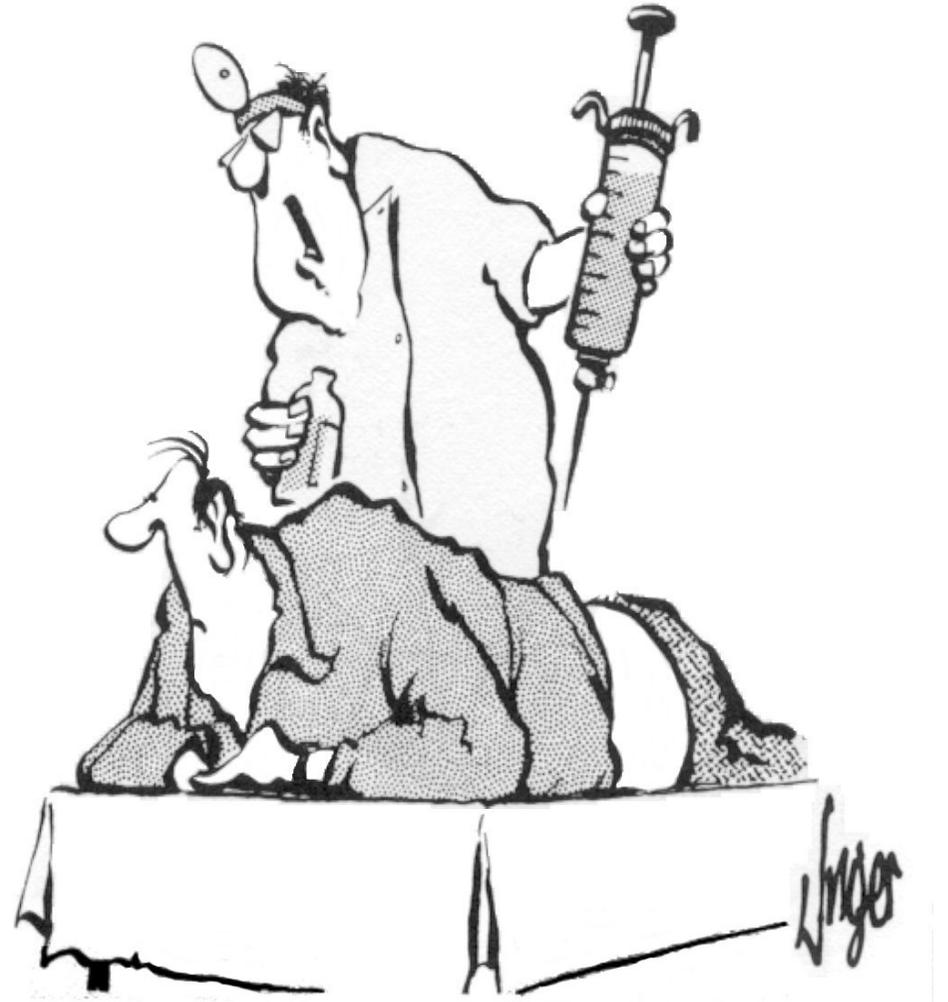


Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

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'è?

- **Sensazione spiacevole:** associata ad un danno tissutale o potenziale danno tissutale.
- **Risposta soggettiva complessa:** coinvolge segnali **sensoriali, emotivi e cognitivi**.
- **Sintomo vitale / esistenziale:** sistema di difesa nelle forme acute che può diventare malattia in dolori cronici (sindrome dolorosa)

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”

Articolo 1 - Legge 382 -2010

Tutela il diritto del cittadino ad accedere a cure palliative e terapia del dolore.

Mezzo per segnalare un danno

Principali parametri vitali :

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

Componenti del dolore

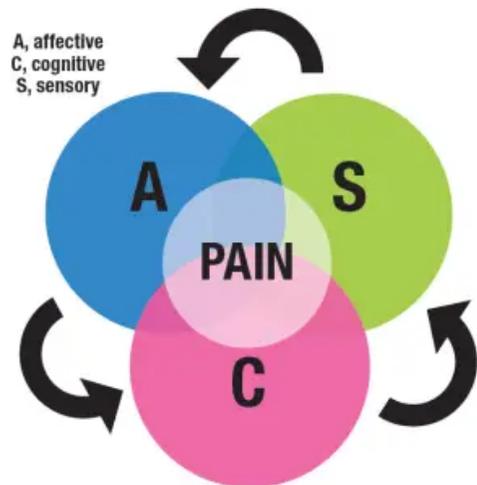
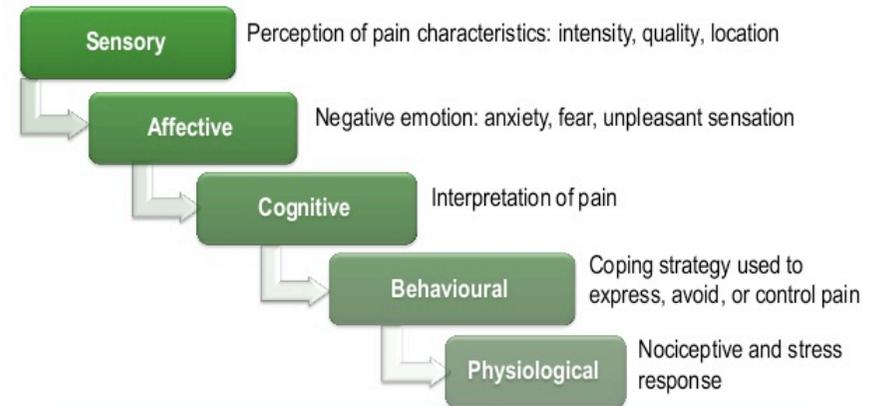


Figure 1. The motivational component of pain—sensory, affective, and cognitive. All three components of pain interact to provide perceptual information that influences the motor mechanisms characteristic of pain.

“nocicezione” e
“dolore” non sono
sinonimi

“dolore” non
indica una
situazione clinica
unitaria



- **Componente sensoriale:** percezione fisica del dolore (può includere localizzazione, intensità, qualità e durata).
- **Componente emotiva:** include ansia, paura, depressione o frustrazione.
- **Componente cognitiva:** coinvolge il modo in cui il dolore viene interpretato e compreso dal paziente, inclusi i suoi pensieri, credenze e aspettative riguardo al dolore.
- **Componente comportamentale:** comportamenti manifestati in risposta al dolore, come il tentativo di evitare attività dolorose, cercare sollievo o chiedere aiuto.
- **Componente socio-culturale:** include il contesto sociale e culturale in cui si sperimenta il dolore e come questi fattori possono influenzare la percezione e la gestione del dolore.

**CLASSIFICAZIONE
del
DOLORE**

Classificazione sulla base della durata

- **Dolore acuto**

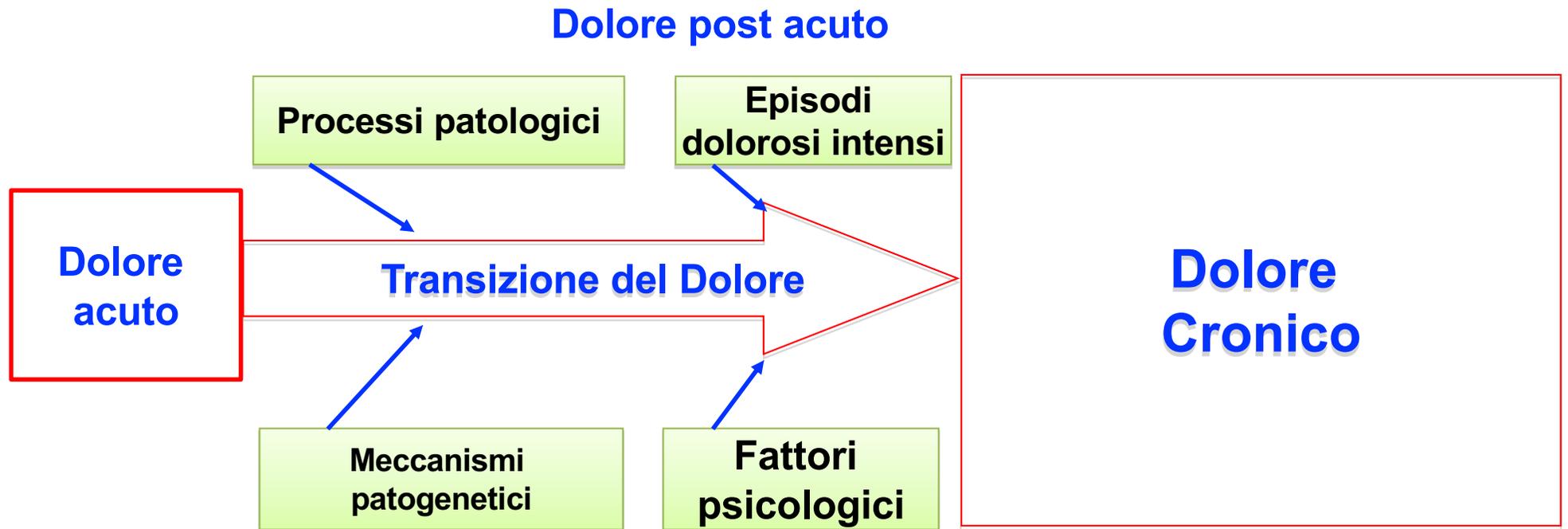
Dolore di breve durata che si accompagna a tutta una serie di reazioni difensive che talvolta sono di per se stesse causa di danno e che tendono a compensare o ad allontanare la causa del dolore stesso.

- **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.

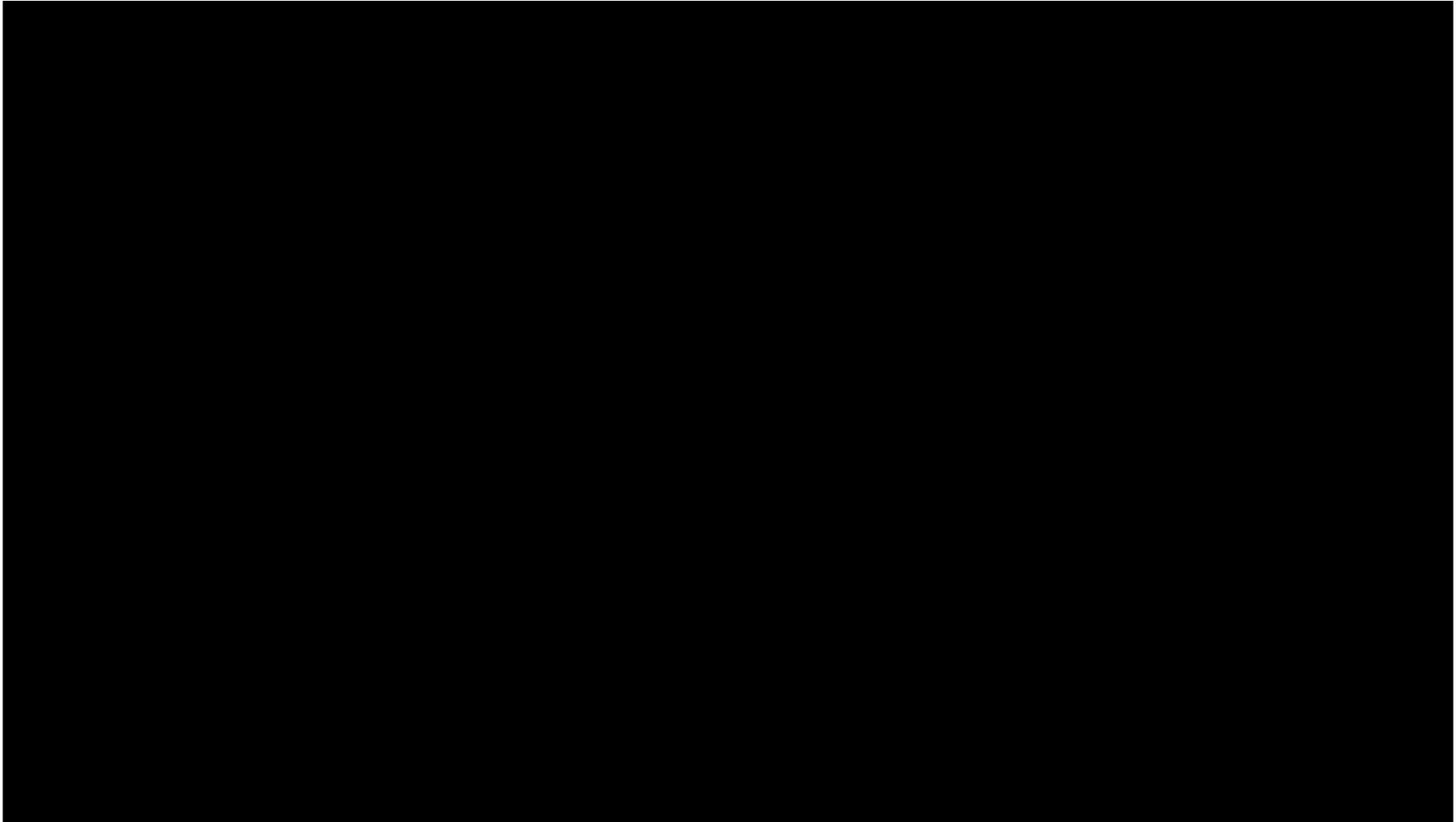
	DOLORE ACUTO	DOLORE CRONICO
Funzione	Funzione di segnalazione	Non ha funzione fisiologica
Intensità	Intensità direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo	Spesso no correlazione danno organico <=> intensità dolore
Durata	Breve. Scompare dopo la riparazione del danno	Permane per almeno 3 mesi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

Cronicizzazione del dolore

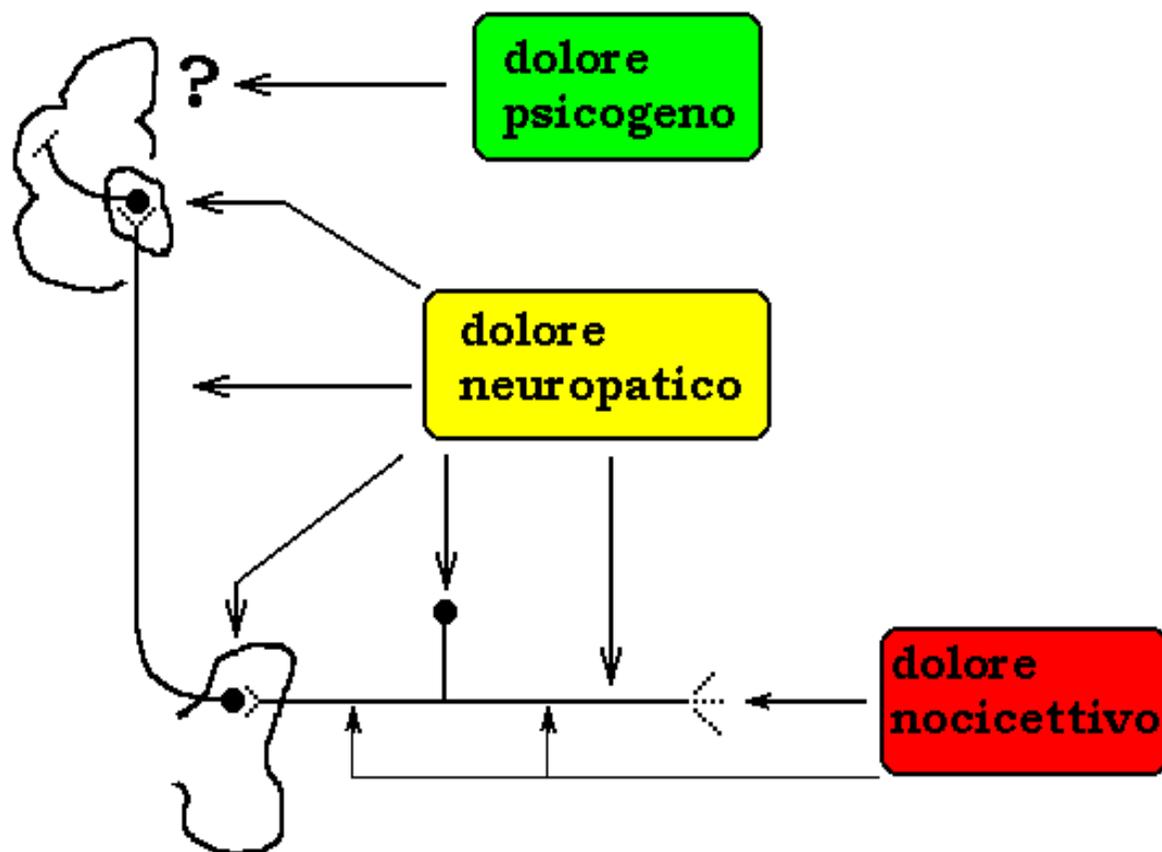


Perchè il dolore acuto si cronicizza e diventa una vera e propria patologia?

<https://youtu.be/wwXs4hWqj0Q>



Classificazione Eziopatogenetica



Classificazione Eziopatogenetica

Dolore acuto

Nocicettivo: risultato della stimolazione dei recettori del dolore, chiamati nocicettori, a seguito di un danno tissutale attuale o potenziale. Può essere ulteriormente suddiviso in:

- **Dolore somatico superficiale:** coinvolge la pelle o i tessuti sottocutanei e viene spesso descritto come tagliente o urente.
- **Dolore somatico profondo:** coinvolge muscoli, ossa e articolazioni ed è spesso descritto come sordo o pulsante.
- **Dolore viscerale:** coinvolge gli organi interni e può essere causato da distensione, infiammazione o ischemia degli organi. Viene spesso descritto come crampi o dolore sordo.

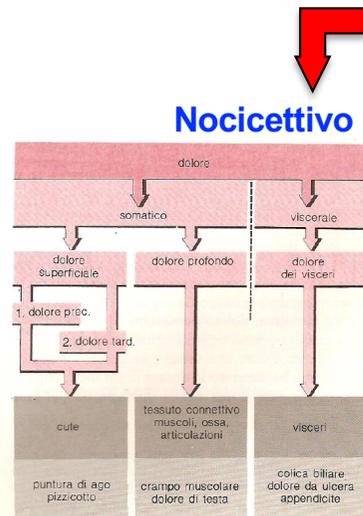


Fig. 10-1. Viene indicata la qualità del dolore (sfondo rosso) e la regione di origine di ciascuna qualità di dolore (sfondo grigio). Discussione nel testo

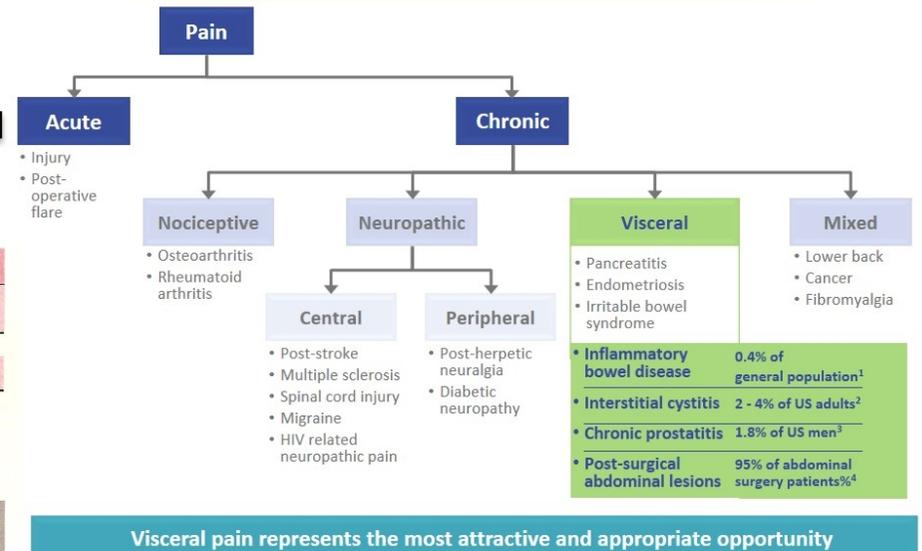


Figure adapted from Melnikova, Nature Reviews Drug Discovery, 2010
 1. US general population, Kappelman et al. (2007) Clin Gastroenterol Hepatol 5:2424. 2. US general population, Berry et al. (2011) J Urol 186:540. Susskind et al. (2013) J Urol 189:141.
 3. US general population, Susskind et al. (2013) J Urol 189:141. 4. Post-abdominal surgery patients, Ten Broek et al. (2012) Ann Surg 256:280

Dolore cronico

- **Nocicettivo:** risultato della stimolazione prolungata dei nocicettori a seguito di danno tissutale persistente. Può persistere anche dopo la guarigione del danno originario.
- **Neuropatico:** causato da lesioni o disfunzioni del sistema nervoso periferico o centrale. Può manifestarsi con sintomi come bruciore, formicolio, intorpidimento o dolore lancinante.
- **Viscerale:** coinvolge gli organi interni e può essere associato a malattie croniche (malattie gastrointestinali o renali). Può essere descritto come sordo, profondo o crampi.
- **Misto:** coinvolge una combinazione di componenti nocicettive e neuropatiche (dolore da cancro o dolore post-operatorio cronico).

Classificazione del dolore NEUROPATICO

In base all'origine

Dolore neuropatico periferico:

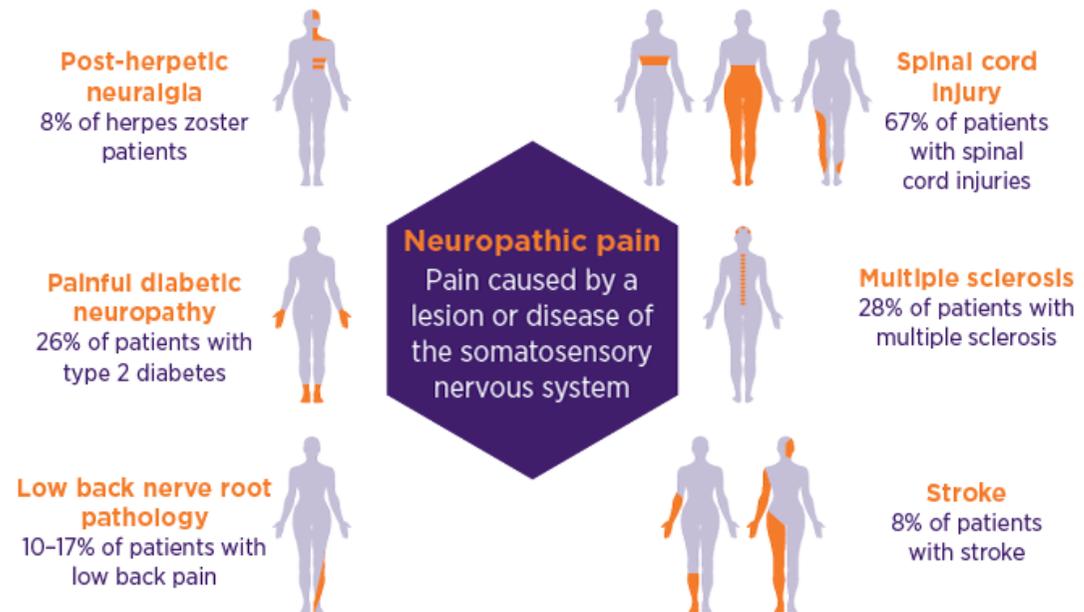
causato da una lesione o disfunzione del sistema nervoso periferico, come nervi, gangli radicolari o radici dorsali.

Esempi:

- Neuropatia diabetica
- Nevralgia post-erpetica
- Sindrome del tunnel carpale
- Nevralgia del trigemino

Dolore neuropatico centrale: causato da una lesione o disfunzione del sistema nervoso centrale, come midollo spinale o cervello. Esempi:

- Dolore da lesione del midollo spinale
- Ictus
- Sclerosi multipla
- Dolore talamico



In base al meccanismo

Dolore neuropatico nocicettivo: causato da un'aumentata attivazione dei nocicettori (neuroni sensoriali del dolore) o da una sensibilizzazione dei nocicettori.

Dolore neuropatico non nocicettivo: causato da meccanismi non nocicettivi, come danni alle fibre nervose o alterazioni della trasmissione del segnale del dolore. Può manifestarsi come:

- Dolore disestesico (sensazione di bruciore, punture, formicolio)
- Iperalgesia (aumento della sensibilità al dolore)
- Allodinia (dolore provocato da stimoli non dolorosi)

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



Mediatori del Dolore: NEUROTRASMETTITORI

Definizione: trasmettono segnali rapidi e precisi da un neurone all'altro.

Funzione: trasmettere segnali da un neurone all'altro.

Meccanismo d'azione:

- **Rilascio:** vengono rilasciati dai neuroni presinaptici nella fessura sinaptica.
- **Legame:** si legano ai recettori specifici sul neurone postsinaptico.
- **Effetto:** eccitare o inibire il neurone postsinaptico.
- **Rimozione:** degradati da enzimi o ricaptati dal neurone presinaptico per terminare il loro effetto.

Durata dell'azione: breve (millesimi di secondo).

Raggio d'azione: breve.

Fattori che influenzano l'azione dei NT:

- **Degradazione enzimatica**
- **Ricaptazione**
- **Farmaci** (SSRI, Inibitori della colinesterasi)

	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

Definizione

messaggeri (NM) che agiscono su un'ampia popolazione di neuroni e modulano l'effetto dei NT nel tempo

Funzione

- **Alterare eccitabilità dei neuroni:** possono rendere i neuroni più o meno propensi a generare potenziali d'azione.
- **Modificare forza della sinapsi:** possono aumentare o diminuire la forza della trasmissione del segnale tra due neuroni.
- **Influenzare plasticità sinaptica:** possono modificare la capacità dei neuroni di cambiare e adattarsi nel tempo.
- **Regolare rilascio di neurotrasmettitori:** possono influenzare la quantità di neurotrasmettitore rilasciato da un neurone presinaptico.

Durata dell'azione: lunga (secondi, minuti, settimane).

Raggio d'azione: molto lungo.

ESEMPI

Peptidi:

- Encefaline
- Endorfine
- Dinorfine
- Sostanza P
- Vasopressina
- Ossitocina

Amine:

- Acetilcolina
- Dopamina
- Istamina
- Noradrenalina
- Serotonina
- Octopamina

Altri:

- GABA
- Glutammato

Importante: alcuni NT possono anche agire come NM.

SISTEMA SOMATOSENSORIALE

❖ Sistema somatosensoriale:

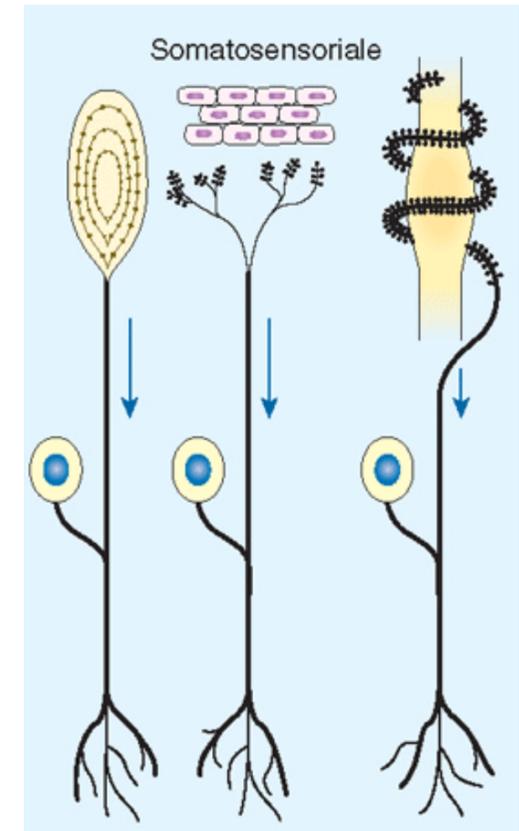
- Percezione di stimoli tattili (pressione e vibrazione)
- Variazioni di temperatura
- Sensazioni dolorifiche
- Variazioni della postura

❖ Sensazioni somatiche:

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

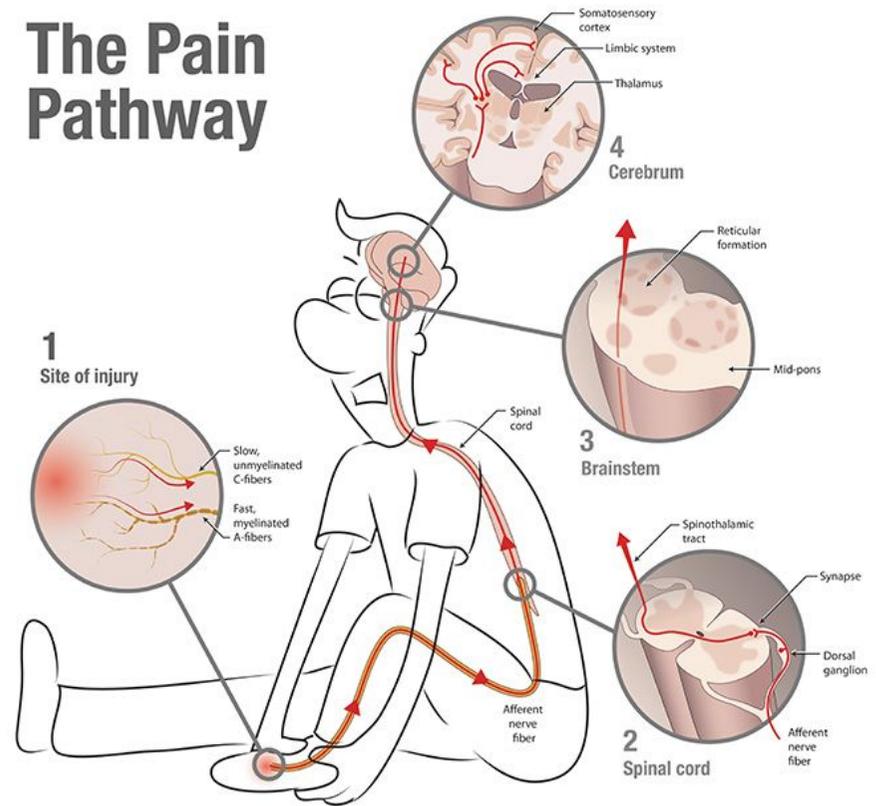
❖ Propriocezione avviene per mezzo di recettori nei:

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



Sistema Nocicettivo

Nocicezione:
sottomodalità della
percezione
somatosensitiva



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**

Nocicettori

Recettori sensoriali specializzati: rilevano stimoli dannosi o potenzialmente dannosi per i tessuti.

Localizzazione: presenti in pelle, muscoli, articolazioni, visceri e altri tessuti.

Tipi

- **Meccanocettori:** rispondono a stimoli meccanici come pressione, pizzicamento, taglio.
- **Termocettori:** rispondono a stimoli termici come caldo e freddo estremi.
- **Chemocettori:** rispondono a sostanze chimiche irritanti o dannose.

Trasduzione del segnale: convertono lo stimolo dannoso in un potenziale d'azione neuronale.
Fibre nervose: attivano fibre nervose mielinizzate di tipo A δ e fibre non mielinizzate di tipo C.

Segnale nocicettivo: trasmette informazioni al sistema nervoso centrale sulla natura, intensità e localizzazione del danno tissutale.

Funzione protettiva: attivano meccanismi di difesa come il ritiro dalla stimolazione dannosa.

Adattamento: possono adattarsi a stimoli ripetuti o non dannosi, riducendo la loro sensibilità.

Plasticità: possono essere sensibilizzati da infiammazione o lesioni, aumentando la loro risposta agli stimoli.

Patologie: disfunzioni dei nocicettori possono contribuire a dolore cronico, iperalgesia e allodinia.

Classificazione dei Nocicettori

Sulla base del tipo di stimolo a cui rispondono, i nocicettori si possono classificare in tre categorie principali:

1. Meccanocettori: rilevano stimoli meccanici come pressione, pizzicamento, taglio o stiramento.

Si suddividono in:

- **Meccanocettori ad alta soglia:** stimoli meccanici intensi che causano dolore acuto.
- **Meccanocettori a bassa soglia:** stimoli meccanici leggeri e prolungati che causano dolore sordo e pulsante.

2. Termocettori: rilevano stimoli termici come caldo estremo (nocicettori termici caldi) o freddo estremo (nocicettori termici freddi). Causano dolore acuto e pungente.

3. Chemocettori: rilevano sostanze chimiche irritanti o dannose per i tessuti. Si trovano in vari tessuti, tra cui la pelle, le mucose e i visceri. Causano dolore acuto e bruciante.

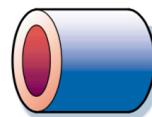
I nocicettori possono essere ulteriormente distinti in base a:

- **Localizzazione:** Nocicettori cutanei (pelle), muscolari, articolari, viscerali.
- **Velocità di conduzione del segnale:** Fibre nervose mielinizzate di tipo A δ (segnale veloce) e fibre non mielinizzate di tipo C (segnale lento).
- **Adattamento:** Nocicettori a rapido adattamento (rispondono solo agli stimoli nuovi o in cambiamento) e nocicettori a lento adattamento (continuano a rispondere a stimoli persistenti).

CARATTERISTICHE DELLE FIBRE NERVOSE

<i>Tipo di fibra</i>	<i>Funzione</i>	<i>Diametro micron</i>	<i>Velocità conduz. m/ sec</i>
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)

Primary afferent axons

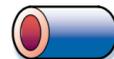


Aα and Aβ fibres

Myelinated
Large diameter
Proprioception, light touch

Thermal threshold

None



Aδ 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

Soglia del dolore scandita dall'intensità dello stimolo

1. Stimolo e soglia

- Percezione del dolore è determinata dall'intensità dello stimolo applicato e dalla soglia del dolore, un valore minimo di intensità necessario per attivare i nocicettori e generare una risposta dolorosa.
- **Stimolo di bassa intensità:** applicato ad un tessuto sano, non raggiunge la soglia del dolore e non provoca risposta.
- **Stimolo di maggiore intensità:** supera la soglia del dolore e attiva i nocicettori, generando una risposta dolorosa (dolore fisiologico). La risposta cessa con la fine dello stimolo.

2. Intensità dello stimolo e risposta

- Intensità della risposta nocicettiva (dolore) è direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo che supera la soglia del dolore.
- Maggior intensità dello stimolo => Maggior intensità della risposta dolorosa.
- La risposta termina con la fine dello stimolo.

3. Sensibilizzazione

- **Danno tissutale:** mediatori infiammatori diminuiscono la soglia di attivazione dei nocicettori. Stimoli di intensità precedentemente non dolorosi possono attivare i nocicettori.
- **Nocicettori:** attivati, possono a loro volta rilasciare peptidi che sensibilizzano ulteriormente le terminazioni sensoriali, amplificando la risposta al dolore.

Sensibilizzazione periferica e centrale

La percezione del dolore è un processo complesso che coinvolge l'attivazione di una serie di meccanismi a livello sia periferico (nel sito del danno o infiammazione) che centrale (SNC).

Sensibilizzazione Periferica

- Si verifica nel sito del danno o infiammazione.
- Causata da una serie di mediatori chimici rilasciati dalle cellule danneggiate e dai leucociti infiammatori.
- Questi mediatori agiscono sui nocicettori, abbassando la loro soglia di attivazione e rendendoli più sensibili agli stimoli.
- Di conseguenza, stimoli che normalmente non sarebbero dolorosi (come un leggero tocco) possono essere percepiti come dolorosi.
- **Sensibilizzazione periferica:** è un **processo temporaneo** e **svanisce con la guarigione del danno o la risoluzione dell'infiammazione.**

Mediatori che causano sensibilizzazione periferica:

- **Prostaglandine**
- **Bradikinina**
- **Istamina**
- **Sostanza P**
- **Glutammato**

Sensibilizzazione periferica e centrale

Sensibilizzazione Centrale

- Si verifica a livello del SNC, in particolare nel midollo spinale e nella corteccia cerebrale.
- Causata da un **aumento dell'attività dei neuroni nocicettivi e da un cambiamento nella plasticità sinaptica**.
- Questo cambiamento rende i neuroni nocicettivi **più eccitabili** e aumenta la loro risposta agli stimoli nocicettivi periferici.
- **Sensibilizzazione centrale**: è un processo **più duraturo** e può persistere anche dopo la guarigione del danno o la risoluzione dell'infiammazione, contribuendo al dolore cronico.

Fattori che possono contribuire alla sensibilizzazione centrale

- **Dolore persistente o ripetuto**
- **Stress emotivo**
- **Ansia**
- **Depressione**
- **Fibromialgia**
- **Sindrome dell'intestino irritabile**

Sensibilizzazione periferica e centrale sono correlate e possono interagire tra loro

- Sensibilizzazione periferica può portare alla sensibilizzazione centrale.
- Sensibilizzazione centrale può amplificare gli effetti della sensibilizzazione periferica.

Sensibilizzazione periferica e centrale

Periferica:

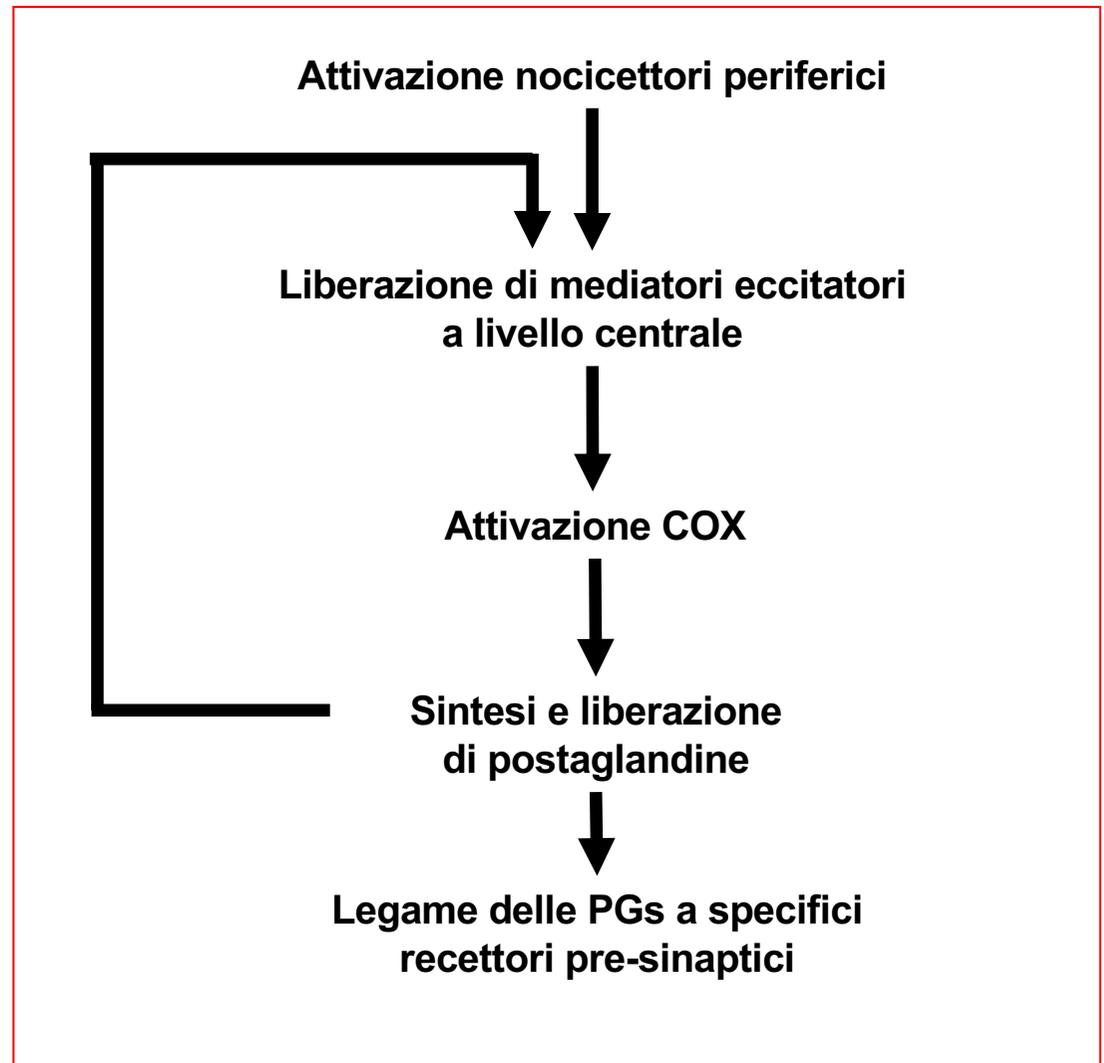
< soglia, reclutamento

(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

Glossario

- **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

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

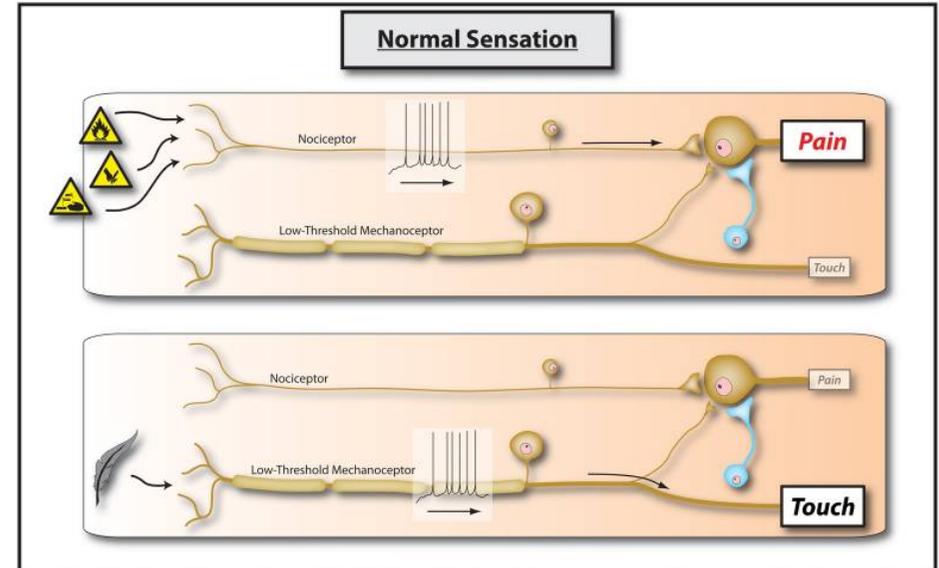
ALLODINIA

Percezione di dolore in risposta a stimoli non dolorifici

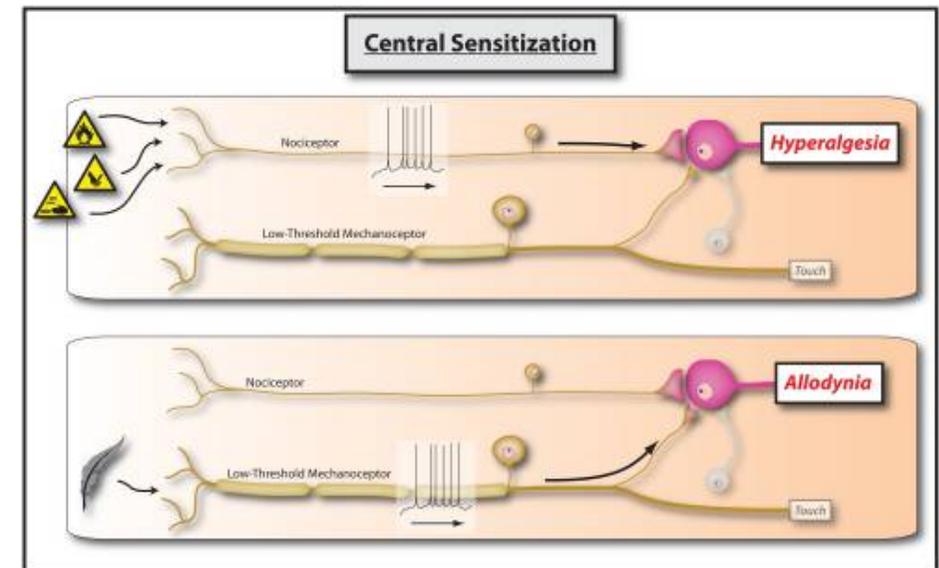
- Dipendono dalla sensibilizzazione dei nocicettori periferici e dei neuroni centrali
- Iperalgesia ed Allodinia possono persistere ore o giorni in relazione all'entità e al perdurare del danno tissutale.
- Sono sintomo caratteristico dei processi infiammatori a livello cutaneo e in distretti somatici 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

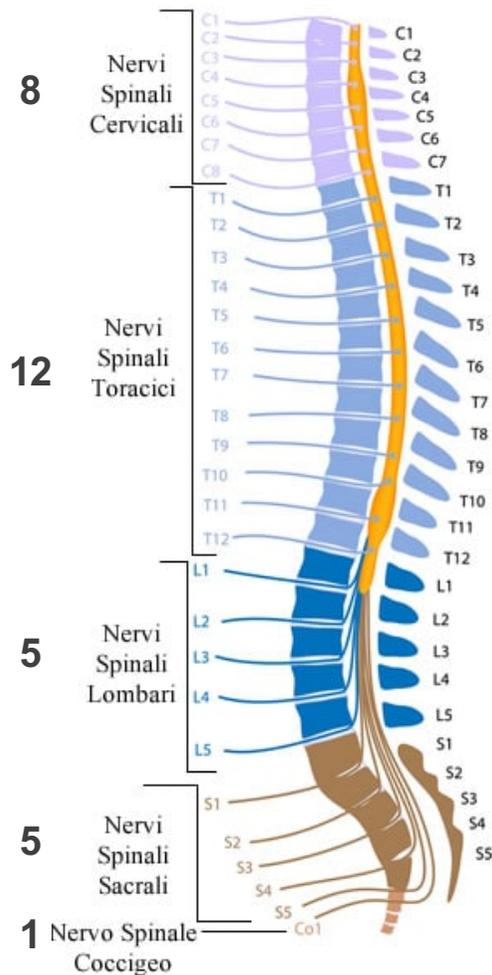
Sistema non sensibilizzato



Sistema sensibilizzato



Dermatomeri



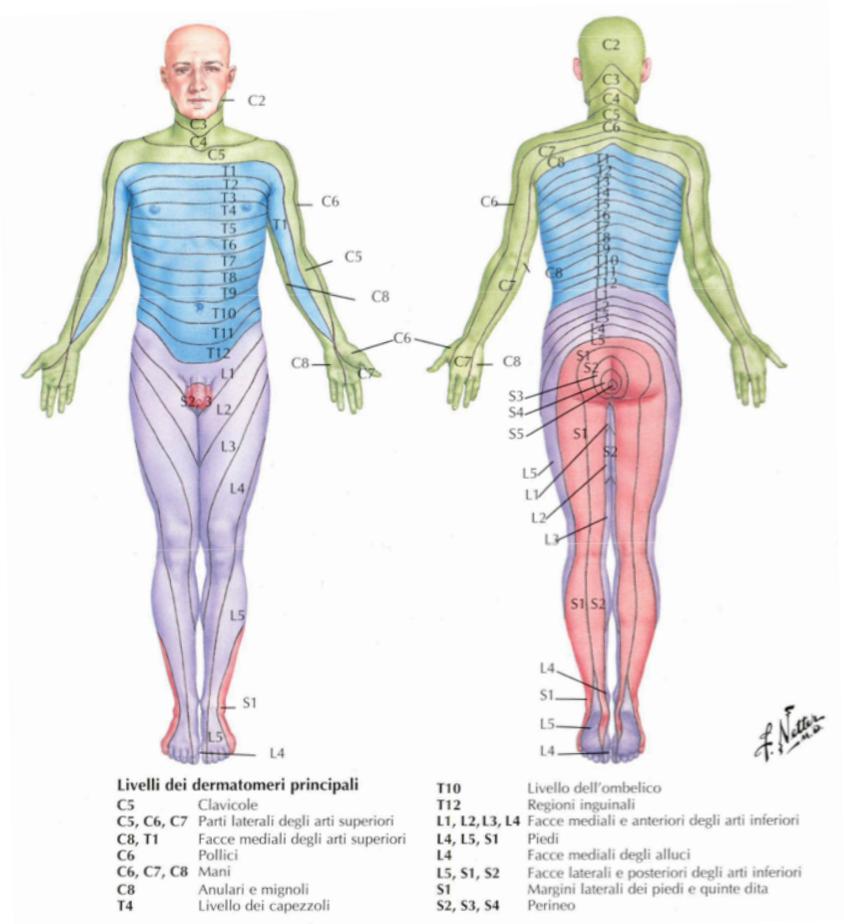
Porzioni di pelle innervate dalla radice dorsale di un singolo nervo del midollo spinale

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

Distribuiti in maniera definita

SOVRAPPOSIZIONE tra dermatomeri adiacenti: 30%

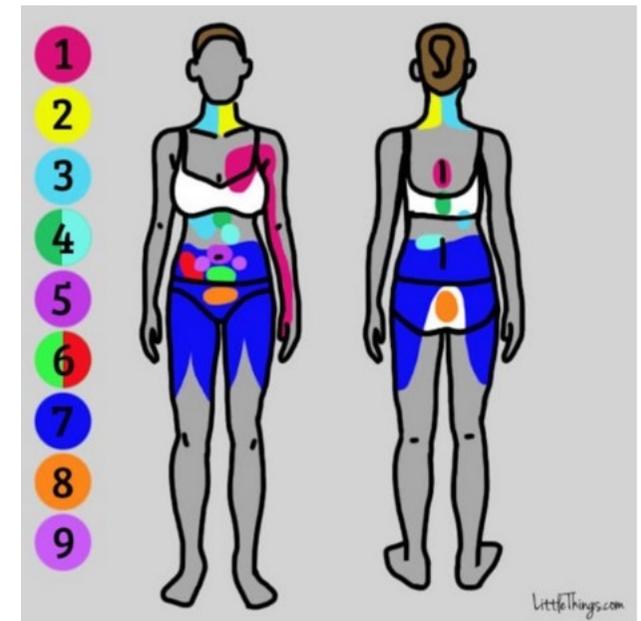
Possibile mantenere la sensibilità tattile anche in seguito al danneggiamento di un nervo spinale



- **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

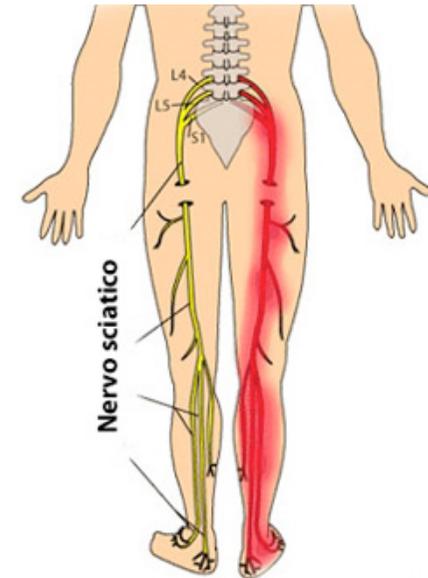
Dolore RIFERITO

- **Definizione:** Dolore percepito in una parte del corpo diversa dalla sua origine effettiva.
- **Origine:** Spesso legato a problemi viscerali o interni.
- **Esempi:** Dolore alla spalla destra associato a problemi alla cistifellea. Dolore al braccio sinistro durante un infarto. Dolore alla spalla durante un'ulcera peptica
- **Meccanismo:** cervello interpreta erroneamente i segnali dolorosi provenienti dagli organi interni, percependoli come provenienti da aree cutanee o muscolari.
- **Dermatomeri:** dolore può essere percepito in dermatomeri che condividono la stessa origine embrionale o che sono innervati dallo stesso segmento spinale del viscere coinvolto, ma non segue un percorso dermatomale specifico.



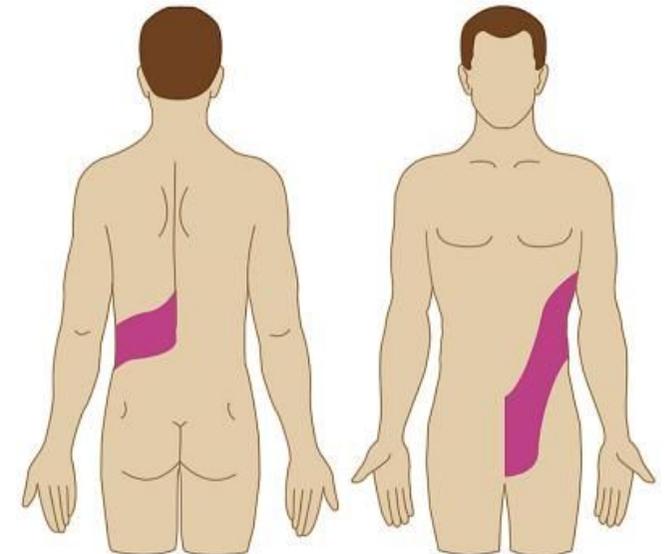
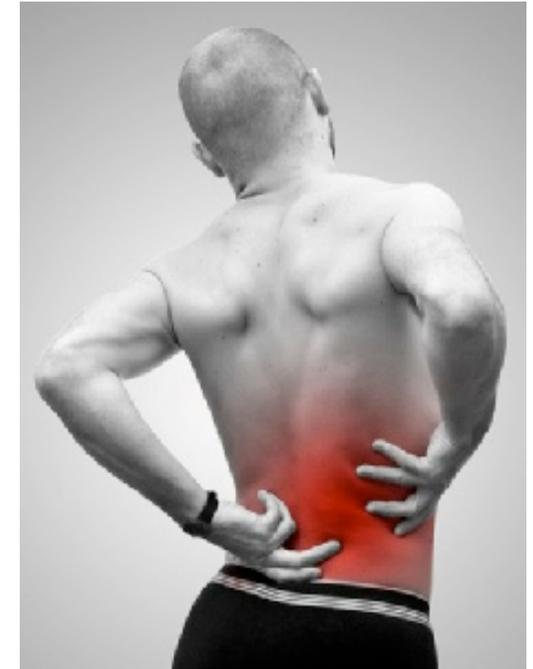
Dolore PROIETTATO

- **Definizione:** Dolore percepito lungo il percorso di un nervo, ma causato da un problema situato altrove lungo quel nervo.
- **Origine:** spesso legato a problemi nella colonna vertebrale o nelle radici nervose.
- **Esempio:** Dolore alla gamba causato da un'ernia del disco nella colonna vertebrale (sciatica).
- **Meccanismo:** compressione o l'irritazione del nervo causa la trasmissione del dolore lungo il suo percorso.
- **Dermatomeri:** dolore può essere percepito in dermatomeri innervati dal nervo affetto, anche se la causa del dolore è situata lontano dalla percezione (ad esempio, un'ernia del disco L5-S1 che causa dolore lungo il dermatomo della gamba).



Dolore IRRADIATO

- **Definizione:** Dolore che si propaga o si diffonde da una fonte primaria verso altre aree lungo il percorso di un nervo.
- **Origine:** ha un'origine ben definita, come un nervo compresso o irritato.
- **Esempi:**
 - **Lombalgia:** Dolore localizzato nella zona lombare, che può irradiarsi ai glutei o alle cosce.
 - **Colica renale:** Dolore lombare derivante da un calcolo nella pelvi renale che si irradia verso il basso addome, l'inguine, il perineo e l'interno coscia.
- **Meccanismo:** Il dolore si sposta lungo il percorso del nervo coinvolto, a partire dal sito di irritazione o compressione.
- **Dermatomeri:** Il dolore segue una distribuzione lineare lungo i dermatomeri innervati dal nervo coinvolto, senza interruzioni tra la sede di origine e la sua distribuzione.



Percezione del dolore

Processo finale attraverso cui **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)

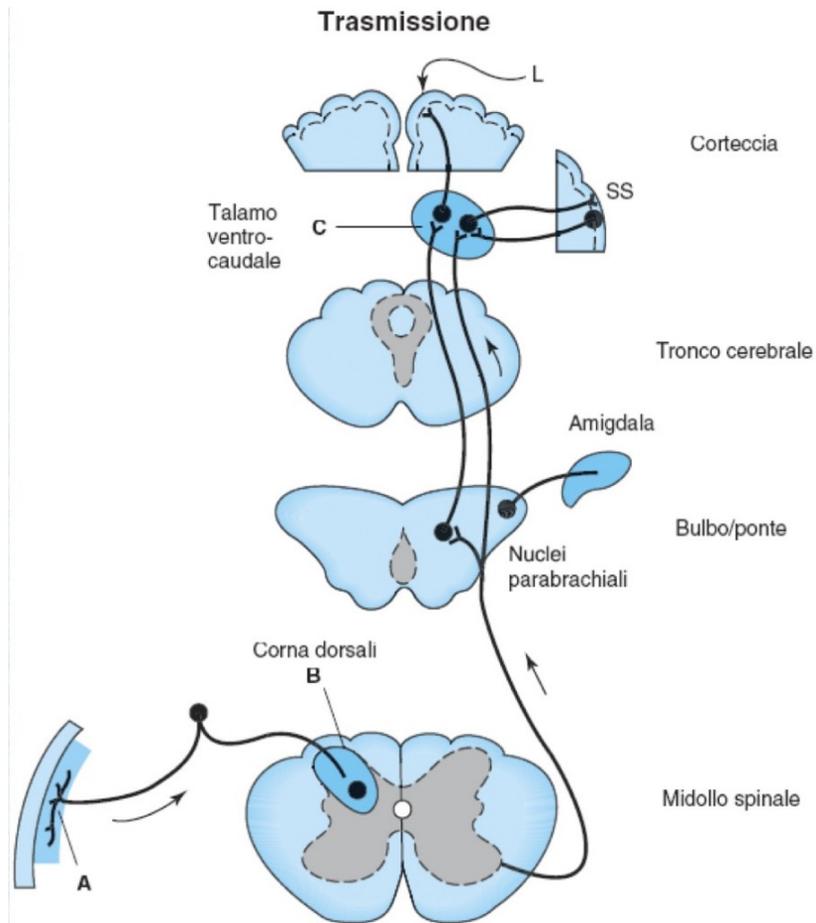
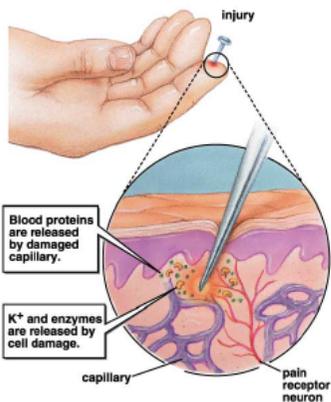
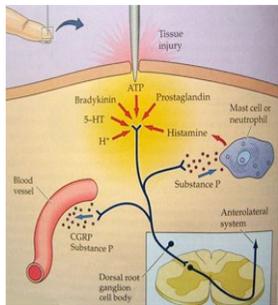
Modulazione

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



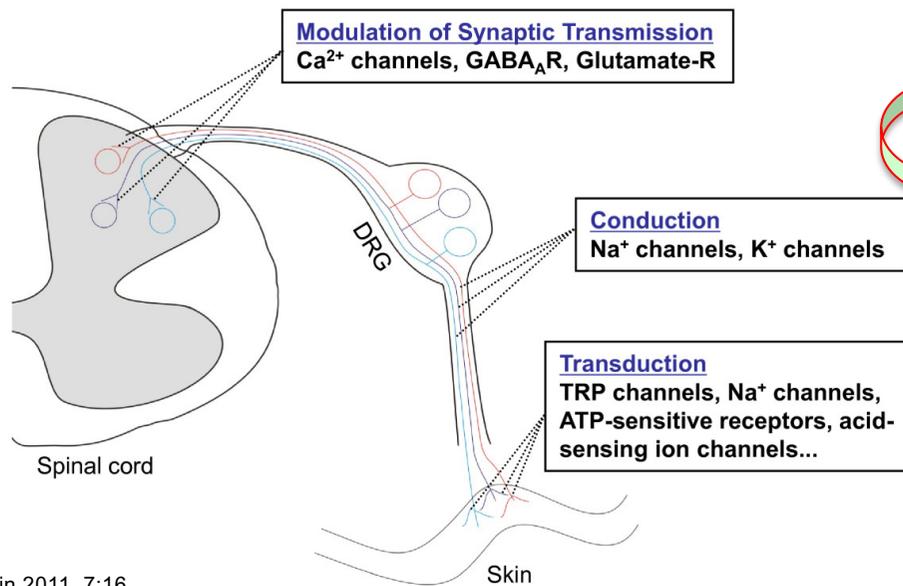
Trasmissione

- 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
- Ascendente/Discendente
- 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

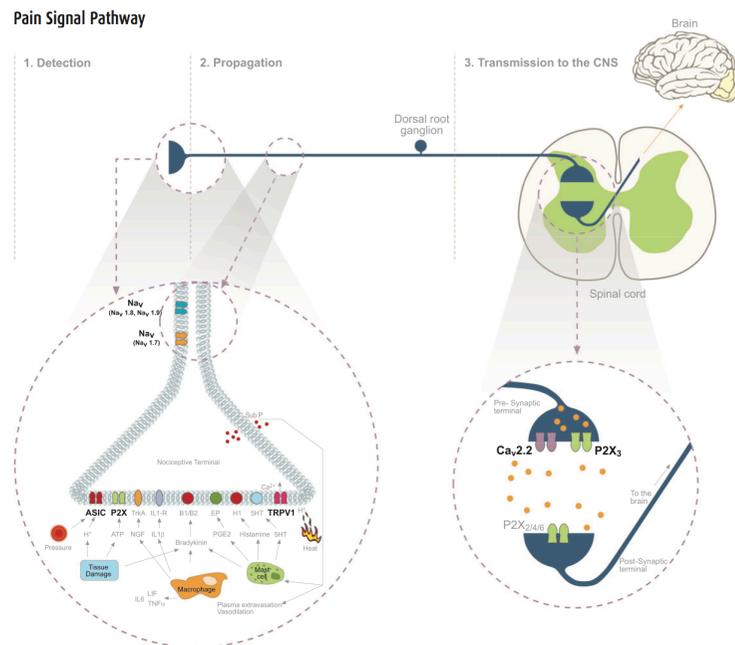
Canali e recettori espressi da Neuroni DRG hanno
almeno tre funzioni :

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

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.**

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



TRASDUZIONE

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

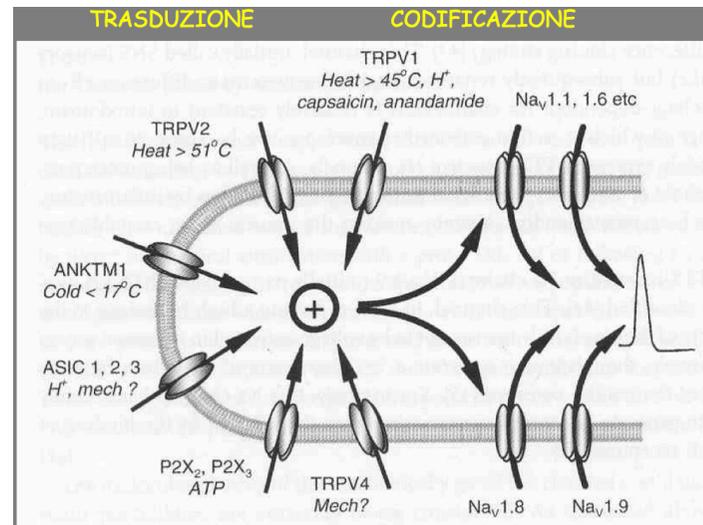
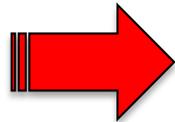
Trasduzione

Nocicettori

- Terminazioni nervose specializzate nella percezione degli stimoli dolorifici.
- Presentano una struttura arborizzata che consente loro di captare ampi campi di stimolazione.
- Trasmettono le informazioni dolorifiche al sistema nervoso centrale attraverso una via specifica, distinta da quella di altri tipi di recettori sensoriali (ad esempio, meccanocettori).

Funzione dei nocicettori

- **Rilevare danno tissutale:** ruolo primario è segnalare danno tissutale.
- **Informazioni su localizzazione + intensità dolore:** segnalano posizione e gravità del danno, contribuendo alla percezione precisa del dolore.
- **Attivare meccanismi di difesa:** percezione del dolore attiva riflessi protettivi come il ritiro dalla fonte di stimolazione dannosa.



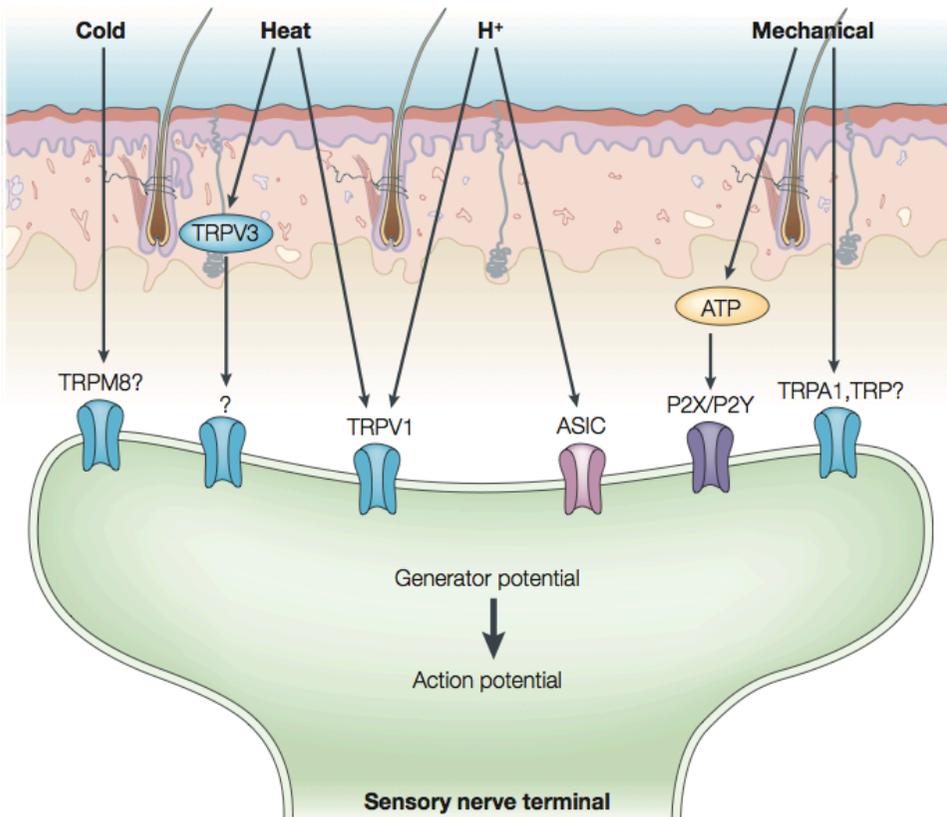
depolarizzazione
Canali ionici
sui
nocicettori



PA

Trasduzione da Meccanocettori

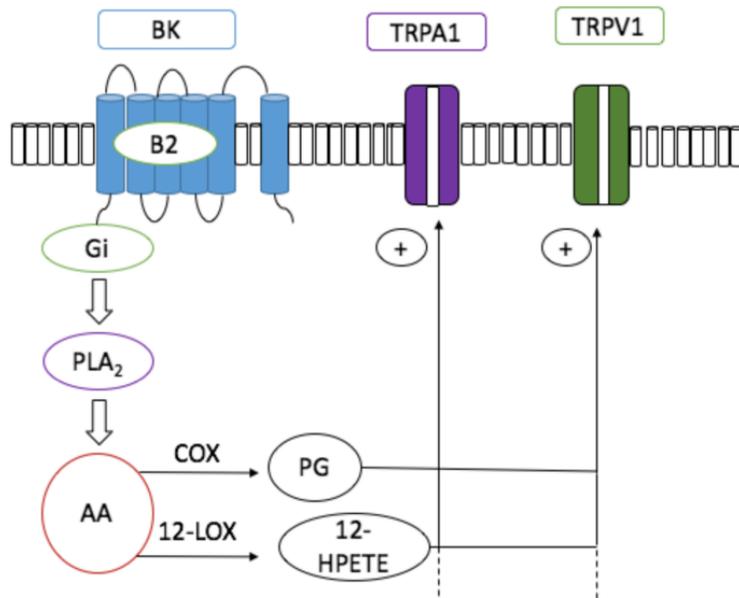
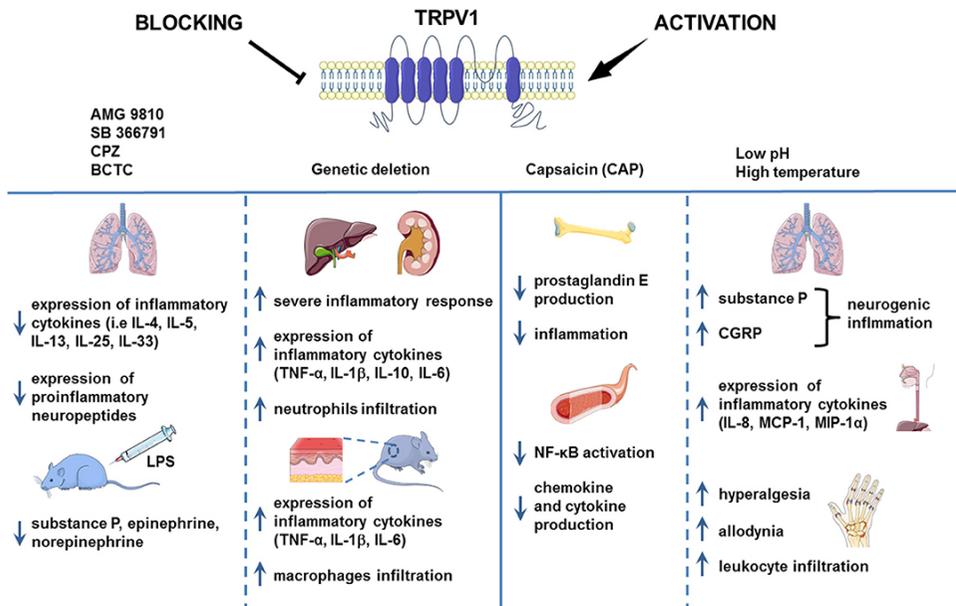
ASIC, amiloride-sensitive cation channel 2;
P2X, ionotropic purinoceptor;
P2Y, G-protein-coupled pyrimidineric receptor;
TRPA1, TRPM8, TRPV3, TRP (transient receptor potential) channels.



Meccanocettori: attivano segnali dolorosi in risposta a stimoli meccanici come pressione, pizzicamento e taglio.

- **Piezo1 e Piezo2:** canali meccanosensibili che rispondono a deformazioni della membrana cellulare causate da stimoli meccanici.
- **TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1):** sebbene principalmente coinvolto nella trasduzione di segnali chimici e termici, può anche rispondere a stimoli meccanici in alcuni casi.
- **ASICs (Acid-Sensing Ion Channels):** coinvolti nel rilevamento di condizioni in cui l'ambiente diventa più acido, spesso a causa di danni ai tessuti o infiammazioni. Queste condizioni possono essere associate a dolore meccanico, come nel caso di un trauma o pressione che causa rilascio di protoni (H⁺) nell'area colpita, abbassando il pH locale.

Trasduzione da Chemorecettori



Chemocettori: rilevano sostanze chimiche irritanti o dannose

- **TRPV1:** oltre alla sua funzione come termocettore, risponde a sostanze chimiche irritanti come capsaicina e protoni.
- **TRPA1:** risponde a una varietà di sostanze chimiche irritanti, tra cui composti pungenti come l'olio di senape, l'olio di aglio e il formaldeide.
- **ASICs:** rispondono a variazioni di pH, rilevando acidosi tissutale che può verificarsi durante l'infiammazione o l'ischemia.
- **P2X Receptors (P2X3, P2X2/3):** recettori ionotropici per l'ATP che rilevano il rilascio di ATP durante il danno tissutale e l'infiammazione.
- **Recettori per le bradichinine - B2:** rispondono alla bradichinina, rilasciata durante l'infiammazione e danno tissutale.

Capsaicina

- Composto attivo del peperoncino, è in grado di **legarsi al recettore TRPV1** ed attivarlo.
- **Concentrazioni elevate:** la capsaicina può causare una **desensibilizzazione del TRPV1**, impedendogli di rispondere ad altri stimoli, incluso il dolore. Questo effetto è dovuto a un cambiamento nella conformazione del recettore che ne altera la funzionalità.

Effetto anestetico della capsaicina dipende

- **Concentrazione:** maggiore è la concentrazione di capsaicina, maggiore sarà l'effetto anestetico.
- **Durata esposizione:** esposizione prolungata alla capsaicina può aumentare l'effetto anestetico.
- **Tipo di tessuto:** è più efficace su alcuni tessuti rispetto ad altri.
- **Sensibilità individuale:** sensibilità alla capsaicina varia da persona a persona.

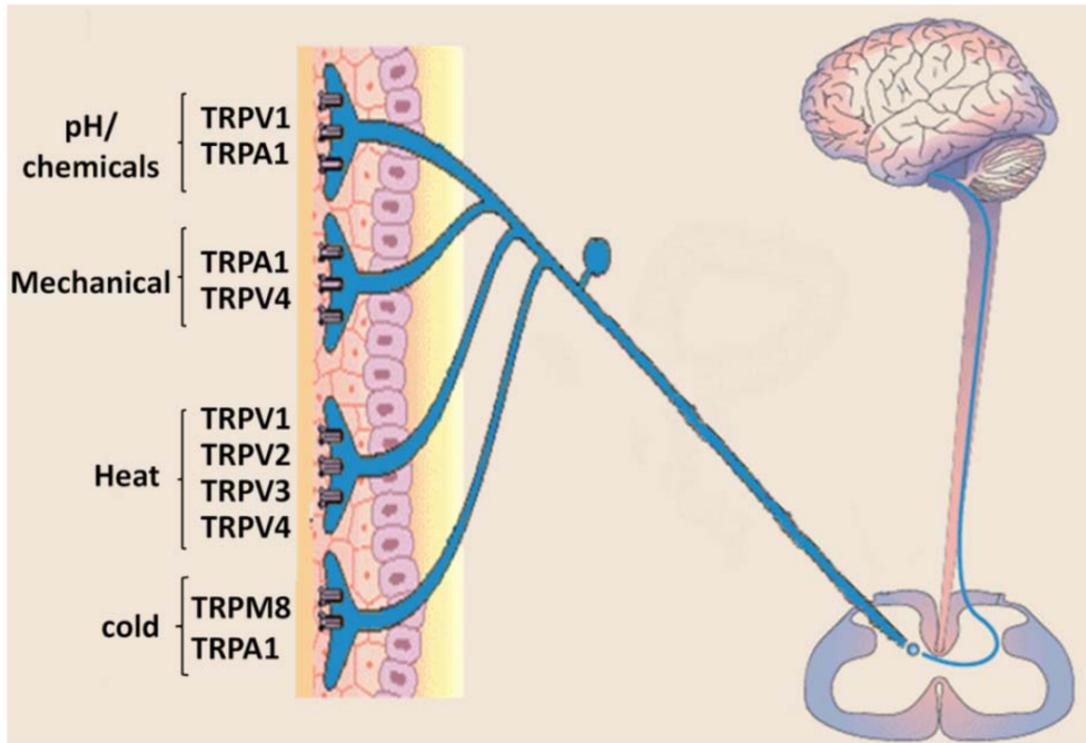
Tessuti con una alta densità di recettori TRPV1

- **Epidermide:** particolarmente ricca di TRPV1, motivo per cui la capsaicina provoca una forte sensazione di bruciore quando applicata sulla pelle.
- **Mucose:** mucose del naso, della bocca, degli occhi e dei genitali contengono un numero elevato di TRPV1, rendendole sensibili all'effetto irritante della capsaicina.
- **Cornea:** la parte trasparente anteriore dell'occhio, è ricca di TRPV1 e la capsaicina può causare irritazione, lacrimazione e dolore intenso.

Tessuti meno sensibili: Tessuti muscolari + ossei hanno una bassa densità di TRPV1.

Trasduzione da Termorecettori

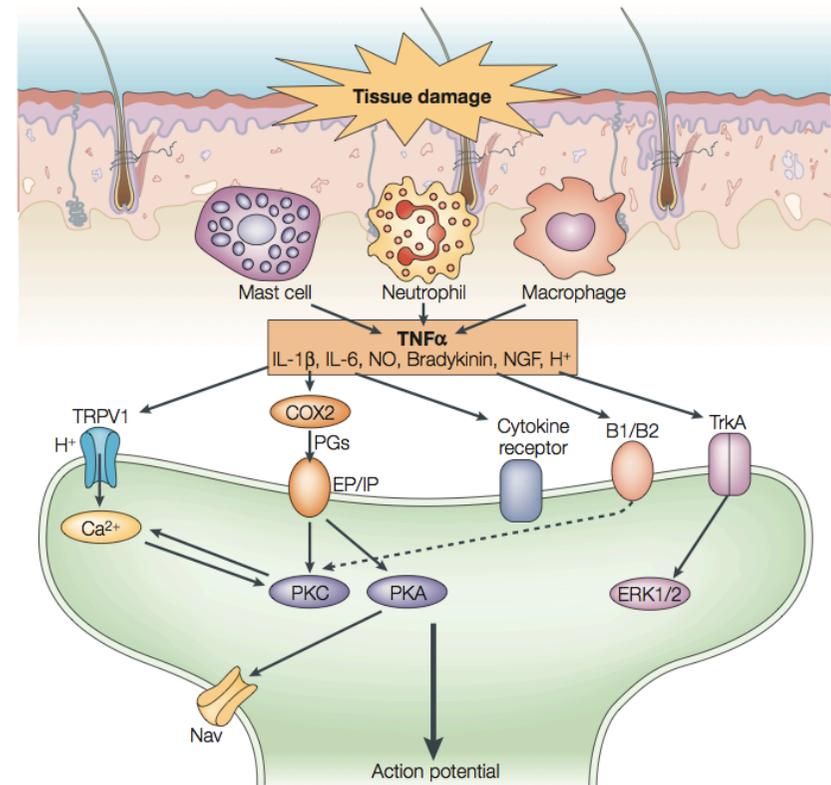
Termorecettori: trasducono segnali di dolore termico in risposta a temperature estreme



- **TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1):** risponde a temperature elevate (oltre 42° C) e capsaicina (il componente attivo del peperoncino).
- **TRPV2:** risponde a temperature molto alte (oltre 52° C).
- **TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8):** risponde a temperature fredde (inferiori a 25-28° C) e al mentolo.
- **TRPA1:** risponde a temperature fredde estreme (inferiori a 17° C) e a sostanze chimiche irritanti.

Trasduzione & Infiammazione

- **Prostaglandine (PGs):** agiscono su recettori specifici presenti sui nocicettori, aumentando la loro sensibilità agli stimoli nocivi.
- **Bradikinina:** attiva i nocicettori direttamente e indirettamente attraverso la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vascolare, che favorisce l'accumulo di altri mediatori infiammatori nella zona del danno.
- **Istamina:** attiva i nocicettori e aumenta la permeabilità vascolare, contribuendo all'iperalgia (aumento della sensibilità al dolore).
- **TNF- α :** aumenta l'espressione dei prostanoidi e di altri mediatori infiammatori sui nocicettori, amplificando la risposta nocicettiva.
- **IL-1 β :** sensibilizza i nocicettori e induce il rilascio di prostaglandine e altri mediatori infiammatori, contribuendo al dolore infiammatorio.
- Oltre all'azione diretta sui nocicettori, i mediatori infiammatori possono **modulare la trasduzione del dolore a livello del SNC.**
- **PGs e TNF- α :** possono **aumentare l'eccitabilità dei neuroni nocicettivi centrali e potenziare la trasmissione del segnale nocicettivo al cervello.**



Genetica della trasduzione del dolore

TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1)

Funzione: Codifica per un canale ionico attivato dal calore e dalla capsaicina.

Mutazioni

Gain-of-Function

- **Inefficacia degli analgesici:** Mutazioni possono aumentare la sensibilità al dolore termico e chimico, rendendo alcuni analgesici meno efficaci.

TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

Funzione: Codifica per un canale ionico attivato da agenti chimici irritanti.

Mutazioni: Varianti in questo gene possono influenzare la sensibilità al dolore infiammatorio e chimico.

ASICs (Acid-Sensing Ion Channels)

Funzione: Canali ionici attivati da acidi, cruciali nella risposta al dolore infiammatorio.

Mutazioni: Varianti genetiche possono modulare la sensibilità al dolore in condizioni di acidità tissutale.

P2X e P2Y (Recettori Purinergici)

Funzione: Recettori attivati dall'ATP, con un ruolo nella trasduzione del segnale in risposta al danno tissutale.

Mutazioni: Varianti in questi recettori possono influenzare la risposta infiammatoria e dolorosa.

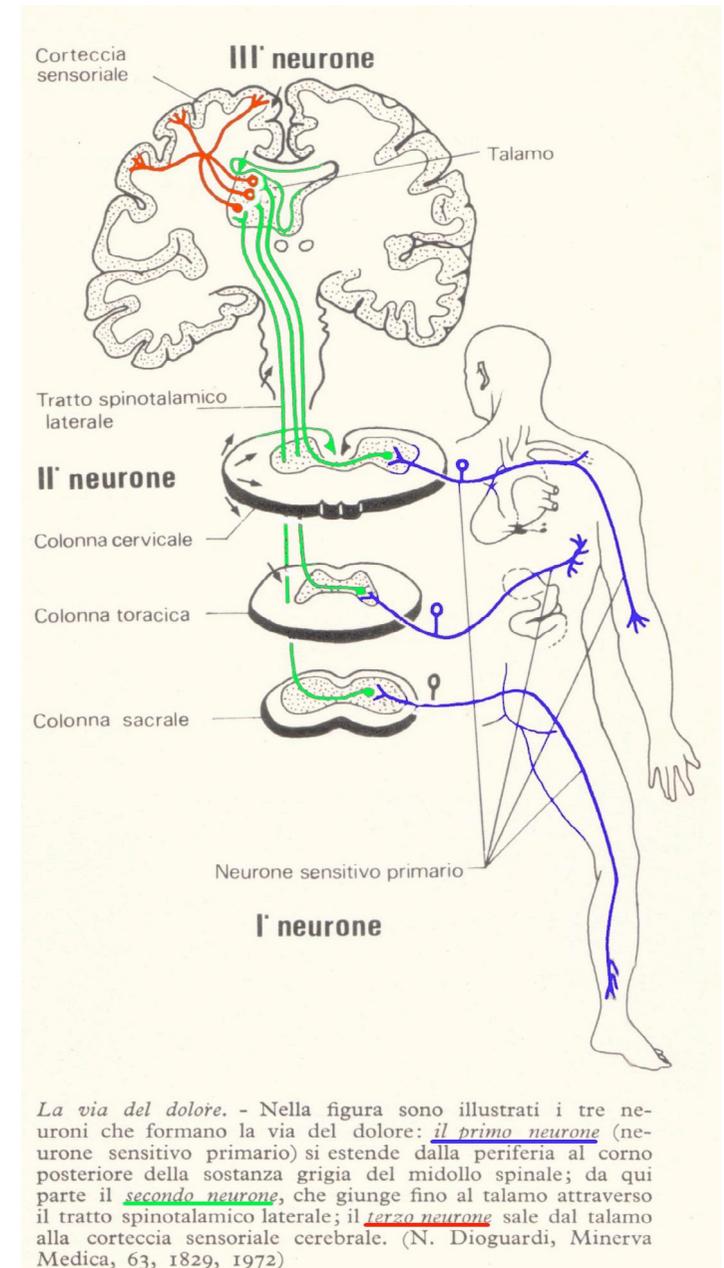
TRASMISSIONE

**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

Via Periferia-Midollo Spinale

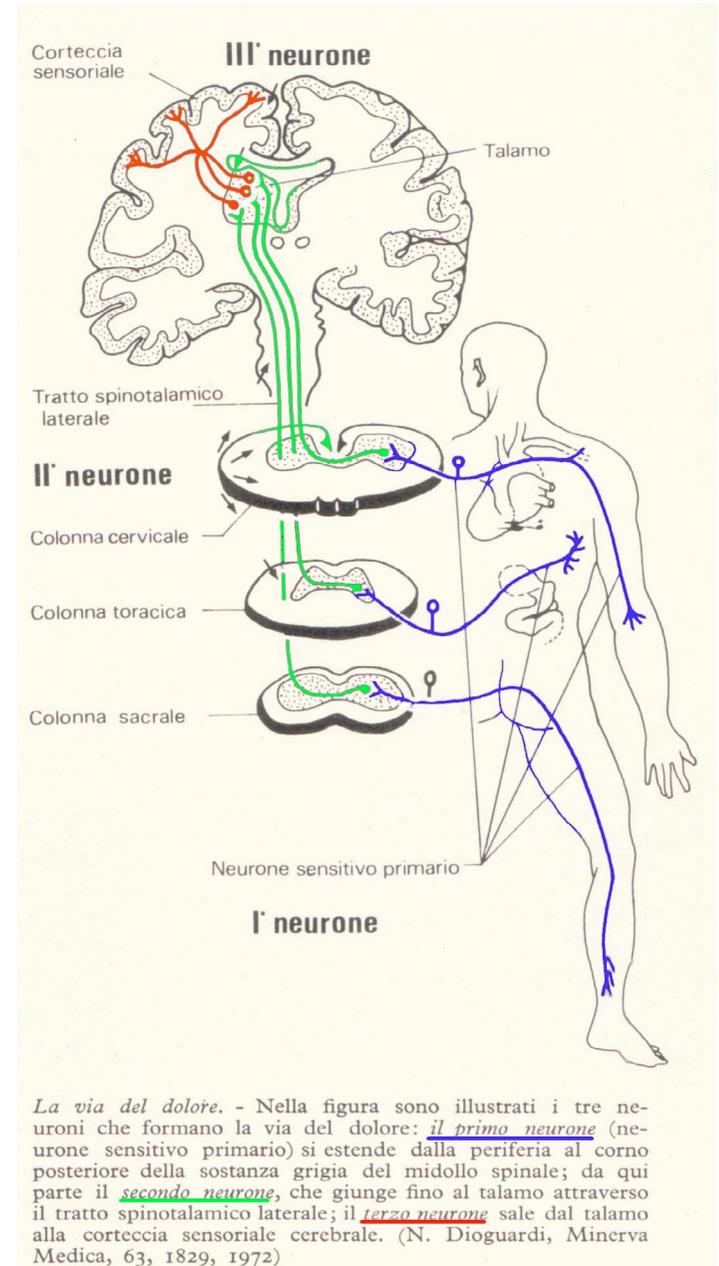
- **Stimolo Nocicettivo:** impulso doloroso inizia con la stimolazione dei nocicettori (recettori del dolore) situati nella pelle, nei muscoli, nelle articolazioni o negli organi interni.
- **Trasmissione:** nocicettori convertono lo stimolo doloroso in un impulso elettrico.
 - Fibre A-delta:** Trasportano impulsi di dolore rapido e acuto.
 - Fibre C:** Trasportano impulsi di dolore lento e cronico.
- **Ingresso nel Midollo Spinale:** impulsi entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali dei nervi spinali.



Vie sensitive

Rete di Neuroni di Connessione (Midollo Spinale-Tronco Encefalico-Talamo)

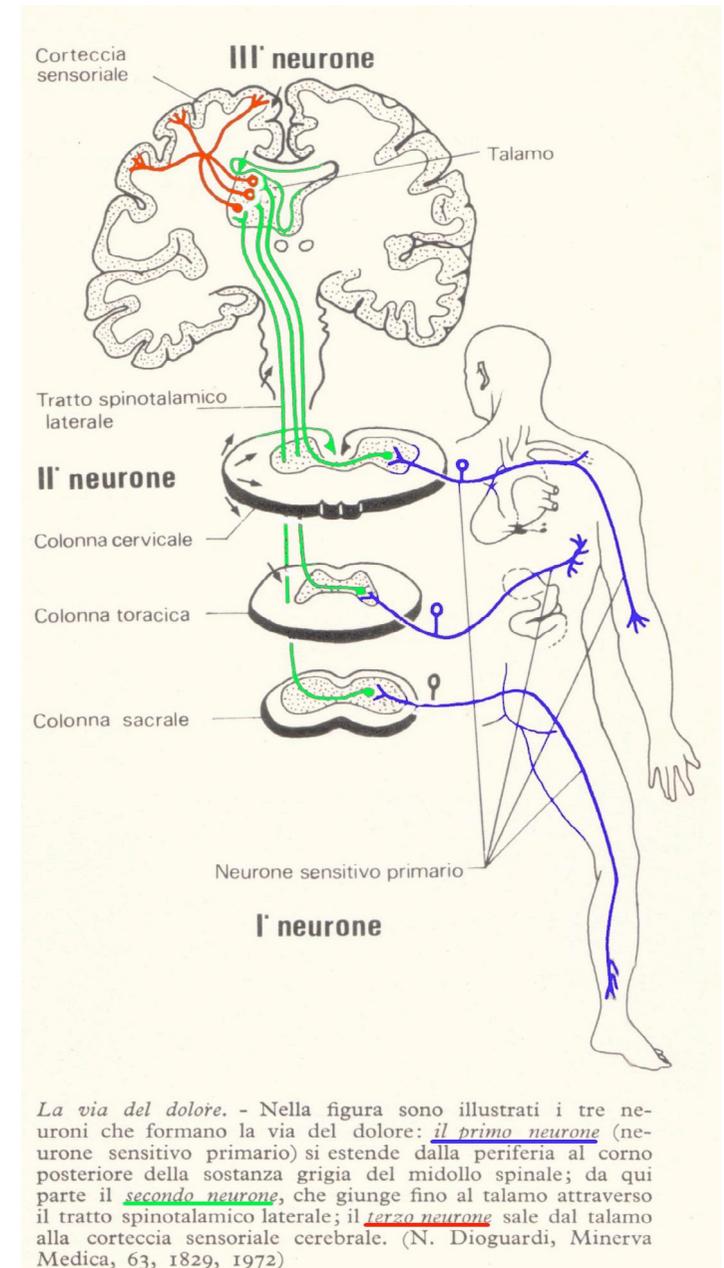
- **Corno Dorsale del Midollo Spinale:** impulsi algici vengono elaborati nelle sinapsi del corno dorsale del midollo spinale.
- **Neuroni di Proiezione:** impulsi vengono trasmessi ai neuroni di proiezione, che trasportano i segnali lungo il tratto spinotalamico.
- **Tratto Spinotalamico Laterale:** trasporta impulsi di dolore e temperatura.
- **Decussazione:** impulsi attraversano al lato opposto (decussano) nel midollo spinale e risalgono verso il tronco encefalico.
- **Tronco Encefalico:** impulsi continuano a salire attraverso il tronco encefalico fino al talamo.



Vie sensitive

Via Talamo-Corticale

- **Talamo:** centro di smistamento sensoriale, trasmettendo gli impulsi dolorosi alla corteccia cerebrale.
- **Proiezione corticale:** impulsi vengono inviati a diverse aree della corteccia cerebrale:
 - **Corteccia Somatosensoriale:** percezione e localizzazione del dolore.
 - **Corteccia Insulare:** aspetto emotivo del dolore.
 - **Corteccia Cingolata Anteriore:** aspetto motivazionale e affettivo del dolore.
 - **Corteccia Prefrontale:** aspetto cognitivo ed elaborazione del dolore.
- **Strutture SNC coinvolte nell'elaborazione del dolore**
- **Midollo Spinale:** Prima elaborazione e modulazione dell'impulso doloroso.
- **Tronco Encefalico:** Trasmissione e modulazione degli impulsi algici.
- **Talamo:** Centro di smistamento e distribuzione degli impulsi ai centri corticali.
- **Corteccia Cerebrale:** Percezione conscia, localizzazione e risposta emotiva e cognitiva al dolore.



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

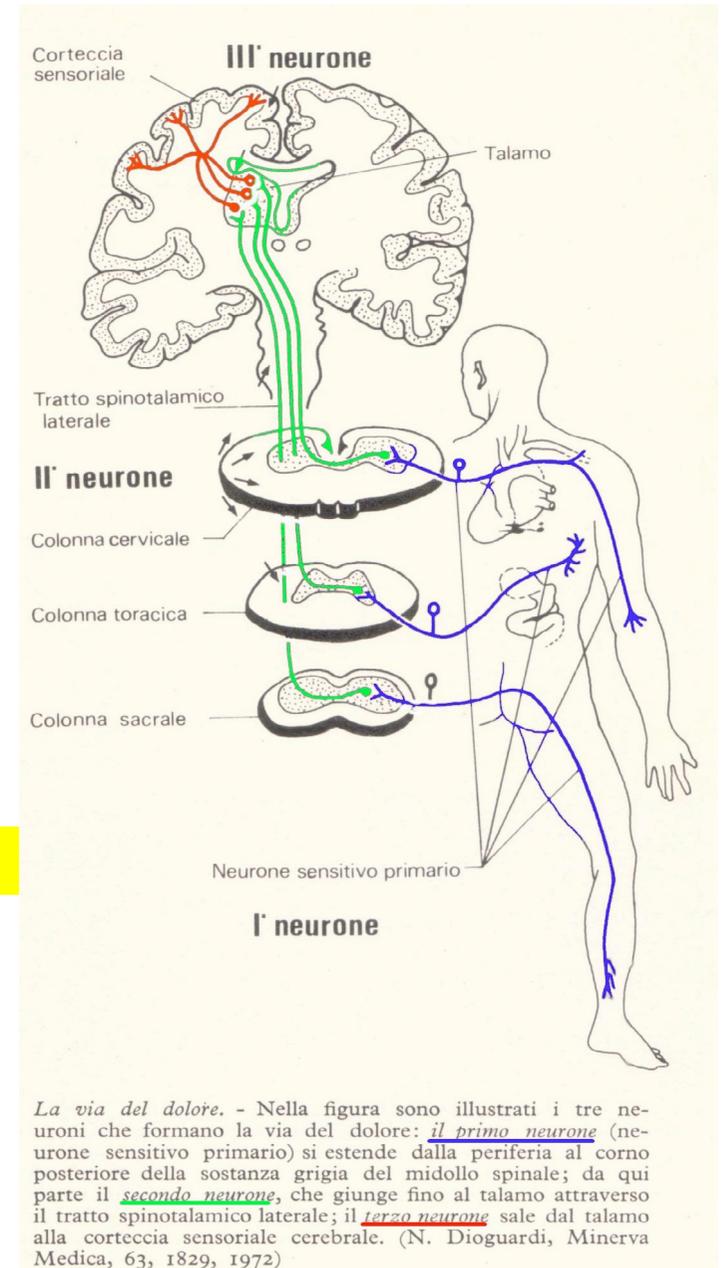
Nel talamo, proietta sulla corteccia

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



Genetica della trasmissione del dolore

SCN9A (Nav1.7)

Funzione: canale del sodio voltaggio-dipendente specifico dei neuroni sensoriali.

Mutazioni

Gain-of-Function

- **Eritromelalgia ereditaria:** Mutazioni come N395K aumentano l'eccitabilità dei neuroni, causando dolore bruciante agli arti.
- **Sindrome del dolore parossistico estremo:** Mutazioni come I848T provocano attacchi di dolore severo in risposta a stimoli lievi.

Loss-of-Function

- **Insensibilità congenita al dolore:** Mutazioni come 2281delT impediscono l'attivazione del canale, risultando in una totale assenza di percezione del dolore.

SCN11A (Nav1.9)

Funzione: canali del sodio voltaggio-dipendenti che sono espressi nei nocicettori.

Mutazioni

Gain-of-Function

- **Dolore episodico e insensibilità congenita al dolore:** Mutazioni come L811P possono causare episodi dolorosi intermittenti associati a insensibilità al dolore.

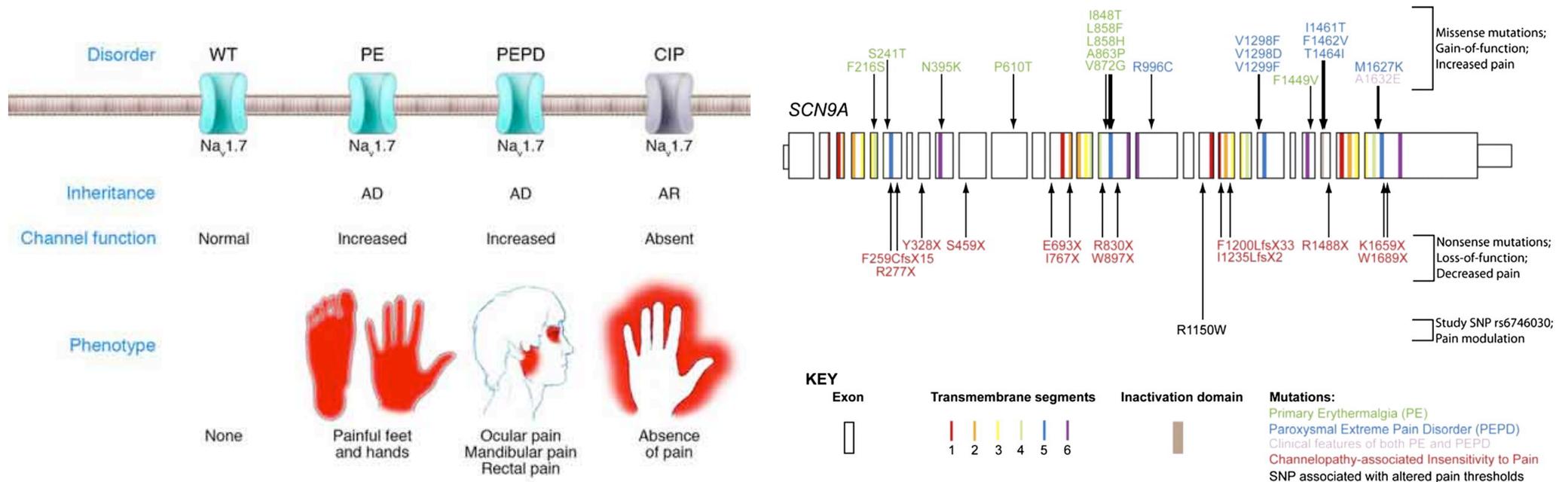
ARTICLES

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

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>

❖ **Resistenza agli algogeni:** Hg non mostra comportamenti dolorosi in risposta a potenti algogeni chimici come la capsaicina (il principio attivo dei peperoncini piccanti) e i protoni. Questa insensibilità è attribuita alla mancanza di espressione di neuropeptidi legati al dolore come CGRP (gene del peptide correlato al gene della calcitonina) e la sostanza P nelle fibre sensoriali cutanee.

❖ **Mancanza di iperalgesia termica:** scarsità di fibre C non mielinizzate nei nervi cutanei e a mutazioni nel recettore tropomiosinico chinasi A (TRKA) nel corno dorsale del midollo spinale, che impediscono una risposta al dolore infiammatorio da calore.

❖ **Mutazioni nel gene SCN9A:** Hg possiede mutazioni nel gene SCN9A. Queste mutazioni rendono il canale NaV1.7 più suscettibile all'inibizione da acido. Questo è particolarmente significativo perché consente alle talpe di tollerare l'acidità nei loro tunnel sotterranei, derivante dall'accumulo di anidride carbonica, senza percepire dolore.

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/hsZmwbxG9rA?si=ih9YiZLdH0ouFBFX>



Oltre alla Talpa nuda...

Pipistrelli

- Alcune specie di pipistrelli, come il pipistrello della sera (***Myotis lucifugus***) e il pipistrello dal naso a ferro di cavallo (***Rhinolophus ferrumequinum***), presentano mutazioni nel gene **SCN9A** che li rendono meno sensibili al dolore acuto e termico.
- Si ipotizza che queste mutazioni siano un adattamento per consentire ai pipistrelli di cacciare insetti durante la notte senza essere disturbati dal dolore causato dagli urti con le prede.



Ratti talpa del Sud Africa orientale (***Cryptomys hottentotus pretoriae***)

- Roditori sotterranei che presentano diverse mutazioni genetiche che influenzano la loro percezione del dolore, tra cui mutazioni nei geni **SCN9A**, **TRPV1** e **TRPV4**. Queste mutazioni li rendono meno sensibili al dolore acuto, termico e infiammatorio.
- Si pensa che queste mutazioni siano un adattamento per consentire ai ratti talpa di scavare e costruire tane senza essere ostacolati dal dolore.



Teoria del cervello tripartito

Sviluppata da Paul MacLean negli anni '60: propone una visione evolutiva del cervello umano, suddividendolo in tre parti principali che riflettono diverse fasi dell'evoluzione.

Cervello Rettiliano

Origine: parte più antica del cervello, condivisa con rettili e primi mammiferi.

Componenti: comprende il tronco cerebrale e il cervelletto.

Funzioni: responsabile delle funzioni vitali di base (respirazione, battito cardiaco, equilibrio), e delle reazioni istintive di sopravvivenza (comportamenti di lotta o fuga, territorialità).

Sistema Limbico

Origine: Evoluto nei primi mammiferi.

Componenti: Include strutture come l'amigdala, l'ippocampo, e l'ipotalamo.

Funzioni: Regola le emozioni, la memoria, il comportamento sessuale, e le reazioni di piacere e dolore.

Neocorteccia (o Corteccia Cerebrale)

Origine: Parte più recente del cervello, sviluppata nei primati e nell'uomo.

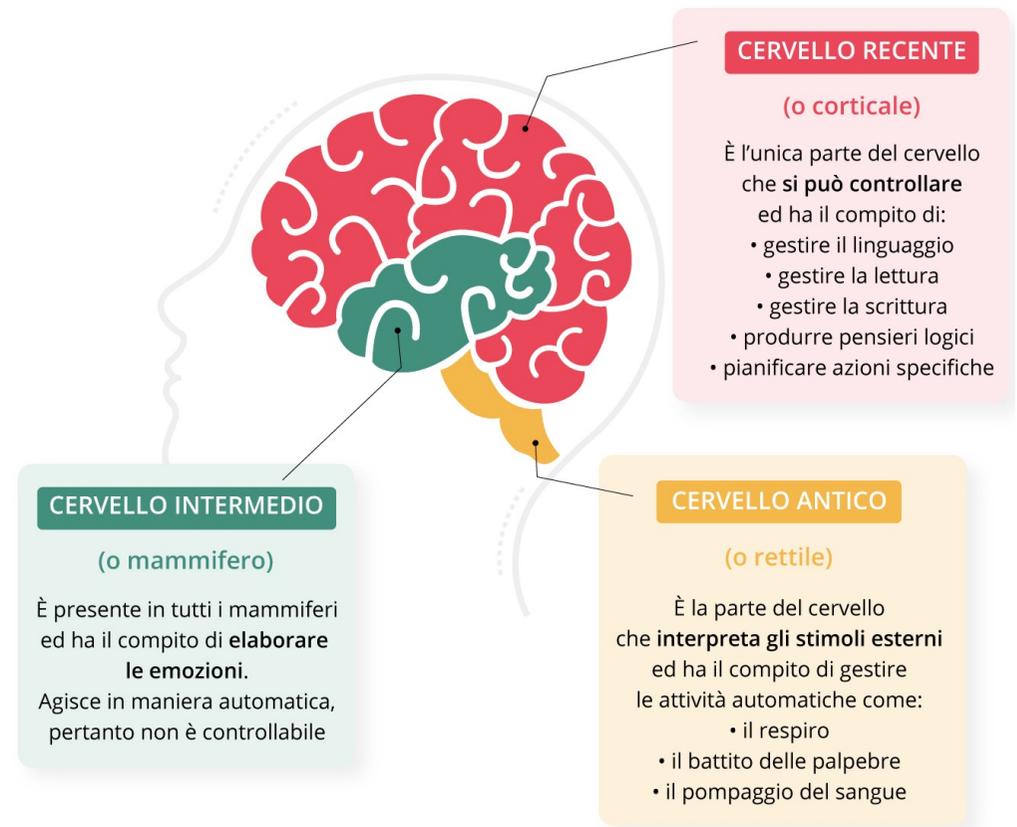
Componenti: Strati esterni del cervello, suddivisi in lobi (frontale, parietale, occipitale, temporale).

Funzioni: Responsabile delle funzioni cognitive superiori (pensiero razionale, linguaggio, pianificazione, risoluzione dei problemi, creatività).



Cervello rettiliano & Dolore

- È il cervello più primitivo che condividiamo con gli animali a sangue freddo, alcuni animali, in particolare i vertebrati e i rettili inferiori, sono governati esclusivamente da questo cervello, da cui il suo nome.
- Svolge un ruolo fondamentale nella risposta di lotta o fuga, un meccanismo di sopravvivenza che viene attivato in situazioni di pericolo percepito.
- Quando il cervello rettiliano rileva una minaccia, innesca una cascata di eventi fisiologici come l'aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della respirazione, preparando il corpo a combattere o fuggire.
- Questa risposta immediata al pericolo può includere anche la percezione di dolore acuto, che serve come segnale di avvertimento per allontanarsi dal potenziale danno tissutale.



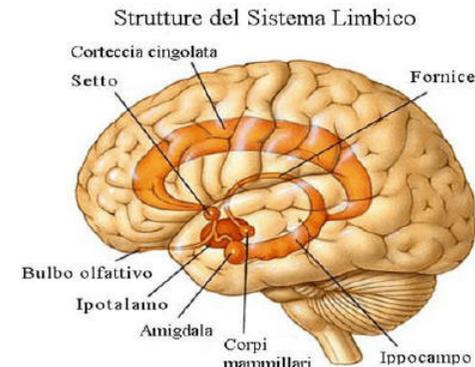
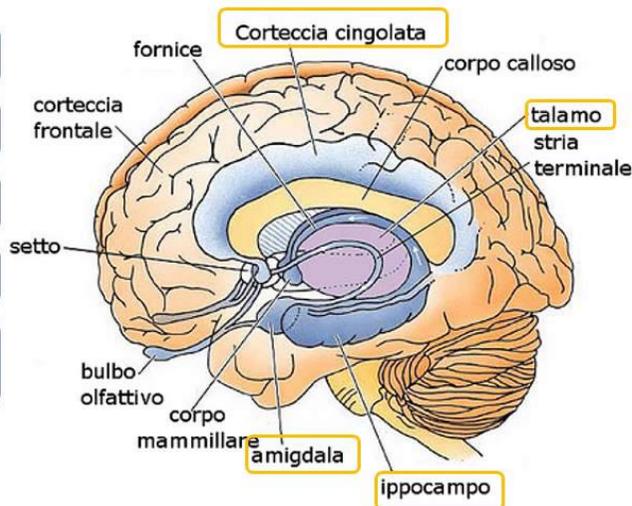
Sistema limbico & Dolore

- Il sistema limbico, in particolare l'**amigdala**, è coinvolto nella valutazione emotiva del dolore e nella formazione di memorie dolorose.
- **Amigdala**: assegna un valore emotivo al segnale dolorifico proveniente dal cervello rettiliano, determinando se questo rappresenta una minaccia significativa che richiede attenzione e azione.
- Le memorie dolorose associate ad eventi negativi possono influenzare la sensibilità al dolore futuro e la risposta emotiva ad esso.

IL SISTEMA LIMBICO

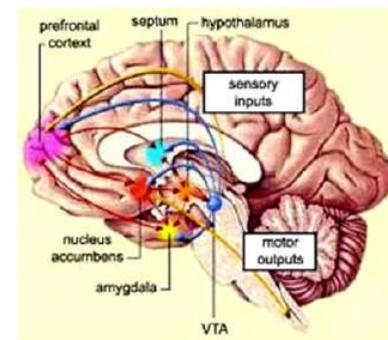
ALCUNE STRUTTURE IMPLICATE

- TALAMO
- IPOTALAMO
- IPPOCAMPO
- AMIGDALA
- CORTECCIA CINGOLATA



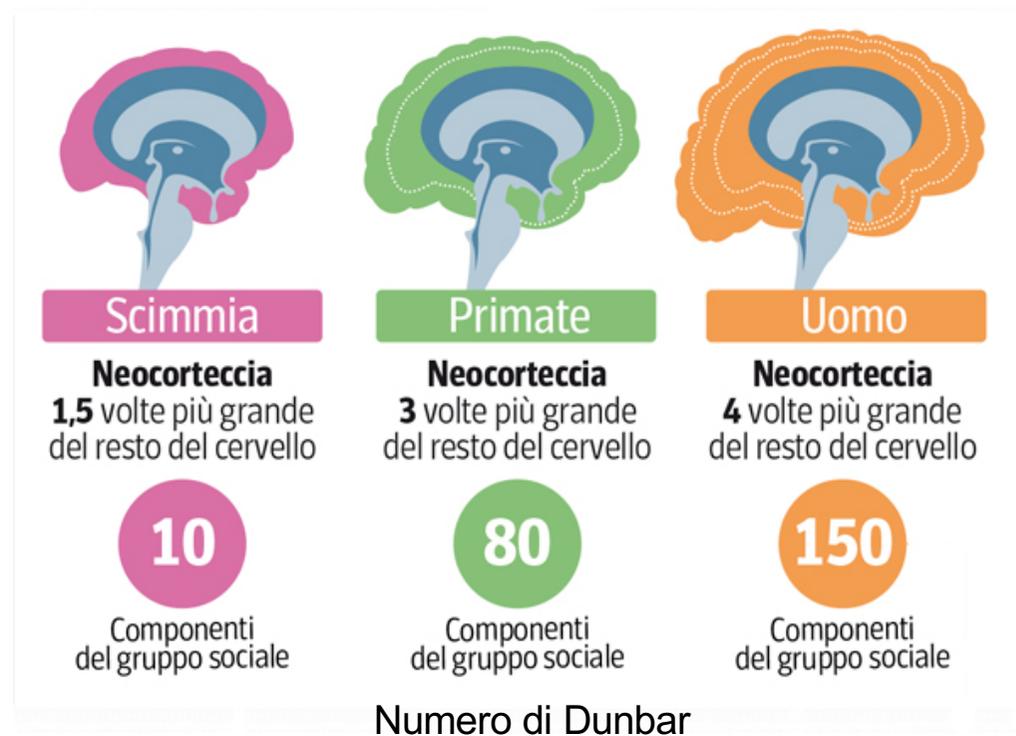
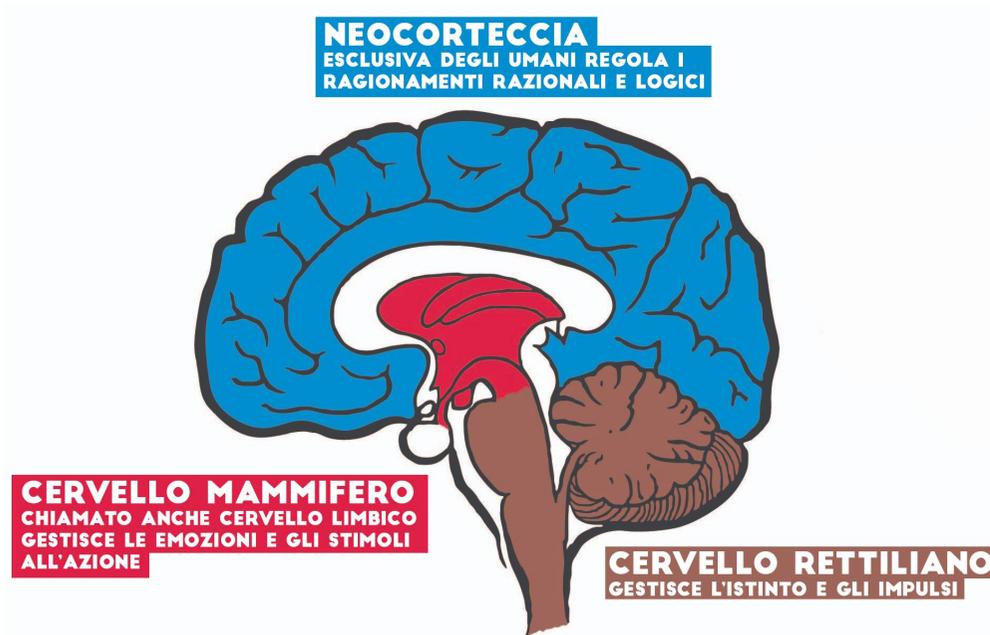
Cervello emozionale

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



Neocorteccia & Dolore

- La parte più recente del cervello svolge un ruolo cruciale nell'interpretazione cognitiva del dolore e nella modulazione della risposta al dolore.
- **Neocorteccia:** ci permette di distinguere diversi tipi di dolore, di valutarne l'intensità e la localizzazione, e di associarlo a precedenti esperienze dolorose.
- Attraverso processi cognitivi come l'**attenzione**, la **valutazione** e la **memoria**, la neocorteccia può influenzare la percezione del dolore e la capacità di sopportarlo.



MODULAZIONE

Processo attraverso cui i segnali dolorosi vengono **amplificati o **attenuati** lungo il percorso dal sito di insorgenza al cervello e viceversa**

Modulazione del dolore

Modulazione Periferica

- **Localizzazione:** Terminazioni nervose periferiche e tessuti circostanti.

Meccanismi

- **Mediatori infiammatori:** sostanze rilasciate dai tessuti danneggiati (prostaglandine, bradichinina, istamina) sensibilizzano i nocicettori.
- **Canali ionici:** modifiche nei canali ionici alterano la soglia di attivazione dei nocicettori (es. TRPV1) oppure facilitano la generazione e propagazione del potenziale d'azione lungo le fibre nervose (es. Nav 1.7-1.8).
- **Microbiota intestinale:** può produrre o influenzare la produzione di neurotrasmettitori e neuromodulatori (es. glutammato e GABA).

Modulazione Ascendente

- **Localizzazione:** vie nocicettive ascendenti, dal midollo spinale al cervello.

Meccanismi

- **Neurotrasmettitori eccitatori:** glutammato e sostanza P potenziano la trasmissione del segnale doloroso.
- **Secondi messaggeri:** attivazione dei recettori può aumentare la sensibilità neuronale.
- **Plasticità sinaptica:** cambiamenti nella forza delle sinapsi (potenziamento a lungo termine) amplificano la trasmissione del dolore.
- **Gate Control Theory:** interazione tra fibre nervose a bassa soglia e ad alta soglia nel corno dorsale del midollo spinale che può modulare il segnale doloroso.

Modulazione del dolore

Modulazione Discendente

- **Localizzazione:** vie dal cervello al midollo spinale.

Meccanismi

- **Neurotrasmettitori inibitori:** Serotonina, norepinefrina e oppioidi endogeni (encefaline, endorfine) riducono la trasmissione del segnale doloroso.
- **Vie inibitorie:** inibiscono la trasmissione del dolore a livello del corno dorsale del midollo spinale.
- **Inibizione presinaptica e postsinaptica:** Riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori o diminuzione della risposta postsinaptica.

Modulazione Centrale

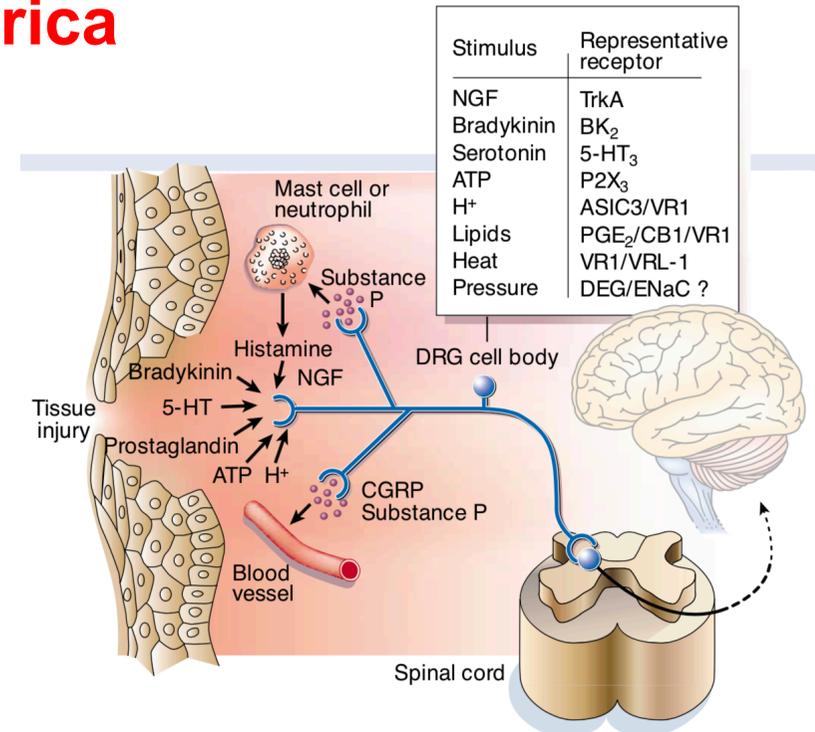
- **Localizzazione:** Midollo spinale e cervello.

Meccanismi

- **Neuroplasticità:** cambiamenti nella struttura e funzione dei circuiti neuronali centrali in risposta a stimoli dolorosi persistenti (sensibilizzazione centrale).
- **Fattori psicologici:** attenzione, emozioni e stato mentale modulano la percezione del dolore attraverso meccanismi centrali.

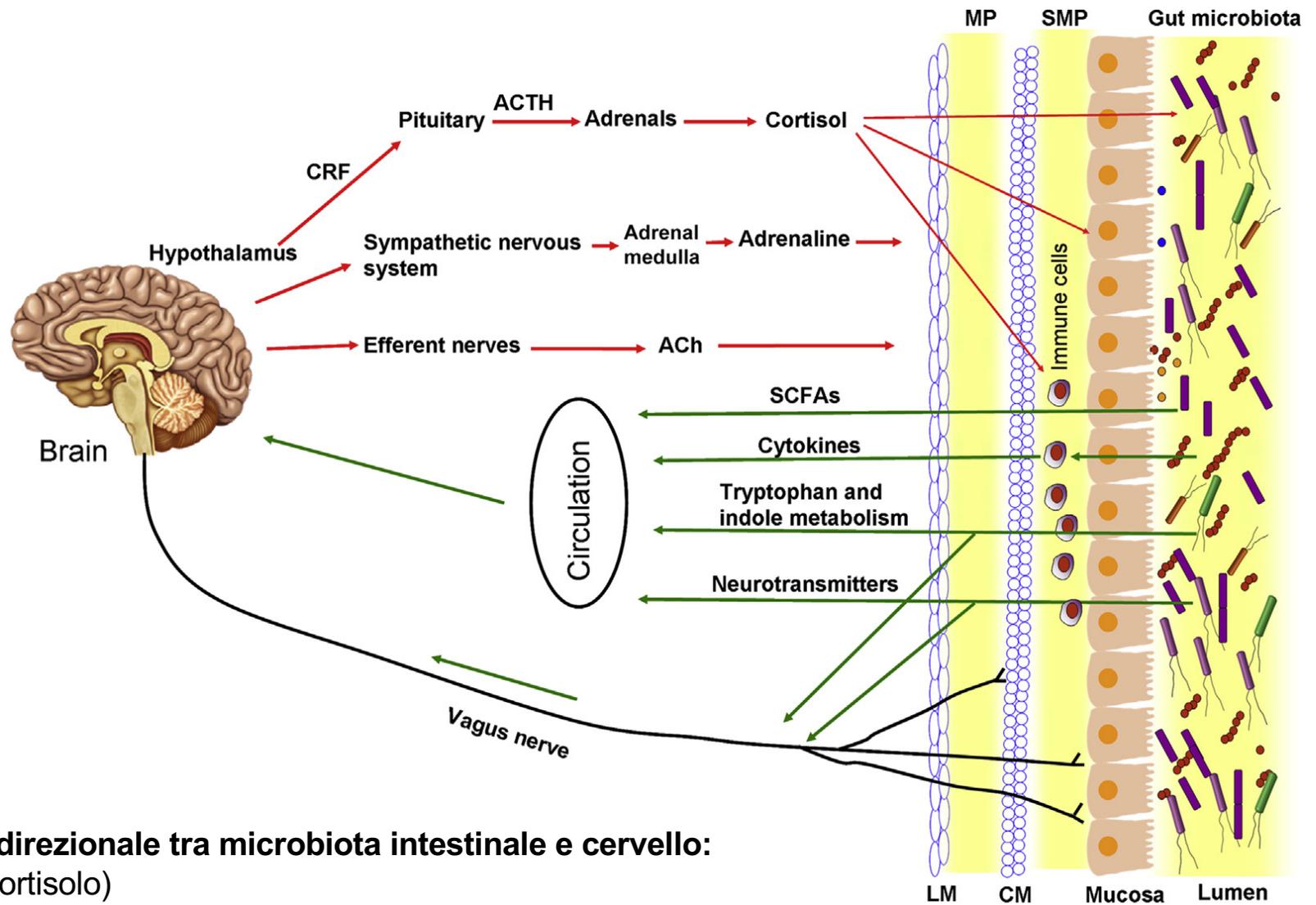
Modulazione periferica

- Infiammazione può sensibilizzare i nocicettori e amplificare il dolore.
- Le cellule infiammatorie rilasciano mediatori chimici e attivano meccanismi cellulari che aumentano la risposta dei nocicettori agli stimoli.
- **Trasduzione del segnale algico**
 - **TRPV1:** canale ionico che svolge un ruolo cruciale nella trasduzione del segnale algico.
 - È particolarmente sensibile agli stimoli termici (calore) e chimici (come la capsaicina).
 - **Iperfosforilazione:** fosforilazione di TRPV1 da parte di **protein chinasi PKA e PKC (sovraesprese durante la flogosi)** può abbassare la soglia di attivazione del canale, rendendolo più sensibile agli stimoli. Questo significa che stimoli meno intensi possono attivare il canale, generando un potenziale d'azione.



- **Trasmissione del Segnale Algico**
 - **Nav1.7+Nav1.8:** canali del sodio voltaggio-dipendenti espressi nei nocicettori. Sono fondamentali per la trasmissione del segnale algico lungo le fibre nervose.
 - **Iperfosforilazione:** fosforilazione di questi canali può aumentare la loro probabilità di apertura e ridurre la soglia per l'inizio del potenziale d'azione.

Microbiota intestinale



Comunicazione bidirezionale tra microbiota intestinale e cervello:

- vie endocrine (cortisolo)
- immunitarie (citochine) e
- neurali (nervo vago e sistema nervoso enterico)

Microbiota intestinale & Modulazione del dolore

Azione diretta sui nocicettori

- **Aumento della sensibilità:** agonisti dei TLR attivano direttamente i nocicettori nei gangli della radice dorsale (DRG), amplificando il segnale doloroso.
- **Riduzione della sensibilità:** chinurenina (KYNA) + proteasi inibiscono l'attività dei nocicettori DRG, attenuando il dolore.

Modulazione indiretta tramite le cellule immunitarie

- **SCFA**
 - **Basse concentrazioni:** effetti anti-infiammatori.
 - **Alte concentrazioni:** effetti pro-infiammatori.

Modulazione della motilità intestinale

- **Aumento della sensibilità:** alterazioni della motilità intestinale, come stitichezza o diarrea, possono esacerbare il dolore addominale.
- **Riduzione della sensibilità:** peptide YY (PYY), prodotto dalle cellule intestinali dopo i pasti, regola la sensibilità al dolore somatico e viscerale.

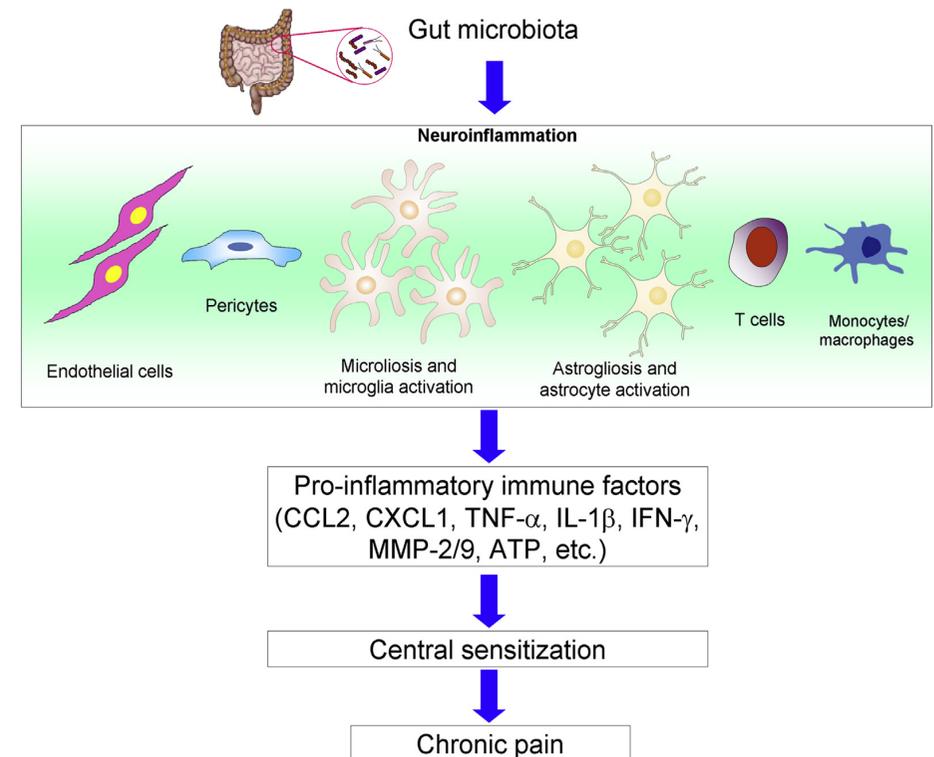
Microbiota intestinale & Modulazione del dolore

Influenza sul metabolismo di neuromodulatori

- **Aumento della sensibilità:** disbiosi può influenzare negativamente il metabolismo di neurotrasmettitori (serotonina e GABA), aumentando la percezione del dolore.
- **Riduzione della sensibilità:** Bifidobatteri e Lactobacilli metabolizzano il glutammato in GABA, un neurotrasmettitore inibitore che attenua il dolore.
- **Alti livelli di Bifidobacterium:** sono associati ad un aumento dei recettori 5-HT_{2A} nella corteccia frontale, potenzialmente riducendo il dolore.

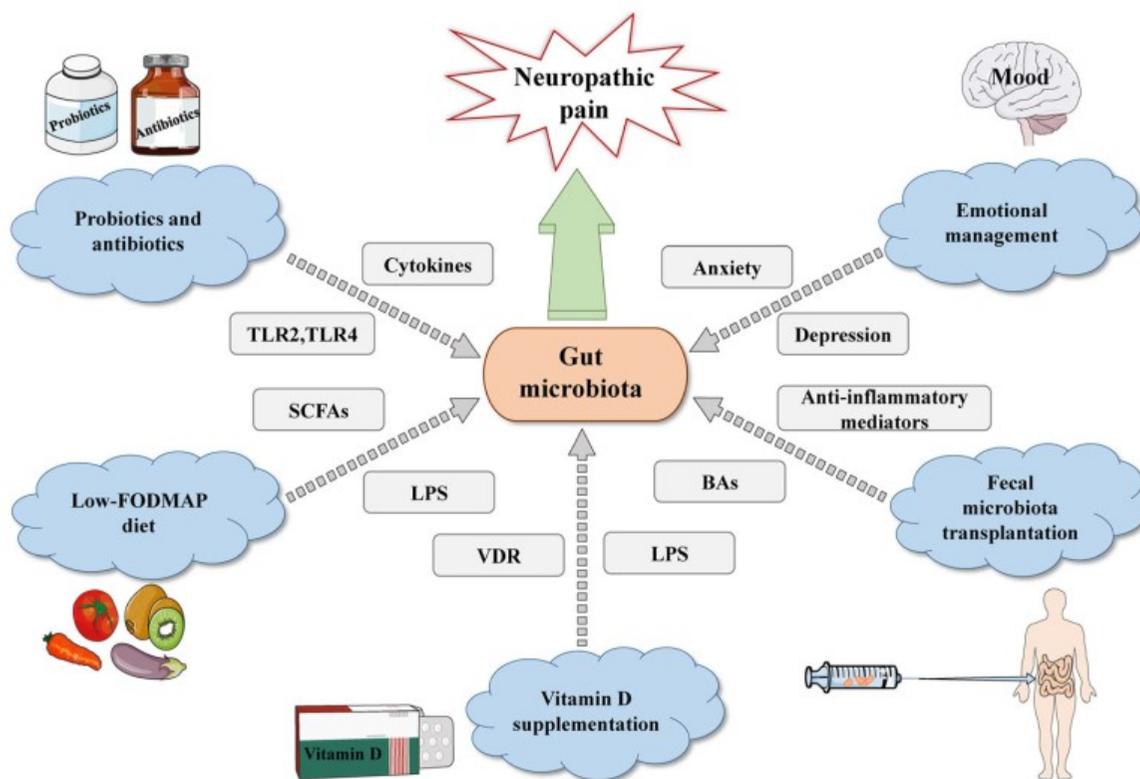
Effetti sui meccanismi di trasmissione del dolore

- **Aumento della sensibilità: PAMP e LPS** entrano nel circolo sanguigno e attivano recettori specifici che aumentano l'infiammazione e la sensibilità al dolore.
- **Riduzione della sensibilità:** alcuni ceppi batterici (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*) potrebbero avere effetti analgesici interferendo con la trasmissione del segnale doloroso a livello delle sinapsi tra i neuroni intestinali e le fibre afferenti dei neuroni spinali.



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

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 (iperalgisia) 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.

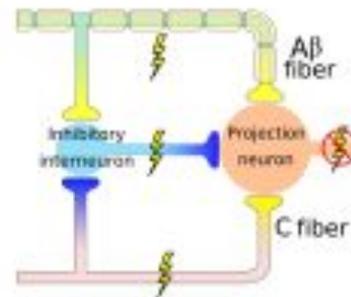
- ❖ **Dieta low-FODMAP:** va a modificare la composizione e la diversità dei batteri intestinali. Alimentazione ricca in FODMAP aumenta la produzione di LPS da parte dei batteri intestinali e disbiosi. Una dieta low-FODMAP contribuisce a mantenere intatta la barriera intestinale ed inoltre riduce l'infiammazione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

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

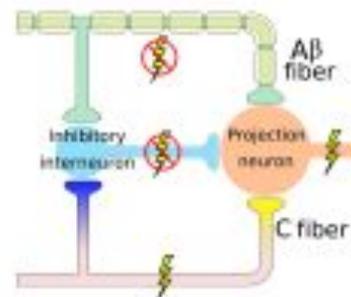
Modulazione midollare (ascendente)

“GATE CONTROL”
(Wall -Melzack '65)

cancello chiuso



cancello aperto



Modulazione midollare (ascendente)

- **Neurotrasmettitori eccitatori:** Glutammato e sostanza P sono i principali neurotrasmettitori che potenziano la trasmissione del segnale doloroso.
- **Funzione:** Aumentano l'eccitabilità dei neuroni nel corno dorsale del midollo spinale, trasmettendo il segnale doloroso verso il cervello.

- **Secondi messaggeri:** amplificano il segnale dai recettori della superficie cellulare ai processi interni.
- **Funzione:** L'attivazione dei recettori sui neuroni nocicettivi può aumentare la sensibilità neuronale attraverso l'azione di secondi messaggeri come cAMP e calcio.

- **Plasticità sinaptica:** cambiamenti a lungo termine nella forza delle sinapsi.
- **Funzione:** potenziamento a lungo termine (LTP) amplifica la trasmissione del dolore, aumentando l'efficacia delle sinapsi coinvolte nel percorso nocicettivo.

- **Gate Control Theory:** interazione tra fibre A-delta, C e A-beta nel corno dorsale del midollo spinale.
- **Funzione:** stimolazione delle fibre A-beta (a bassa soglia) può inibire i segnali dolorosi delle fibre A-delta e C (ad alta soglia), riducendo la trasmissione del dolore verso il cervello.

Fibre nervose coinvolte

- **Fibre A δ** : Trasmettono un segnale del dolore veloce e intenso.
- **Fibre C**: Trasmettono un segnale del dolore cronico "pulsante".
- **Fibre A β** : Trasmettono segnali tattili e pressori.

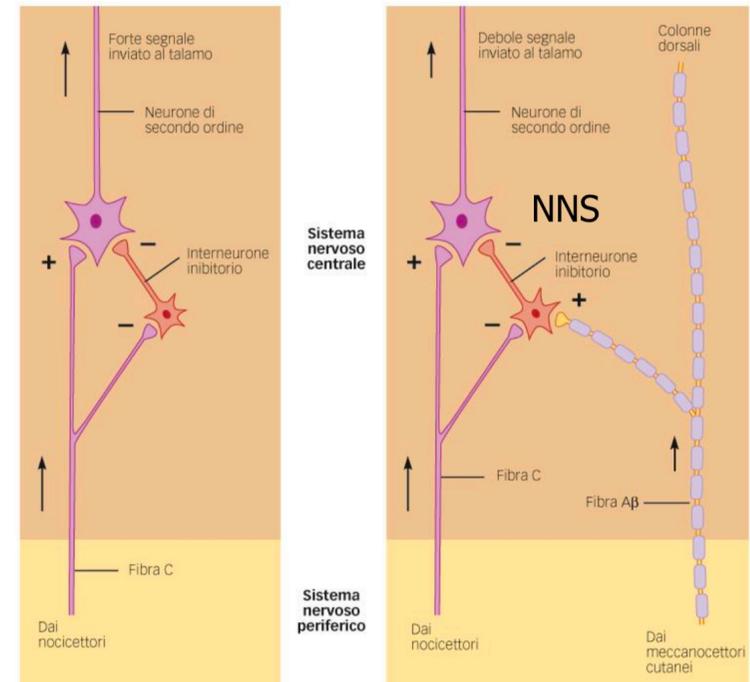
Teoria del "Gate Control"

- Segnali trasmessi dalle fibre A δ e C possono essere inibiti dall'attivazione delle fibre A β .
- Attivazione delle fibre A β "chiude il cancello" al dolore, impedendo al segnale di raggiungere il cervello.

Meccanismi di modulazione

- **Interazione e modulazione reciproca**: fibre nervose nocicettive (A δ e C) e non nocicettive (A β) interagiscono e si modulano a vicenda a livello del midollo spinale.
- **Convergenza su neuroni**: diversi tipi di fibre convergono sullo stesso neurone del midollo spinale.
- **Discriminazione e priorità**: neurone discrimina tra i diversi tipi di sensibilità e assegna una "priorità" a ciascun segnale, favorendo la trasmissione di informazioni tattili e pressorie rispetto al dolore.
- **Azione inibitoria**: inibizione avviene a livello della **sostanza grigia del corno posteriore del midollo spinale**.

GATE CONTROL THEORY



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

<https://youtu.be/xoMRRVGSn1o>



Via discendente di controllo del dolore

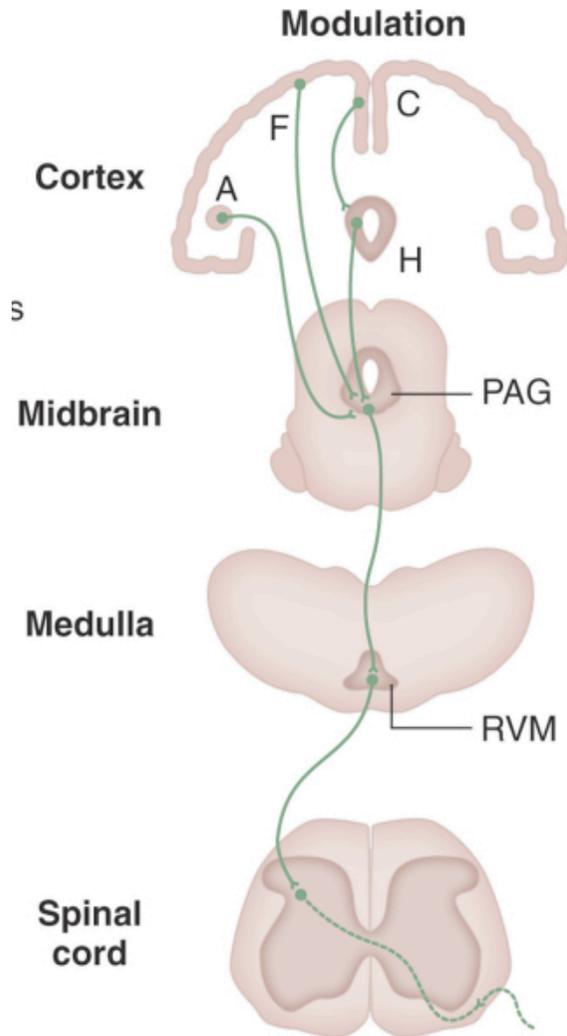


Tabella II. Trasmittitori implicati nel sistema discendente di modulazione del dolore.

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: colecistochinina (CKK), galanina, neurotensina

Trasmittitori maggiormente presenti nelle fibre afferenti primarie

Sostanza P
Glutammato

Modulatori non attribuibili a specifiche vie neuronali

Cannabinoidi
Adenosina

Modulazione discendente (Vie dal cervello al midollo spinale)

- **Neurotrasmettitori inibitori:** Serotonina, norepinefrina e oppioidi endogeni (encefaline, endorfine) sono rilasciati dalle vie discendenti.
- **Funzione:** NTs riducono la trasmissione del segnale doloroso.

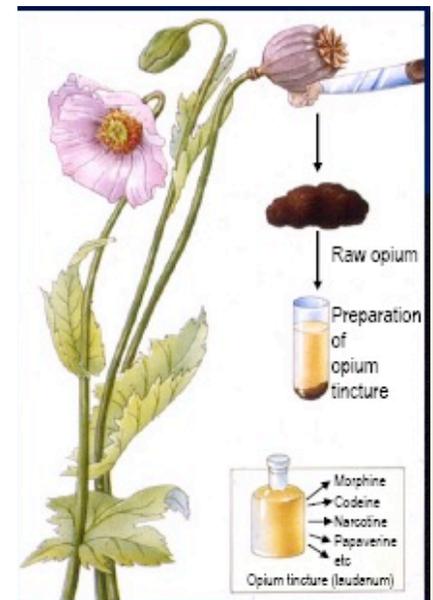
- **Vie inibitorie:** neuroni nelle vie discendenti rilasciano neurotrasmettitori inibitori nel corno dorsale del midollo spinale.
- **Funzione:** inibiscono la trasmissione del dolore agendo sui neuroni nocicettivi, riducendo così l'eccitabilità neuronale.

- **Inibizione presinaptica e postsinaptica**
- **Presinaptica:** riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (glutammato, sostanza P) dalle terminazioni presinaptiche delle fibre nocicettive.
- **Funzione:** diminuisce l'attivazione dei neuroni postsinaptici, riducendo la trasmissione del dolore.

- **Postsinaptica:** aumento della conduttanza a cloruro o potassio nei neuroni postsinaptici.
- **Funzione:** iperpolarizzazione della membrana postsinaptica, riducendo la probabilità di generare un potenziale d'azione e trasmettere il segnale doloroso.

Opiacei & Oppioidi

- ❖ **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**
- ❖ **OPPIACEI: composti naturali derivati dall'oppio.** Includono sostanze come la morfina, la codeina e l'oppio stesso.
- ❖ **OPPIOIDI: sia composti naturali derivati dall'oppio (gli oppiacei) che i composti sintetici o semisintetici che agiscono sui recettori degli oppioidi.** Gli oppioidi sintetici includono farmaci come l'ossicodone, l'idrocodone e il fentanil. Anche se non derivano direttamente dall'oppio, agiscono sugli stessi recettori e producono effetti simili a quelli degli oppiacei.



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 morfina 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

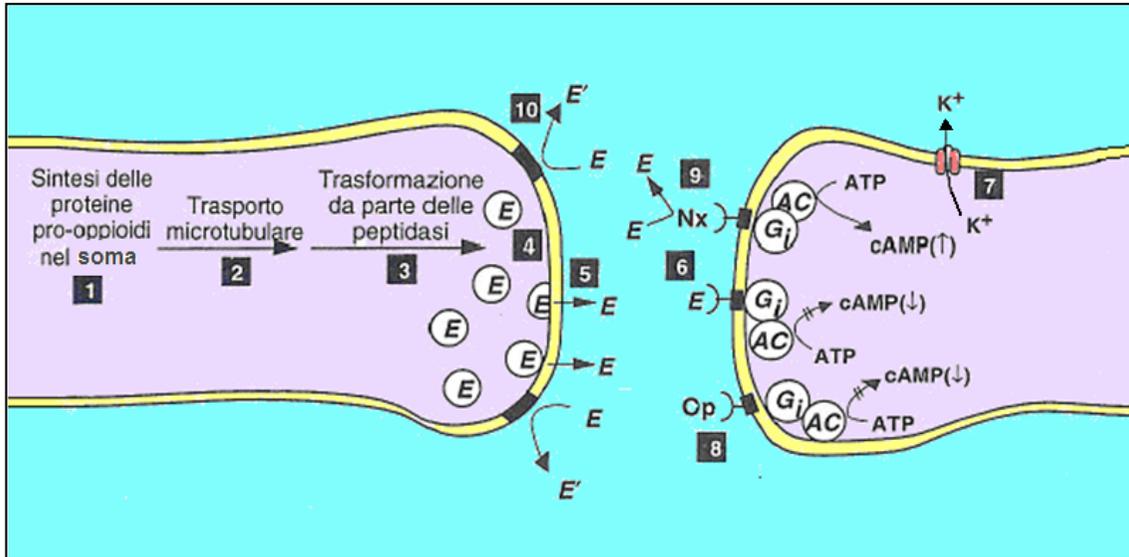
Queste tre famiglie sono differenziabili per la loro biosintesi e localizzazione anatomica

PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI

endorfine - Peptidi oppiacei endogeni

	PEPTIDE ENDOGENO	SEQUENZA AMMINOACIDICA	PRECURSORE	RECCETTORE
ENDORFINE	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)
ENCEFALINE	(met ⁵)encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	proencefalina	δ (DOR, OP ₁)
	(leu ⁵)encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu		
DINORFINE	dinorfina A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln	prodinorfina	κ (KOR, OP ₂)
	dinorfina a(1-8)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile		
	dinorfina B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr		
NOCICETTINE	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)
ENDOMORFINE	endomorfina-1	Tyr-Pro-Trp-Phe-Nh ₂	sconosciuto	μ (MOR, OP ₃)
	endomorfina-2	Tyr-Pro-Phe-Phe-Nh ₂		

- Encefaline
- Endorfine
- Dinorfine
- Endomorfine
- Nocicettina

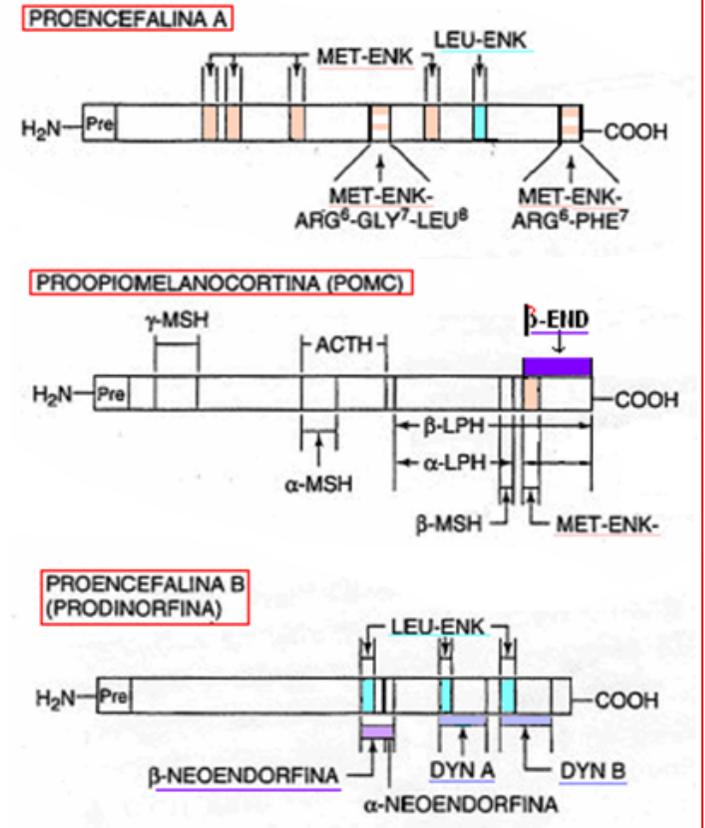


E: oppioidi endogeno (ad es. endorfine)

Op: oppioidi esogeno (ad es. morfina)

Nx: antagonista (ad es. naloxone)

E': metabolita inattivo di E derivante dall'azione di endopeptidasi (ad es. encefalinasi)



PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI

Le encefaline, le endorfine, le dinorfine, le endomorfine e la nocicettina sono tutte sostanze neurochimiche che agiscono come neurotrasmettitori o neuromodulatori nel sistema nervoso centrale.

Encefaline

- **Descrizione:** Piccoli peptidi presenti nel sistema nervoso centrale e periferico.
- **Funzione:** Agiscono come neurotrasmettitori e neuromodulatori, influenzando la percezione del dolore e la risposta allo stress.
- **Tipi principali:** Met-encefalina e Leu-encefalina.
- **Recettori:** Agiscono principalmente sui recettori oppioidi δ (delta) e, in misura minore, sui recettori μ (mu).

Endorfine

- **Descrizione:** Peptidi endogeni prodotti dal sistema nervoso centrale e dalla ghiandola pituitaria.
- **Funzione:** Regolano il dolore e le emozioni, e sono associati alle sensazioni di euforia e benessere.
- **Tipi principali:** Beta-endorfina è la più conosciuta.
- **Recettori:** Legano principalmente i recettori oppioidi μ (mu).

PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI

Dinorfine

- **Descrizione:** Peptidi endogeni che fanno parte della famiglia degli oppioidi endogeni.
- **Funzione:** Modulano il dolore, lo stress, e alcune funzioni comportamentali.
- **Tipi principali:** Dinorfina A e dinorfina B.
- **Recettori:** Agiscono prevalentemente sui recettori oppioidi κ (kappa).

Endomorfine

- **Descrizione:** Peptidi oppioidi endogeni relativamente nuovi rispetto ad altre sostanze simili.
- **Funzione:** Potenti analgesici, coinvolti nella regolazione del dolore e dello stress.
- **Tipi principali:** Endomorfina-1 ed endomorfina-2.
- **Recettori:** Hanno alta affinità per i recettori oppioidi μ (mu).

Nocicettina (o Orfanina FQ)

- **Descrizione:** Neuropeptide che appartiene alla famiglia degli oppioidi ma con effetti distinti.
- **Funzione:** Regola il dolore, l'ansia, l'appetito e altre funzioni comportamentali.
- **Recettori:** Lega il recettore NOP (recettore oppioide nocicettina), distinto dai recettori oppioidi classici.

Come funzionano gli oppioidi

- **Oppioidi:** agiscono su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale.
- **Recettori (mu, delta, kappa):** sono responsabili non solo degli effetti positivi (analgesia) ma anche degli effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito etc).

Recettori degli oppioidi

Recettori μ

- **Funzione primaria:** producono analgesia (riduzione del dolore), principalmente a livello spinale e sovraspinale.
- **Altri effetti:** inducono euforia (sensazione di benessere), miosi (restringimento della pupilla), depressione respiratoria, bradicardia (riduzione della frequenza cardiaca), stipsi.
- **Legame:** legano principalmente agonisti oppioidi come morfina, eroina, codeina e metadone.

Recettori δ

- **Funzione:** effetti analgesici meno potenti rispetto ai recettori μ , principalmente a livello spinale. Possono anche causare disforia (sensazione di malessere), sedazione e convulsioni.
- **Legame:** legano sia agonisti che antagonisti oppioidi. Alcuni ligandi selettivi per i recettori δ includono la pentazocina e la D-fenilalanina.

Recettori κ

- **Funzione:** effetti analgesici complessi e controversi. Possono produrre analgesia spinale, ma anche disforia, sedazione, miosi, iperventilazione (aumento della frequenza respiratoria) e diuresi (aumento della produzione di urina).
- **Legame:** legano agonisti oppioidi come la salvinorina A e la brennalmina. Gli antagonisti oppioidi selettivi per i recettori κ non sono ancora disponibili per uso clinico.

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

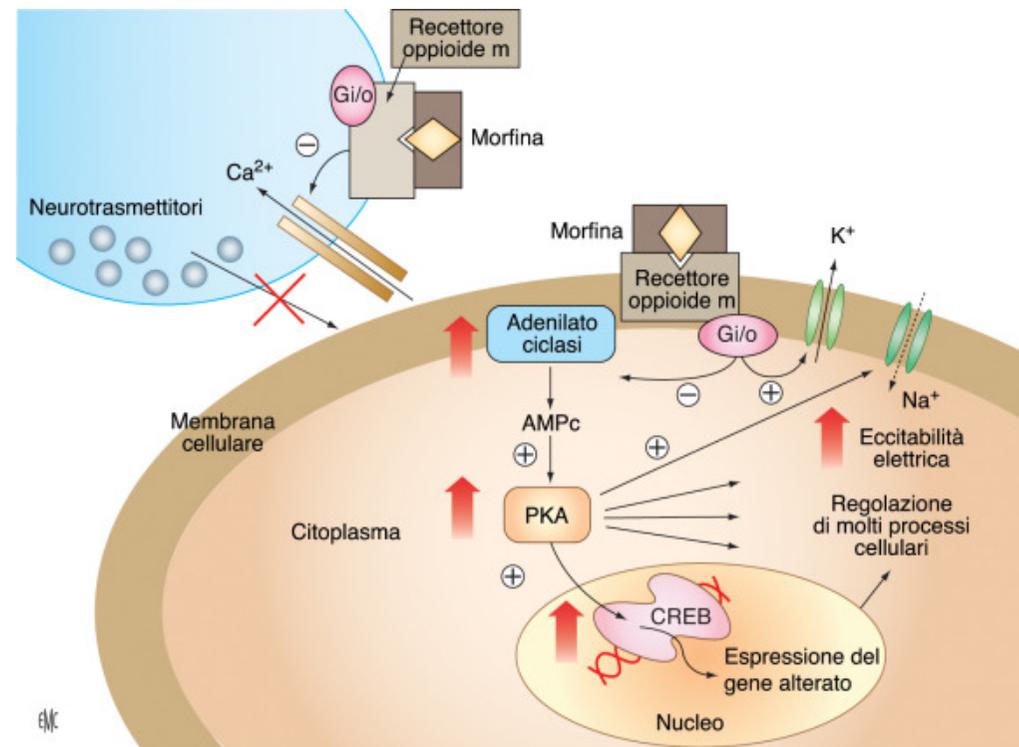
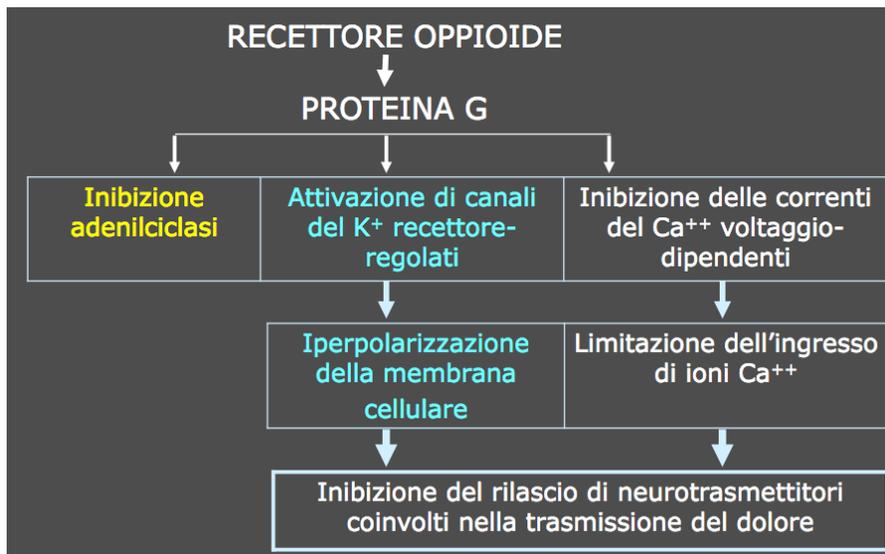
Legenda				
Agonista	+++	++	+	ag parz
Antagonista	+++	++	+	no att.



MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI

Livello pre-sinaptico

- Inibizione del rilascio di neurotrasmettitori:** oppioidi possono ridurre il rilascio di neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione del dolore (**glutammato e la sostanza P**), prevenendo così la propagazione del segnale dolorifico lungo le vie nervose.



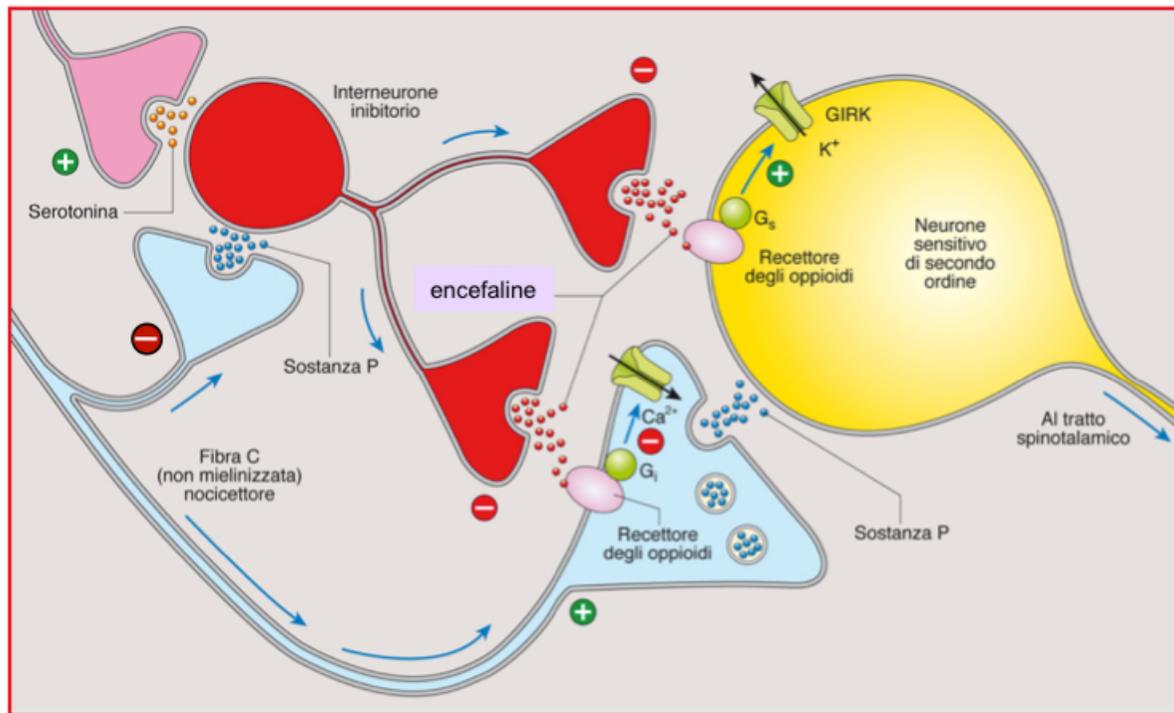
MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI

Livello post-sinaptico

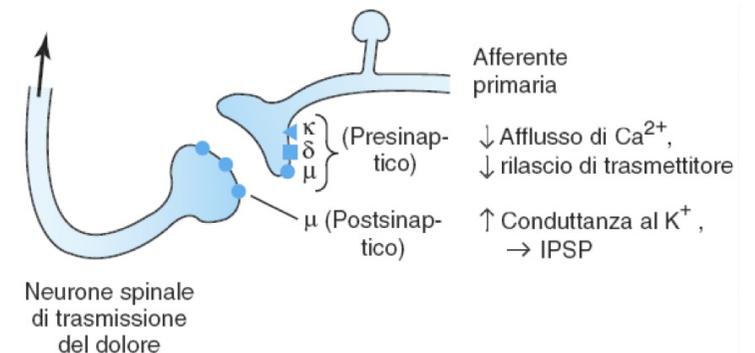
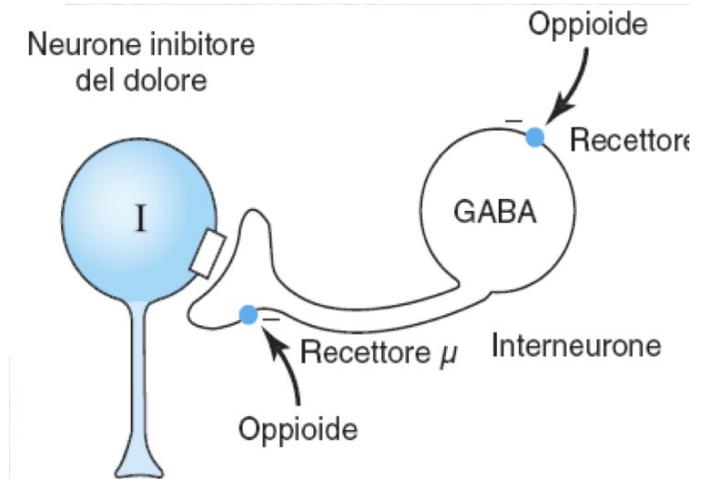
- **Apertura dei canali del potassio:** oppioidi possono attivare i recettori per gli oppioidi presenti sui neuroni postsinaptici, causando l'apertura dei canali del potassio. Ciò porta a un **efflusso di ioni potassio dal neurone, iperpolarizzando** la membrana neuronale e riducendo la sua eccitabilità.
- **Inibizione dei canali del calcio:** oppioidi possono anche inibire l'apertura dei canali del calcio postsinaptici. Poiché **l'ingresso di ioni calcio è necessario per la fusione delle vescicole contenenti neurotrasmettitori** con la membrana cellulare e il successivo rilascio dei neurotrasmettitori, l'inibizione di questi canali riduce il rilascio di neurotrasmettitori e, di conseguenza, l'eccitazione neuronale dolorifica.
- **Inibizione dell'adenilato ciclasi:** oppioidi possono inibire l'adenilato ciclasi, un enzima coinvolto nella produzione di AMP ciclico (cAMP). Il cAMP è coinvolto in molteplici processi cellulari, inclusa la modulazione dell'eccitabilità neuronale. La sua **inibizione da parte degli oppioidi può contribuire alla riduzione dell'eccitazione neuronale dolorifica.**
- **Attivazione dei recettori del GABA:** oppioidi possono **aumentare l'attività del sistema del GABA (acido γ -aminobutirrico), un importante neurotrasmettitore inibitorio.** Ciò può ridurre l'eccitabilità neuronale e contribuire al controllo del dolore.

Oppioidi rilasciati dagli interneuroni inibitori hanno 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 MOLECOLARI



Analgesici oppioidi

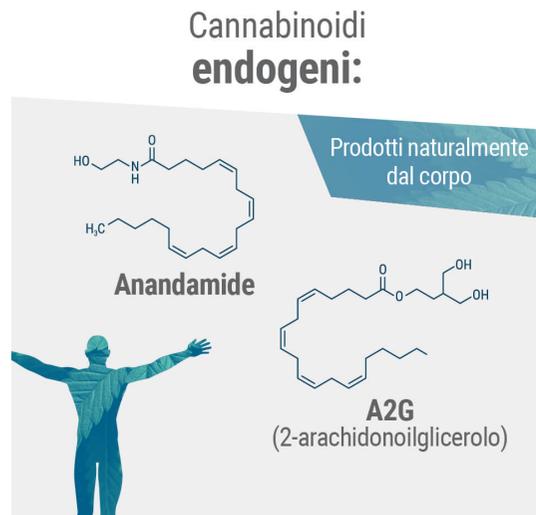
- ❖ Analgesici oppioidi si suddividono in **agonisti** puri, **agonisti parziali** e **agonisti-antagonisti**
- ❖ **Agonisti** si distinguono in **deboli e forti** in relazione alla loro minore o maggiore capacità di attivare i recettori.
- ❖ **Agonisti** puri agiscono principalmente sui **recettori 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)

Cannabinoidi

Fitocannabinoidi

- Delta-9-tetraidrocannabinolo ([THC](#))
- Cannabidiolo ([CBD](#))
- Cannabinolo ([CBN](#))
- Cannabinoidi acidi ([THCA](#))



Cannabinoidi

Endocannabinoidi

- Classe di **composti lipidici endogeni** che agiscono come NT nel sistema endocannabinoide.
- Due degli endocannabinoidi più studiati sono l'**anandamide (AEA)** e il **2-arachidonoilglicerolo (2-AG)**. Sono sintetizzati al bisogno e agiscono come modulatori retrogradi della trasmissione sinaptica.

Fitocannabinoidi

- Sono composti chimici naturali presenti nella pianta di **cannabis (Cannabis sativa)**.
- La cannabis contiene più di 100 fitocannabinoidi diversi, ma i due più studiati e noti sono il **delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)** e il **cannabidiolo (CBD)**.

Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)

- Principale principio psicoattivo della cannabis ed è responsabile degli effetti "sballo" o "high" associati al suo consumo.
- Si lega principalmente ai **recettori CB1** nel SNC, producendo effetti come euforia, alterazioni della percezione sensoriale, aumento dell'appetito e riduzione del dolore.

Cannabidiolo (CBD)

- Fitocannabinoide non psicoattivo e non produce gli effetti "sballo" associati al THC.
- Ha una vasta gamma di effetti farmacologici, tra cui proprietà analgesiche, anti-infiammatorie, ansiolitiche, anticonvulsivanti e neuroprotettive.
- Interagisce con vari recettori nel sistema endocannabinoide, ma ha una bassa affinità per i recettori CB1 e CB2. Invece, sembra esercitare i suoi effetti principalmente attraverso meccanismi non cannabinoidi.

Recettori CB

Recettori dei cannabinoidi

- I recettori dei cannabinoidi sono suddivisi principalmente in due sottotipi: recettori CB1 e recettori CB2.
- I recettori CB1 sono ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale, mentre i recettori CB2 si trovano principalmente nel sistema immunitario periferico.

Effetti dei recettori CB1

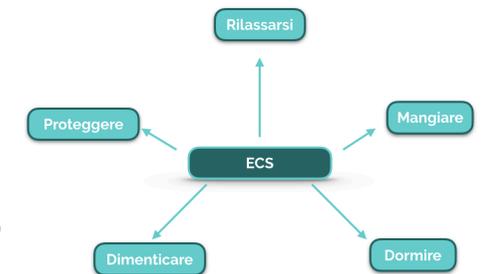
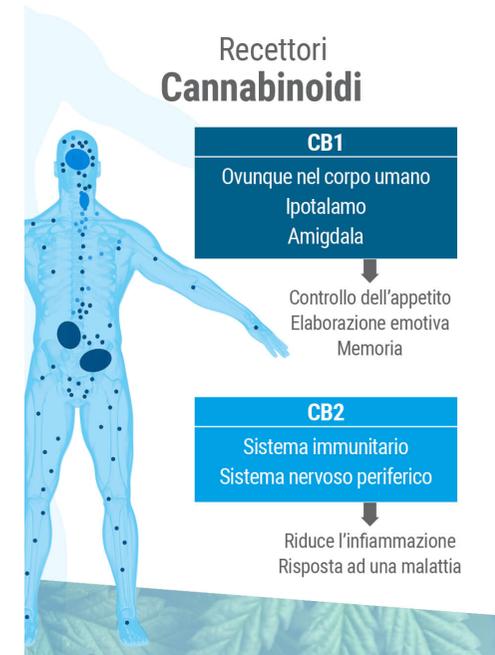
- Coinvolti in una vasta gamma di processi fisiologici e comportamentali, inclusi il controllo della percezione del dolore, dell'appetito, della memoria e del sonno.
- Attivazione può ridurre la trasmissione del dolore nei circuiti del dolore spinali e sovraspinali, producendo effetti analgesici.
- Effetti psicoattivi associati all'assunzione di cannabis sono in gran parte dovuti all'attivazione dei recettori CB1 nel sistema nervoso centrale.

Effetti dei recettori CB2

- Coinvolti principalmente nella regolazione del sistema immunitario periferico e della risposta infiammatoria.
- Attivazione può avere effetti anti-infiammatori e immunomodulatori, contribuendo alla risoluzione dell'infiammazione e al mantenimento dell'omeostasi.

Modulazione della plasticità sinaptica

- Endocannabinoidi sono coinvolti nella modulazione della plasticità sinaptica, influenzando la trasmissione sinaptica a lungo termine e il processo di apprendimento e memoria.
- **Attivazione dei recettori CB1** può influenzare la plasticità sinaptica nei circuiti neuronali coinvolti nella memoria e nell'apprendimento.

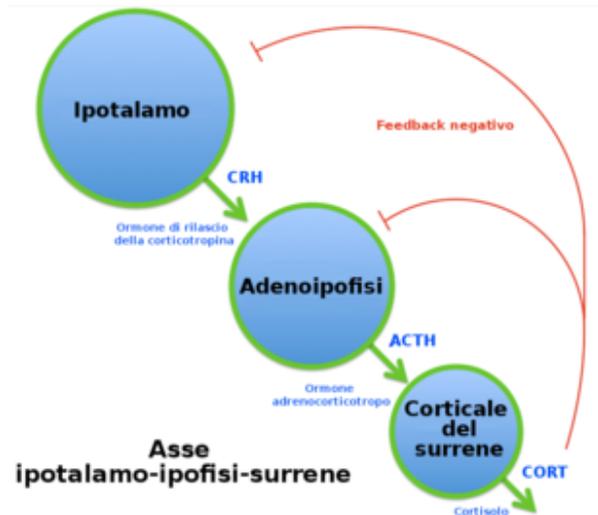




**Meccanismi Complessi del Dolore:
Dal Cervello
alle Percezioni Illusorie
e ai
Disturbi Neurologici**



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)



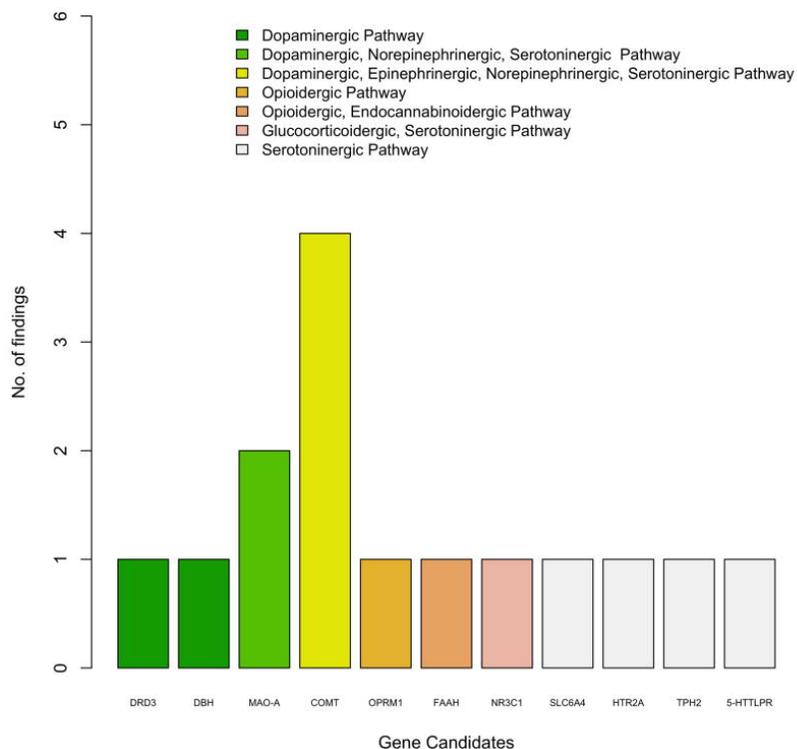
NOCEBO

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



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)

Definizione

- **Effetto placebo:** risposta positiva o un miglioramento dei sintomi sperimentati da un individuo dopo aver ricevuto un trattamento inerte o privo di efficacia farmacologica.

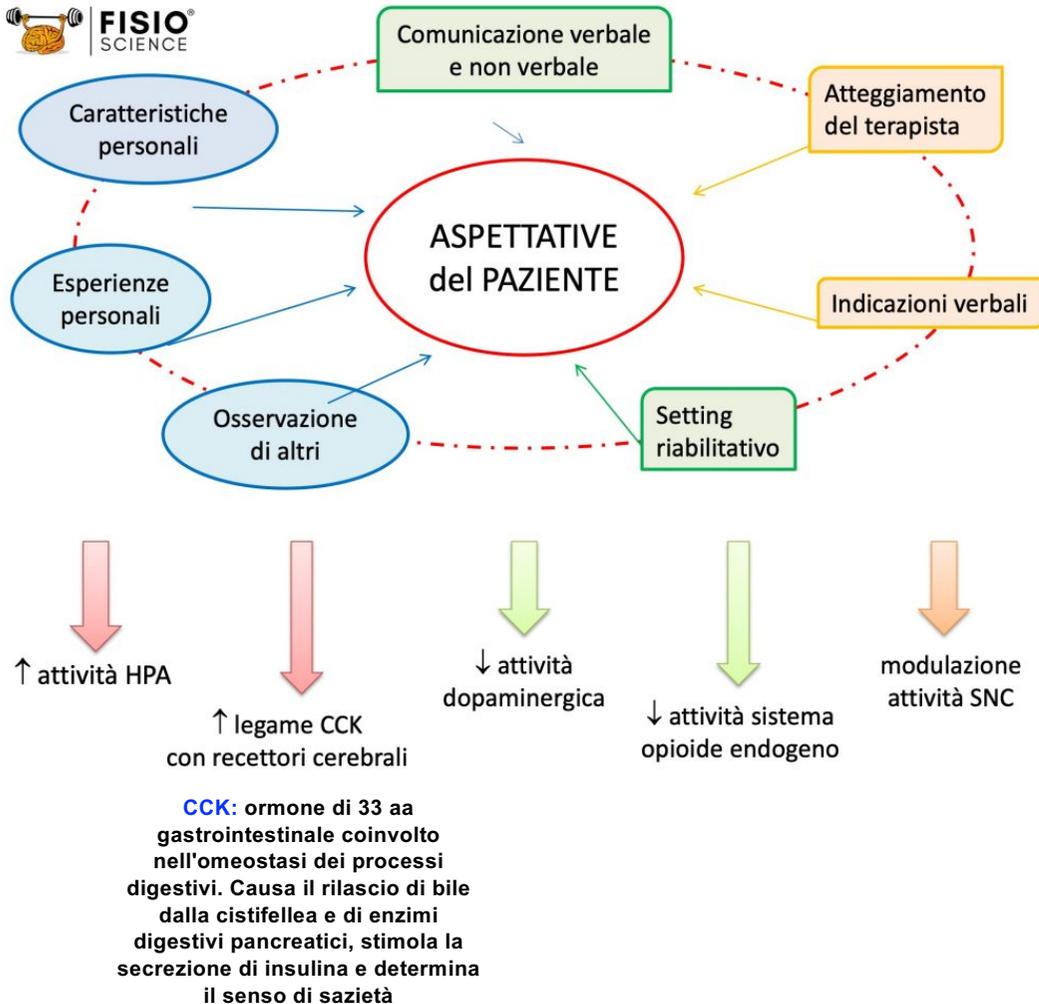
Caratteristiche

- **Reazione psicologica:** miglioramento dei sintomi è spesso attribuito alle aspettative positive del paziente o alla percezione che il trattamento stia funzionando.
- **Neurotrasmettitori:** sensibilità al dolore e la risposta al placebo sono collegate al rilascio di dopamina nel cervello.

Meccanismi

- **Gene COMT:** codifica per la catecol-O-metiltrasferasi, un enzima coinvolto nella degradazione delle catecolamine, tra cui la dopamina.
- **Genetica:** polimorfismo **Val158Met** può influenzare la risposta degli individui all'effetto placebo.
- **Omozigoti per l'allele "metionina" (met/met):** possono mostrare livelli di dopamina più elevati e possono essere più sensibili al trattamento con placebo rispetto agli individui omozigoti per l'allele "valina" (val/val).
- **Effetti:** omozigoti met/met possono sperimentare una maggiore sensazione di sollievo dal dolore dopo il trattamento farmacologico o con placebo

Effetto Nocebo



Definizione

- Peggioramento dei sintomi attribuito alle aspettative negative del paziente o alla percezione che il trattamento possa essere dannoso.

Meccanismi

- **Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA):** può aumentare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che è coinvolto nella risposta allo stress e nella regolazione dei livelli di cortisolo nel sangue.
- **Sistema della colecistochinina (CCK):** può aumentare l'attività del sistema della colecistochinina (CCK), che è coinvolto nella regolazione del dolore, dell'ansia e dell'appetito.
- **Diminuzione dell'attività del sistema dopaminergico:** può ridurre l'attività del sistema dopaminergico, che è coinvolto nella regolazione dell'umore, della motivazione e della percezione del dolore.
- **Diminuzione dell'attività degli oppioidi endogeni:** può ridurre l'attività degli oppioidi endogeni, che sono coinvolti nella modulazione del dolore e delle emozioni.

Memoria del Dolore

Definizione

- Capacità del sistema nervoso di registrare e ricordare gli stimoli dolorosi precedentemente sperimentati.

Caratteristiche

- **Persistenza nel tempo:** può persistere nel tempo, anche dopo che la causa iniziale del dolore è scomparsa.
- **Sensibilizzazione al dolore:** può portare a una maggiore sensibilità al dolore nel tempo, rendendo più intense le future esperienze dolorose.
- **Impatto emotivo:** può avere un impatto emotivo significativo, causando ansia, paura o stress anticipatorio nelle situazioni in cui è probabile che si verifichi il dolore.

Meccanismi

- **Plasticità neuronale:** dolore cronico può portare a modifiche nella plasticità neuronale, incluso il potenziamento a lungo termine (LTP) e la facilitazione sinaptica, che possono contribuire alla memoria del dolore.
- **Sistema nervoso centrale:** memoria del dolore coinvolge circuiti neurali complessi nel sistema nervoso centrale, inclusi quelli associati alla percezione del dolore, alla memoria e all'elaborazione emotiva.
- **Sensibilizzazione centrale:** memoria del dolore può portare a una sensibilizzazione centrale, in cui i neuroni nella colonna dorsale e nel sistema nervoso centrale diventano iperattivi, amplificando la percezione del dolore e contribuendo alla persistenza del dolore cronico.
- **Neurotrasmettitori:** glutammato, dopamina ed endorfine possono svolgere un ruolo nella formazione e nel mantenimento della memoria del dolore, influenzando la trasmissione dei segnali nervosi e le risposte emotive.

SINDROME dell'ARTO FANTASMA

Definizione

- Condizione in cui una persona continua a percepire sensazioni provenienti da un arto amputato, anche se l'arto non è più presente.

Caratteristiche

- **Sensazioni persistenti:** la persona può avvertire sensazioni come dolore, prurito, formicolio o posizioni anomale nell'arto fantasma.
- **Percezione di movimento:** alcune persone avvertono sensazioni di movimento nell'arto fantasma, come se l'arto fosse ancora presente e si muovesse.
- **Impatti psicologici:** può avere significativi impatti psicologici, causando ansia, depressione e difficoltà nell'adattamento alla vita con un'amputazione.

Patogenesi

- **Meccanismi periferici:** coinvolge l'irritazione dei nervi periferici che innervano l'arto scomparso.
- **Meccanismi centrali:** si verifica una riorganizzazione dei circuiti della corteccia somatosensoriale, con alterazioni nella rappresentazione corticale dell'arto amputato.
- **Stimolazione nocicettiva prolungata:** persistenza di afferenze nocicettive che portano a modificazioni delle connessioni interneuronali, con uno squilibrio dell'organizzazione sinaptica a favore della persistenza delle modificazioni anche in assenza della causa scatenante.
- **"Memorizzazione" del dolore:** si verifica una riduzione della soglia del dolore, un aumento della risposta del neurone, iperalgisia e cronicizzazione del dolore.

Sindrome del dolore regionale complesso (CRPS)

Definizione

- Condizione cronica caratterizzata da dolore persistente, gonfiore e cambiamenti nella temperatura e nel colore della pelle in una specifica regione del corpo. La CRPS può anche svilupparsi dopo interventi chirurgici o infezioni. È una forma di **dolore neuropatico**.

Caratteristiche

- **Dolore persistente:** dolore può essere intenso e costante, e può persistere anche dopo la guarigione di una lesione o un intervento chirurgico.
- **Alterazioni cutanee:** pelle nella zona interessata può diventare più sensibile, gonfia, calda o fredda rispetto alla norma.
- **Cambiamenti nella funzione motoria:** può verificarsi una riduzione della mobilità o una limitazione nell'uso della parte del corpo coinvolta.
- **Disturbi vascolari:** ci possono essere alterazioni nella circolazione sanguigna, che possono causare cambiamenti nel colore e nella temperatura della pelle.

Patogenesi

- **Meccanismi periferici:** irritazione dei nervi periferici e le alterazioni nella circolazione sanguigna nella regione colpita.
- **Meccanismi centrali:** riorganizzazione dei circuiti nella corteccia cerebrale, che può portare a iperattività e sensibilizzazione neuronale, causando dolore persistente e altre sensazioni anormali nella regione interessata.

ANESTESIA

dal greco ἀναισθησία
(mancanza della sensibilità)



- ❖ Soppressione dello stato di coscienza
- ❖ Abolizione del dolore (analgesia)
- ❖ Rilassamento dei muscoli (miorisolazione)
- ❖ Abolizione del ricordo (amnesia)

ANESTESIA

Definizione

- Processo farmacologico controllato e reversibile che induce perdita temporanea di sensazione e consapevolezza, consentendo interventi chirurgici o procedure invasive senza dolore o disagio per il paziente.

Differenza con la sedazione

- **Anestesia:** produce una perdita temporanea di sensazione e consapevolezza
- **Sedazione:** riduce l'ansia e il disagio del paziente, ma non necessariamente induce un livello di incoscienza profonda come nell'anestesia.
- Durante l'anestesia, il paziente è completamente privo di sensazione e consapevolezza, mentre durante la sedazione il paziente può essere rilassato e meno ansioso, ma rimane in grado di rispondere agli stimoli esterni.

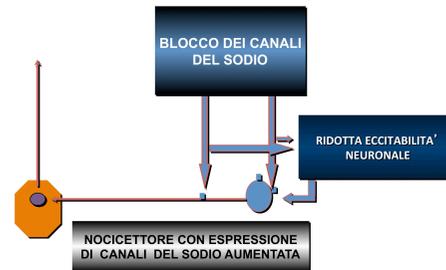
Caratteristiche

- **Induzione controllata:** anestesia viene indotta e mantenuta attraverso l'uso di farmaci specifici somministrati da personale sanitario altamente qualificato.
- **Monitoraggio costante:** durante l'anestesia, vengono monitorati costantemente i parametri vitali del paziente, come la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, la saturazione di ossigeno e l'attività cerebrale.
- **Reversibilità:** effetto dell'anestesia è reversibile, consentendo al paziente di riprendere gradualmente la sensazione e la consapevolezza una volta interrotta la somministrazione dei farmaci anestetici.
- **Adattamento alle esigenze del paziente:** anestesia può essere personalizzata in base alle esigenze specifiche del paziente e al tipo di intervento chirurgico o procedura da eseguire.

ANESTESIA LOCALE

Definizione

- **Anestetici locali (AL):** agiscono interrompendo selettivamente la trasmissione del segnale nervoso in una specifica area del corpo, producendo analgesia e/o una perdita temporanea della sensazione in quella regione.



Meccanismi

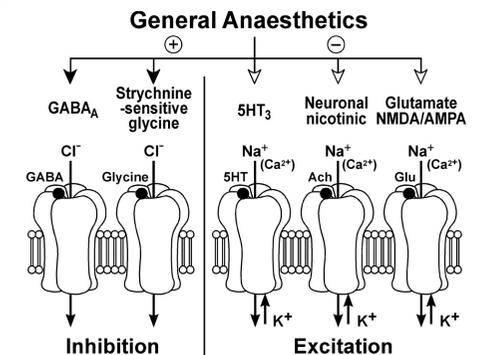
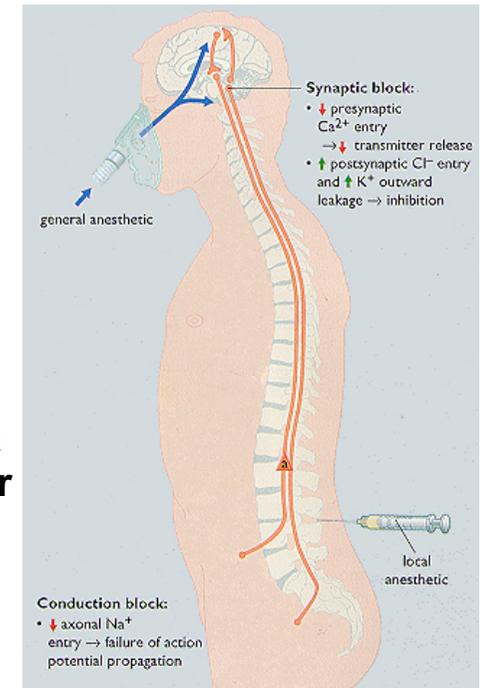
- **Liposolubilità:** potenza anestetica degli anestetici locali dipende dalla loro liposolubilità, che influisce sulla capacità del farmaco di attraversare le membrane cellulari.
- **Soppressione della conduzione nervosa:** inibizione si verifica principalmente ai nodi di Ranvier lungo la fibra nervosa, impedendo la trasmissione degli impulsi nervosi lungo la fibra.
- **Blocco della conduzione nervosa** avviene attraverso diversi meccanismi:
 - **Inibizione dei recettori del canale ionotropico eccitatorio:** AL possono inibire i recettori per neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato, i recettori dell'acetilcolina (AChR) e i recettori della serotonina (5-HT₃).
 - **Aumento dell'attività dei recettori inibitori:** AL possono aumentare l'attività dei recettori per neurotrasmettitori inibitori (GABA e la glicina). Questo aumenta l'inibizione neuronale e contribuisce al blocco della conduzione nervosa.
 - **Inibizione del flusso ionico del sodio nel citoplasma del neurone:** AL interferiscono con il flusso degli ioni sodio attraverso i canali ionici del neurone, **impedendo così la depolarizzazione della membrana e la generazione degli impulsi nervosi.**

ANESTESIA LOCALE

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

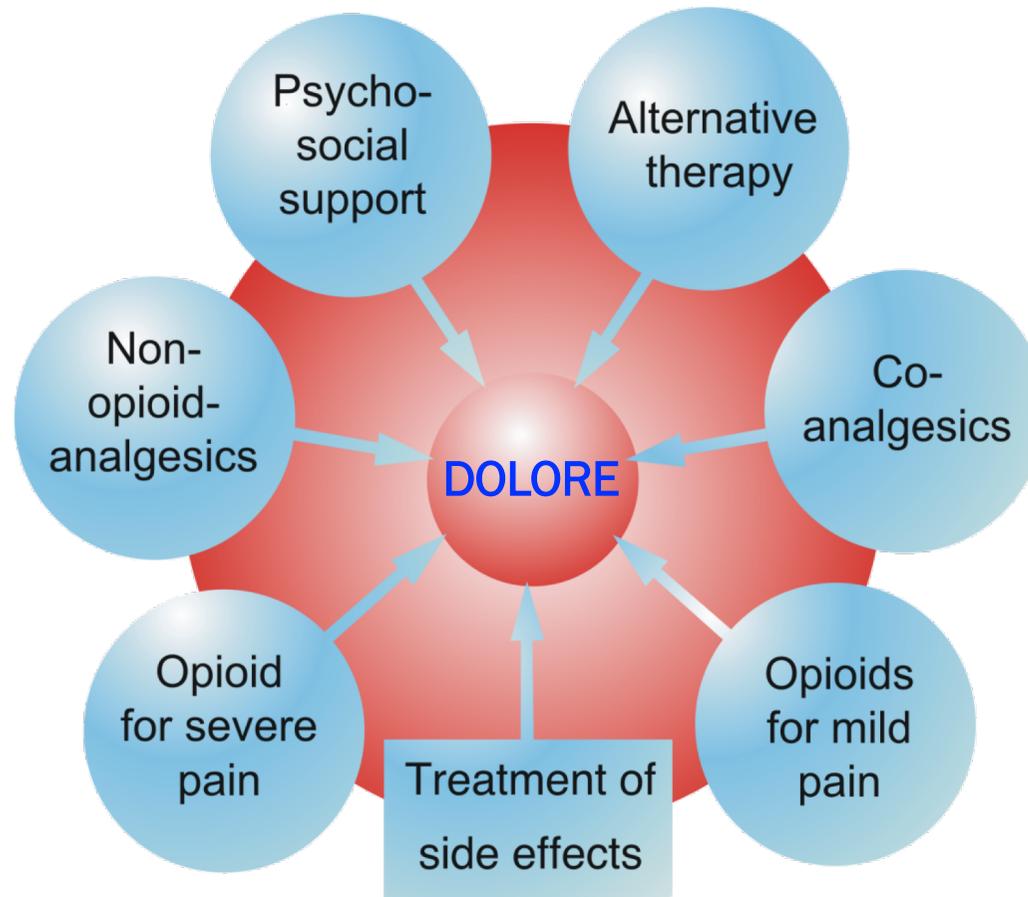
ANESTESIA GENERALE

- **Potenziamento dell'inibizione sinaptica:** anestetici generali agiscono principalmente aumentando l'attività degli neurotrasmettitori inibitori (acido γ -amminobutirrico, GABA) o riducendo l'attività degli neurotrasmettitori eccitatori (glutammato) a livello delle sinapsi nel sistema nervoso centrale. Questo porta a un rallentamento dell'attività neuronale e all'induzione di un stato di incoscienza.
- **Interferenza con la trasmissione del segnale nervoso:** anestetici generali possono influenzare la trasmissione del segnale nervoso in vari modi, inclusa la **riduzione della permeabilità dei canali ionici nelle membrane neuronali, il blocco dei recettori per i neurotrasmettitori e l'alterazione del potenziale di membrana**. Ciò riduce la trasmissione del segnale nervoso e produce un'azione depressiva sul sistema nervoso centrale.
- **Modulazione dell'attività dei recettori:** anestetici generali possono agire direttamente sui **recettori** presenti sui neuroni, alterando la loro funzione e **riducendo la loro sensibilità agli stimoli**. Ad esempio, alcuni anestetici generali agiscono sui **recettori GABA** per aumentare l'inibizione sinaptica, mentre altri possono agire sui **recettori del NMDA** per ridurre l'eccitabilità neuronale.
- **Sistema reticolare attivatore:** anestetici generali possono influenzare il sistema reticolare attivatore, coinvolto nella regolazione del ciclo sonno-veglia e dell'arousal (attivazione fisiologica e mentale generale del corpo e della mente). Questo può contribuire alla produzione di un'incoscienza profonda durante l'anestesia generale.
- **Sistema limbico:** anestetici generali possono influenzare il sistema limbico, coinvolto nella regolazione delle emozioni e del comportamento. Questo può contribuire alla riduzione dell'ansia e all'induzione di un'incoscienza tranquilla durante l'anestesia generale.



Weir C J Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2006;6:49-53

GESTIONE DEL DOLORE

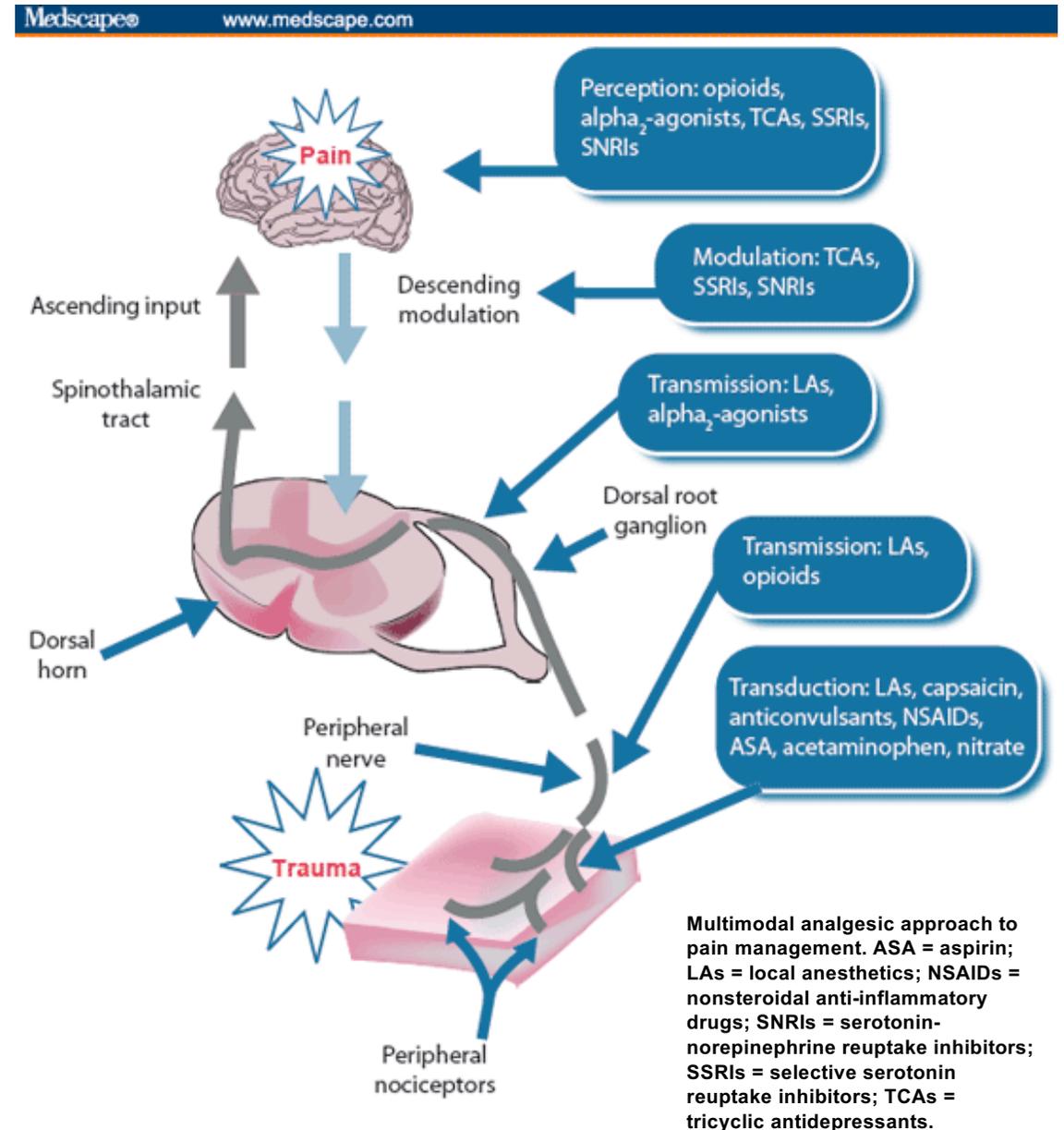


TERAPIA DEL DOLORE

- ✓ **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



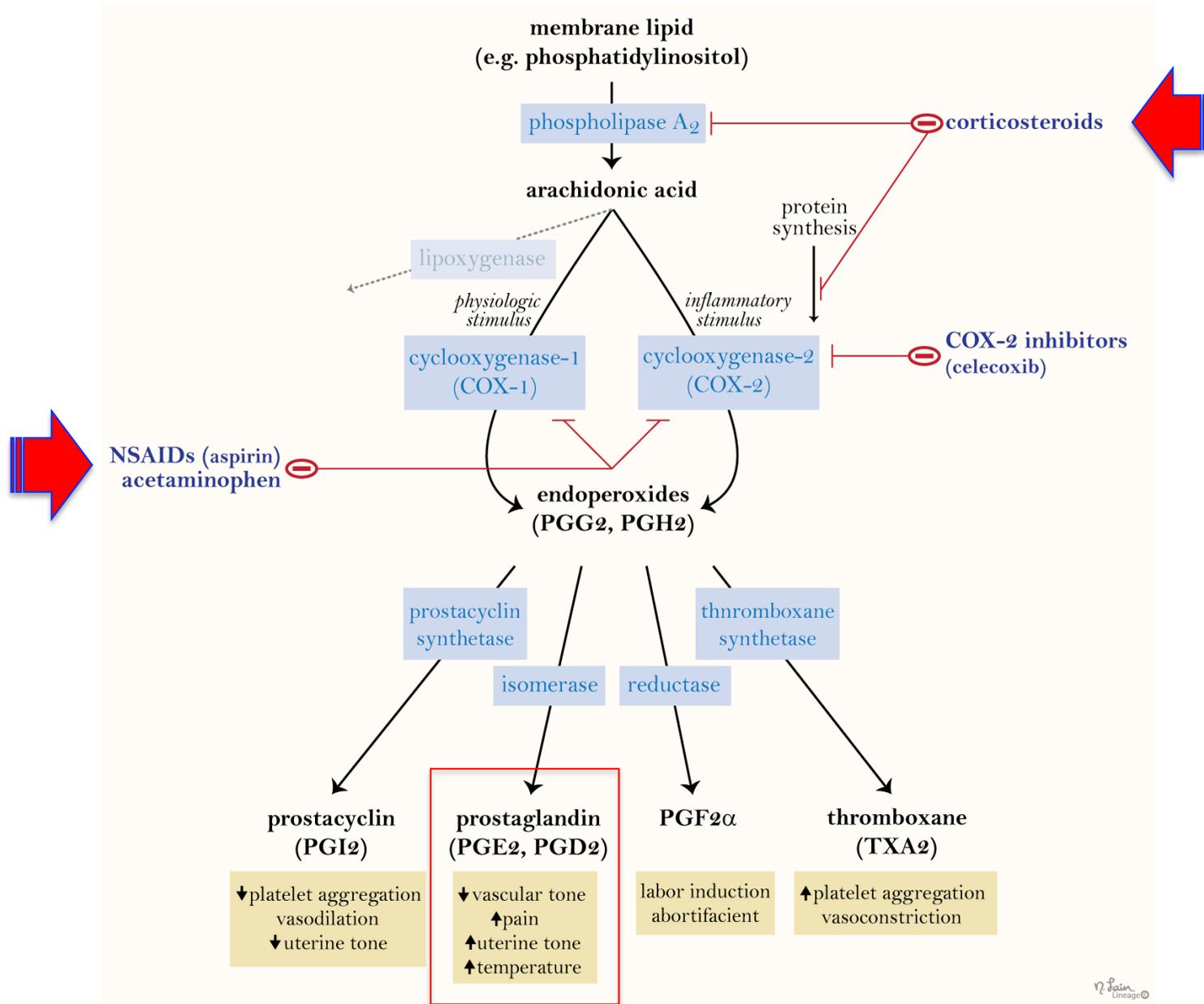
Source: Kehlet H, Dahl JB. Anesth Analg. 1993;77:1048-1056.

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⁺).

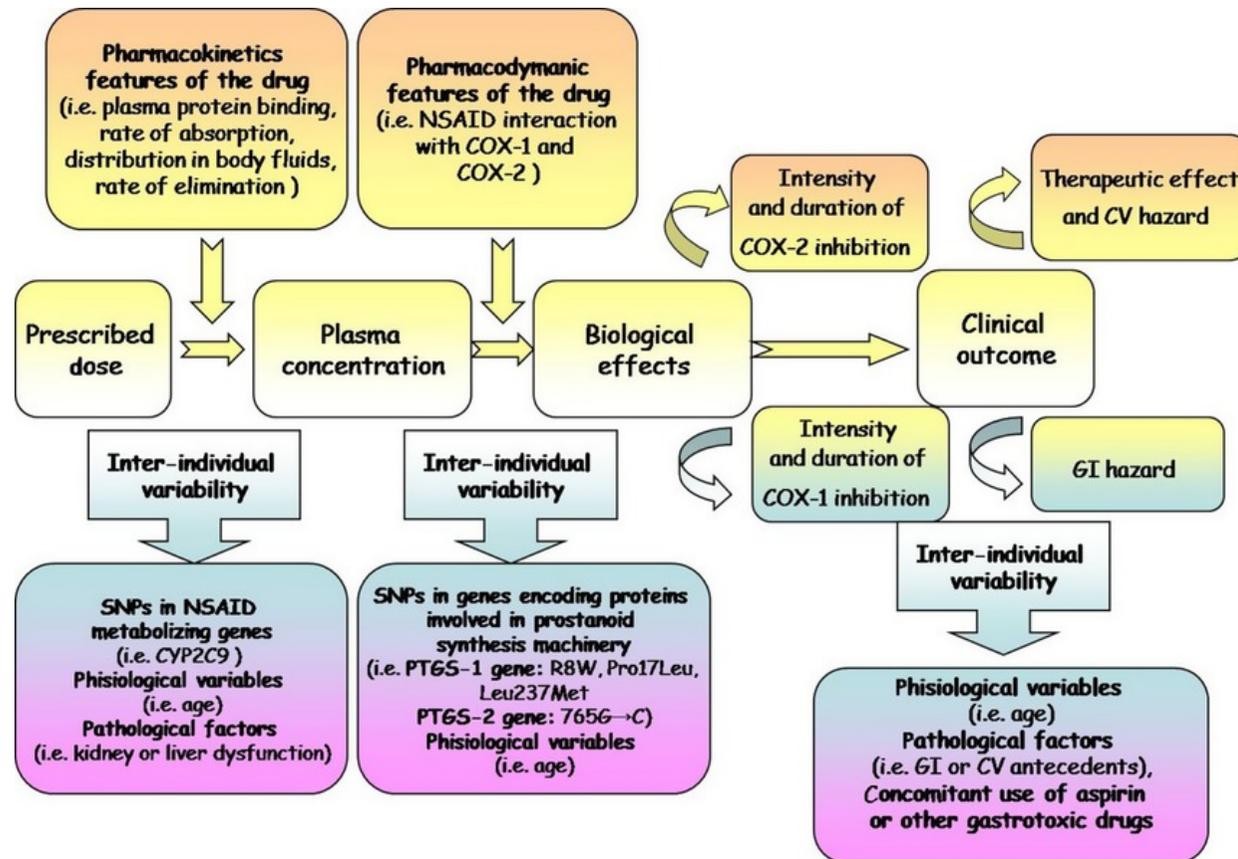
TERAPIA DEL DOLORE

Cyclooxygenase Inhibitors



Variabilità della risposta alle terapie

- Polimorfismi nei geni che codificano per gli enzimi che metabolizzano i farmaci (DME) sono 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

Principali fattori determinanti di variabilità inter-individuale: fattori farmacocinetici e farmacodinamici.

- ❖ **Variabili farmacocinetiche** = caratteristiche intrinseche di assorbimento, distribuzione, metabolismo (biotrasformazione) ed eliminazione del farmaco.
- ❖ 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).
- ❖ **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.**

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.
- ❖ **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**, nonché **bloccanti angiotensina II**, **FANS**, alcuni **antidepressivi**.

Dose ottimale di acenocumarolo in funzione del genotipo CYP2C9

Genotipo CYP2C9	Dosaggio
	DOSAGGIO (% rispetto al genotipo normale)
CYP *1/*1 (normale)	100
CYP *1/*2	81
CYP *1/*3	70
CYP *2/*2	62
CYP *2/*3	51

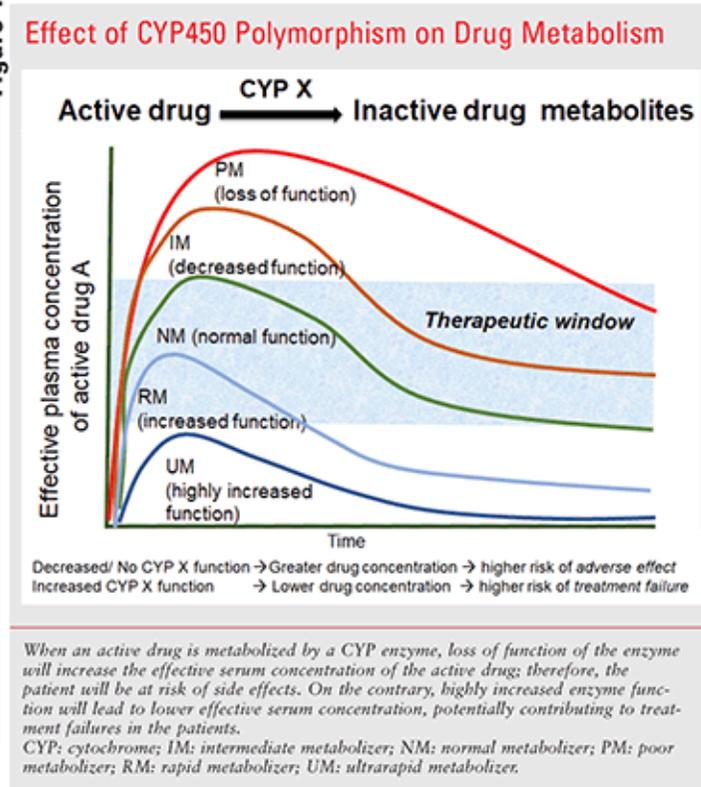
Variabilità della risposta alle terapie con FANS

- ❖ **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%.
- ❖ **Asiatici & Afro-Americani:** frequenza di questi alleli è molto ridotta (0.5-4%).

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

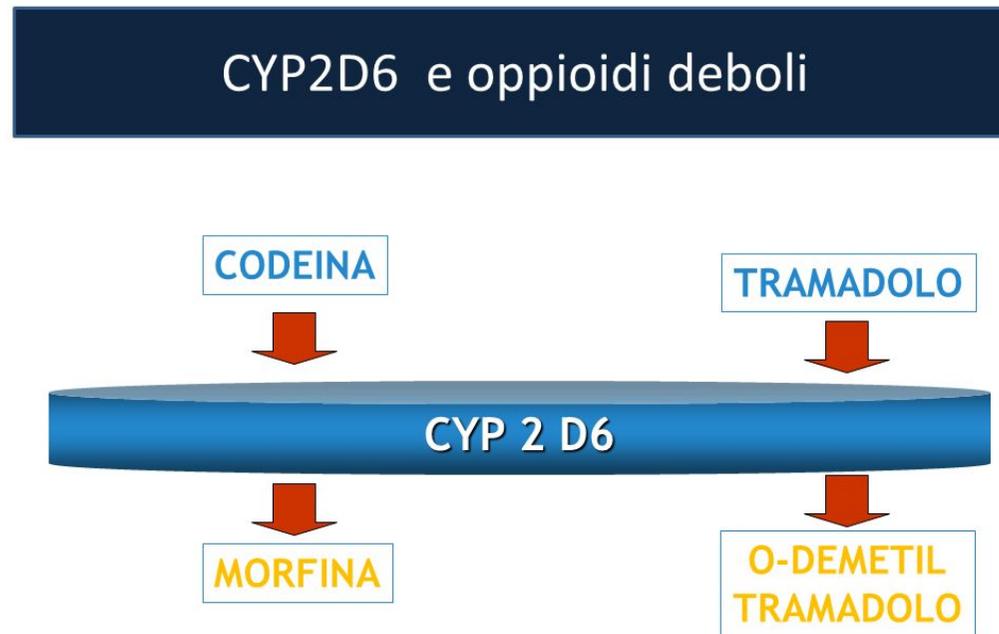
- **Genotipo *1/*1 (70%)**
=> **metabolizzatori estesi (EM)**
- **Genotipo *1/*2 (16%) e *1/*3 (10%)**
=> **metabolizzatori intermedi (IM)**
- **Genotipo *2/*2 (1%), *2/*3 (1%), *3/*3 (0.3%)**
=> **metabolizzatori lenti (PM)**

Figure 1



Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con oppioidi

- ❖ **Oppioidi:** farmaci comunemente utilizzati nel trattamento del dolore.
- ❖ **Farmacogenomica:** polimorfismi del CYP possono interferire con i farmaci antinfiammatori non steroidei, gli antidepressivi triciclici e gli oppioidi.
- ❖ **CYP2D6:** polimorfismi 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.



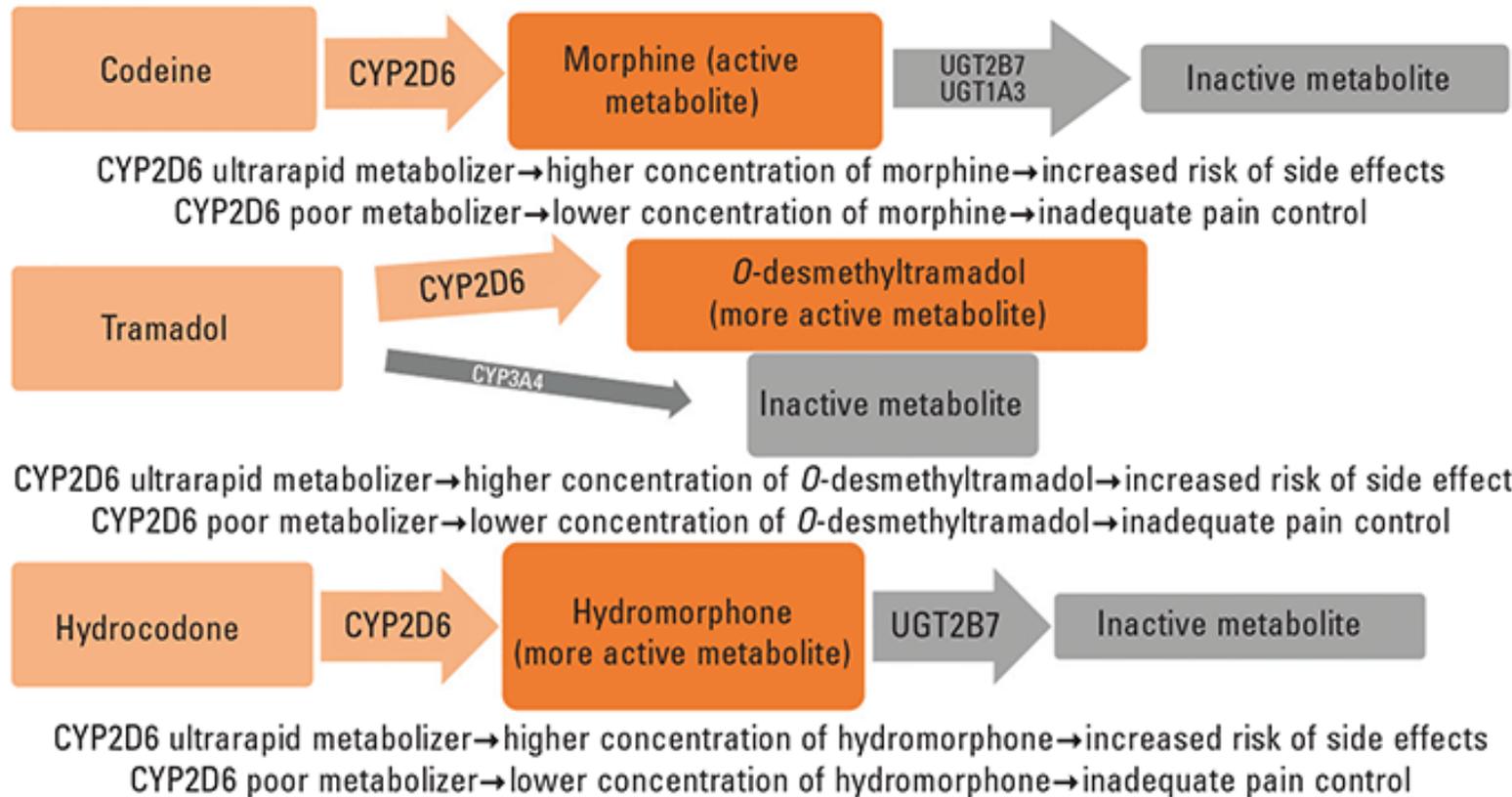
Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con oppioidi

- **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.
- Converte la codeina e il tramadolo nei loro metaboliti più attivi, rispettivamente la morfina e l'O-desmetiltramadolo.
- **Altamente polimorfico:** SNPs determinano una ridotta o nulla attività enzimatica.
- I polimorfismi del CYP2D6 sono classificati in fenotipi di metabolizzatori:

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

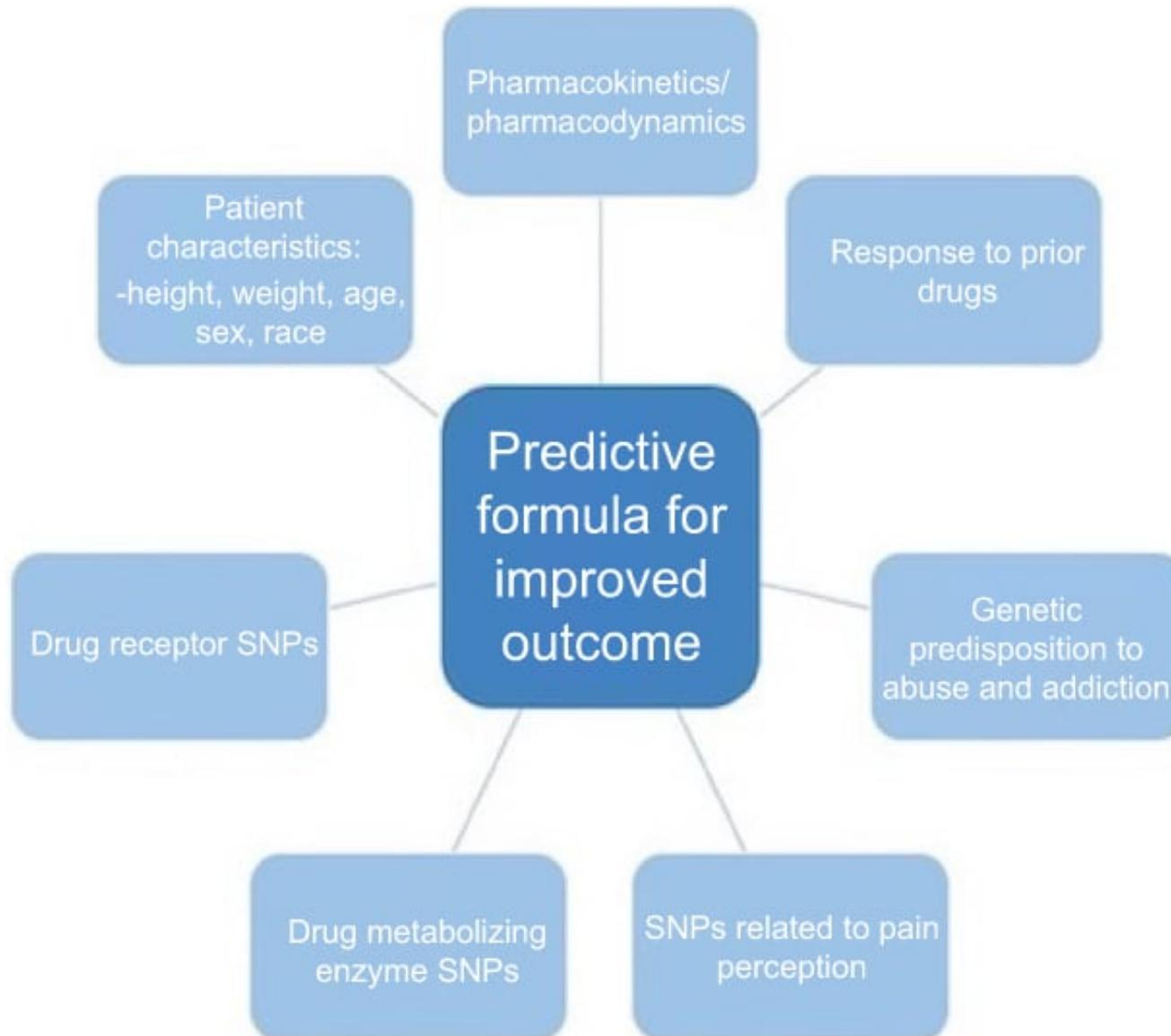
Figure 1

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



^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**

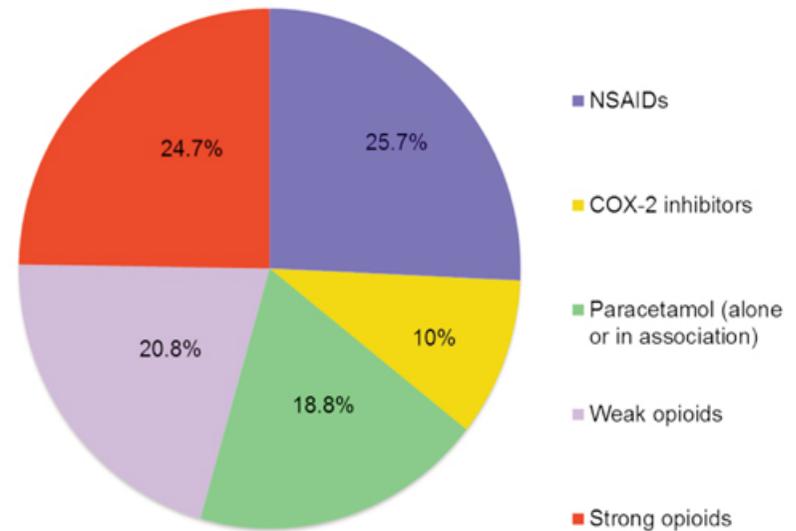


Pain Market

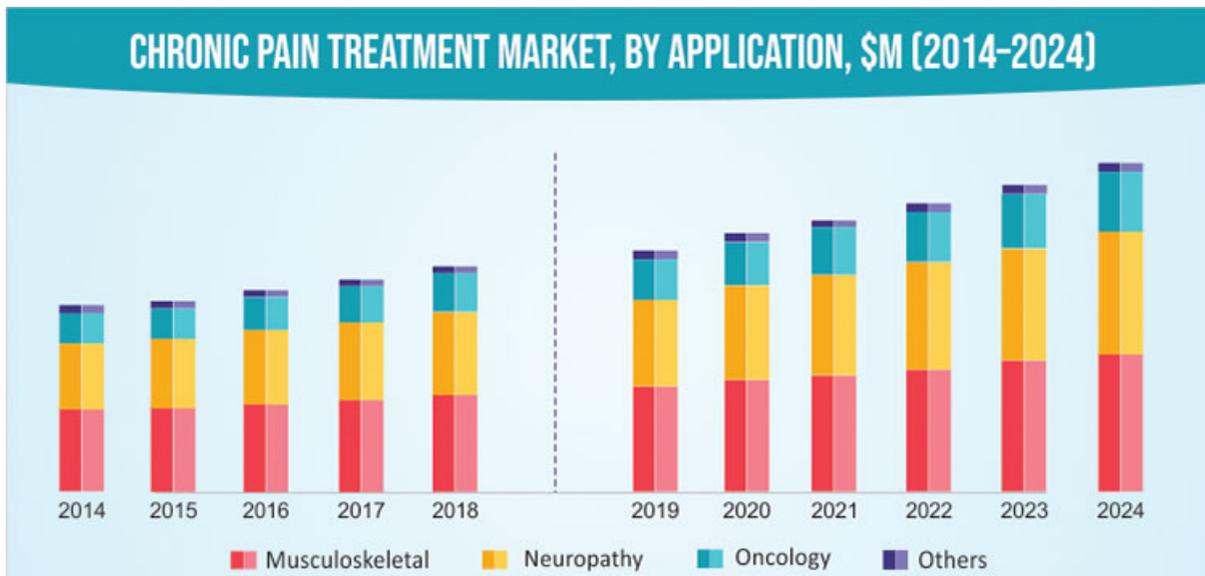
The Pain Clinic
<http://www.caratherapeutics.com/>

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

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.



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>

