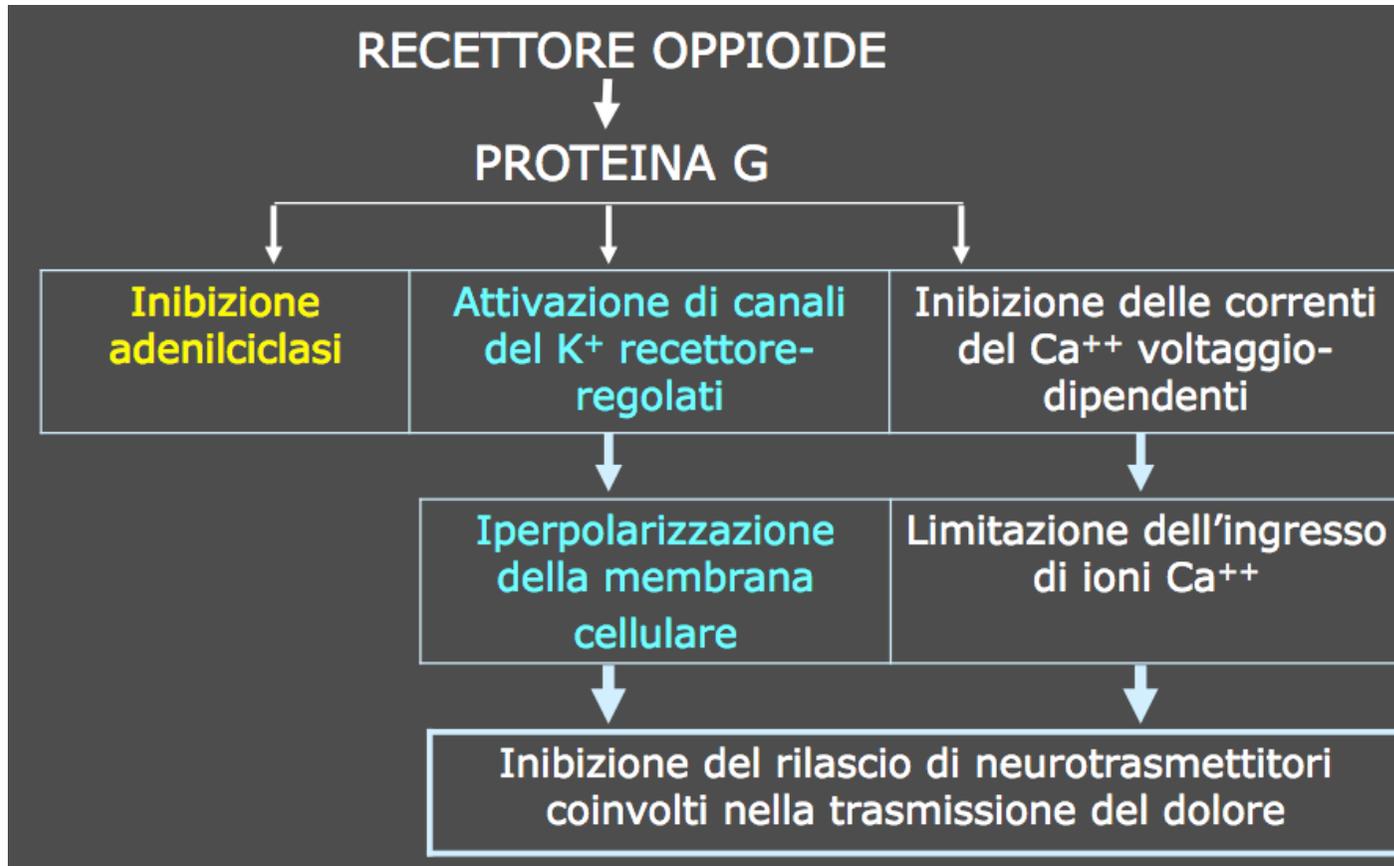


Miosi: diminuzione del diametro della pupilla per contrazione del muscolo costrittore della pupilla.

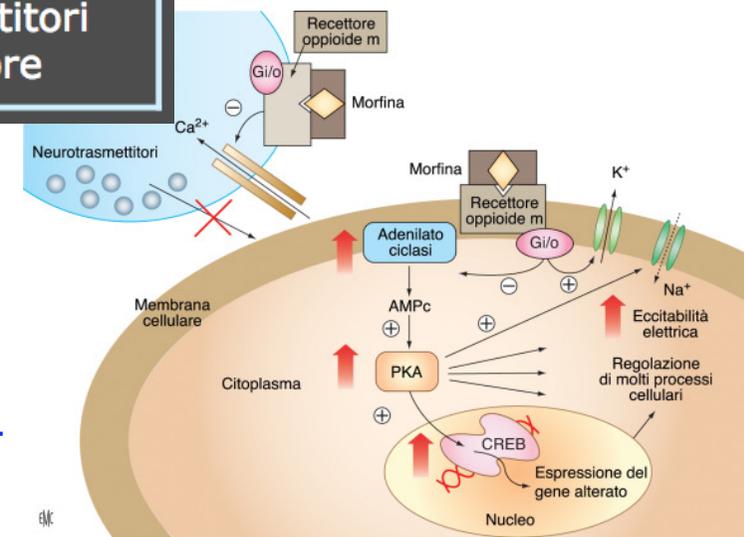


Miosi da oppiacei

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI



- Inibizione adenilatociclastasi => Riduzione cAMP
=> Modulazione sintesi neurotrasmettitori
- Recettori κ agiscono diminuendo ingresso di Ca²⁺ voltaggio dipendente
=> Depressione eccitabilità
- Recettori κ e δ svolgono la loro attività aumentando la conduttanza del K⁺
=>> diminuita liberazione pre-sinaptica di neurotrasmettitori



Analgesici oppioidi

- ❖ Analgesici oppioidi si suddividono in **agonisti puri**, **agonisti parziali** e **agonisti-antagonisti**
- ❖ **Agonisti** si distinguono in **deboli e forti** in relazione alla loro minore o maggiore capacità di attivare i recettori.
- ❖ **Agonisti puri** agiscono principalmente sui **recettori mu** ma anche sui **delta** e sui **kappa**
- ❖ **Agonisti parziali** non riescono ad attivare tutti i recettori degli oppioidi.
- ❖ **Agonisti-antagonisti** attivano alcuni recettori ma ne bloccano altri.

❖ AGONISTI

Deboli: codeina (+paracetamolo: Tachidol, Lonarid, Co-Efferalgan), destropropoxifene (Liberen, antidiarroico), tramadolo (Contramal, Prontalgin, Fortradol)

Forti: morfina (per via orale: MS Contin, Skenan retard; intramuscolare: morfina cloridrato, Cardiostenol [+atropina]; endovena: morfina cloridrato) metadone (Eptadone), fentanil (Durogesic), ossicodone (Oxycontin), idromorfone (Jurnista)

❖ AGONISTI PARZIALI

Buprenorfina (Temgesic)

❖ AGONISTI-ANTAGONISTI

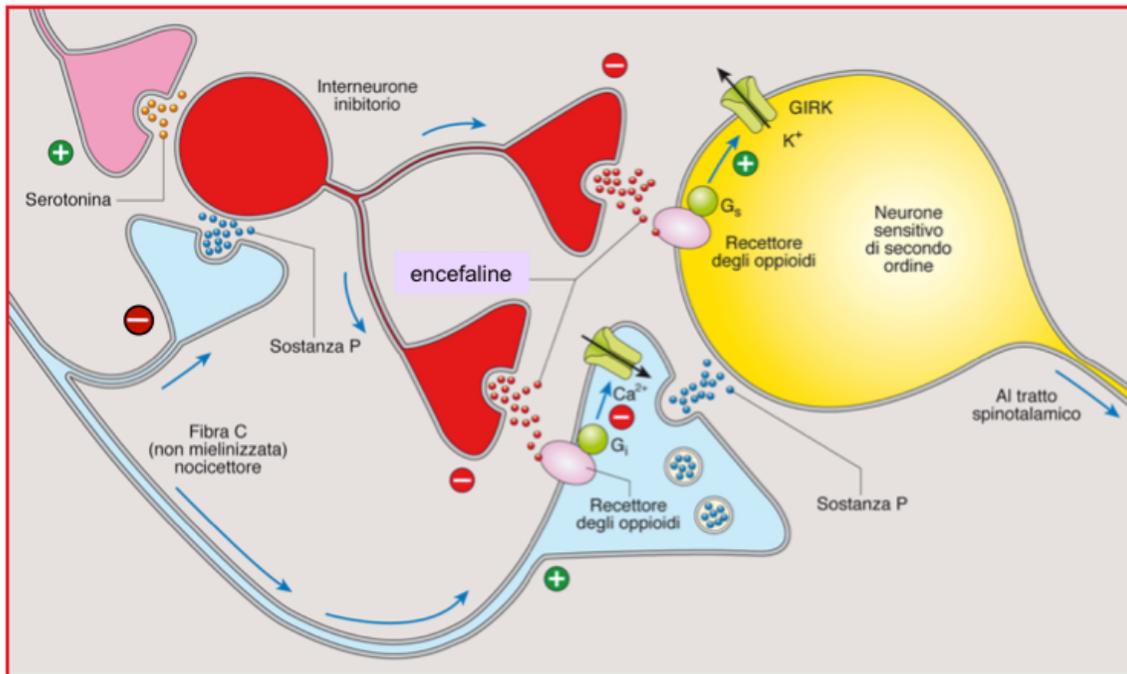
Pentazocina (Talwin)

❖ ANTAGONISTI

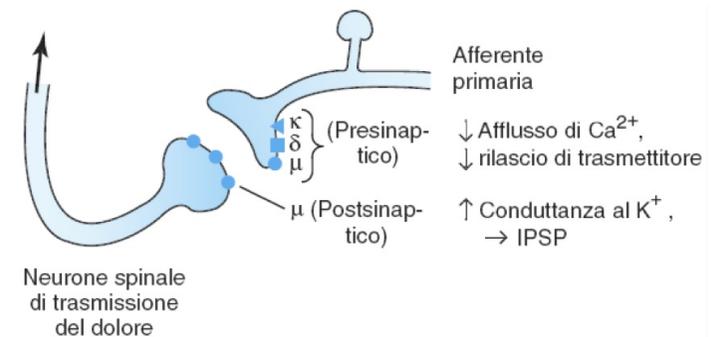
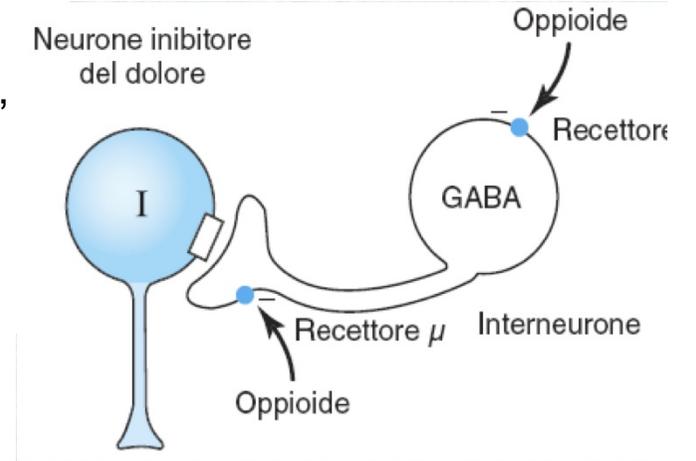
Naloxone (Narcan), Naltrexone (Antaxone, Nalorex, Narcoral)

Gli oppioidi rilasciati dagli interneuroni inibitori hanno una doppia azione:

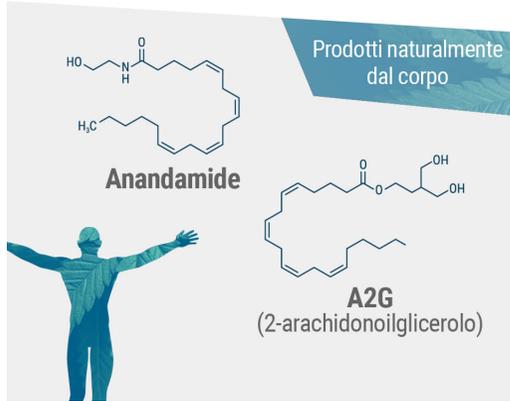
- **bloccano il rilascio di sostanza P** dalla terminazione nocicettiva inibendo i canali del Calcio presinaptici (N, P/Q) (**inibizione pre-sinaptica**)
- **riducono l'eccitabilità del neurone spino-talamico dolorifico**, aprendo canali del K⁺ (**inibizione post-sinaptica**)



MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI & SIGNIFICATO BIOLOGICO del SISTEMA OPIOIDE



Cannabinoidi endogeni:



Fitocannabinoidi

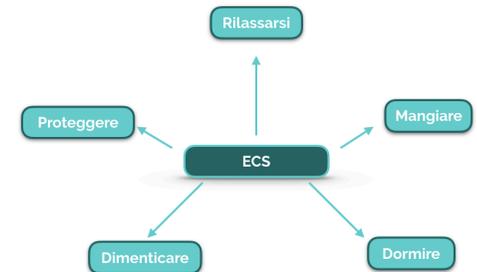
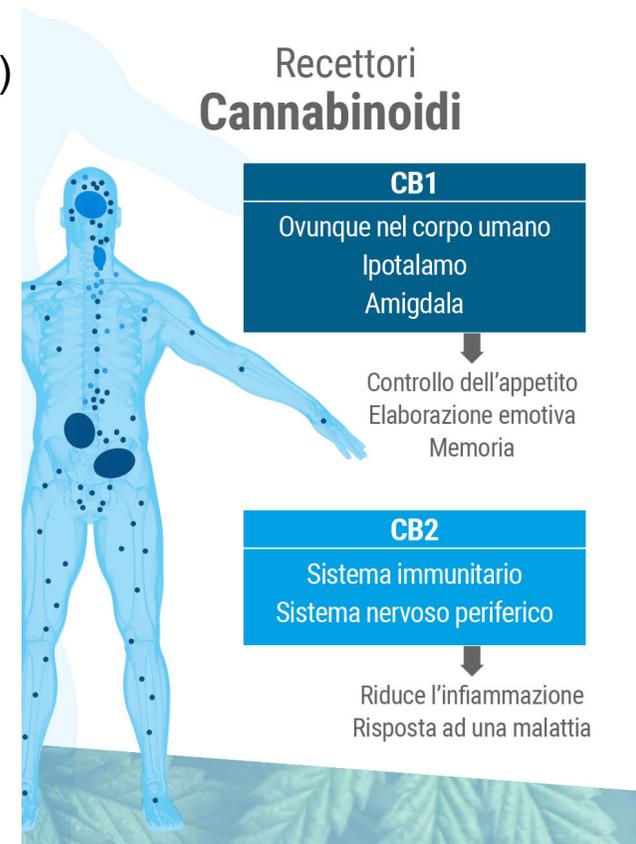
- **Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)**
- **Cannabidiolo (CBD)**
- **Cannabinolo (CBN)**
- **Cannabinoidi acidi (THCA)**

Sappiamo dell'esistenza del sistema endocannabinoide dal 1990, quando la biologa molecolare Lisa A. Matsuda annunciava che il gruppo di ricerca del National Institute of Mental Health (USA) aveva per la prima volta individuato un recettore sensibile al THC nel cervello dei topi da laboratorio.

- Tutti gli animali hanno un sistema endocannabinoide.
- Il sistema endocannabinoide è il responsabile degli effetti terapeutici dei fitocannabinoidi.
- Anche l'attività fisica e la dieta sono in grado di interagire con il sistema endocannabinoide (aumentare l'assunzione di acidi grassi omega 3, presenti nel pesce azzurro o nei semi di lino o canapa, migliora segnalazione endocannabinoide).

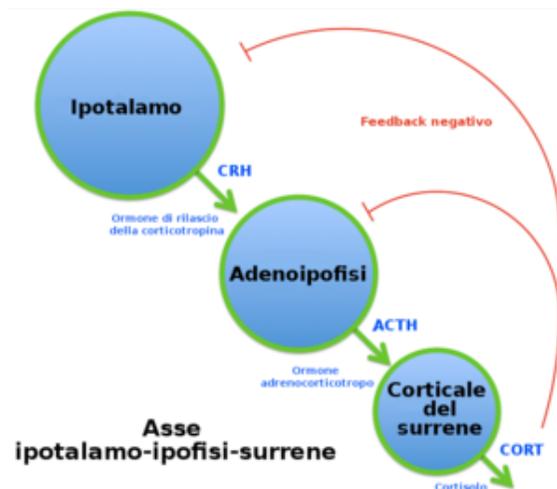


Cannabinoidi





PLACEBO & NOCEBO



“Se tu vieni, per esempio, alle quattro del pomeriggio, alle tre io comincerò ad essere felice. Più si avvicinerà l' ora, più aumenterà la mia felicità. Alle quattro, in punto, io mi agiterò e mi inquieterò; scoprirò il prezzo della felicità! Ma se tu vieni, non si sa quando, io non saprò mai a che ora prepararmi il cuore...Ci vogliono i riti.”

Antoine de Saint-Exupéry. Il piccolo principe

Effetti opposti

PLACEBO

Descrive gli effetti terapeutici ottenuti da una sostanza inerte (farmaco «finto» o placebo) somministrata da un medico o da qualcuno che rivesta un ruolo in campo sanitario, a una persona inconsapevole (convinta, cioè, che si tratti di un farmaco vero)

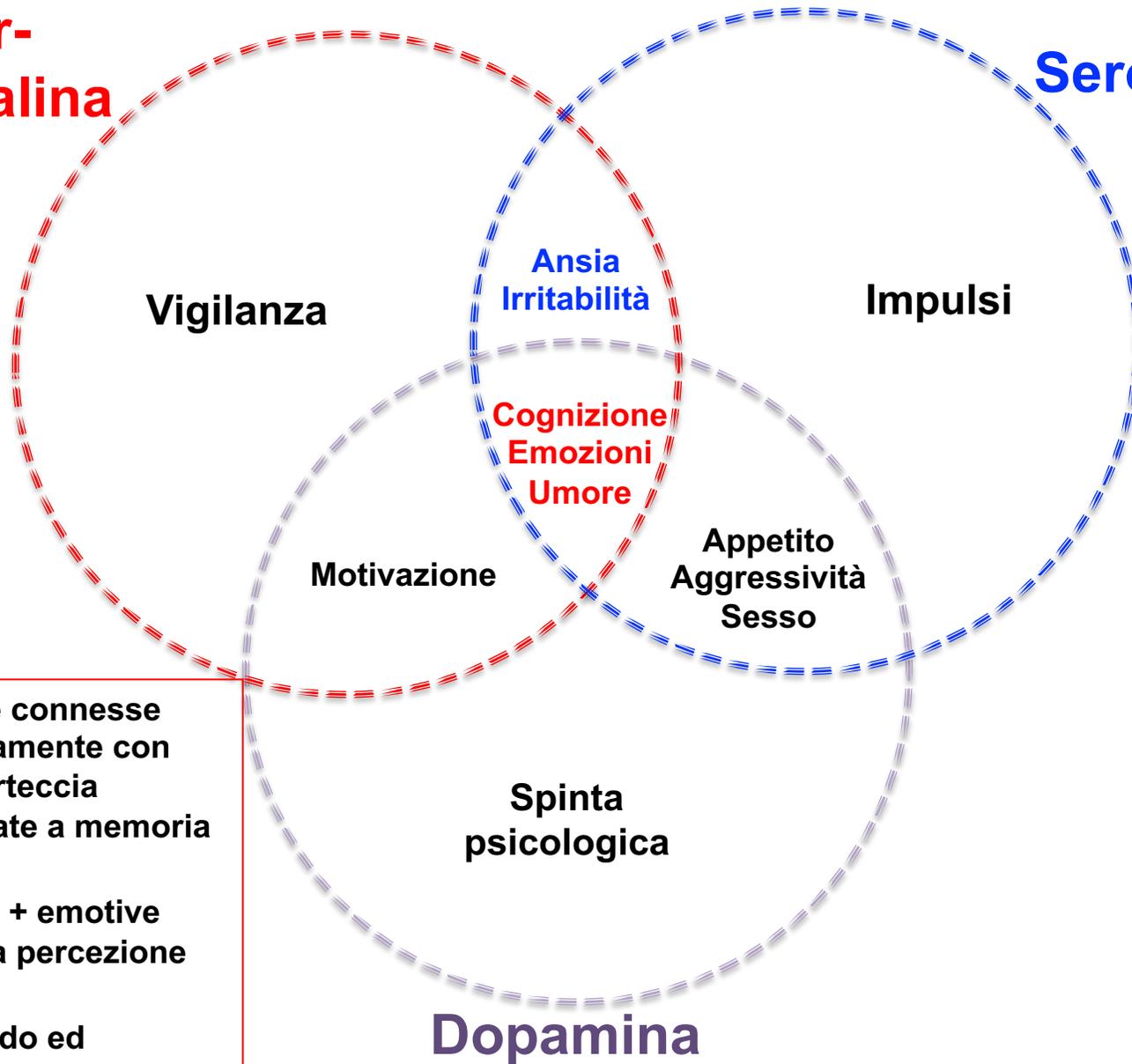
NOCEBO

Descrive la comparsa di effetti collaterali tipici di un certo farmaco in una persona che ha ricevuto una sostanza inerte (placebo), convinta però di aver ricevuto il vero farmaco. L'effetto nocebo si può riferire anche alla comparsa degli effetti indesiderati di un farmaco per il semplice fatto di sapere che si sarebbero potuti verificare



**Nor-
adrenalina**

Serotonina



Vigilanza

**Ansia
Irritabilità**

Impulsi

**Cognizione
Emozioni
Umore**

Motivazione

**Appetito
Aggressività
Sesso**

**Spinta
psicologica**

Dopamina

- **Afferenze nocicettive connesse direttamente/indirettamente con sistema limbico e corteccia frontale (aree associate a memoria ed emozioni)**
- **Condizioni psichiche + emotive possono influenzare la percezione del dolore**
- **Rilassamento profondo ed approcci cognitivi-comportamentali possono modulare la percezione del dolore**

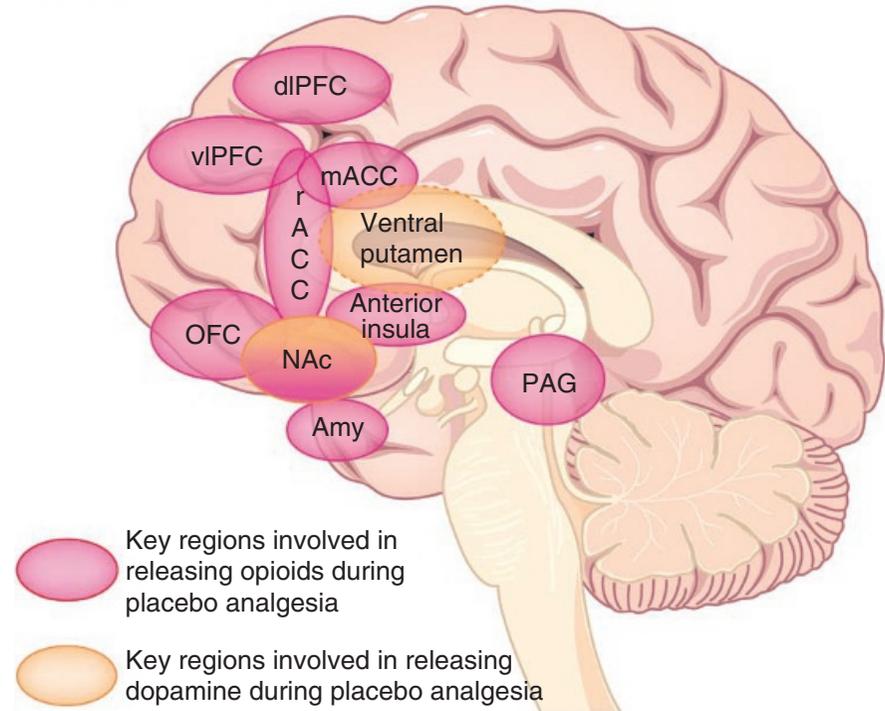
- Endorfine
- Endocannabinoidi
- Ossitocina
- Dopamina

vmPFC, corteccia prefrontale ventromediale;
 Amy, amigdala;
 lpo, ipotalamo;
 Hipp, ippocampo;
 S2, corteccia somatosensoriale secondaria;
 S1, corteccia somatosensoriale primaria;
 dlPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale;
 rACC, corteccia cingolata anteriore rostrale;
 mACC, corteccia cingolata medio-anteriore

C

Key receptors: placebo
 μ opioid and D2 and D3
 dopamine

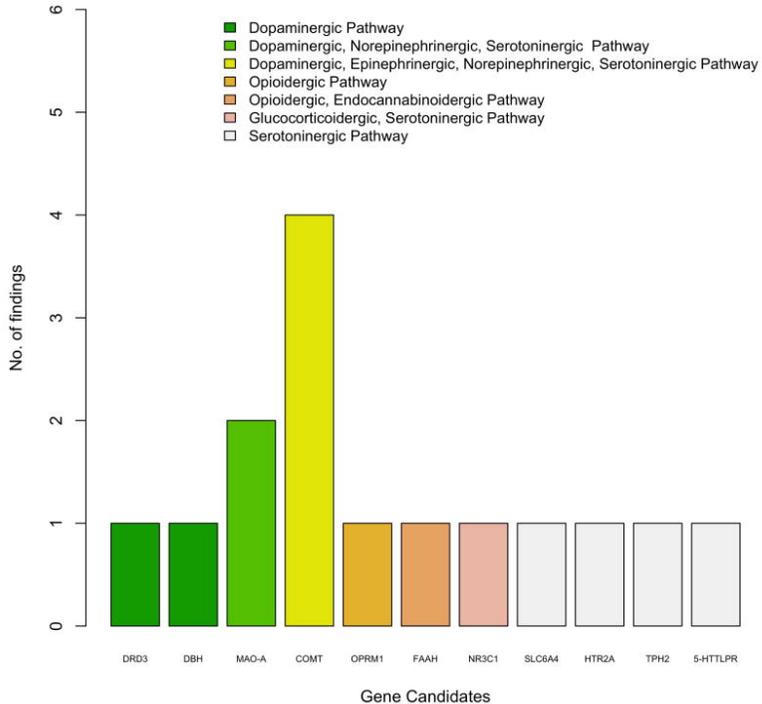
Key receptors: nocebo
 CCK-A, CCK-B
 (and decreased binding at
 μ opioid and D2 and D3)



Effetto Placebo

Dopamina & Effetto Placebo

Published Findings For Candidate Genes Influencing The Placebo Effect



The placebo effect: From concepts to genes.

Neuroscience, 10 Aug 2015, 307:171-190

DOI: [10.1016/j.neuroscience.2015.08.017](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.017)

- Gene **COMT** codifica per catecol-O-metiltrasferasi, che **degrada** le **catecolamine** (**dopamina** e **adrenalina**).
- Espressa nella corteccia prefrontale (area del cervello coinvolta nella cognizione, nell'espressione della personalità e nel processo decisionale).
- **Varianti del gene COMT => differente sensibilità al dolore.**
- **Sensibilità al dolore e risposta al placebo sono collegate al rilascio di dopamina.**
- **Polimorfismo gene COMT => risposta degli individui all'effetto placebo**
- **Varianti del gene COMT sembrano essere molto poco efficienti nel rimuovere la dopamina => sensazione di sollievo dal dolore dopo trattamento farmacologico/placebo.**
- **Analisi genetica=> Val158Met del gene COMT.**
- Ogni individuo può essere portatore di due copie dell'allele "metionina" (**met/met**) o due copie dell'allele "valina" (**val/val**) o una copia "valina" e una "metionina" (**val/met**).
- **met/met => livelli di dopamina 3-4x superiori rispetto a pz val/val**
- **Omozigoti met/met sensibili** a trattamento con placebo.
- **Omozigoti val/val insensibili** a trattamento con placebo.

Effetto Nocebo



↑ attività HPA

↑ legame CCK con recettori cerebrali

CCK: ormone di 33 aa gastrointestinale coinvolto nell'omeostasi dei processi digestivi. Causa il rilascio di bile dalla cistifellea e di enzimi digestivi pancreatici, stimola la secrezione di insulina e determina il senso di sazietà

↓ attività dopaminergica

↓ attività sistema opioide endogeno

modulazione attività SNC

Attività

- asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)
- sist. della colecistochinina (CCK)

Attività

- **sist. dopaminergico**
- **oppioidi endogeni**

Memoria del Dolore

- ❖ Il dolore è un'esperienza che coinvolge oltre alla sfera somatica, anche quella psicologica. Nella percezione del dolore cronico questi due fattori possono influenzarsi a vicenda nel mantenere una "memoria" del dolore che aggrava la condizione del paziente.
- ❖ Fattori che influenzano la **memoria del dolore** dipendono:
 - **Intensità del dolore;**
 - **Stato emotivo (es di paura, pericolo) sperimentato;**
 - **Aspettativa che tale esperienza possa ripetersi nel tempo**
- ❖ **Plasticità neuronale a livello del midollo spinale** (modulazione ascendente e discendente) **& a livello della corteccia motoria** (coinvolta nella pianificazione, nel controllo e nell'esecuzione dei movimenti volontari)

SINDROME ARTO FANTASMA

- **MECCANISMI PERIFERICI:** IRRITAZIONE NERVI PERIFERICI che INNERVANO ARTO SCOMPARSO
- **MECCANISMI CENTRALI:** Riorganizzazione dei circuiti della corteccia somatosensoriale
- **STIMOLAZIONE NOCICETTIVA PROLUNGATA CON PERSISTENZA DI AFFERENZE NOCICETTIVE =>>>**
MODIFICAZIONI DELLE CONNESSIONI INTERNEURONALI CON SQUILIBRIO DELLA ORGANIZZAZIONE SINAPTICA A FAVORE DELLA PERSISTENZA DELLE MODIFICAZIONI ANCHE IN ASSENZA DELLA CAUSA SCATENANTE (MEMORIA del DOLORE) =>>> COMPONENTE ECCITATORIA A SCAPITO DI QUELLA INIBITORIA

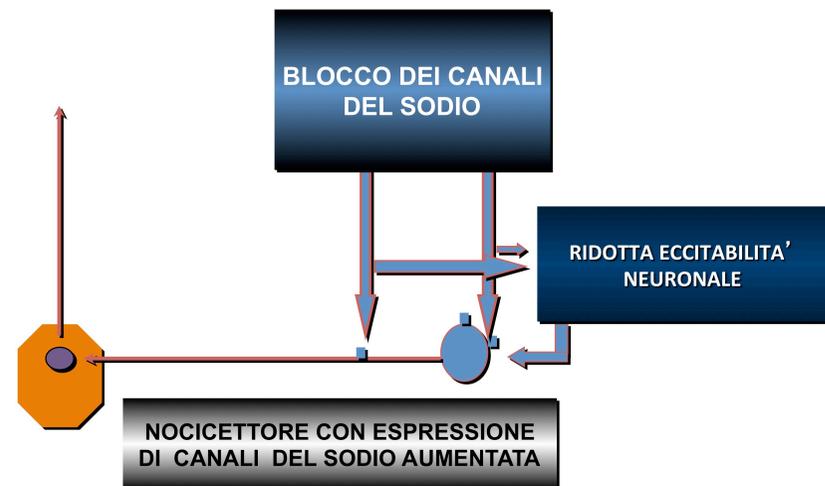
La "memorizzazione" del dolore comporta:

- **Riduzione** soglia del dolore
- **Aumento** risposta del neurone
- **Iperalgesia**
- **Cronicizzazione** dolore

ANESTESIA LOCALE

- **Anestetici locali:** meccanismo d'azione basato sull'interruzione transitoria e reversibile della conduzione nervosa in corrispondenza del sito in cui vengono applicati.
- **Potenza anestetica è dipendente dalla liposolubilità** del farmaco dalla quale a sua volta dipende la capacità di attraversamento delle membrane da parte dello stesso.
- L'inibizione di pochi nodi di Ranvier lungo la fibra fa sì che gli impulsi nervosi generati al di sotto dei nodi bloccati non possono più propagarsi fino al ganglio.
- **Blocco conduzione nervosa mediante:**
 - ✓ **INIBIZIONE** recettori canale di tipo **eccitatorio:** **ionotropici glutammato, AChR, 5-HT3**
 - ✓ **AUMENTARE** attività di recettori **inibitori:** **GABA_A + glicina**
 - ✓ **INIBIZIONE** flusso **ioni Sodio** nel citoplasma del neurone

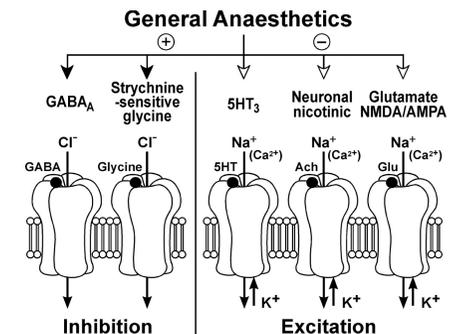
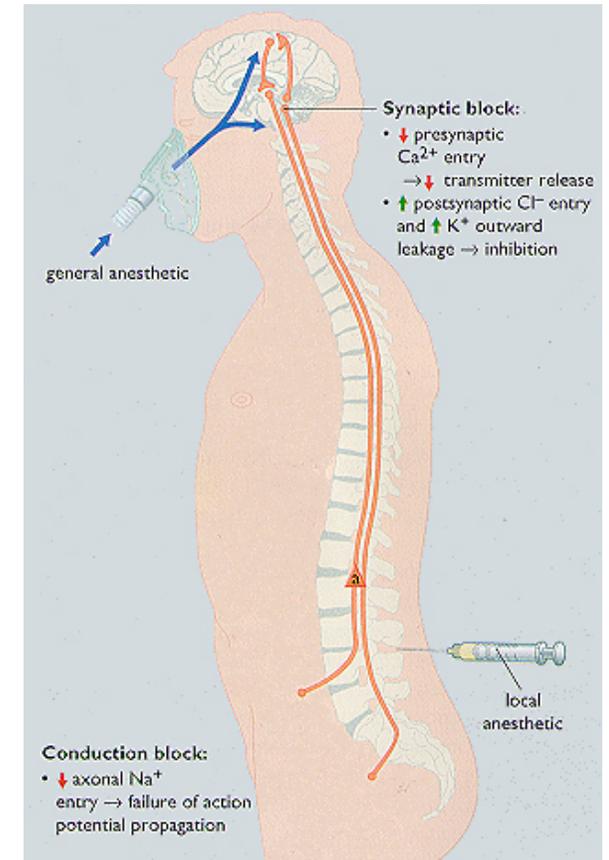
anestetico locale	Tossicità	Potenza	Indice Anestetico
procaina	1	1	1
pontocaina	12	5-10	0.5
clorprocaina	2.4	0.5	0.2
mepivacaina	0.75	3.0	4.0
lidocaina	1.5	3.0	2.0
bupivacaina	3.0	3-4	1.5



ANESTESIA GENERALE

- **Anestesia generale: stato farmacologicamente indotto, temporaneo e reversibile, di sedazione, analgesia e rilassamento muscolare completo.**
- **Meccanismo d'azione anestetici gassosi non ancora chiaro. Inibiscono la conduzione dell' impulso nervoso a livello delle sinapsi.**
- **Importanti proprietà fisico-chimiche (tensione di vapore e la solubilità nei tessuti).**

- **Teoria lipidica (abbandonata): anestetico interagisce direttamente con le membrane cellulari che sono coinvolte nelle funzioni cerebrali.**
- **Teoria proteica: anestetico ha un'azione diretta sulle proteine cellulari come i canali ionici e i recettori coinvolti nella neurotrasmissione.**
- **Inibizione recettori canale di tipo eccitatorio: ionotropi del glutammato, AChR, 5-HT₃**
- **Attivazione recettori inibitori: GABA_A e glicina.**



TENS

Transcutaneous Electrical
Nerve Stimulation

- Cambia la percezione del dolore
- Lavora sui nervi sensoriali
- Allieva la sensazione di dolori anche cronici
- Trattamento aggiuntivo nel controllo di dolori acuti post traumatici o post operatori

EMS

Electro Muscle Stimulation

- Contrae i muscoli
- Lavora sui nervi motori dei muscoli
- Previene o ritarda l'atrofia dei muscoli non utilizzati
- Rilassa gli spasmi muscolari
- Aumenta la circolazione sanguigna
- Aumenta le capacità muscolari (forza e resistenza)
- Rieduca i muscoli al movimento
- Previene trombosi venose

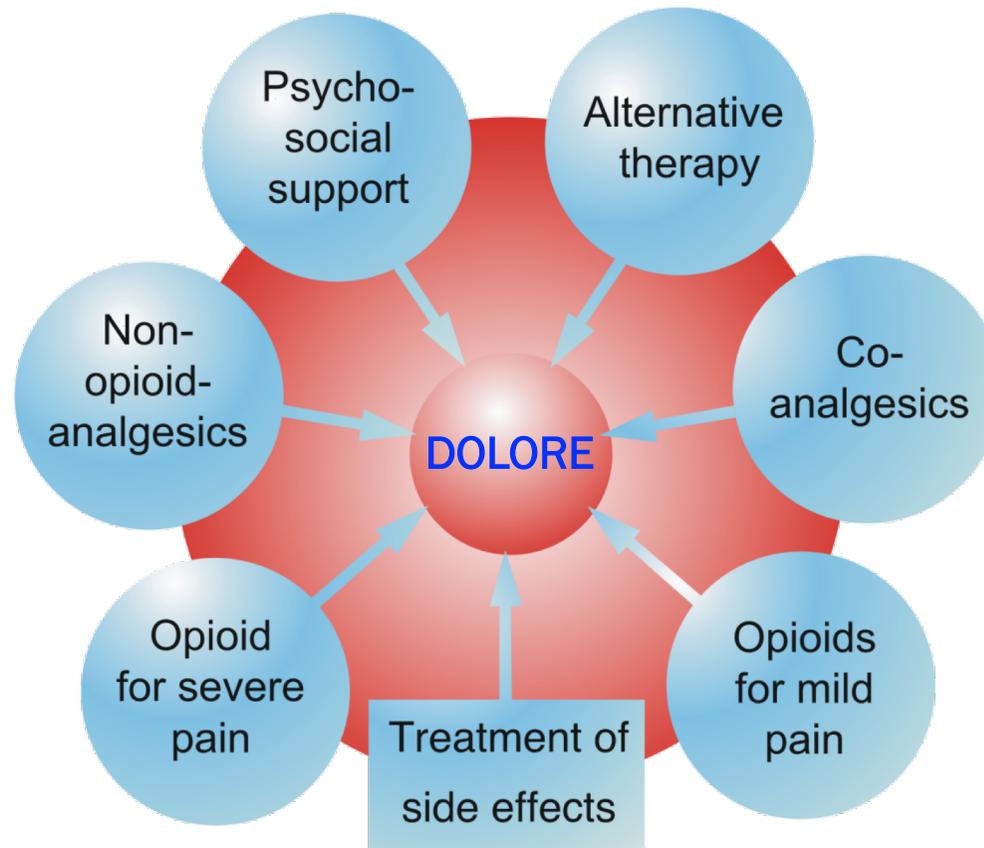
TENS (& Agopuntura?)

Tre principali meccanismi d'azione TENS:

- Chiusura del “cancello” alle informazioni del dolore
- Rilascio di sostanze oppioidi endogene
- Attenuazione della tensione muscolare – rilassamento



GESTIONE DEL DOLORE

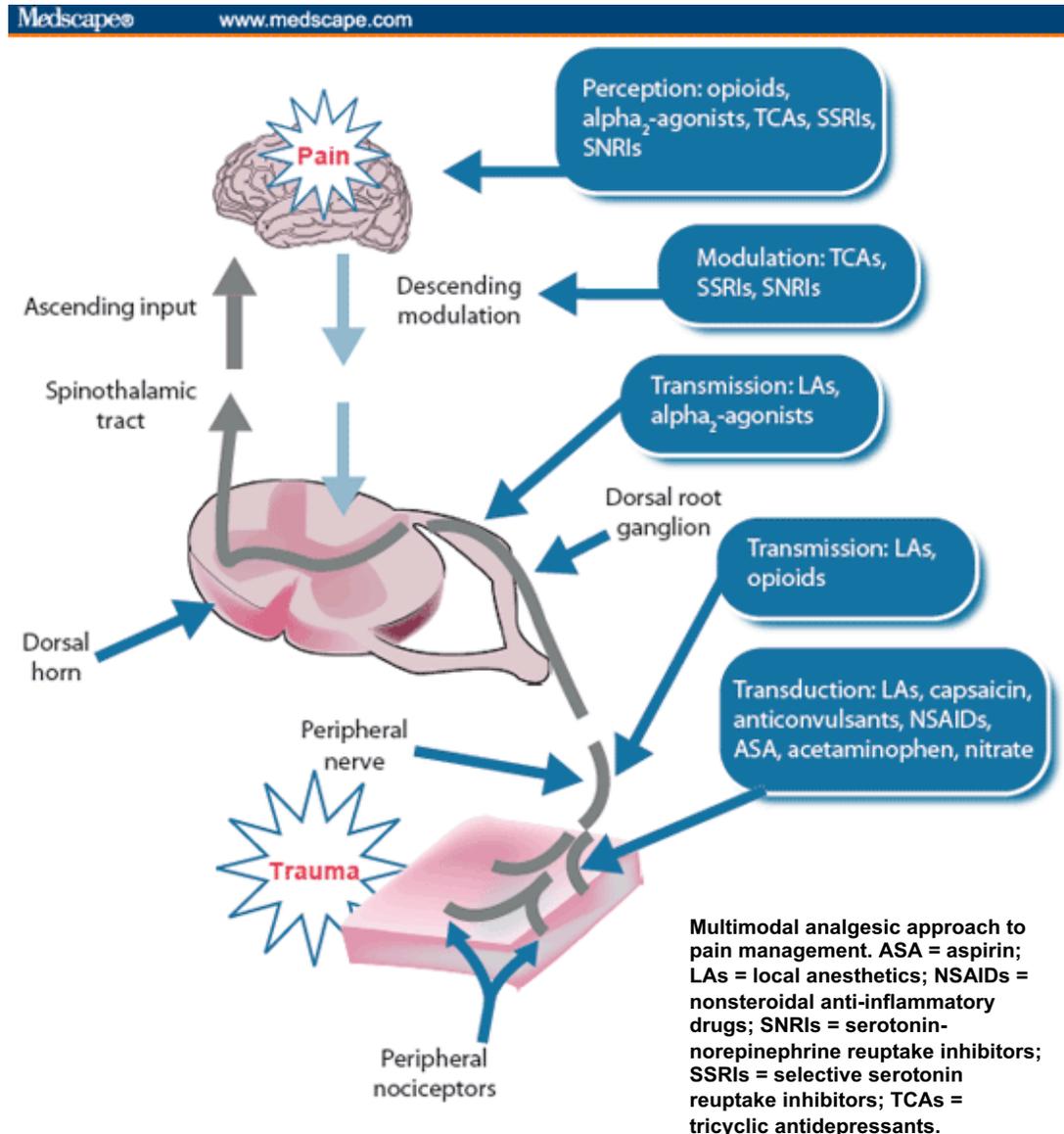


TERAPIA DEL DOLORE

- ✓ **Trasduzione:** FANS, anestetici locali.
- ✓ **Trasmissione:** analgesia tronculare e plessica, analgesia caudale, analgesia spinale con anestetici locali.
- ✓ **Modulazione:** oppioidi, analgesia caudale, analgesia spinale con oppioidi.
- ✓ **Percezione:** FANS?, oppioidi, antidepressivi

AD AZIONE PERIFERICA FANS - Cortisonici

AD AZIONE CENTRALE Oppiacei Paracetamolo Antidepressivi triciclici Antiepilettici

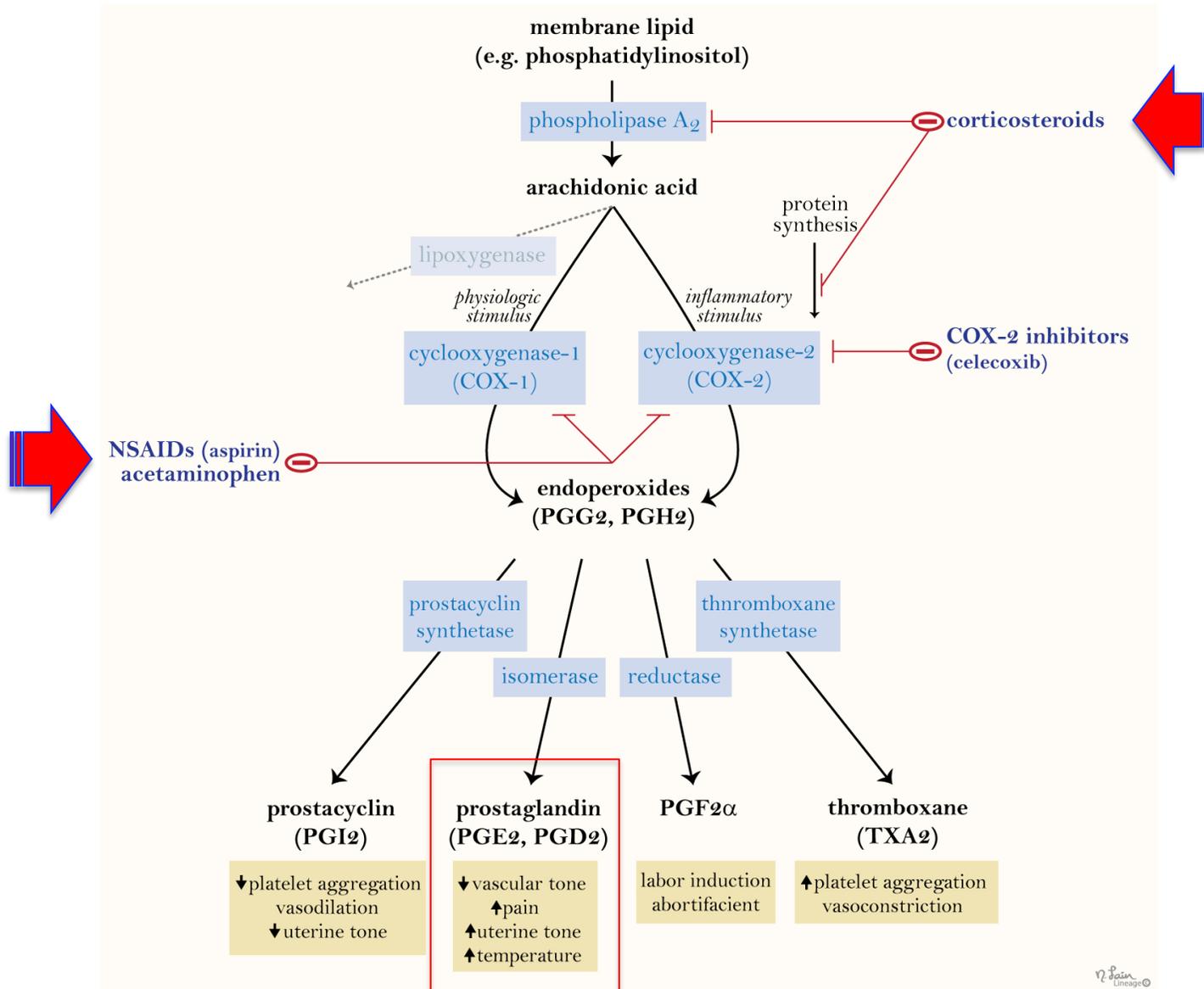


TERAPIA DEL DOLORE

- ❖ **Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS):** effetto anti-dolorifico, anti-infiammatorio ed anti-piretico. Agiscono andando ad inibire le **cicloossigenasi**. Es: ibuprofene, ketoprofene, nimesulide, aspirina.
- ❖ **Paracetamolo:** azione analgesica e antipiretica.
- ❖ **Cortisonici** (corticosteroidi o farmaci antinfiammatori steroidei): attività anti-dolorifica ed anti-infiammatoria. Effetti collaterali legati all'utilizzo a lungo termine.
- ❖ **Cannabinoidi:** il ricorso alla cannabis terapeutica trova ad oggi una letteratura più solida relativamente al trattamento di nausea e vomito, anche se può comunque venire prescritta anche a scopo antidolorifico.
- ❖ **Oppioidi:** dolore sia acuto che cronico. Gestione del dolore intra-operatorio e postoperatorio e dolore oncologico. Es: morfina, petidina, fentanyl, sufentanil.
- ❖ **Antidepressivi:** soprattutto dolore neuropatico. **Potenziano le vie di modulazione discendente noradrenergiche e serotoninergiche**. Es: Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI); antidepressivi triciclici; duloxetina.
- ❖ **Anticonvulsivanti:** dolore neuropatico. **Azione modulatoria inibitoria sulle afferenze nervose**. Es: Gabapentin (metabolismo Glutammato) e Carbamazepina (Canali Na⁺).

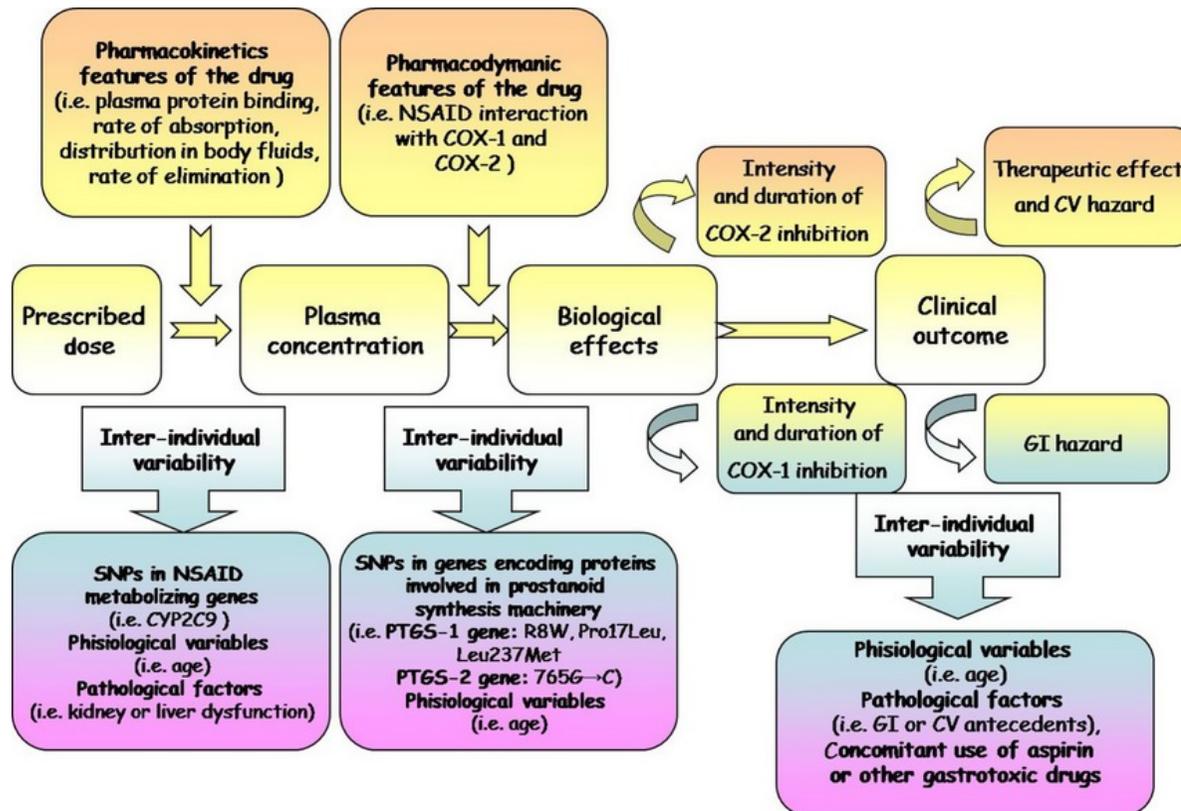
TERAPIA DEL DOLORE

Cyclooxygenase Inhibitors



Variabilità della risposta alle terapie

- ❖ La presenza di polimorfismi nei geni che codificano per gli enzimi che metabolizzano i farmaci (DME) è alla base della gran parte della variabilità del metabolismo individuale dei farmaci.



Modified from Patrono C, et al. *Hot Topics in Cardiology* 2006;4:7-37; Patrono C, et al. *J. Clin. Invest.* 2001;108:7-13, FitzGerald GA et al. *N Engl J Med* 2001;345:433-42

- ❖ Età, precedenti complicanze gastrointestinali o cardiovascolari, uso concomitante di corticosteroidi, farmaci antiaggreganti o anticoagulanti possono contribuire alla variabilità inter-individuale delle complicanze gastrointestinali e CV associate all'uso di FANS.

- ❖ I principali fattori determinanti di variabilità inter-individuale includono fattori farmacocinetici e farmacodinamici.
- ❖ Variabili farmacocinetiche = caratteristiche intrinseche di assorbimento, distribuzione, metabolismo (biotrasformazione) ed eliminazione del farmaco.
- ❖ Tutti questi fattori influenzano la complessa relazione tra una data concentrazione di farmaco in circolo e l'intensità/durata dell'inibizione della COX (=> insorgenza di effetti terapeutici e avversi dei FANS).

Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con FANS

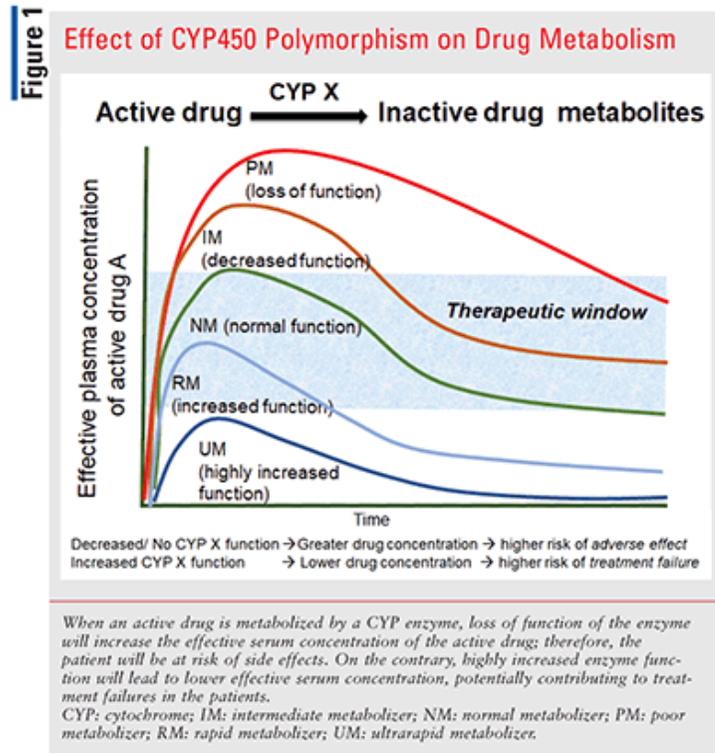
- ❖ Variazioni genetiche degli **enzimi CYP450** influiscono sulla loro attività metabolica, influenzando così la clearance epatica, l'emivita di eliminazione e il rischio di effetti avversi dei farmaci metabolizzati da quel CYP.
- ❖ Il **CYP2C9**, uno dei membri della famiglia dei citocromi P-450, è responsabile del **metabolismo** di **~ 16% dei farmaci attualmente in commercio**.
- ❖ **CYP2C9** è importante per il metabolismo di molti farmaci con un range terapeutico ristretto, come ad esempio la fenitoina (antiepilettico) o gli anticoagulanti Warfarina e Sintrom, nonché bloccanti angiotensina II, FANS, alcuni antidepressivi a molti altri farmaci.

Variabilità della risposta alle terapie con FANS

- ❖ Esistono diverse varianti alleliche del **CYP2C9**: le più comuni sono **CYP2C9*2 (430C>T => R144C)** e **CYP2C9*3 (1075A>C => I359L)** con una **frequenza allelica nella popolazione Caucasica** rispettivamente del **8-18%** e del **4-10%**.
- ❖ Negli **Asiatici** e negli **Afro-Americani**, la **frequenza** di questi alleli è molto **ridotta (0.5-4%)**.

Correlazioni genotipo **CYP2C9**-fenotipo (frequenza **Caucasici**):

- **Genotipo *1/*1 (70%) => metabolizzatori estesi (EM).**
- **Genotipo *1/ *2 (16%) e *1/*3 (10%) => metabolizzatori intermedi (IM).**
- **Genotipo *2/*2 (1%), *2/*3 (1%), *3/*3 (0.3%) => metabolizzatori lenti (PM)**



Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con oppioidi

- ❖ **Oppioidi: tra i farmaci più comunemente utilizzati nel trattamento del dolore e comportano molti rischi gravi se usati in modo inappropriato.**
- ❖ **Le considerazioni farmacogenomiche possono avere un impatto sul piano terapeutico del paziente per il dolore cronico, poiché i polimorfismi del CYP possono interferire con i farmaci antinfiammatori non steroidei, gli antidepressivi triciclici e gli oppioidi.**
- ❖ **I polimorfismi del CYP2D6 possono svolgere un ruolo considerevole nella sicurezza e nell'efficacia di codeina, idrocodone e tramadolo, come indicato nella linea guida del Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC) sugli oppioidi.**
- ❖ **Il CPIC ha recentemente aggiornato le sue linee guida sull'uso degli oppioidi e sulle interazioni con i polimorfismi CYP2D6, OPRM1 e COMT. Una maggiore conoscenza dei polimorfismi CYP da parte dei farmacisti può portare a una prescrizione più sicura degli oppioidi e a migliori risultati per i pazienti sottoposti a terapia del dolore.**

Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con oppioidi

- ❖ **CYP2D6**, uno dei principali enzimi CYP450 negli epatociti umani, è responsabile del metabolismo di una serie di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC), tra cui gli oppioidi. **E' responsabile del metabolismo di più del 25% dei farmaci in commercio.**
- ❖ **CYP2D6 è altamente polimorfico, con variazioni alleliche di un singolo nucleotide che determinano una ridotta o nulla attività enzimatica.**
- ❖ **CYP2D6 può avere più copie di questi alleli.**
- ❖ **La moltiplicazione in geni con attività normale può determinare attività più elevate ed un aumento del metabolismo.**
- ❖ **I polimorfismi del CYP2D6 sono classificati in fenotipi di metabolizzatori "ultrarapidi", "normali", "intermedi", "scarsi" e "indeterminati".**

	% popolazione
Metabolizzatori estesi EM	48%
Metabolizzatori intermedi - IM	35%
Metabolizzatori poveri o lenti (PM)	10%
Ultra metabolizzatori UM	7%

- ❖ **CYP2D6 converte la codeina e il tramadolo nei loro metaboliti più attivi, rispettivamente la morfina e l'O-desmetiltramadolo.**
- ❖ **Alterazioni del metabolismo di questi farmaci possono avere un profondo impatto sul loro effetto analgesico o sul rischio di effetti collaterali.**

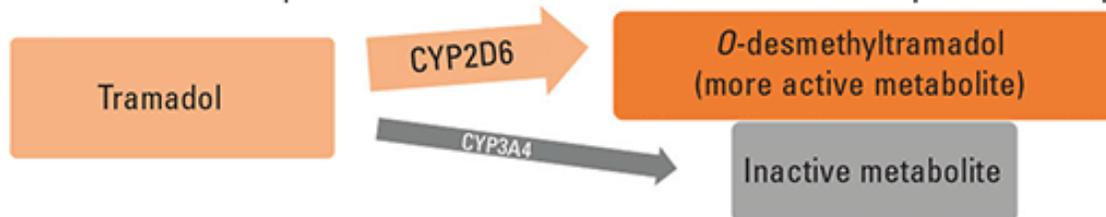
Figure 1

Role of CYP2D6 in the Metabolism of Codeine, Tramadol, and Hydrocodone^a



CYP2D6 ultrarapid metabolizer → higher concentration of morphine → increased risk of side effects

CYP2D6 poor metabolizer → lower concentration of morphine → inadequate pain control



CYP2D6 ultrarapid metabolizer → higher concentration of *O*-desmethyltramadol → increased risk of side effects

CYP2D6 poor metabolizer → lower concentration of *O*-desmethyltramadol → inadequate pain control



CYP2D6 ultrarapid metabolizer → higher concentration of hydromorphone → increased risk of side effects

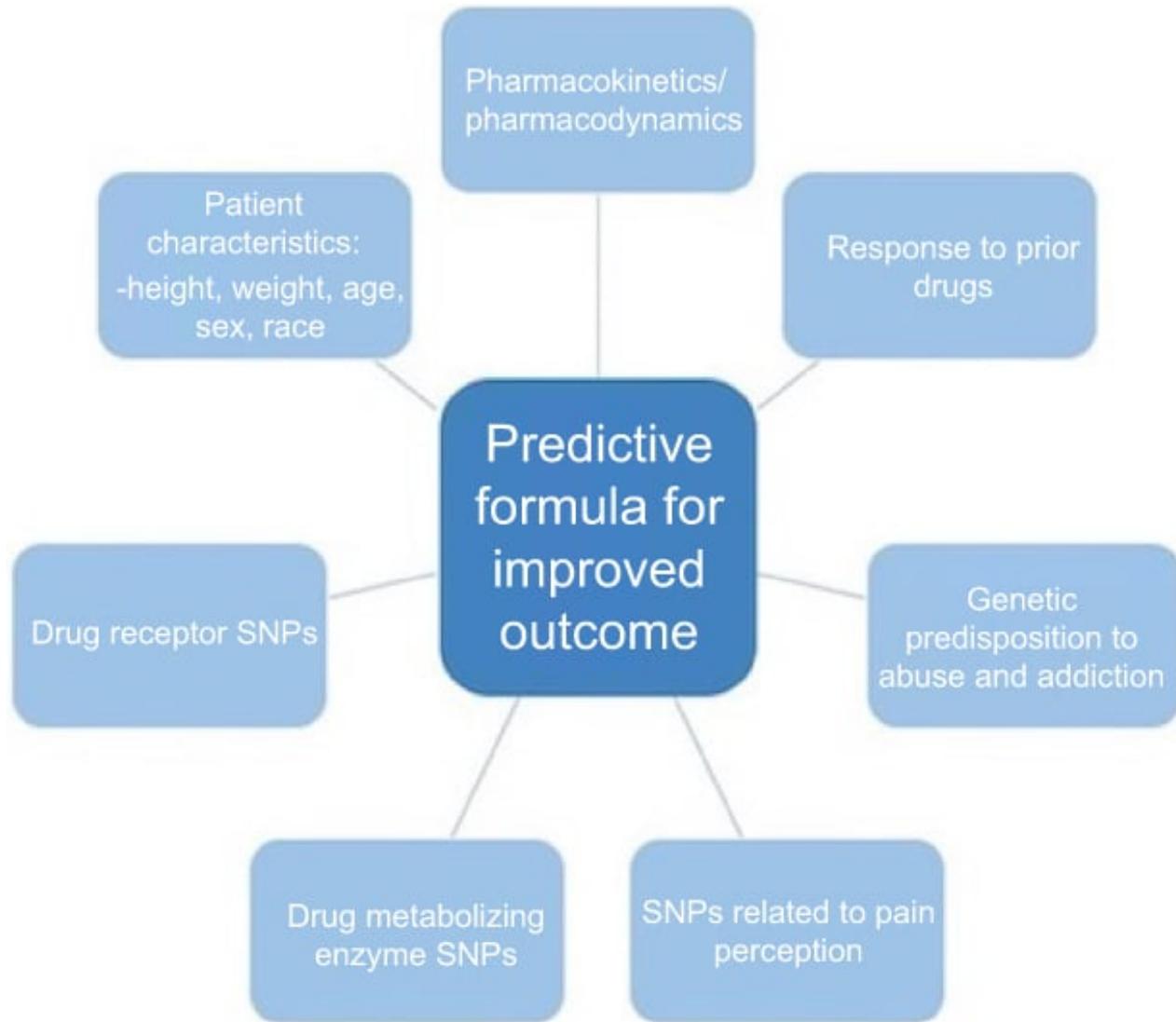
CYP2D6 poor metabolizer → lower concentration of hydromorphone → inadequate pain control

^a The CYP2D6 enzyme converts codeine, tramadol, and hydrocodone to their active metabolites (morphine, *O*-desmethyltramadol, and hydromorphone, respectively). CYP2D6 ultrarapid metabolizers are at risk for side effects from these drugs, whereas CYP2D6 poor metabolizers are at risk for inadequate pain control. Source: Reference 7.

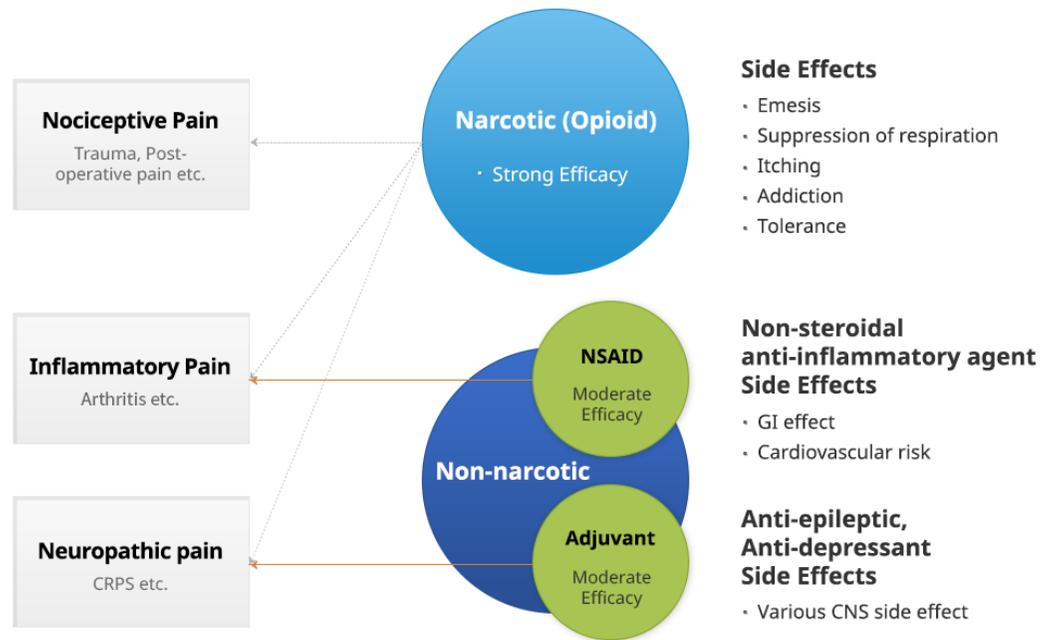
❖ **EM e UM** => **rischio di tossicità da morfina**
❖ **PM** => **rischio di scarsa efficacia**

Un polimorfismi per ogni enzima...

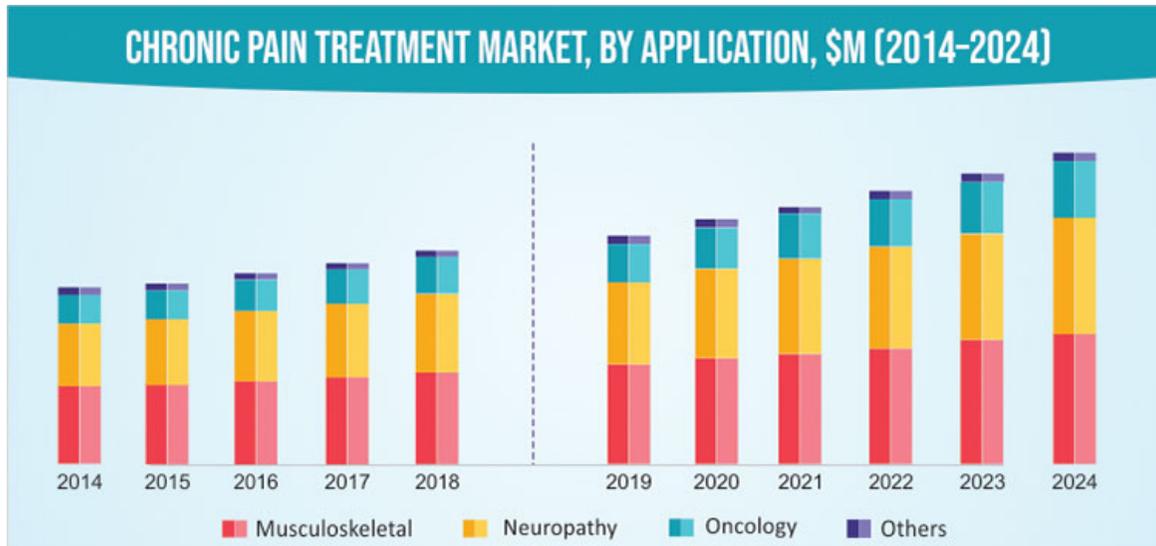
Drug	Genes	Phenotypic effect of the genetic variant
Codeine	<i>CYP2D6</i> <i>UGTB7</i>	Poor metabolizers may fail to reach adequate analgesia Ultrarapid metabolizers may reach high levels of morphine following low to standard dosing leading to increased risk of toxic systemic concentrations of morphine ^{87,88,108} Loss of function mutation in <i>UGTB7</i> is associated with decreased metabolism of morphine, resulting in increased risk of toxicity ⁸⁶
Tramadol	<i>CYP2D6</i>	Poor metabolizers fail to reach adequate analgesia ⁸⁷ Ultrarapid metabolizers may experience life-threatening serotonin or opioid receptor-mediated adverse events ⁸⁹
Hydrocodone	<i>CYP2D6</i> <i>CYP3A4</i>	<i>CYP2D6</i> enzyme demethylates hydrocodone into hydromorphone, which has stronger mu receptor binding activity. Ultrarapid metabolizers may reach higher levels of hydromorphone from conversion of hydrocodone and thus be at higher risk of toxicity ^{87,90} Poor <i>CYP2D6</i> metabolizers may not reach desired analgesic effect with standard dosing
Oxycodone	<i>CYP3A4</i> <i>CYP2D6</i>	Patients designated as PMs have been reported to need more oxycodone to achieve adequate analgesia Complex phenotypic effects impacted by parent drug's inherent analgesic effect ^{94,95} Weak evidence suggests a higher risk of side effects such as respiratory depression, tiredness, or nausea
Morphine	<i>ABCB1</i> <i>OPRM1</i>	Associations between <i>ABCB1</i> polymorphisms and prolonged recovery room stays and postoperative morphine requirement ^{83,85} GG genotype for <i>OPRM1</i> associated with increased requirement for postoperative opioids ⁸⁵
Diamorphine	<i>hCE-1</i> <i>hCE-2</i> <i>OPRK1</i> <i>OPRD1</i>	Variation in <i>OPRK1</i> and <i>OPRD1</i> may be connected to potential for addiction ^{80,96}
Fentanyl	<i>OPRM1</i> <i>ABCB1</i>	Variations in median effective dose required to exhibit analgesia among polymorphisms such as <i>ABCB1</i> ⁹⁷
Buprenorphine	<i>CYP3A4</i> <i>OPRD1</i>	<i>OPRD1</i> SNPs such as rs58111 and rs529520 may help predict outcomes of buprenorphine use in treating opioid dependence ⁹⁸
NSAIDS	<i>CYP2C9</i> <i>PTGS1</i> , <i>PTGS2</i>	Two variants of <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C9*2</i> and <i>CYP2C9*3</i> , result in decreased inactivation of NSAID, increasing risk for side effects such as GI bleed ¹⁰⁰ Mutations resulting in varying concentrations of <i>PTGS1/2</i> associated with variable response based on selectivity of NSAID for COX1 or COX2 ¹⁰⁰
Ketamine	<i>CYP2B6</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>CYP2C</i>	Decreased enzyme binding and reduced drug clearance in polymorphisms have been noted, but clinical significance has yet to be identified. ¹⁰¹
Lidocaine	<i>SCN9A</i> <i>MCR1</i>	Reduced efficacy in polymorphisms ¹⁰²



Pain Market



Highly unmet needs in pain market
New painkiller with superior efficacy as strong as opioid, but less side effect will be able to dominate the pain market



Pain Market

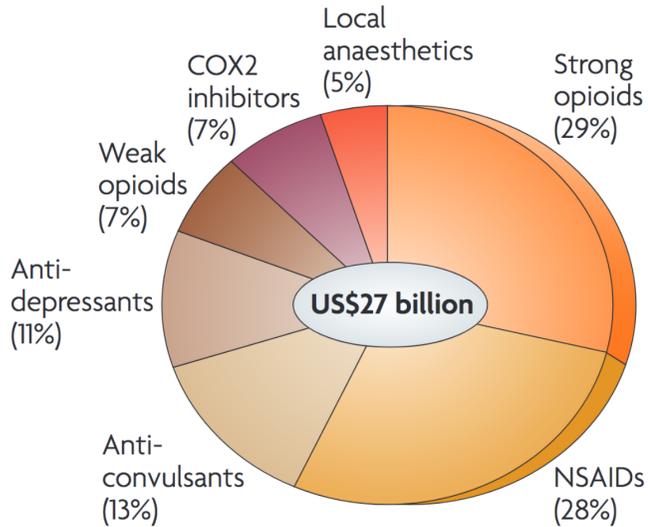
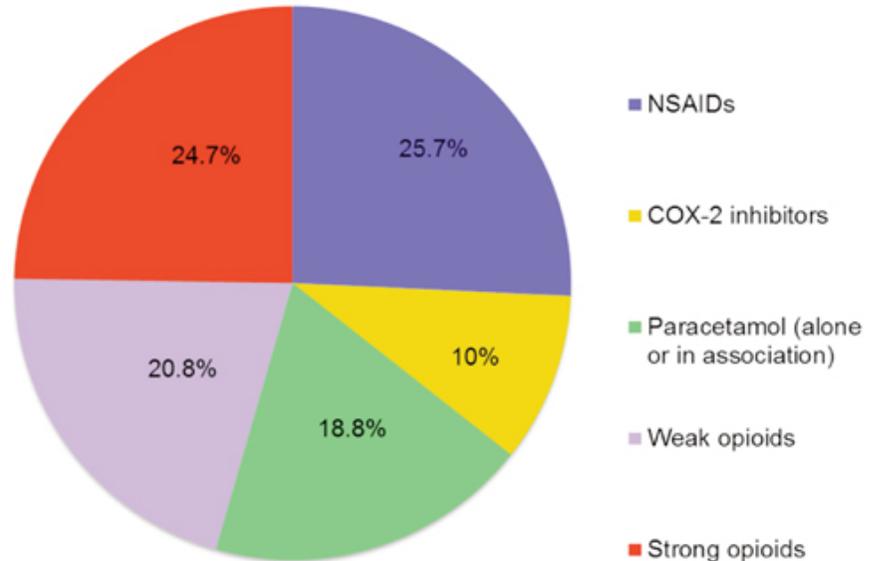


Figure 2 | Total value and market share by sales in the seven major pharmaceutical markets of major pain drug classes in 2009. Market shares of major drug classes as sales percentages of the total are indicated. NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs. Sources: Datamonitor, IMS Health, Decision Resources.

Opioid use for Chronic Pain Management in Italy
<https://www.pagepress.org/journals/index.php/or/article/view/5309/5397>



Most frequently prescribed drugs for severe osteo-articular pain management.

The Pain Clinic
<http://www.caratherapeutics.com/>

US National Library of Medicine and National Institutes of Health
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pain.html>

Dolore cronico: quali classi di farmaci sono più utili?

<https://youtu.be/rxiQtCKS7NU>



Dolore cronico: che trattamenti?

<https://youtu.be/ddfKIDcBOvI>

www.medicalive.it

Obiettivo Zero Dolore

<https://youtu.be/jufhxoKV8XE>

