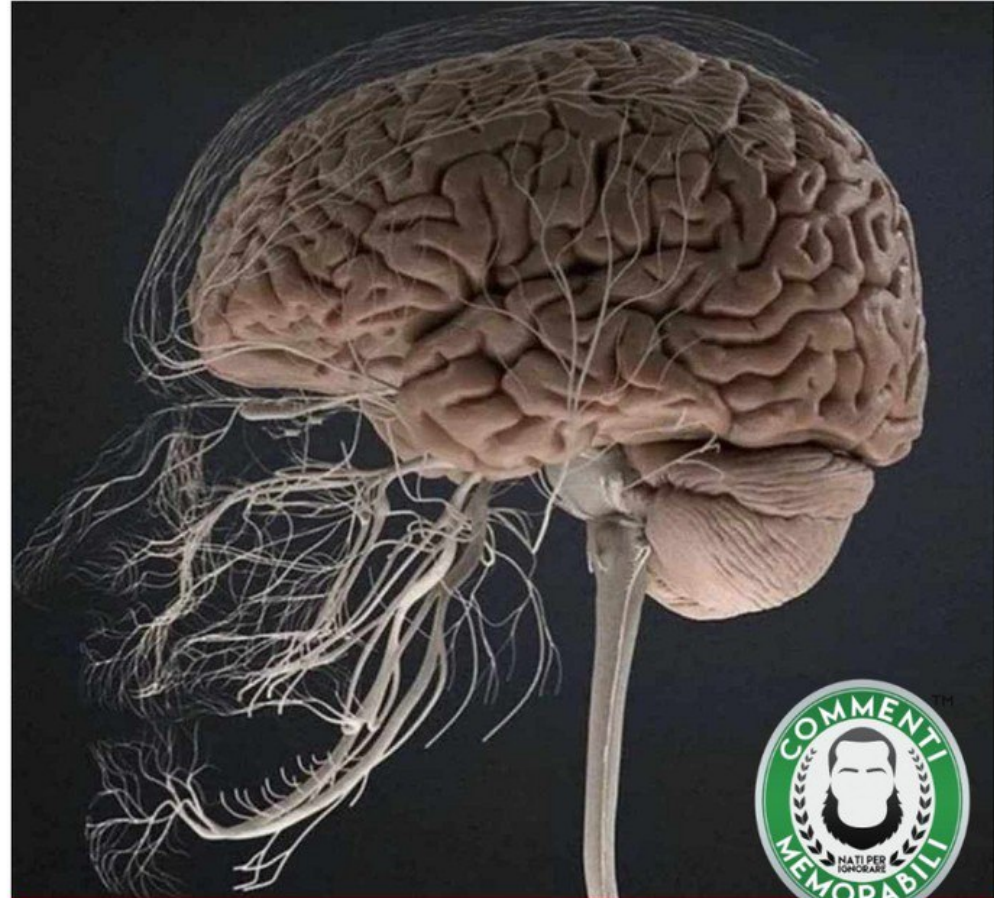


Fisiopatologia del dolore

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

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

Questa fantastica visualizzazione mostra come il nervo trigemino colleghi i denti alla testa, spiegando perché un mal di denti può scatenare un'emicrania.



Elvio Gerardi

Tutto bello ma ci interessano i nervi
del mignolo collegati alla bibbia

431 🤔👍

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 multidimensionali del dolore

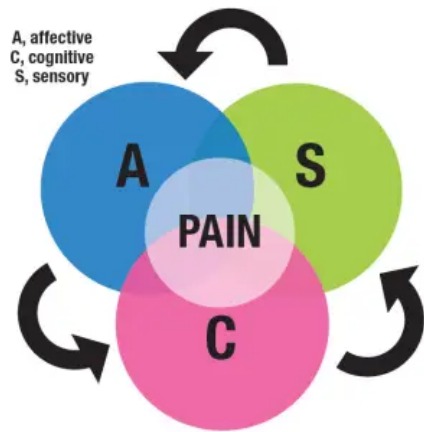
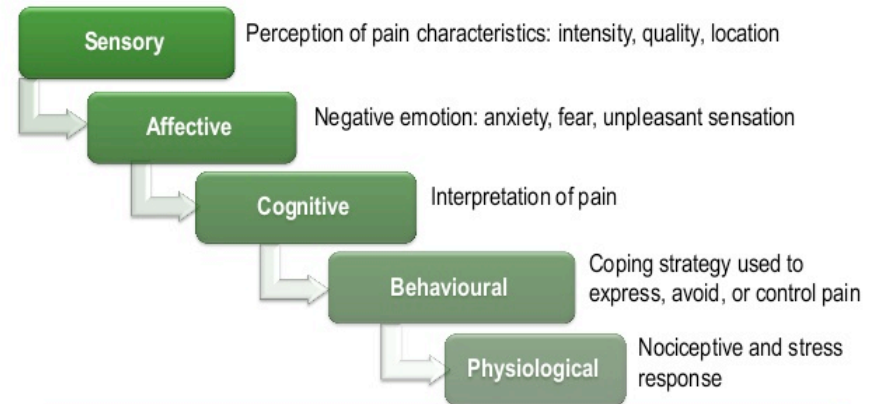


Figure 1. The motivational component of pain—sensory, affective, and cognitive. All three components of pain interact to provide perceptual information that influences the motor mechanisms characteristic of pain.

**“nocicezione” e
“dolore” non sono
sinonimi**

**“dolore” non
indica una
situazione clinica
unitaria**



1. Componente sensoriale

- Percezione fisica del dolore
- Localizzazione, intensità, qualità, durata

2. Componente emotiva

- Ansia, paura, depressione, frustrazione
- Influenza sull'esperienza soggettiva del dolore

3. Componente cognitiva

- Interpretazione e comprensione del dolore
- Pensieri, credenze, aspettative del paziente

4. Componente comportamentale

- Reazioni al dolore: evitamento, ricerca di sollievo, richiesta di aiuto

5. Componente socio-culturale

- Influenza del contesto sociale e culturale
- Impatto su percezione e gestione del dolore

**CLASSIFICAZIONE
del
DOLORE**

Classificazione sulla base della durata

Dolore acuto

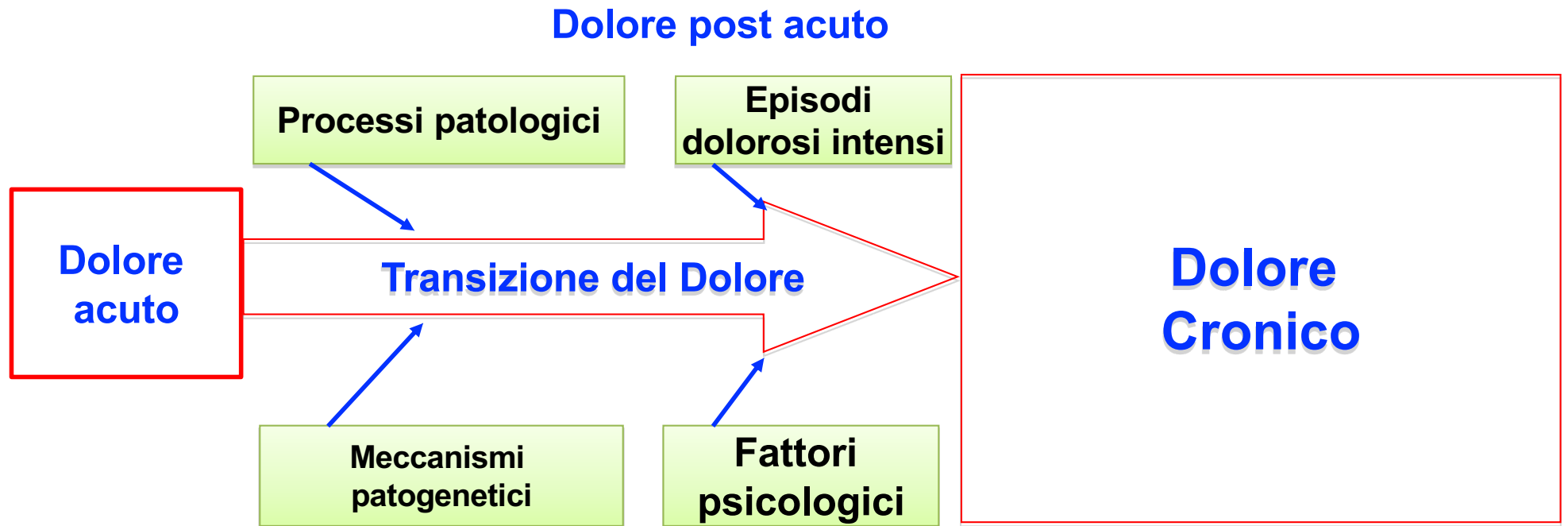
Dolore di breve durata che si accompagna a tutta una serie di reazioni difensive che talvolta sono di per se stesse causa di danno e che tendono a compensare o ad allontanare la causa del dolore stesso.

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.

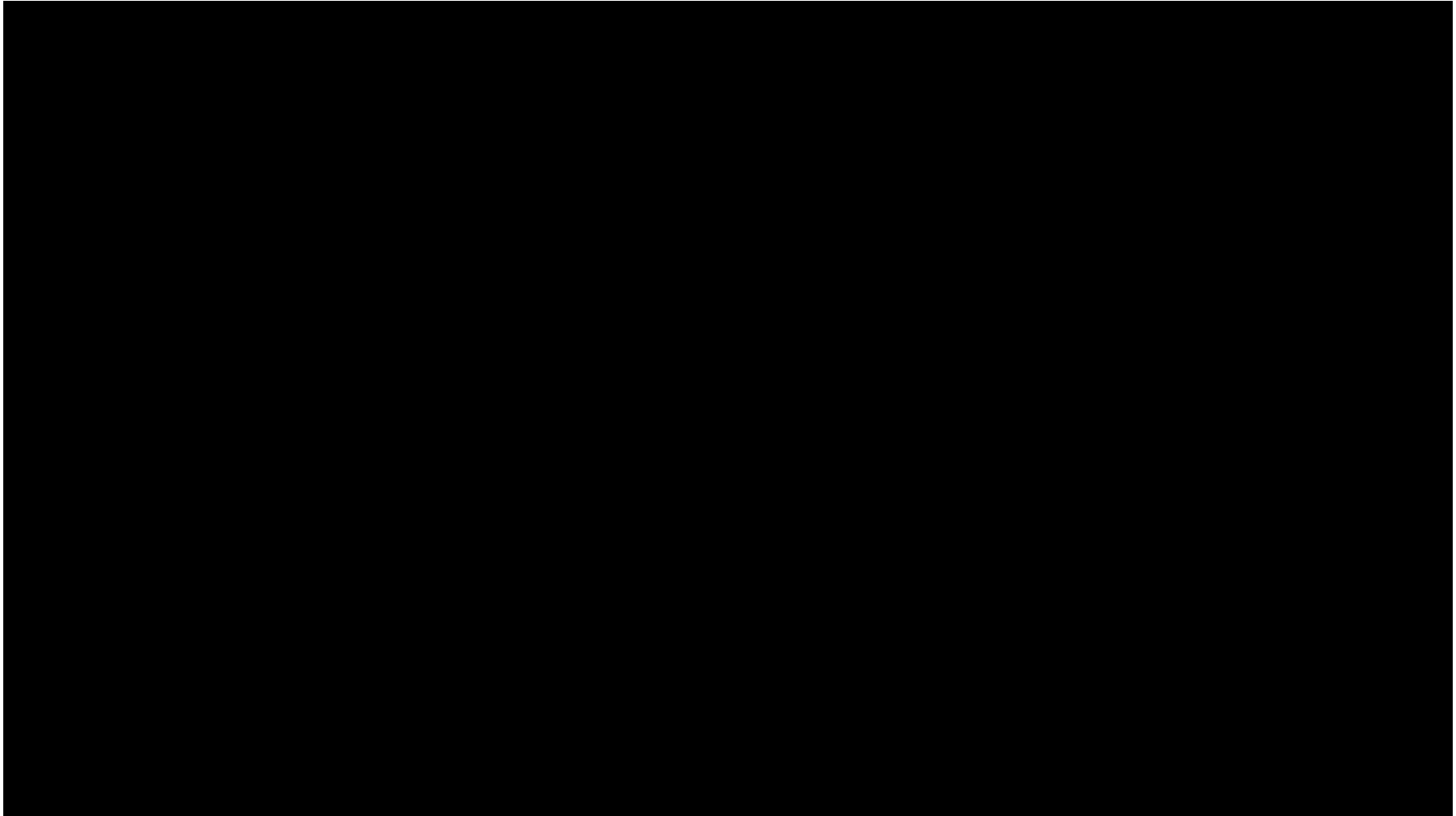
	DOLORE ACUTO	DOLORE CRONICO
Funzione	Funzione di segnalazione	Non ha funzione fisiologica
Intensità	Intensità direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo	Spesso no correlazione danno organico \Leftrightarrow intensità dolore
Durata	Breve. Scompare dopo la riparazione del danno	Permane per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

Cronicizzazione del dolore



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

<https://youtu.be/wwXs4hWqj0Q>



Classificazione eziopatogenetica

Origine nei terminali nocicettivi integri ma sensibilizzati o sottoposti a stimoli ad alta soglia

NOCICETTIVO

- Infiammatorio
- Meccanico

PATOLOGIE DEI TESSUTI SOMATO-VISCERALI

Vie nocicettive A δ e C

Origine degli impulsi in siti ectopici, ovvero nei punti di lesione, nei terminali nocicettivi alterati, nel ganglio della radice spinale

NEUROPATICO

- Periferico
- Centrale

PATOLOGIE DELLE VIE AFFERENTI AL SNC DEL SISTEMA SOMATO-SENSORIALE

Vie nocicettive A δ e C e vie tattili A β

Origine nel sistema nervoso centrale per fenomeni di plasticità o modificazioni dei sistemi inibitori

NOCIPLASTICO

- Plasticità
- Inibizione

MODIFICAZIONI NEI CENTRI SOVRASPINALI

Dolore 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.

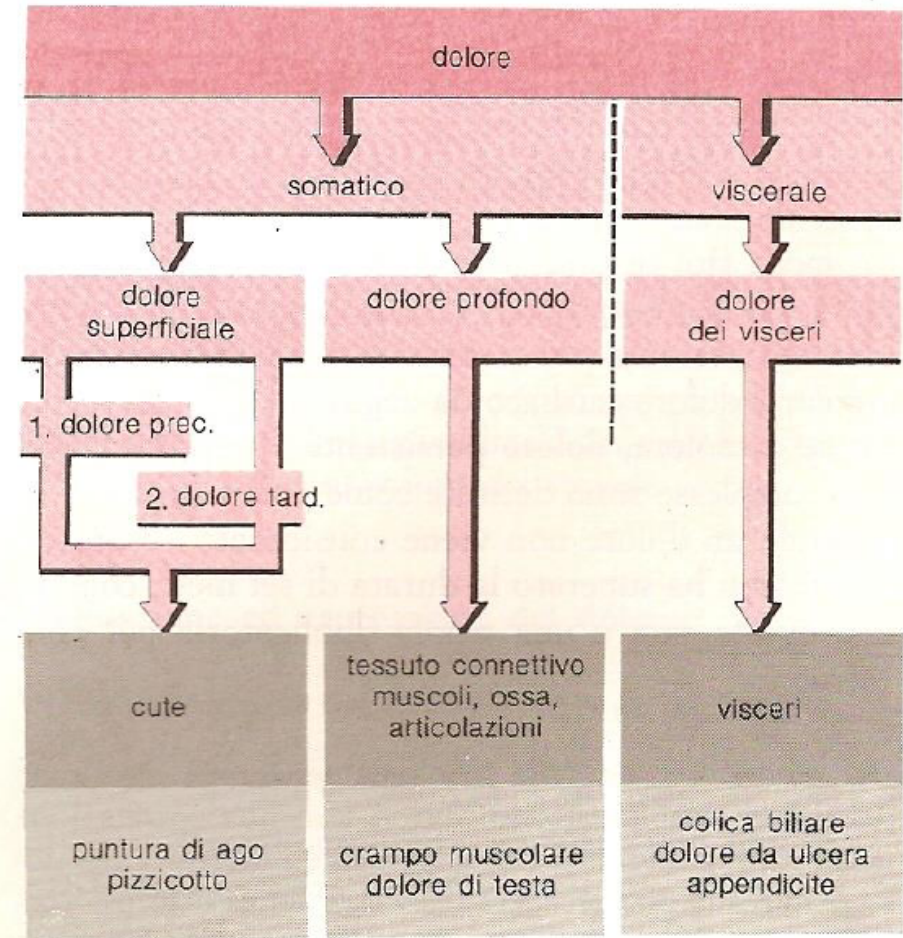


Fig. 10-1. Viene indicata la qualità del dolore (*sfondo rosso*) e la regione di origine di ciascuna qualità di dolore (*sfondo grigio*). Discussione nel testo

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

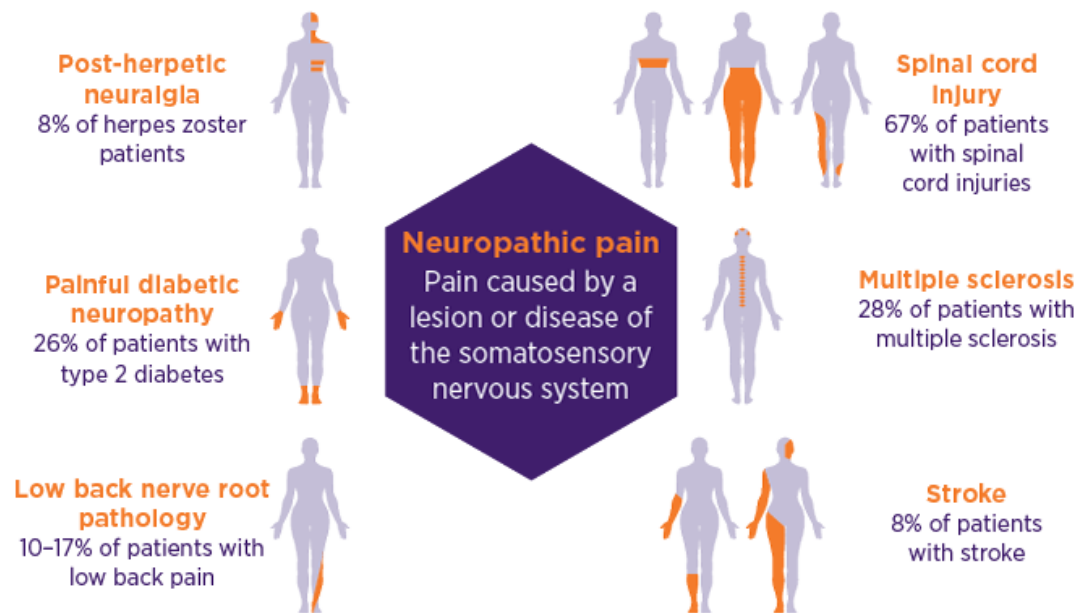
Dolore neuropatico centrale

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

Dolore neuropatico



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 (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 nociplastico (o disfunzionale)

- => Dolore che **NON** deriva da un chiaro danno tissutale (\neq Nocicettivo classico)
- => e **NON** deriva da una lesione/malattia nervosa evidente (\neq Neuropatico classico).

CAUSA: Disfunzione nell'elaborazione del segnale doloroso nel SNC. Il "sistema d'allarme" del corpo diventa **ipersensibile**.

QUANDO SOSPETTARLO:

- Dolore **cronico** (presente da \geq 3 mesi).
- Dolore con distribuzione **regionale o diffusa** (non segue pattern da danno o da nervo specifico).
- **Causa fisica** (danno/nervo) NON spiega completamente l'entità o la persistenza del dolore.
- Presenza di segni di **ipersensibilità nella zona dolente** (test clinici o riferito dal paziente):
 - **Iperalgesia:** Risposta sproporzionata e **molto dolorosa** a stimoli normalmente solo poco dolorosi.
 - **Allodinia:** Percezione di **dolore** in risposta a stimoli che normalmente **NON causano dolore** (es. tocco leggero, brezza).
- **Farmacoterapia diversa:** Spesso richiede farmaci che modulano i meccanismi centrali (es. alcuni antidepressivi, anticonvulsivanti) piuttosto che solo FANS o paracetamolo.
- Spiega la **scarsa o assente risposta** a terapie antidolorifiche "classiche".

Caratteristica	Dolore nocicettivo	Dolore neuropatico	Dolore nociplastico
Meccanismo primario	Stimolazione dei nocicettori da danno tissutale	Danno o disfunzione del sistema nervoso (periferico/centrale)	Alterata processazione del dolore nel SNC (senza danno evidente)
Localizzazione	Generalmente localizzato all'area del danno	Può seguire un pattern nervoso (dermatomico, periferico), irradiato	Spesso diffuso, distribuzione anatomica variabile, non ben localizzato
Descrizione	Acuto, sordo, pulsante, tagliente, urente (a seconda del tipo)	Bruciante, lancinante, a scossa elettrica, formicolio, intorpidimento	Sordo, diffuso, profondo, spesso accompagnato da fatica, disturbi del sonno, problemi cognitivi
Relazione con il Movimento/Stimolo	Generalmente proporzionato all'intensità dello stimolo/movimento	Spesso sproporzionato allo stimolo, può essere evocato da stimoli innocui (allodinia)	Sproporzionato allo stimolo, non coerente con stimoli aggravanti/allevianti
Pattern temporale	Spesso intermittente, legato all'attività/danno	Può essere costante, intermittente, parossistico	Costante o discontinuo, non prevedibile
Segni neurologici	Assenti (a meno che non ci sia anche un danno nervoso)	Spesso presenti (deficit sensoriali, motori, riflessi)	Generalmente assenti
Risposta ai Farmaci	Generalmente risponde bene ad analgesici comuni (FANS, oppioidi)	Risposta variabile, spesso parziale, possono essere utili farmaci specifici per il dolore neuropatico (antiepilettici, antidepressivi)	Risposta variabile, spesso scarsa agli analgesici comuni. Approcci multimodali (esercizio, terapia cognitivo-comportamentale, farmaci specifici) possono essere più efficaci
Iperalgesia/Allodinia	Iperalgesia secondaria (nella zona infiammata) può essere presente	Allodinia e iperalgesia spesso presenti nella distribuzione del danno nervoso	Iperalgesia diffusa e allodinia frequenti, segno di sensibilizzazione centrale
Esempi	Distorsione, frattura, infiammazione (artrite acuta)	Nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, dolore da lesione del midollo spinale	Fibromialgia Sindrome dell'intestino irritabile

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



Glossario

Iperalgesia: aumento dell'intensità percepita di uno stimolo doloroso. Uno stimolo che normalmente provocherebbe un dolore lieve viene percepito come molto più intenso.

Allodinia: percezione di dolore in risposta a uno stimolo che normalmente non lo provocherebbe, come un tocco leggero o una temperatura ambiente.

Parestesie: sensazioni anomale e spiacevoli, spesso descritte come formicolii, bruciore, intorpidimento o elettricità. Possono interessare diverse parti del corpo e sono spesso causate da una disfunzione dei nervi periferici.

Disestesie: distorsione qualitativa di una sensazione. Ad esempio, uno stimolo caldo può essere percepito come freddo, o un tocco leggero come un dolore pungente.

Iperestesia: aumento della sensibilità a stimoli di qualsiasi tipo, sia dolorosi che non dolorosi. Gli stimoli vengono percepiti come più intensi del normale.

Ipoestesia: diminuzione della sensibilità a stimoli di qualsiasi tipo. Gli stimoli vengono percepiti come meno intensi del normale o non vengono percepiti affatto.

Nevralgia: dolore acuto, lancinante o urente lungo il percorso di un nervo.

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 influenzanti azione dei NT:

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

Categoria	Eccitatori	Inibitori	Osservazioni
Aminoacidi	Glutammato	GABA	Glutammato: principale NT eccitatorio GABA: principale NT inibitorio
Neuropeptidi	Sostanza P Neurochinina A CGRP	Endorfine Enkefalina Dinorfina	Catene più lunghe di aminoacidi, coinvolti in processi più complessi e duraturi rispetto ai neurotrasmettitori a piccola molecola.
Monoamine		Serotonina	Sebbene sia principalmente classificata come inibitoria, la sua azione può variare a seconda del tipo di recettore.

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:

- Enkefaline
- 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:

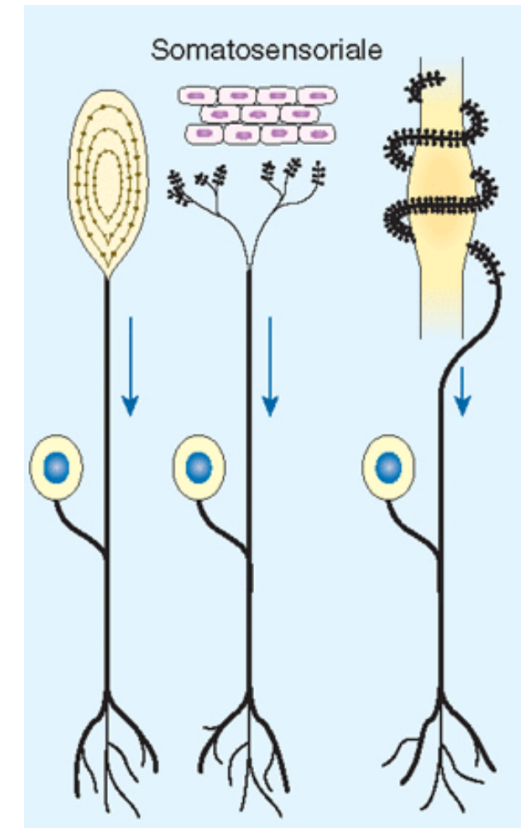
- Percezione di stimoli tattili (pressione e vibrazione)
- Variazioni di temperatura
- Sensazioni dolorifiche
- Variazioni della postura

Sensazioni somatiche:

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

Propriocezione avviene per mezzo di recettori nei:

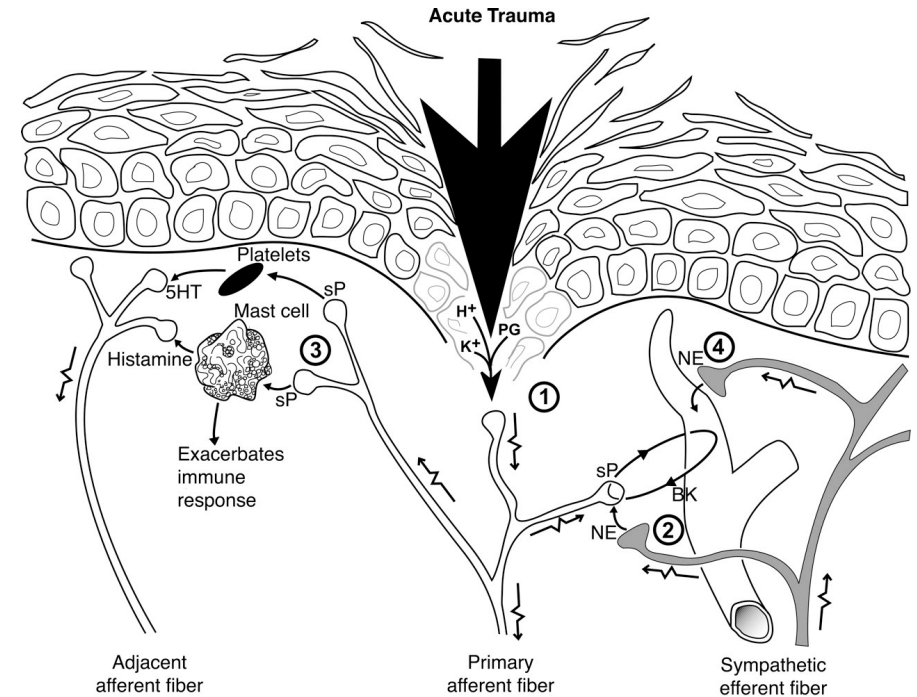
- muscoli (fusi neuromuscolari)
- tendini (recettori tendinei del Golgi)
- legamenti e nelle articolazioni



NOCICEZIONE

Nocicezione avviene attraverso:

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



- **Condizioni normali:** solo la parte distale (recettoriale) del primo neurone raccoglie gli stimoli ed è l'unica eccitabile.
- **Attivazione:** nocicettori **sono inattivi in assenza di stimoli** => si attivano solo in risposta agli stimoli nocivi o potenzialmente tali.

NOCICETTORI

Anatomia

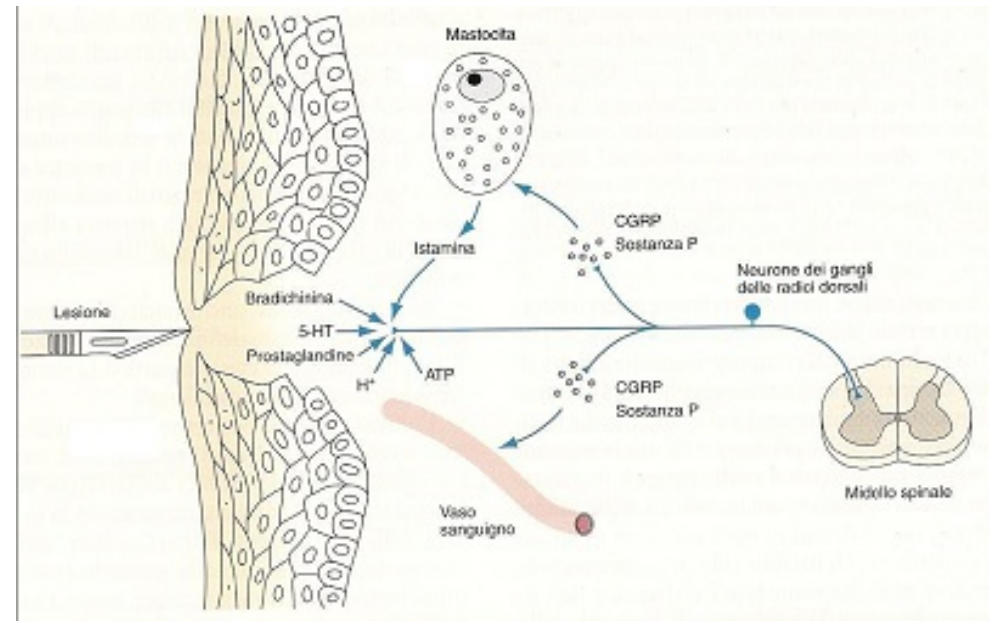
- Terminazioni nervose libere
- Ramificazioni distali di neuroni sensoriali primari
- Distribuzione: pelle, muscoli, articolazioni, organi interni

Funzione

- **Trasduttori** sensoriali: conversione di stimoli dannosi (meccanici, termici, chimici) in segnale bioelettrico
- **Propagatori del segnale** (potenziale d'azione) lungo fibre nervose afferenti verso il SNC

Qualità (specializzazione)

- Recettori specializzati per stimoli di elevata intensità (potenziale danno tissutale)
- Raccolta e trasmissione di informazioni nocicettive (percezione del dolore)
- Soglia di attivazione variabile tra i diversi tipi di nocicettori



Classificazione dei Nocicettori

Tipo di stimolo a cui rispondono ⇔ 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.

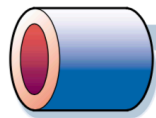
Nocicettori possono essere ulteriormente distinti in base a:

- **Localizzazione:** 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:** a rapido adattamento (rispondono solo agli stimoli nuovi o in cambiamento) / 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

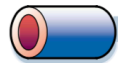


Aα and Aβ fibres

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

Fibre A-beta: trasmettono sensazioni tattili e di pressione (meccanocettori).

Fibre A-delta: trasmettono dolore acuto, ben localizzato, e sensazioni termiche.

Fibre C: trasmettono dolore urente, persistente e sensazioni termiche più diffuse.

Soglia del dolore ed intensità dello stimolo

1. Definizione di soglia del dolore

- **Soglia del dolore: minima intensità di uno stimolo** necessaria per attivare i nocicettori e provocare la percezione del dolore
- È un concetto soggettivo, influenzato da fattori genetici, biologici e psicologici
- Soglia può variare tra individui e nello stesso individuo nel tempo

2. Relazione tra stimolo e risposta dolorosa

- Uno **stimolo di intensità inferiore** alla soglia non provoca dolore.
- Uno **stimolo che supera la soglia** attiva i nocicettori, generando una risposta dolorosa proporzionale all'intensità dello stimolo (dolore fisiologico)
- La risposta dolorosa cessa con la fine dello stimolo.

3. Sensibilizzazione e variazioni della soglia

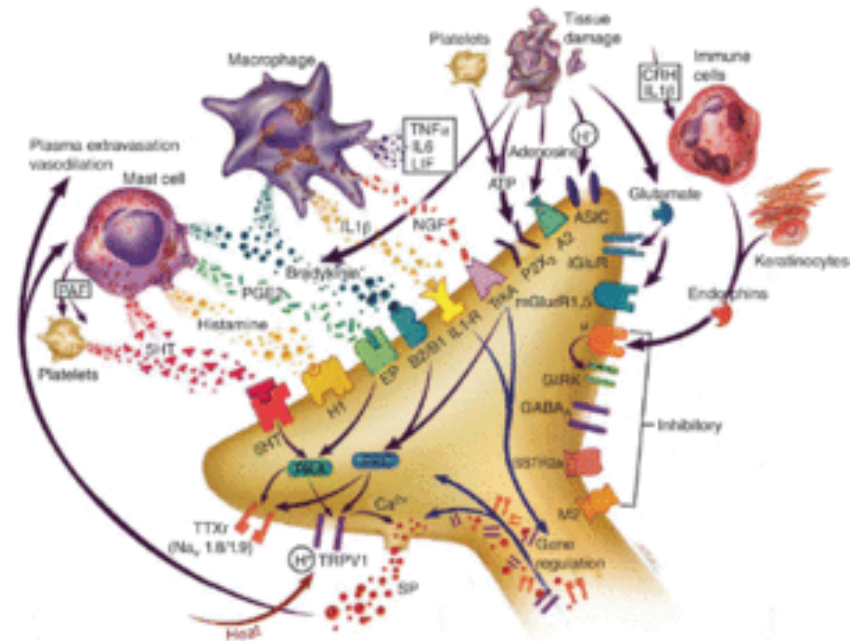
- Il danno tissutale induce il rilascio di mediatori infiammatori che **abbassano la soglia del dolore**, rendendo dolorosi anche stimoli precedentemente innocui (allodinia)
- I nocicettori attivati rilasciano peptidi che amplificano la sensibilizzazione e la risposta dolorosa.
- Alterazioni molecolari, come disfunzioni nei canali del sodio Nav1.7 o nel nerve growth factor (NGF), influenzano la soglia e l'intensità del dolore percepito
- In condizioni patologiche (es. fibromialgia, neuropatie, emicrania), la soglia del dolore può risultare significativamente alterata.

Sensibilizzazione periferica e centrale

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).

1. Sensibilizzazione periferica

- **Definizione:** Avviene nel sito del danno o dell'infiammazione.
- **Meccanismo:**
 - Mediatori chimici (prostaglandine, bradichinina, istamina, sostanza P, glutammato) rilasciati da cellule danneggiate e leucociti agiscono sui nocicettori, abbassandone la soglia di attivazione.
- **Conseguenze:**
 - Nocicettori diventano più sensibili: stimoli normalmente innocui possono risultare dolorosi (allodinia).
 - Dolore amplificato a stimoli dolorosi (iperalgisia).
- **Durata:**
 - Processo temporaneo, tende a risolversi con la guarigione o la fine dell'infiammazione.



Sensibilizzazione periferica e centrale

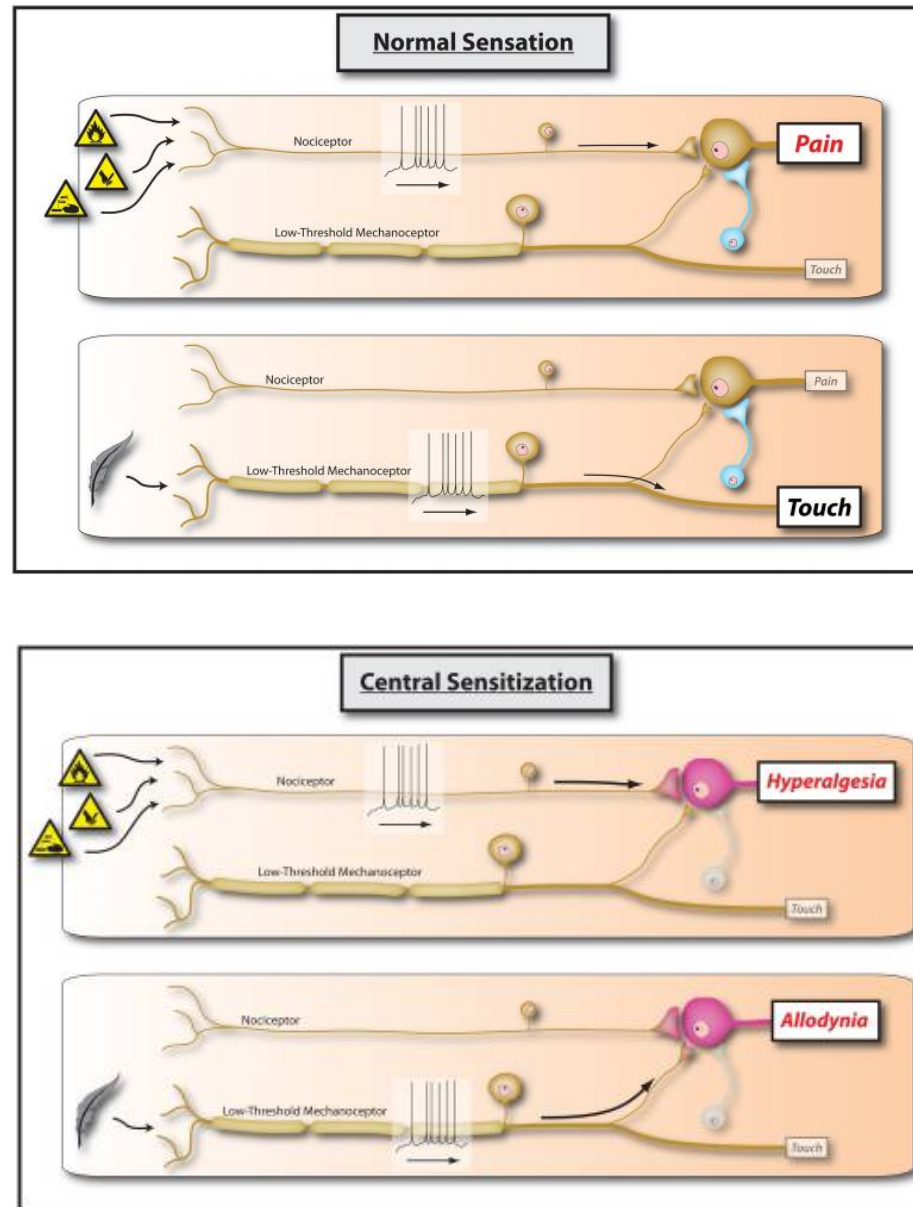
2. Sensibilizzazione centrale

- **Definizione:** avviene a livello del SNC (midollo spinale e cervello).
- **Meccanismo:**
 - Aumento dell'attività dei neuroni nocicettivi e modifiche nella plasticità sinaptica.
 - I neuroni diventano ipereccitabili e rispondono in modo esagerato agli stimoli.
- **Conseguenze:**
 - Dolore persistente anche dopo la guarigione della lesione.
 - Facilita la cronicizzazione del dolore.
- **Fattori che contribuiscono:**
 - Dolore persistente o ripetuto
 - Stress emotivo, ansia, depressione
 - Patologie come fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile

3. Relazione tra sensibilizzazione periferica e centrale

- **Interazione:**
 - Sensibilizzazione periferica può innescare quella centrale.
 - Sensibilizzazione centrale può amplificare e mantenere gli effetti della periferica, anche in assenza di stimoli periferici continui.
- **Implicazioni cliniche:**
 - Fondamentale nella transizione dal dolore acuto a quello cronico.
 - Spiega perché alcuni pazienti continuano a percepire dolore anche dopo la guarigione del tessuto.

Allodinia, Iperalgesia e sensibilizzazione centrale



[Pain](#). 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.

Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain.

[Woolf CJ](#)

Iperalgesia & Allodinia

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

Iperalgesia: accentuata percezione di dolore in risposta a uno stimolo doloroso.

Allodinia: percezione di dolore in risposta a stimoli normalmente non dolorifici (es. semplice sfioramento).

Meccanismi

- Entrambi i fenomeni dipendono dalla **sensibilizzazione** dei nocicettori periferici e dei neuroni centrali.
- Possono persistere ore o giorni, in relazione all'entità e alla durata del danno tissutale.
- Sono tipici di processi infiammatori cutanei e di distretti somatici o viscerali profondi (es. dolore alla deglutizione nelle faringiti, dolore alla minzione nelle infezioni urinarie).
- Sono caratteristici anche del **dolore neuropatico**.

Iperalgesia & Allodinia

Sistema non sensibilizzato

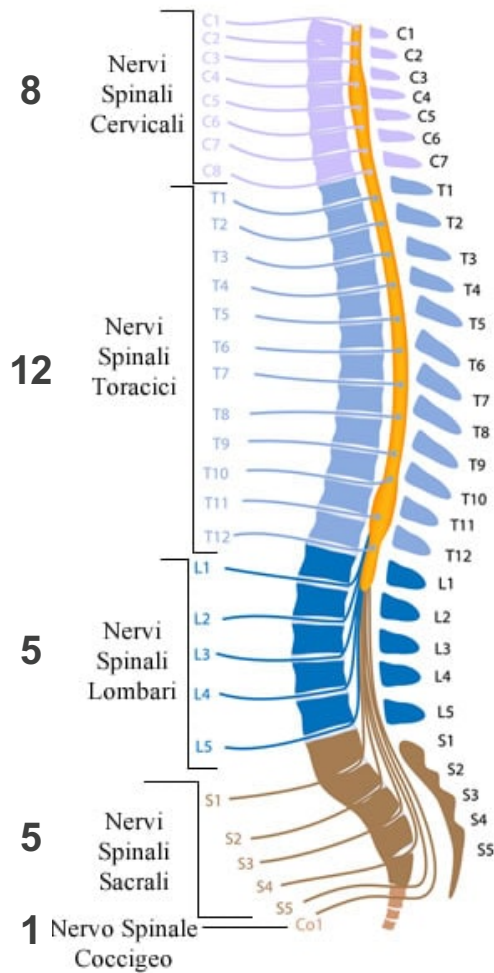


Sistema sensibilizzato



Caratteristica	Dolore Nocicettivo (Sistema non sensibilizzato)	Dolore Neuropatico (Sistema sensibilizzato)
Stimoli tattili (bassa intensità)	Attivano fibre A-beta → sensazioni tattili, non dolore	Possono provocare dolore (allodinia)
Stimoli dolorosi (alta intensità)	Attivano fibre A-delta e C → dolore fisiologico	Risposta amplificata → dolore molto intenso (iperalgesia)
Meccanismo	Normale trasmissione del segnale doloroso	Sensibilizzazione centrale → iper-reattività del sistema nervoso

Dermatomeri



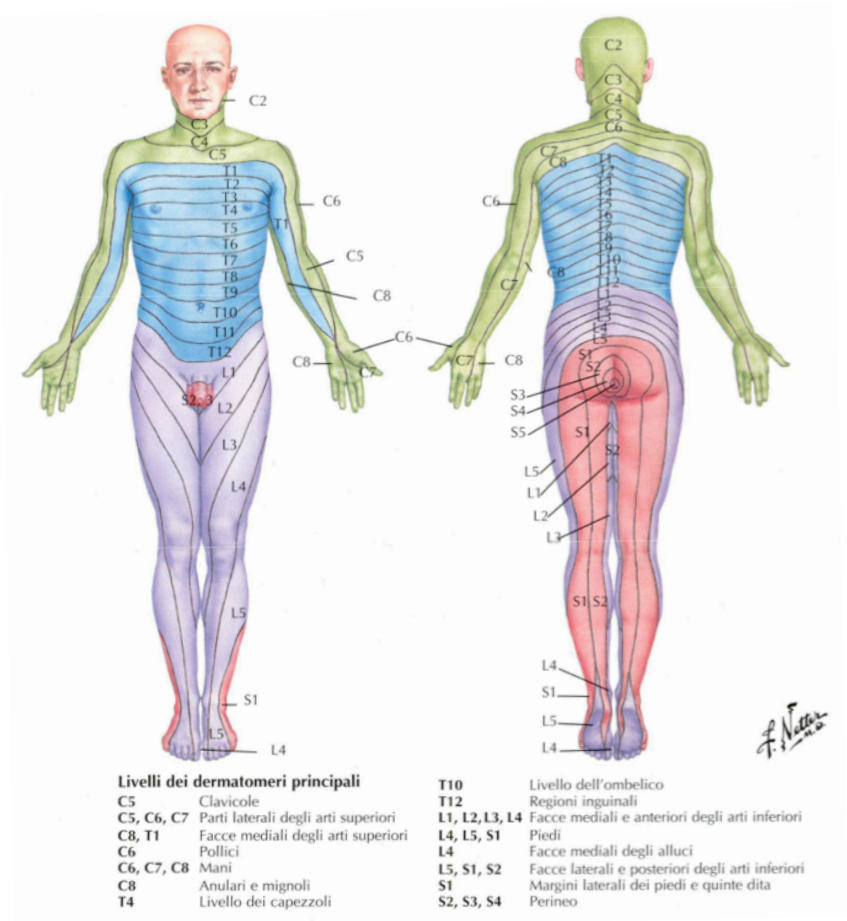
Porzioni di pelle innervate dalla radice dorsale di un singolo nervo del midollo spinale

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:** 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 zona del corpo diversa dalla sua origine reale

Origine

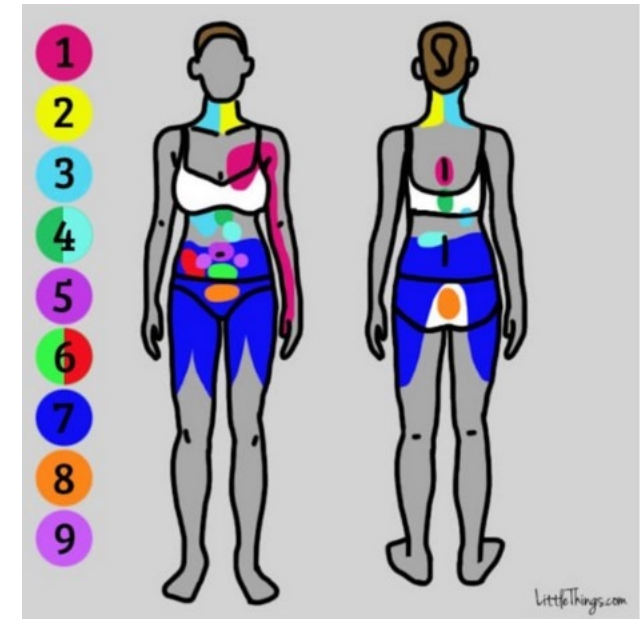
Spesso associato a problemi viscerali o interni.

Meccanismo

- Cervello interpreta erroneamente i segnali dolorosi provenienti dagli organi interni, percependoli come provenienti da aree cutanee o muscolari.
- Questo avviene perché gli organi e le aree cutanee coinvolte condividono afferenze nervose comuni a livello del midollo spinale (stessi segmenti spinali o dermatomeri).
- Dolore riferito non segue un percorso dermatomale preciso ma è legato alla convergenza delle vie nervose.

Esempi

- Dolore alla spalla destra in caso di problemi alla cistifellea.
- Dolore al braccio sinistro durante un infarto.
- Dolore alla spalla associato a un'ulcera peptica.



Dolore PROIETTATO

Definizione

Dolore percepito lungo il percorso di un nervo, ma originato da un problema situato in un punto diverso lungo quel nervo.

Origine

- Spesso associato a problemi nella colonna vertebrale, radici nervose o in altre aree lungo il decorso del nervo.

Meccanismo

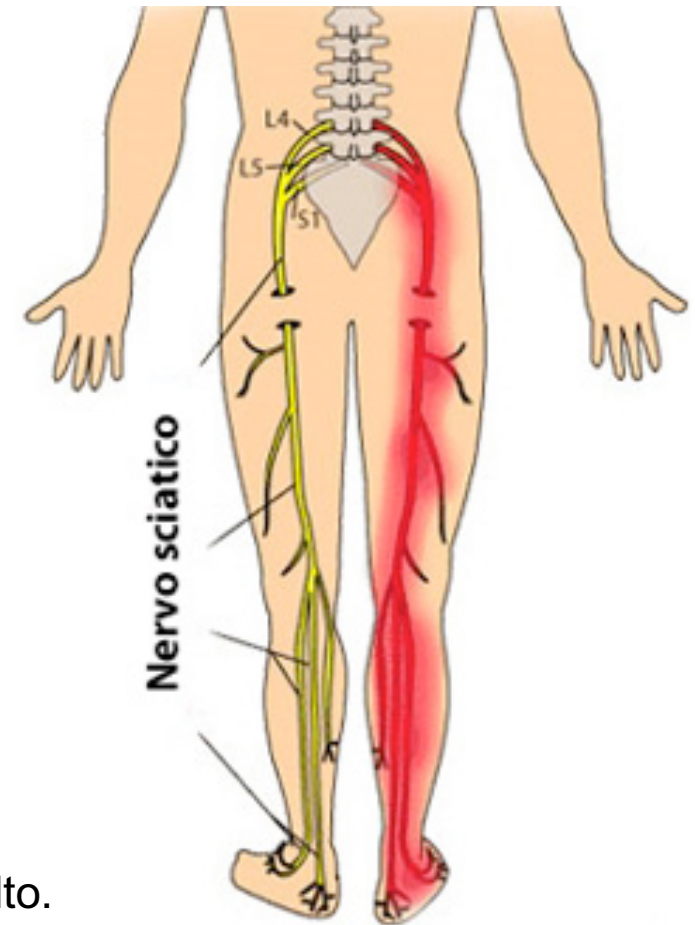
- La compressione o irritazione del nervo causa la trasmissione del dolore lungo tutto il suo percorso anatomico.
- Dolore viene percepito anche in zone lontane dal punto di origine della lesione o irritazione.

Dermatomeri

- Il dolore si manifesta nei dermatomeri innervati dal nervo coinvolto.

Esempi

- **Sciatica:** un'ernia del disco L5-S1 può causare dolore lungo il dermatomo della gamba
- **Nevralgia del trigemino:** dolore lungo il nervo trigemino, percepito al viso, spesso causato da compressione o irritazione del nervo a livello del tronco encefalico.
- **Sindrome del tunnel carpale:** dolore e formicolio lungo il nervo mediano, percepito nella mano e nelle dita, dovuto a compressione del nervo al polso.



Dolore IRRADIATO

Definizione:

Dolore che si propaga da una fonte primaria verso aree adiacenti lungo il percorso di un nervo, mantenendo una continuità spaziale e anatomica.

Origine:

- Origine ben definita (es. compressione, irritazione o infiammazione di un nervo o di una radice nervosa).

Meccanismo:

- Dolore si diffonde a partire dal sito di irritazione/compressione, seguendo il decorso del nervo coinvolto.
- Propagazione è continua e lineare, senza "salti" tra la sede di origine e le aree vicine.

Dermatomeri:

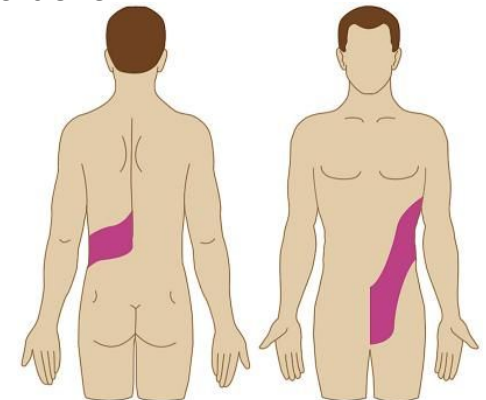
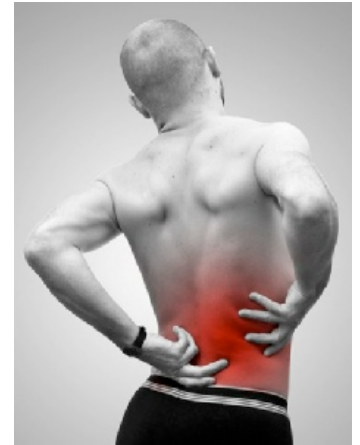
- Il dolore segue una distribuzione continua lungo i dermatomeri innervati dal nervo interessato.

Esempi:

- **Lombalgia:** dolore dalla zona lombare che si irradia ai glutei e/o alle cosce.
- **Colica renale:** dolore lombare da calcolo renale che si irradia verso basso addome, inguine, perineo e interno coscia.
- **Cervicobrachialgia:** dolore cervicale che si irradia lungo il braccio, seguendo il decorso delle radici nervose cervicali.

Caratteristiche chiave:

- Continuità anatomica tra sede di origine e aree di irradiazione.
- Tipico di condizioni che coinvolgono nervi periferici o radici spinali.
- Si distingue dal dolore riferito (che è percepito in una zona distante e non collegata direttamente) e dal dolore proiettato (che segue il percorso di un nervo ma può essere percepito anche in aree lontane dalla lesione).



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

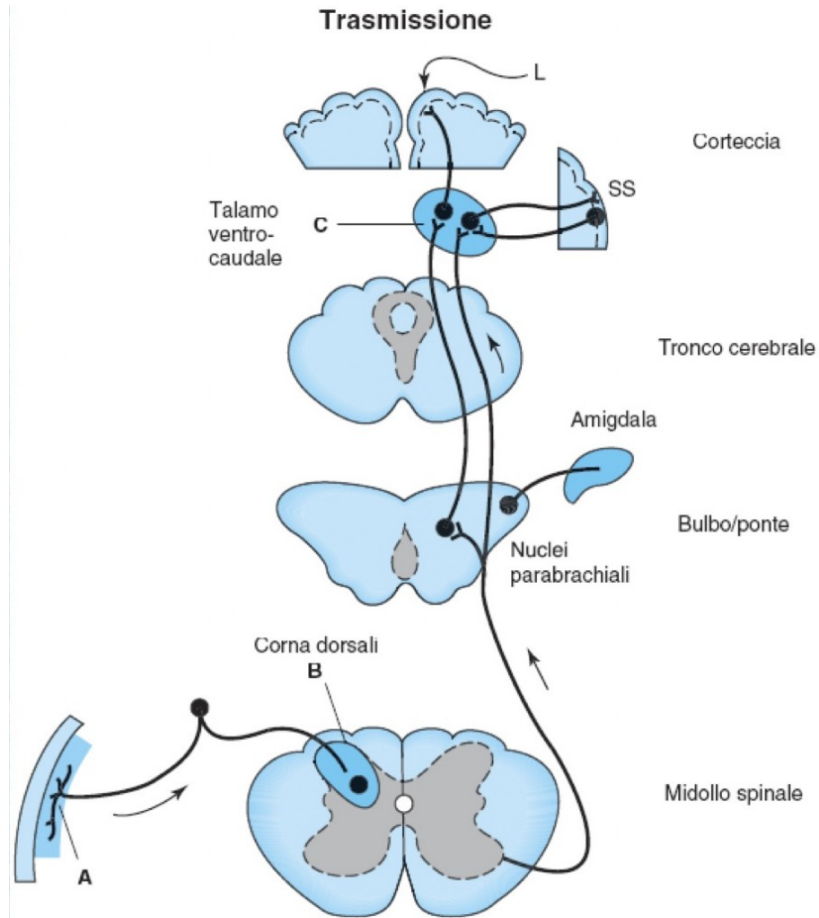
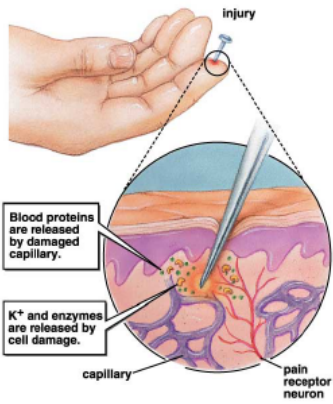
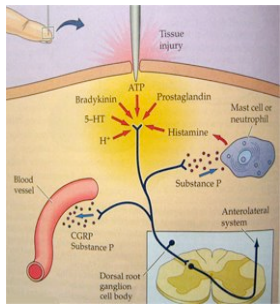
meccanismo neurologico attraverso il quale l'impulso elettrico raggiunge il cervello

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

Percezione del dolore



Trasduzione, Trasmissione, Modulazione e...canali ionici

1. Trasduzione

- Conversione di uno stimolo nocivo (meccanico, termico, chimico) in segnale elettrico da parte dei nocicettori periferici.

Meccanismo:

- Stimolo → apertura dei **canali ionici** (soprattutto Na^+ , Ca^{2+} , TRPV1, ASIC, etc.)
- Ingresso di Na^+ → **depolarizzazione** della membrana
- Generazione di **potenziale d'azione (PA)**

2. Trasmissione

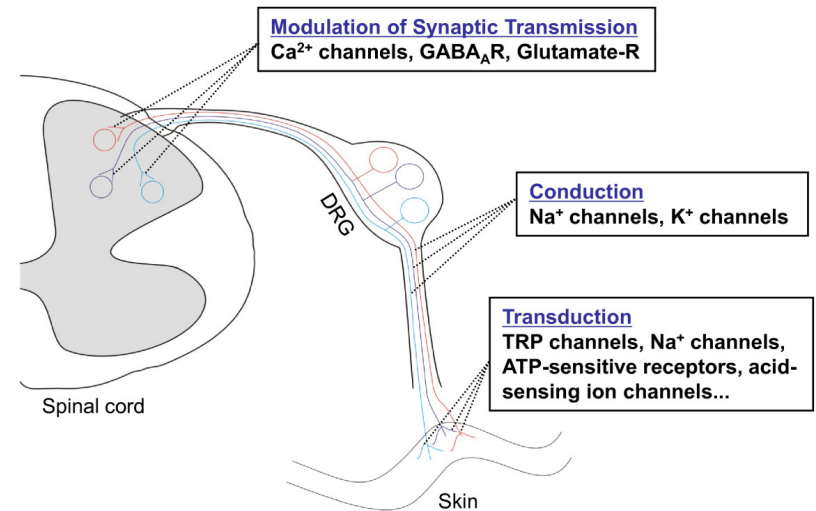
- Propagazione del potenziale d'azione lungo le fibre nervose verso il sistema nervoso centrale.

Fibre coinvolte:

- **A-delta:** trasmettono dolore acuto, rapido
- **C:** trasmettono dolore urente, persistente

Ruolo dei canali ionici:

- **Canali del sodio (Na^+):** essenziali per la propagazione del PA
- **Canali del potassio (K^+):** ripolarizzazione della membrana
- **Canali del calcio (Ca^{2+}):** rilascio di neurotrasmettitori nelle sinapsi



3. Modulazione

- Regolazione della trasmissione del segnale doloroso a livello del midollo spinale e delle vie discendenti.

Meccanismi:

- **Inibizione presinaptica:** interneuroni rilasciano GABA, glicina, oppioidi endogeni
- **Vie discendenti:** serotonina, noradrenalina modulano la trasmissione

Ruolo dei canali ionici:

- Modulano l'eccitabilità neuronale e la trasmissione sinaptica

TRASDUZIONE

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

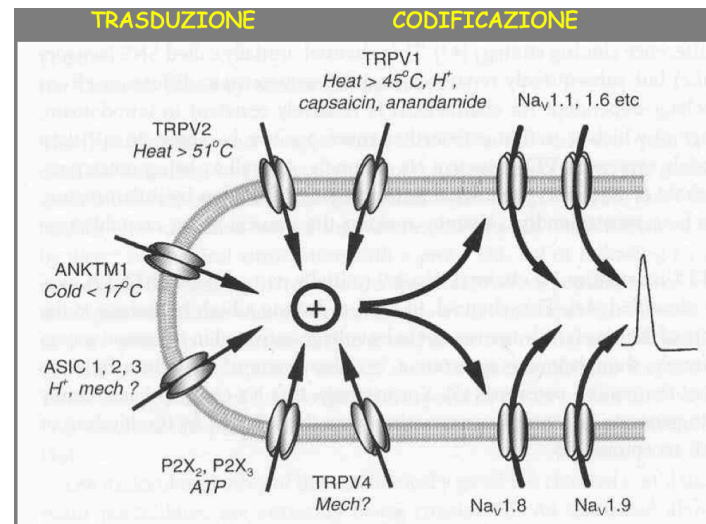
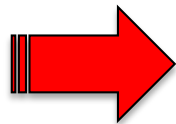
Trasduzione

Nocicettori

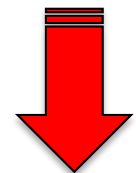
- Terminazioni nervose specializzate nella percezione degli stimoli dolorifici.
- Presentano una struttura arborizzata che consente loro di captare ampi campi di stimolazione.
- Trasmettono le informazioni dolorifiche al sistema nervoso centrale attraverso una via specifica, distinta da quella di altri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



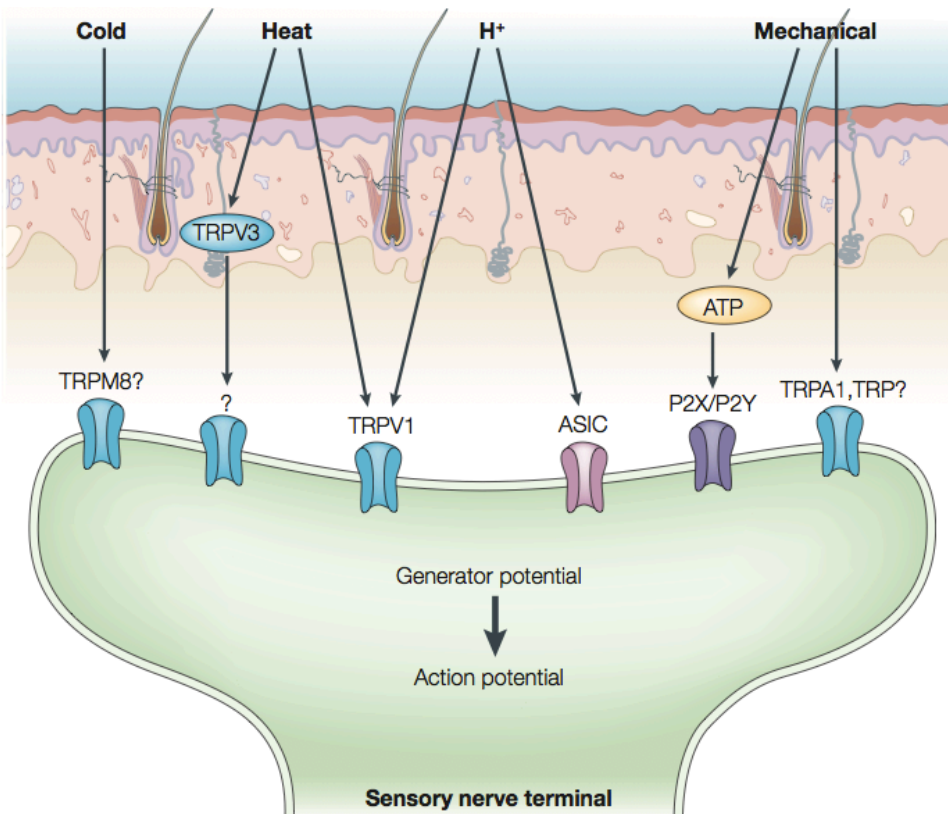
depolarizzazione
Canali ionici
sui
nocicettori



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 ionici meccanosensibili che si attivano in risposta a deformazioni della membrana cellulare dovute a stimoli meccanici, convertendo la forza meccanica in segnali elettrici neuronali.

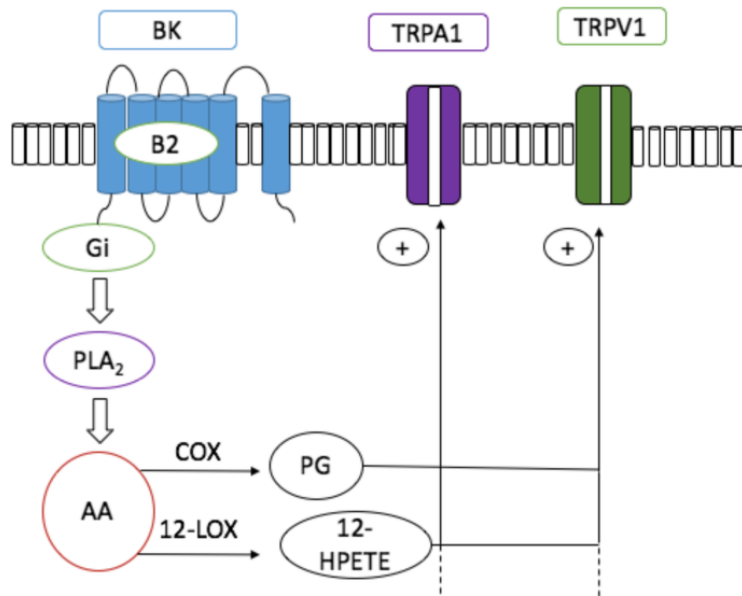
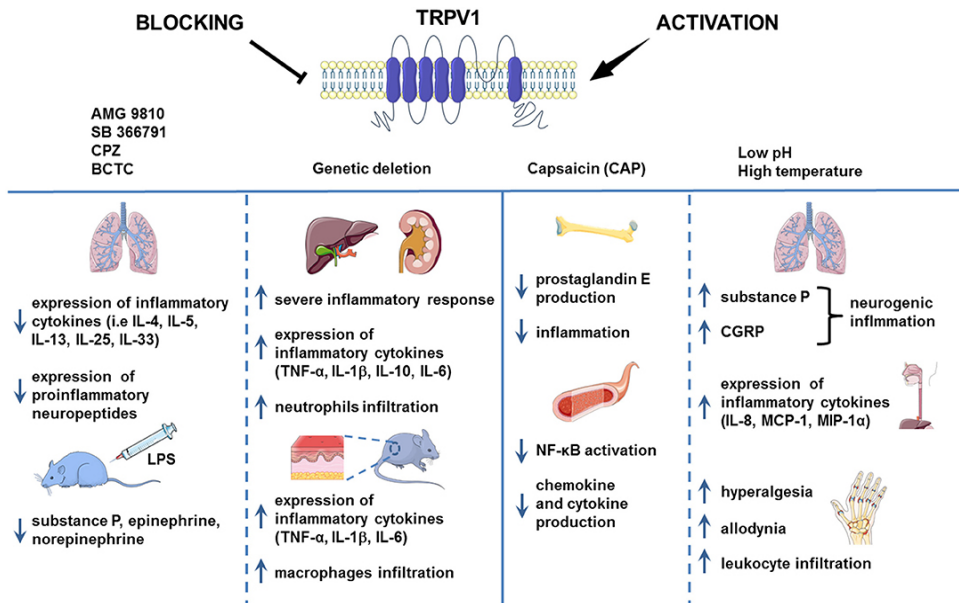
TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

Principalmente coinvolto nella trasduzione di segnali chimici e termici, ma può rispondere anche a stimoli meccanici in alcune condizioni, contribuendo alla percezione del dolore meccanico

ASICs (Acid-Sensing Ion Channels)

Canali sensibili all'acidità, attivati da un ambiente locale più acido, spesso associato a danni tissutali o infiammazioni. L'acidificazione può derivare da rilascio di protoni (H⁺) in seguito a traumi o pressione, contribuendo alla sensazione di dolore meccanico

Trasduzione da Chemorecettori



Chemocettori: rilevano sostanze chimiche irritanti o dannose

- **TRPV1:** oltre alla sua funzione come termocettore, risponde a sostanze chimiche irritanti (capsaicina e protoni).
- **TRPA1:** risponde a una varietà di sostanze chimiche irritanti, tra cui composti pungenti (wasabi, senape, aglio).
- **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 la bradichinina - 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.

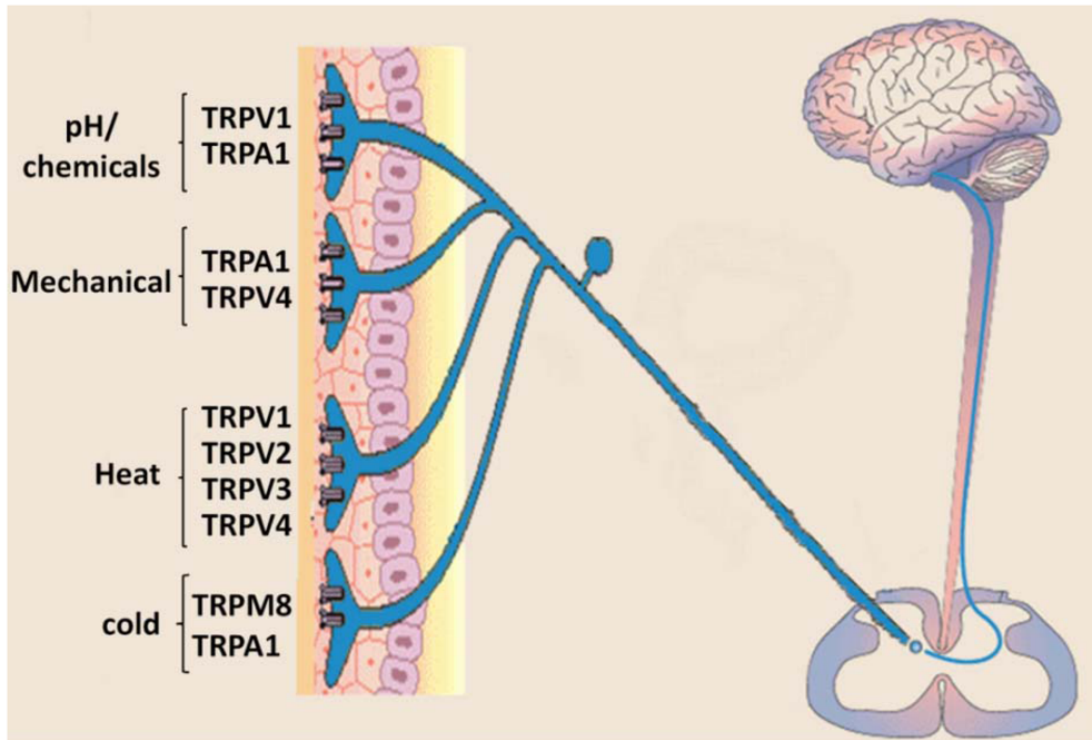
Tessuti con una alta densità di recettori TRPV1

- **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

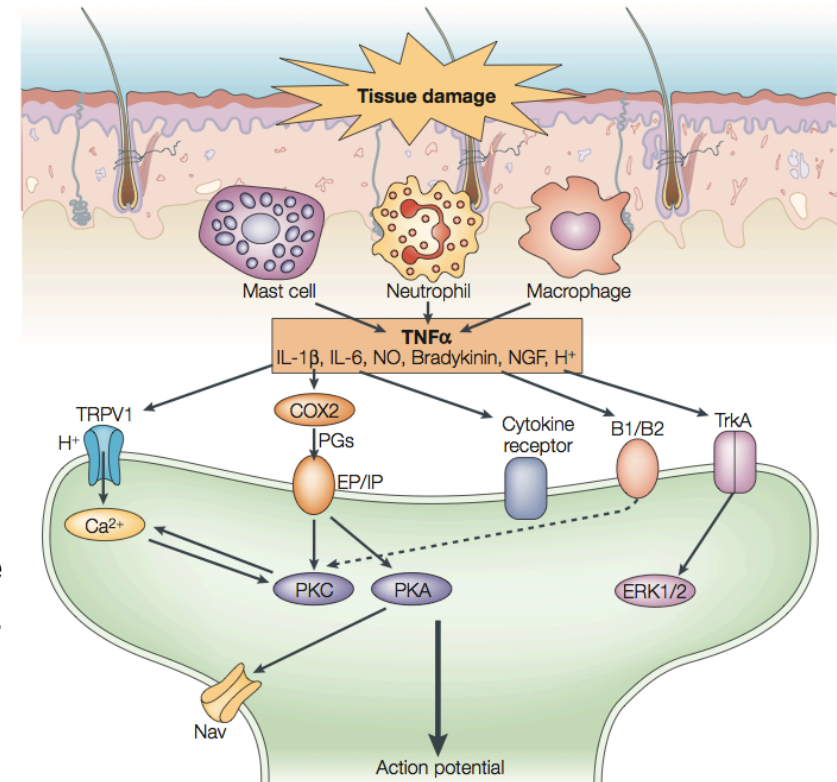
Termorecettori: trasducono segnali di dolore termico in risposta a temperature estreme



- **TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1):** risponde a temperature elevate (oltre 42° C) e capsaicina.
- **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.
 - **Bradikina:** 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)

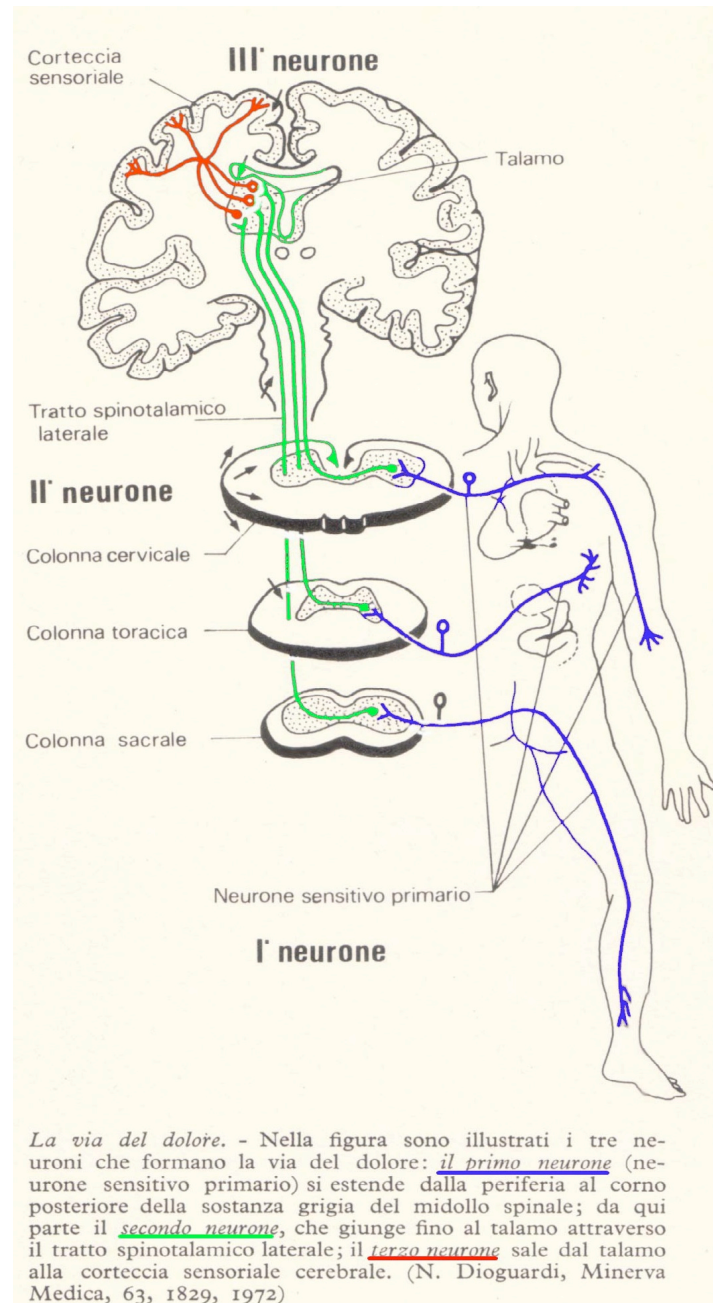
Funzione: Recettori attivati dall'ATP, con un ruolo nella trasduzione del segnale in risposta al danno tissutale.

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



Dal midollo spinale alla corteccia

Nocicettori periferici

- **Localizzazione:** Terminazioni nervose libere in tessuti periferici (pelle, muscoli, organi interni).
- **Funzione:** Rilevano stimoli dannosi.

Neurone di primo ordine (primario)

- **Corpo Cellulare:** Gangli delle radici dorsali (corpo) / Gangli nervi cranici (testa).
- **Assone:** trasporta segnale al SNC.
 - Fibre A-delta (dolore acuto, rapido).
 - Fibre C (dolore sordo, lento).

Corno dorsale del midollo spinale / nucleo tratto spinale trigemino

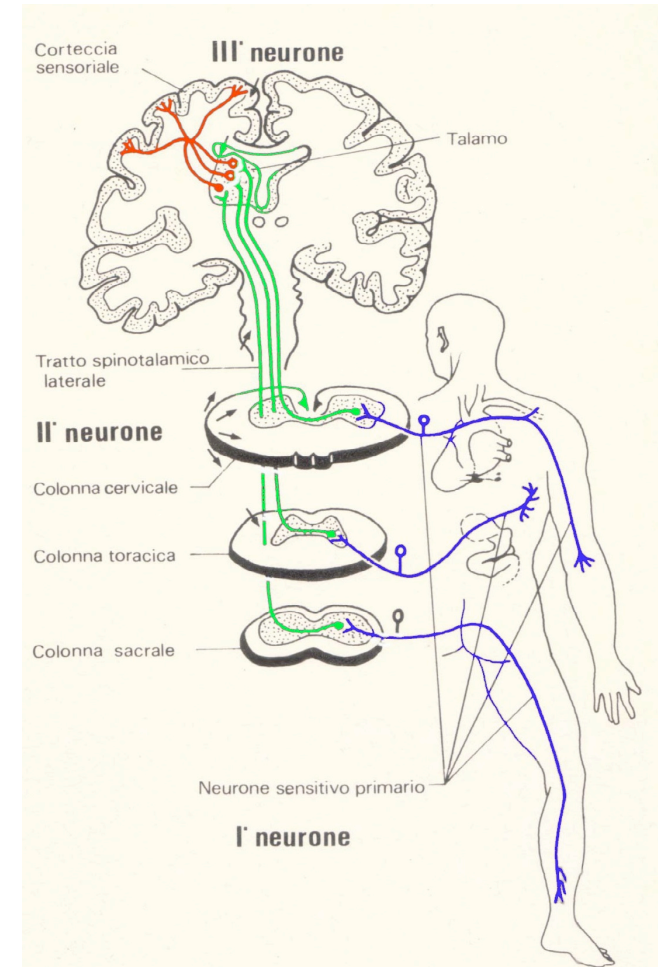
- **Sinapsi:** Rilascio neurotrasmettitori (glutammato, sostanza P) su neurone di secondo ordine.
- **DREZ:** Zona di ingresso radici dorsali nel midollo; modulazione del dolore. Giunzione I e II neurone nel corno dorsale.

Neurone di secondo ordine (secondario)

- **Corpo cellulare:** corno dorsale midollo / nucleo tratto spinale trigemino.
- **Assone:** decussazione e ascensione verso il talamo tramite:
 - Tratto Spinotalamico (corpo: dolore e temperatura).
 - Tratto Trigemino-talamico (faccia: dolore e temperatura).

Neurone di terzo ordine (terziario)

- **Corpo cellulare:** nuclei ventrali posteriori del talamo.
- **Assone:** proiezione alla corteccia cerebrale:
 - Corteccia Somatosensoriale (localizzazione, intensità).
 - Altre aree (emozione, cognizione del dolore: corteccia cingolata anteriore, insula).



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

Strutture SNC coinvolte nell'elaborazione del dolore

Dolore: esperienza complessa, frutto dell'interazione di diverse strutture cerebrali.

Percorso che segue un segnale doloroso dal suo punto di origine fino alla percezione cosciente:

Midollo Spinale

Prima stazione: qui che gli impulsi dolorifici vengono ricevuti e inizialmente elaborati.

Modulazione: a questo livello, il segnale può essere già modulato da meccanismi inibitori o facilitatori, influenzando l'intensità della sensazione dolorosa.

Tronco encefalico

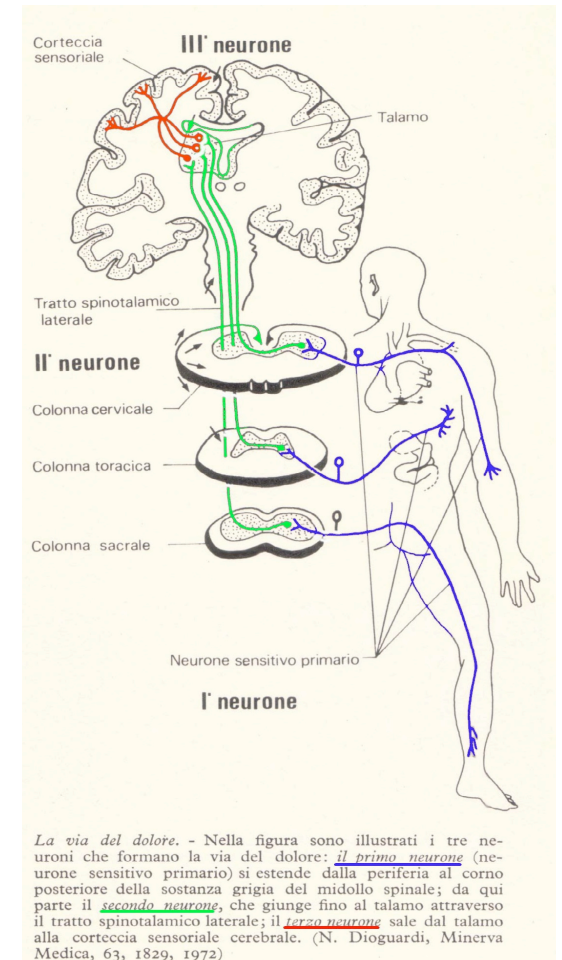
Stazione di relay: gli impulsi vengono trasmessi e ulteriormente modulati attraverso diverse strutture del tronco encefalico.

Reticolo attivante: contribuisce alla componente arousal e alla vigilanza associata al dolore.

Talamo

Centro di smistamento: è principale punto di relay per tutte le informazioni sensoriali, compreso il dolore.

Proiezioni multiple: da qui, gli impulsi vengono proiettati a diverse aree corticali, specializzate in differenti aspetti dell'esperienza dolorosa



Genetica della trasmissione del dolore

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.

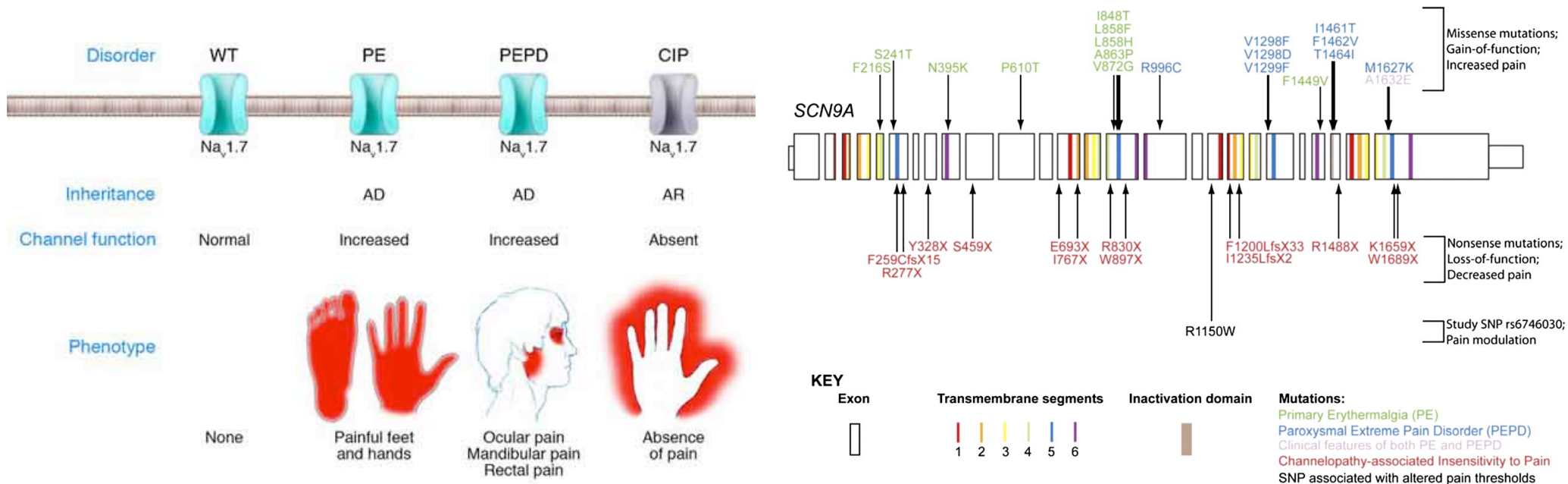
ARTICLES

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.





<https://youtu.be/HtgDYnBrIr0?si=x2-J53idXuCYvlgY>

Segreti (genetici) della talpa nuda

Straordinaria resistenza al dolore della talpa nuda (*Heterocephalus glaber*):
specifiche mutazioni genetiche => alterano funzione di proteine chiave coinvolte nella nocicezione

Canali Ionici Voltaggio-Dipendenti del Sodio (Nav):

- **Gene:** *SCN9A* (codifica per il sottotipo Nav1.7)
- **Talpa Nuda:** Mutazioni nel gene *SCN9A* portano alla produzione di una proteina Nav1.7 con **funzionalità alterata**.
- **Impatto:**
 - **Ridotta capacità di generare potenziali d'azione** in risposta a stimoli dolorosi.
 - Particolare **insensibilità al calore e a stimoli infiammatori**.

Recettore del Nerve Growth Factor (NGF) - TrkA:

- **Gene:** *NTRK1* (codifica per il recettore TrkA)
- **Talpa Nuda:** specifica **mutazione "missense"** nel gene *NTRK1* determina una **ridotta affinità del recettore TrkA per il suo ligando NGF**.
- **Impatto:**
 - **Sviluppo anomalo delle fibre nervose nocicettive** durante la crescita.
 - **Minore sensibilizzazione dei nocicettori** in risposta al NGF, un mediatore chiave del dolore infiammatorio.

Canali TRP (Transient Receptor Potential):

- **Gene:** Famiglia di geni TRP (es. *TRPV1*, *TRPA1*)
- **Talpa Nuda:**
 - **TRPV1:** Sembra avere una **sensibilità alterata al calore e al capsaicina**.
 - **TRPA1:** Presenta una **ridotta sensibilità ad agenti irritanti** come l'isotiocianato di allile (presente nella senape).
- **Impatto:** Modulazione della risposta a specifici stimoli dolorosi di tipo termico e chimico.



Pressione evolutiva: resistenza al dolore della talpa nuda

<https://youtu.be/HtgDYnBrIr0?si=x2-J53idXuCYvIgy>

<https://doi.org/10.1111/brv.12791>

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

Ambiente sotterraneo estremo:

- **Ipossia:** bassi livelli di ossigeno nei tunnel.
- **Ipercapnia:** alti livelli di anidride carbonica.
- **Impatto:** forte risposta dolorifica a queste condizioni sarebbe svantaggiosa per la vita e il lavoro.

Stimoli "estremi" costanti:

- Lievi variazioni di temperatura.
- Presenza cronica di CO₂ elevata.
- **Impatto:** risposta dolorifica continua metabolicamente costosa e non adattativa.

Ridotto rischio di predazione:

- Vita sotterranea protetta.
- Colonie complesse.
- **Impatto:** minore necessità di una risposta dolorifica immediata come allarme.

Termoregolazione eteroterma funzionale:

- Temperatura corporea variabile con l'ambiente.
- **Impatto:** forte risposta dolorifica a variazioni termiche meno rilevante per la sopravvivenza.

=> Selezione naturale favorisce:

- **Modulazione/desensibilizzazione delle vie nocicettive.**
- **Ridotta risposta dolorifica a stimoli ambientali specifici.**
- **Evoluzione di meccanismi genetici per la resistenza al dolore.**

Risultato:

- Straordinaria resistenza al dolore della talpa nuda.
- Adattamento ottimale al loro ambiente sotterraneo unico.

Oltre alla Talpa nuda...

Evoluzione indipendente ha portato allo sviluppo di meccanismi genetici unici per la modulazione del dolore in diverse specie, in risposta a specifiche pressioni ambientali.

1. Pipistrello Pallido (*Antrozous pallidus*)

- **Pressione evolutiva:** predazione di scorpioni velenosi.
- **Meccanismo genetico:**
 - Mutazioni in **Nav1.7 & Nav1.8** (neuroni sensoriali).
 - Sostituzioni aminoacidiche -> ridotto legame tossine veleno -> attenuazione dolore.



2. Ratto Talpa di Highveld (*Cryptomys hottentotus pretoriae*)

- **Pressione Evolutiva:** Esposizione a irritanti chimici (radici, habitat sotterraneo).
- **Meccanismo Genetico:**
 - **TRPA1** ("wasabi") disattivato.
 - **NALCN** sovraespresso -> depolarizzazione neuroni -> inattivazione canali voltaggio-dipendenti -> blocco dolore.



3. Pesci Ossei:

- Ridotta densità fibre C (vs. umani).
- Base genetica: studio su TRPV1 & TRPA1.

4. Cetacei (Balene/Delfini):

- ASIC4 pseudogenizzato (odontoceti).
- Selezione positiva in ASIC3 & SCN9A.
- Adattamento a pressione e freddo estremi.

Conclusione:

Analisi comparativa del genoma di animali con ridotta sensibilità al dolore rivela diverse strategie evolutive, spesso convergenti su specifici target molecolari, offrendo spunti per la comprensione e il trattamento del dolore.

Evoluzione del sistema nervoso e la sensibilità umana al dolore



Dalla tripartizione cerebrale alla complessità del dolore umano

Nostra "esperienza" del dolore non è solo un segnale di pericolo => profondamente intrecciata con la storia evolutiva del nostro sistema nervoso, in particolare con le interazioni tra le diverse "parti" del cervello teorizzate nel modello tripartito.

Teoria del Cervello Tripartito (Modello di MacLean)

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 **amigdala**, **ippocampo**, e **ipotalamo**.

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

Neocorteccia (o Corteccia Cerebrale)

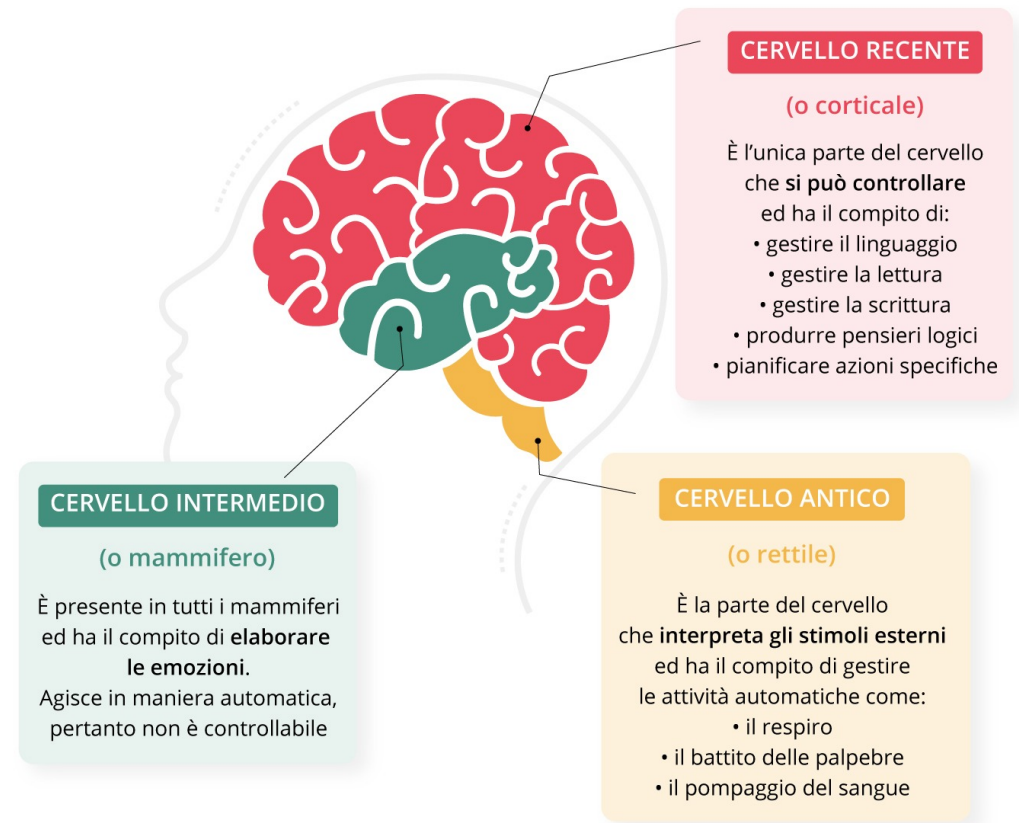
Origine: parte più recente del cervello, sviluppata nei primati e nell'uomo.

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

- Cervello più primitivo che condividiamo con gli animali a sangue freddo. 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.



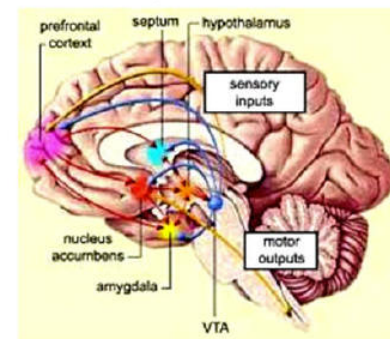
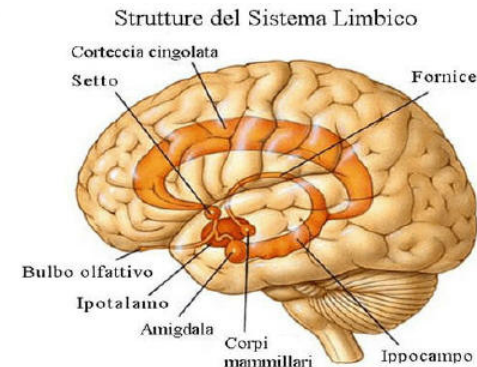
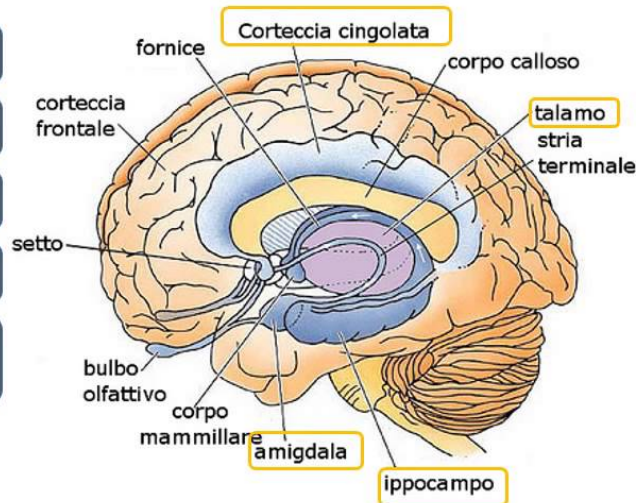
SISTEMA LIMBICO & Dolore

- 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.
- 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

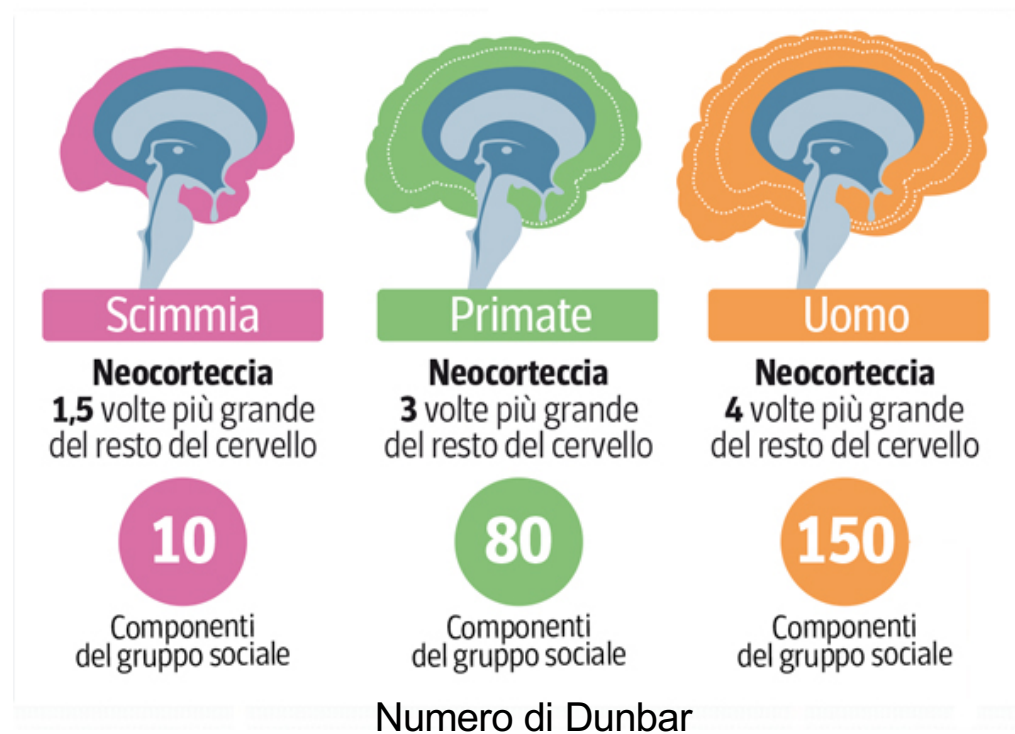
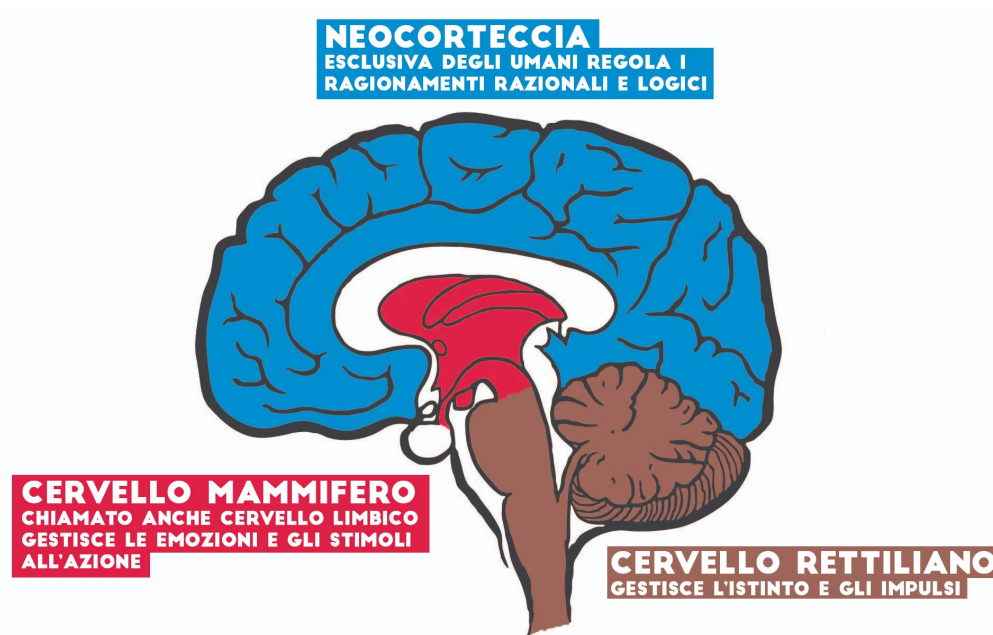


Cervello emozionale

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

NEOCORTECCIA & Dolore

- 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 **attenzione**, **valutazione** e **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

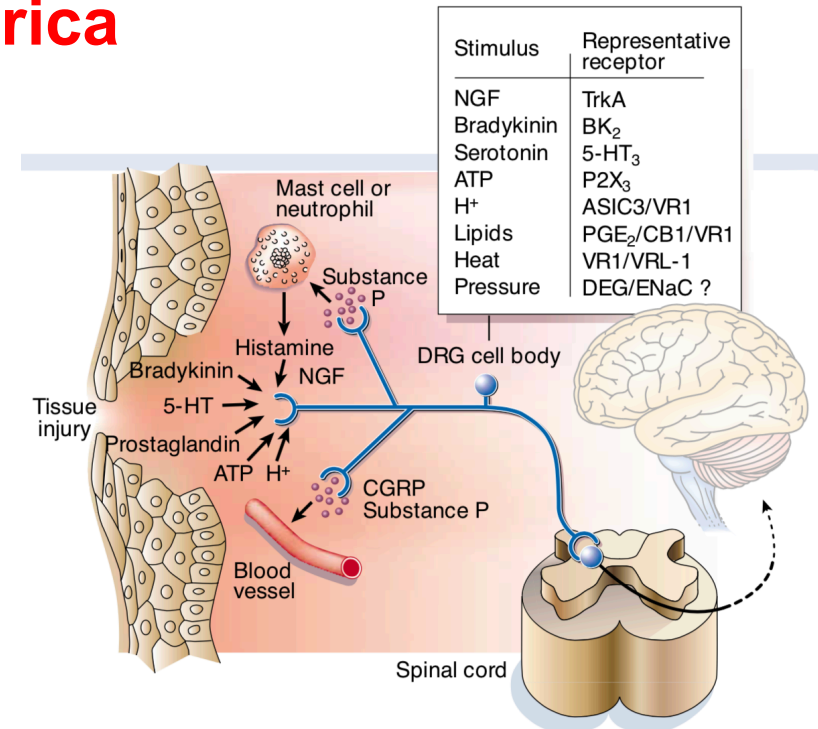
- **Neuroplasticità:** cambiamenti nella struttura e funzione dei circuiti neuronali centrali in risposta a stimoli dolorosi persistenti (sensibilizzazione centrale).
- **Fattori psicologici:** attenzione, emozioni e stato mentale modulano la percezione del dolore attraverso meccanismi centrali.

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.

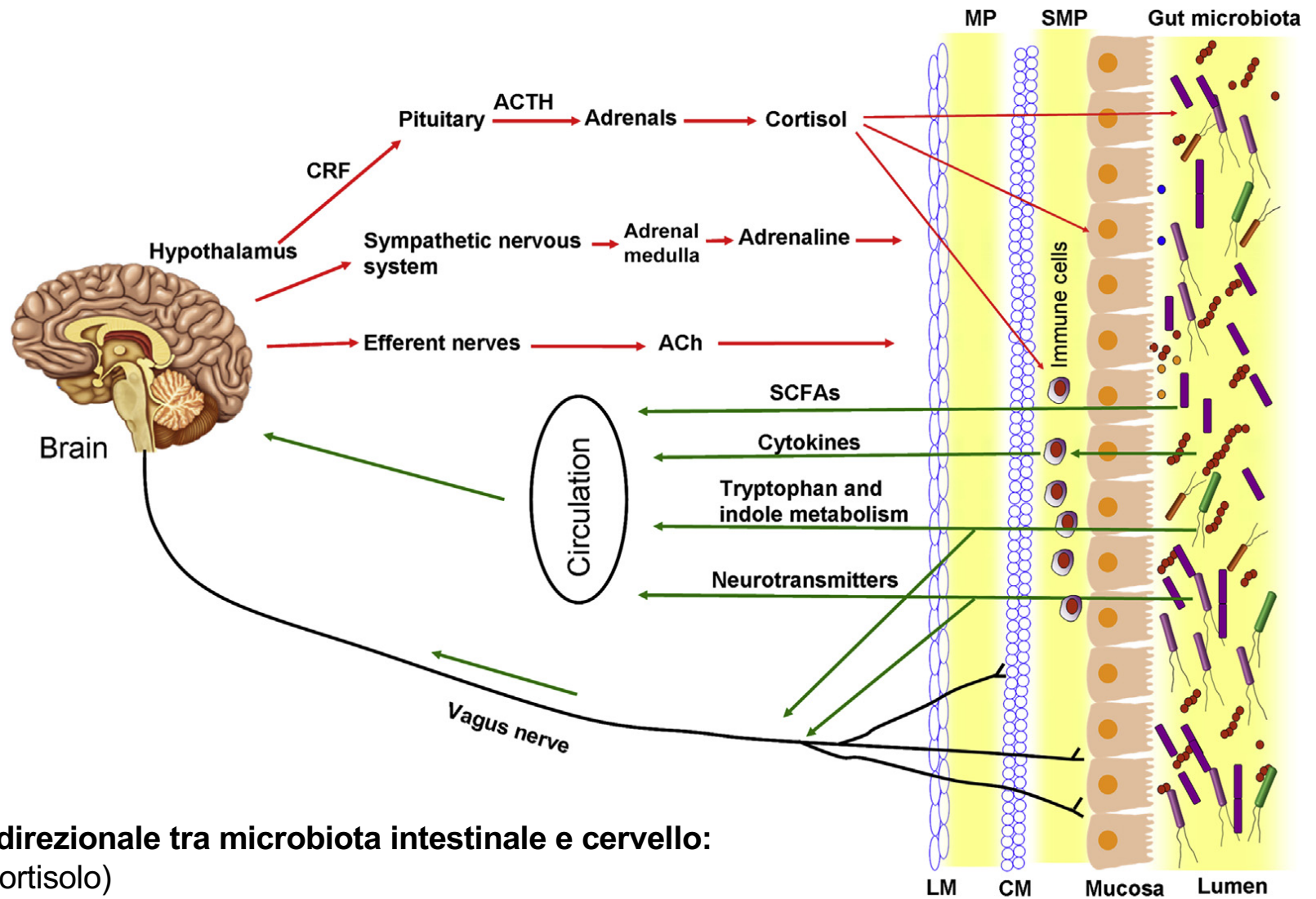
- **Trasduzione del segnale algico**

- **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.

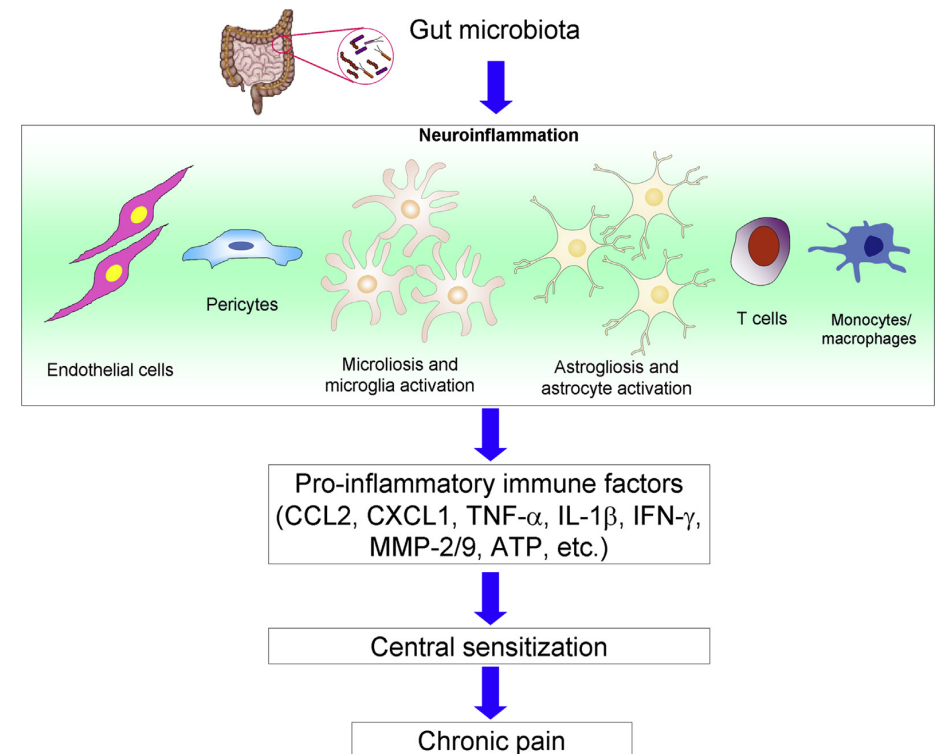
Microbiota intestinale & Modulazione del dolore

Influenza sul metabolismo di neuromediatori

- **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.

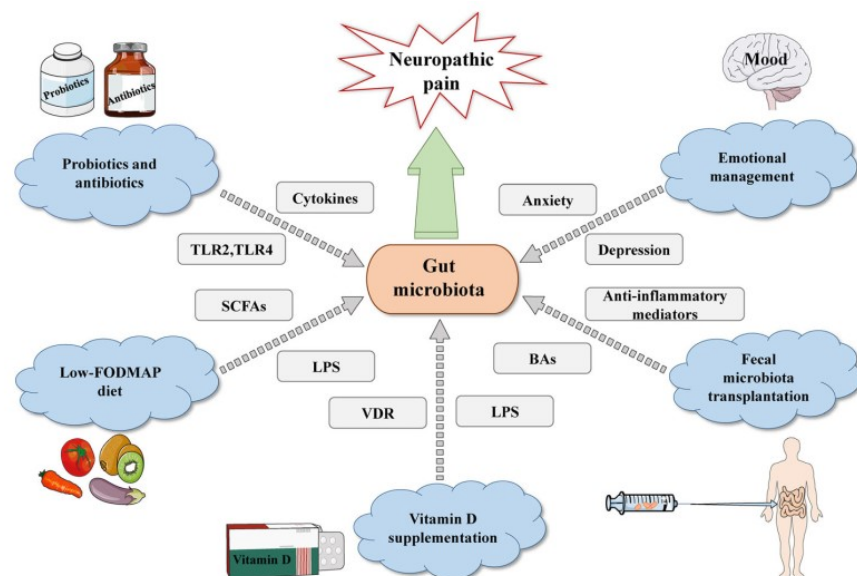
Effetti sui meccanismi di trasmissione del dolore

- **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

Modulare la composizione e la funzione del microbiota intestinale può influenzare la percezione del dolore cronico in diverse condizioni.



FODMAP

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

Probiotici (*Lactobacillus paracasei*):

- **Meccanismo:** Riduzione degli impulsi dolorosi durante la distensione del colon-retto.
- **Effetti osservati:** Diminuzione Allodinia e Iperalgesia.

Trapianto Fecale:

- **Osservazione:** Completa remissione della fibromialgia in alcuni pazienti.
- **Implicazione:** Il microbiota trapiantato potrebbe ripristinare un equilibrio alterato cruciale nella patogenesi della fibromialgia.

Dieta Low-FODMAP:

- **Meccanismo:** Modifica la composizione e la diversità batterica intestinale.
- **Effetti:**
 - Riduzione della produzione di LPS da parte dei batteri.
 - Contrasto alla disbiosi
 - Mantenimento dell'integrità della barriera intestinale.
 - Riduzione dell'infiammazione della mucosa intestinale.

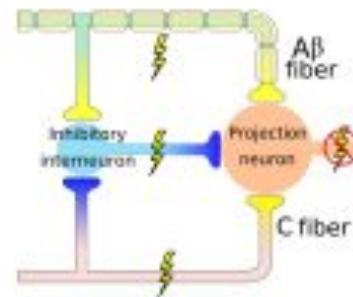
Vitamina D (Supplementazione):

- **Meccanismo:** Modulazione della composizione batterica intestinale.
- **Effetti:**
 - Riduzione delle specie batteriche patogene.
 - Favorimento della crescita di specie batteriche "buone".

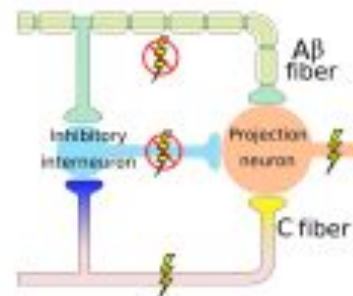
Modulazione midollare (ascendente)

“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.

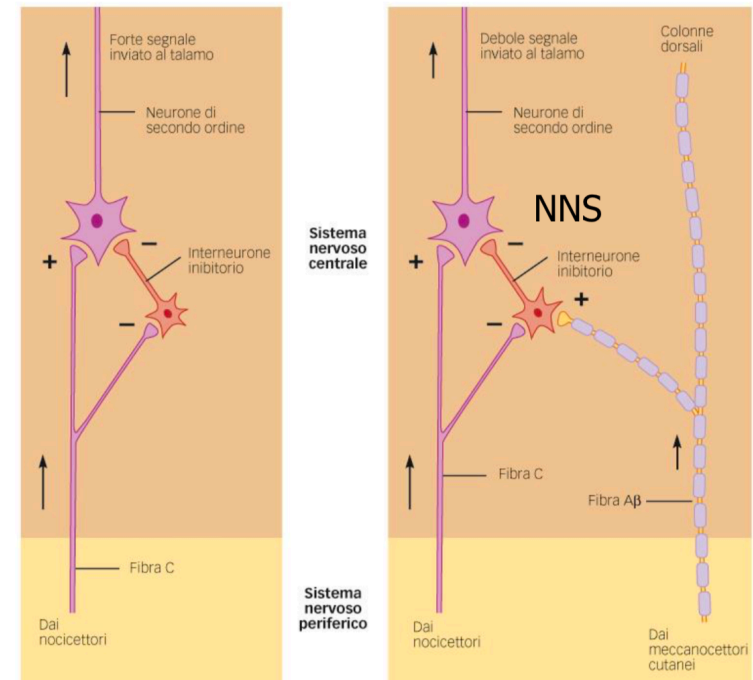
Teoria del "Gate Control"

- 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

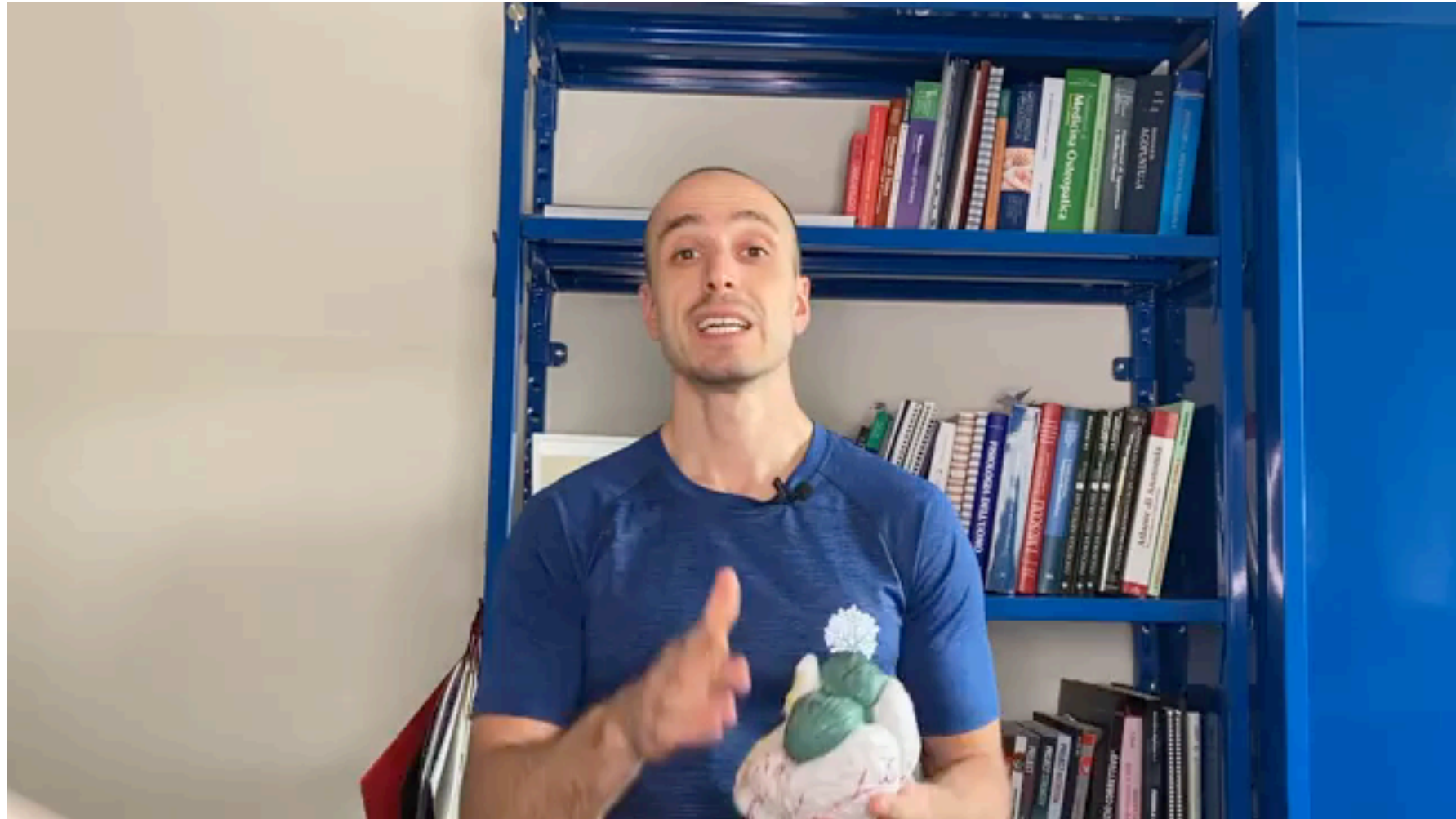
- **Interazione e modulazione reciproca**: fibre nervose nocicettive (A δ e C) e non nocicettive (A β) interagiscono e si modulano a vicenda a livello del midollo spinale.
- **Convergenza su neuroni**: diversi tipi di fibre convergono sullo stesso neurone del midollo spinale.
- **Discriminazione e priorità**: 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

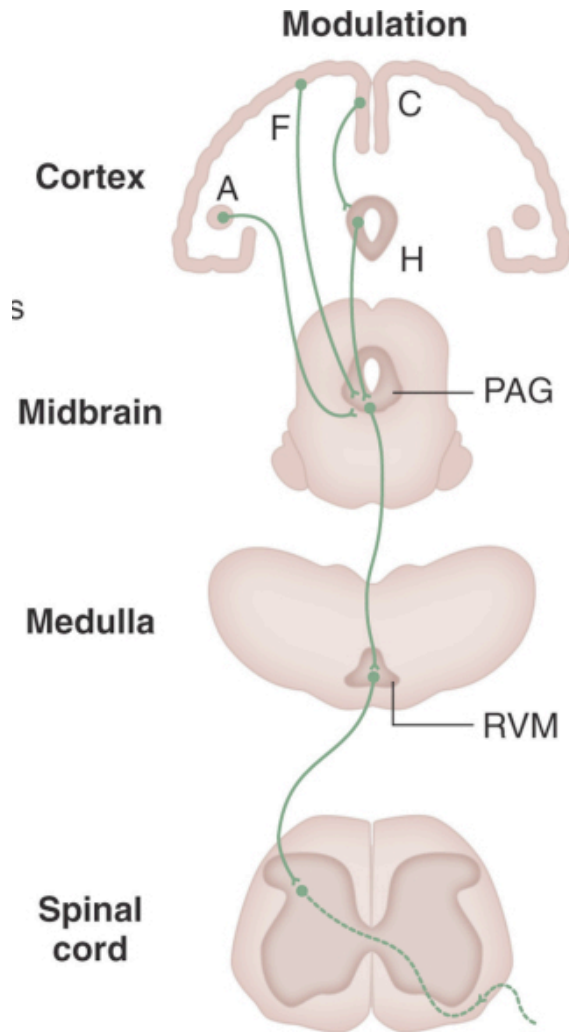


Tabella II. Trasmittitori implicati nel sistema discendente di modulazione del dolore.

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)

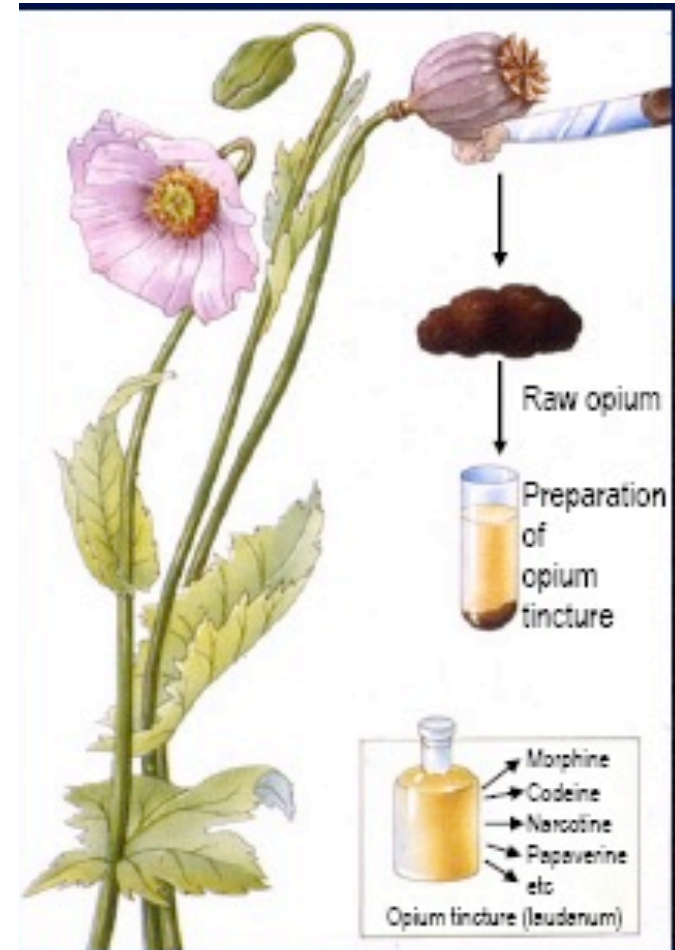
- **Neurotrasmettitori inibitori:** Serotonina, noradrenalina e oppioidi endogeni (encefaline, endorfine) sono rilasciati dalle vie discendenti.
- **Funzione:** inibiscono la trasmissione del dolore agendo sui neuroni nocicettivi, riducendo così l'eccitabilità neuronale.

- **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.

OPPIO

- ❖ **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 & Oppioidi

OPPIOIDI (Termine generale)

Sostanze chimiche che si legano ai recettori oppioidi nel sistema nervoso centrale e periferico, producendo effetti analgesici e altri effetti farmacologici.

Classificazione

OPPIACEI (sottoinsieme degli oppioidi)

- **Origine: Naturali**, derivati direttamente dall'**oppio** (il lattice essiccato della pianta *Papaver somniferum*).
- **Esempi:**
 - **Morfina** (principale alcaloide dell'oppio)
 - **Codeina**
 - **Oppio** (la forma meno raffinata)

Oppioidi Sintetici e Semisintetici

- **Origine:** prodotti in laboratorio attraverso sintesi chimica (sintetici) o modificazione chimica di oppiacei naturali (semisintetici).
- **Meccanismo:** agiscono sugli stessi recettori oppioidi degli oppiacei.
- **Esempi (sintetici):**
 - Fentanil
 - Metadone
 - Tramadolo
- **Esempi (semisintetici):**
 - Ossicodone (derivato dalla tebaina)
 - Idrocodone (derivato dalla codeina)
 - Eroina (diacetilmorfina, derivato dalla morfina)

Oppioidi ENDOGENI

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

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

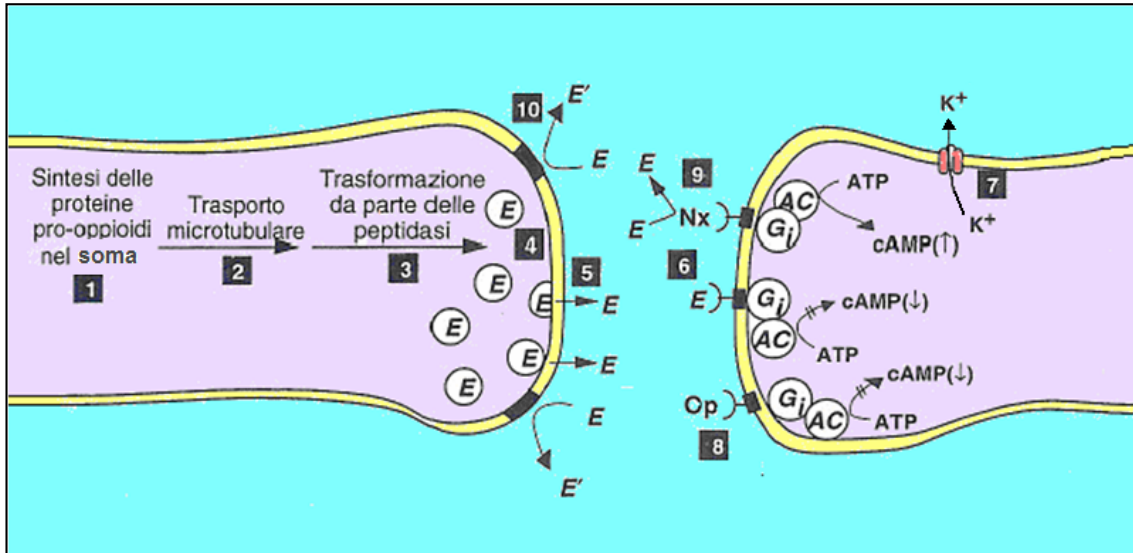
Queste tre famiglie sono differenziabili per la loro biosintesi e localizzazione anatomica

PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI

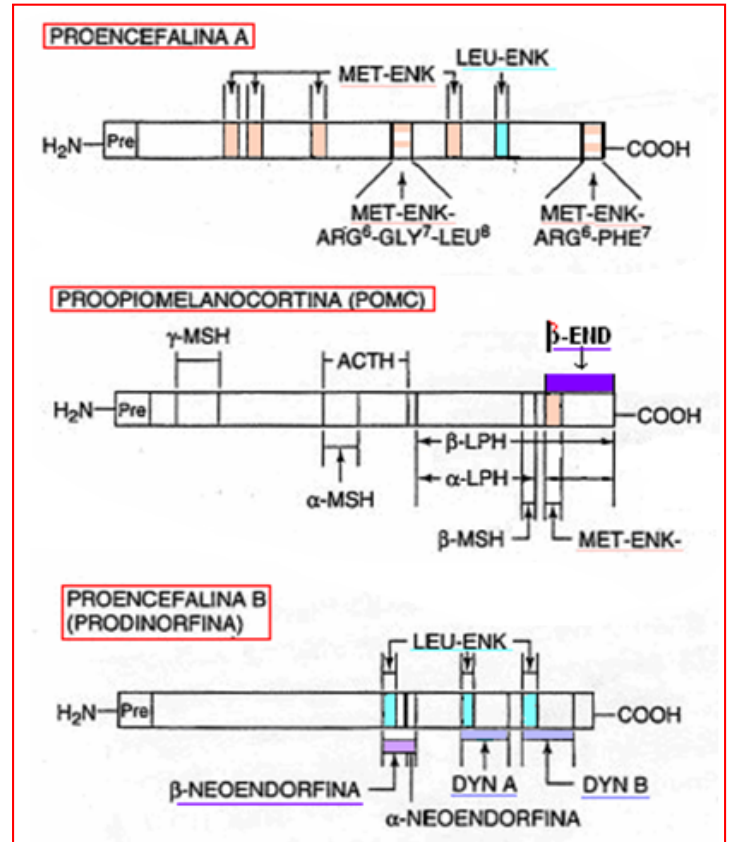
endorfine - Peptidi oppiacei endogeni

	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

Enkefaline, endorfine, dinorfine, endomorfine e nocicettina
sostanze neurochimiche che agiscono come neurotrasmettitori o neuromodulatori nel SNC.

Enkefaline

- **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-enkefalina e Leu-enkefalina.**
- **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 OPPIOIDI 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 oppioidi e modulazione del dolore

Recettori μ (Mu):

Funzione prioritaria: Analgesia (forte riduzione del dolore)

- **Livello d'azione principale:** Spinale e sovraspinale (SNC).

Legame preferenziale: Agonisti oppioidi classici:

- Morfina
- Eroina
- Codeina
- Metadone

La maggior parte degli analgesici oppioidi agisce come **agonista dei recettori μ**

Recettori δ (Delta):

Funzione Analgesica: Effetti meno potenti rispetto ai recettori μ .

- **Livello d'azione principale:** Spinale.

Legame: Agonisti e antagonisti (es. pentazocina, D-fenilalanina).

Recettori κ (Kappa):

• **Funzione Analgesica:** Effetti complessi e controversi.

- Analgesia spinale (potenziale).

• **Legame:** Agonisti (es. salvinorina A, brennalmina). Antagonisti selettivi per uso clinico non disponibili.

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 d'azione degli oppioidi sui neuroni sinaptici

Effetti Pre-Sinaptici

↓ Ingresso Ca^{2+} : inibizione dei canali del calcio → ↓ rilascio di neurotrasmettitori eccitatori.

↓ cAMP: inibizione dell'adenilato ciclasi → ↓ segnalazione intracellulare → ↓ rilascio neurotrasmettitori.

↑ Efflusso K^+ : attivazione canali potassio → iperpolarizzazione → ↓ probabilità di rilascio neurotrasmettitori.

Effetti Post-Sinaptici

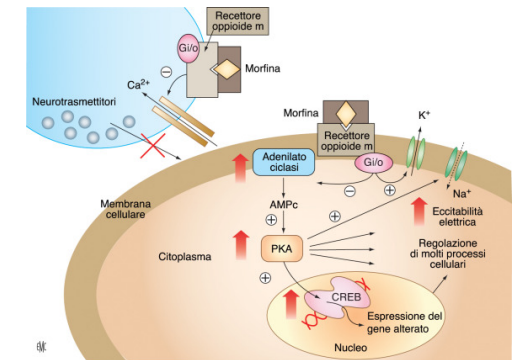
↑ Efflusso K^+ : apertura canali potassio → iperpolarizzazione → ↓ eccitabilità neuronale.

↓ cAMP: inibizione adenilato ciclasi → ↓ eccitabilità neuronale.

↑ Attività GABA: potenziamento inibizione neuronale → ↓ trasmissione del dolore.

Risultato:

Riduzione della trasmissione sinaptica eccitatoria e dell'eccitabilità neuronale → effetto analgesico e inibitorio centrale.



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)

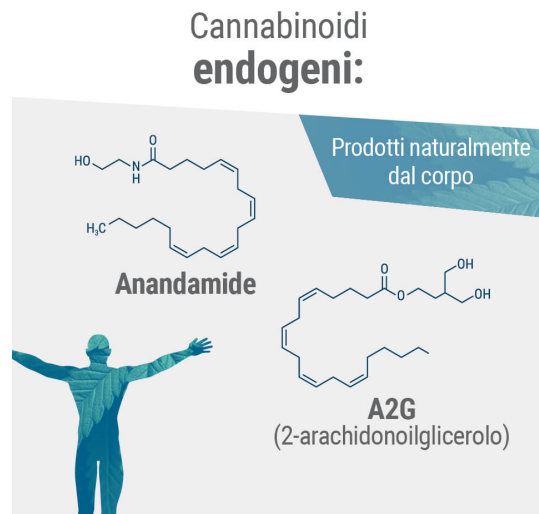
❖ **ANTAGONISTI**

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

Cannabinoidi

Fitocannabinoidi

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



Cannabinoidi

I. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

- **Definizione:** Classe di composti lipidici endogeni (prodotti dall'organismo).
- **Funzione:** Neurotrasmettitori (NT) nel sistema endocannabinoide.
- **Esempi:**
 - **Anandamide (AEA)**
 - **2-arachidonoilglicerolo (2-AG)**
- **Sintesi e azione:** Sintetizzati "al bisogno" e agiscono come **modulatori retrogradi** della trasmissione sinaptica (rilasciati dal neurone post-sinaptico per influenzare il pre-sinaptico).

II. FITOCANNABINOIDI

- **Definizione:** composti chimici naturali presenti nella pianta di *cannabis sativa*.
- **Varietà:** oltre 100 fitocannabinoidi diversi.
- **Principali fitocannabinoidi:**

A. Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC):

- **Natura:** Principale principio **psicoattivo** della cannabis.
- **Effetti:** "Sballo" o "high" (euforia, alterazioni sensoriali, aumento appetito), **riduzione del dolore**.
- **Meccanismo:** lega principalmente ai **recettori CB1 nel SNC**.

B. Cannabidiolo (CBD):

- **Natura:** Fitocannabinoide **non psicoattivo**.
- **Effetti:** Ampia gamma farmacologica: **analgesico, anti-infiammatorio**, ansiolitico, anticonvulsivante, neuroprotettivo.
- **Meccanismo:** bassa affinità per CB1 e CB2. Esercita i suoi effetti principalmente attraverso **meccanismi non cannabinoidi** (interazione con altri recettori e vie di segnalazione).

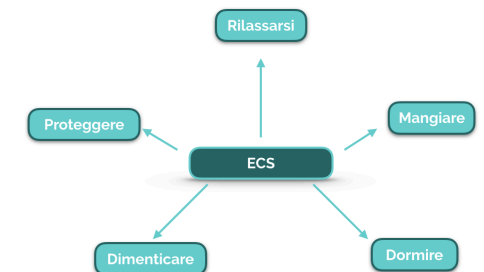
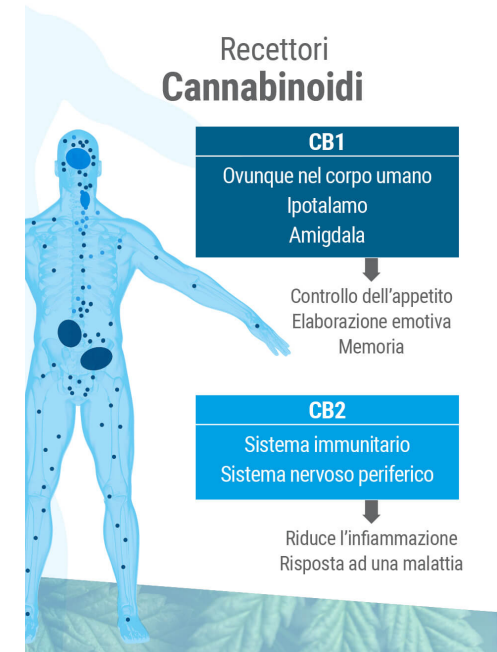
Recettori CB

Recettori CB1

- **Localizzazione predominante: SNC**
- **Funzioni e effetti:**
 - **Controllo della percezione del dolore.**
 - Appetito.
 - Memoria.
 - Sonno.
 - **Effetti psicoattivi** della cannabis (da attivazione nel SNC).
- **Modulazione della plasticità sinaptica:** attivazione può influenzare i circuiti neuronali coinvolti in memoria e apprendimento.

Recettori CB2

- **Localizzazione predominante: sistema immunitario e SNP**
- **Funzioni e effetti:**
 - **Regolazione del sistema immunitario periferico.**
 - **Regolazione della risposta infiammatoria.**

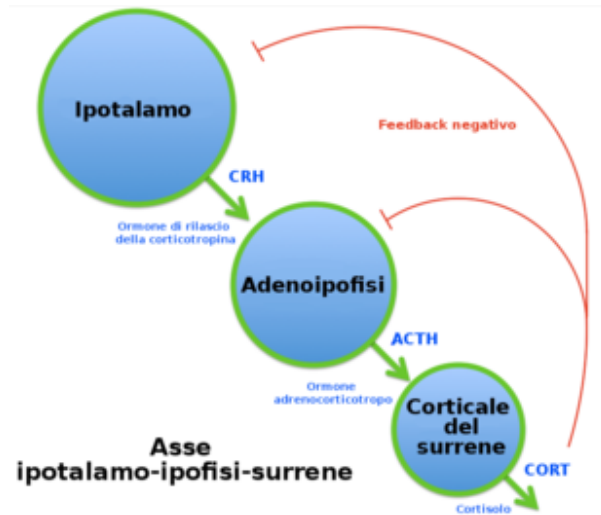




**Meccanismi complessi del dolore:
dal cervello
alle percezioni Illusorie
e ai
disturbi neurologici**



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)

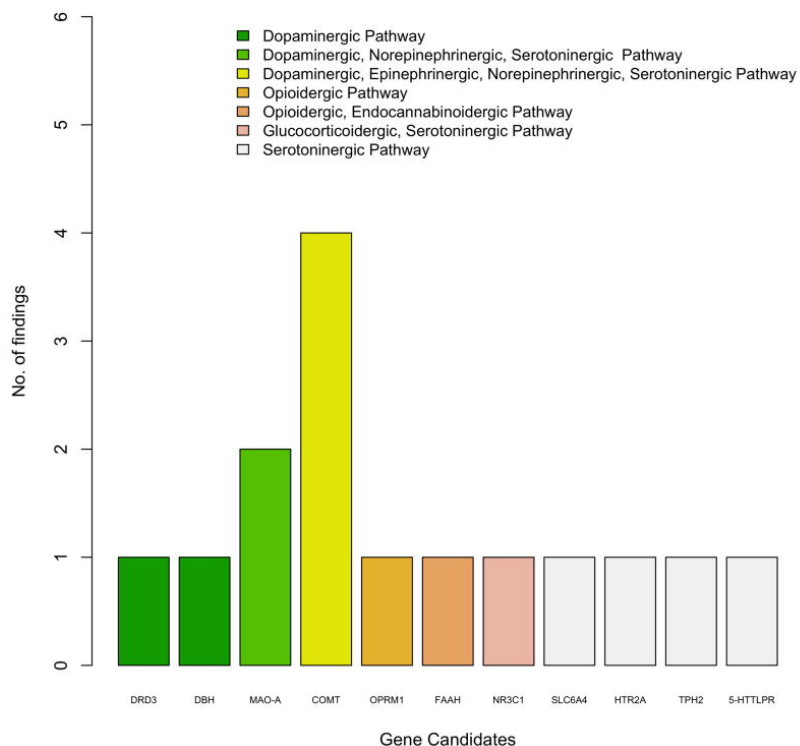
NOCEBO

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: risposta positiva o miglioramento dei sintomi dopo trattamento inerte.

Caratteristiche:

- **Reazione psicologica:** attribuita ad aspettative positive e percezione di efficacia del trattamento.
- **Neurotrasmettitori:** sensibilità al dolore e risposta placebo correlate al rilascio di **dopamina** nel cervello.

Meccanismi e ruolo della dopamina:

•Gene COMT:

- **Funzione:** codifica per la catecol-o-metiltrasferasi.
- **COMT:** enzima che degrada le catecolamine (inclusa la dopamina).

•**Polimorfismo Val158Met:** influenza l'attività enzima COMT.

Impatto genetico sulla risposta placebo:

• **Omozigoti metionina (met/met):**

- Livelli di dopamina potenzialmente **più elevati** (minor degradazione).
- **Maggiore sensibilità** al trattamento con placebo.
- **Effetto:** maggiore sollievo dal dolore dopo trattamento (farmacologico o placebo).

• **Omozigoti valina (val/val):**

- Livelli di dopamina potenzialmente **inferiori** (maggiore degradazione).
- **Minore sensibilità** al trattamento con placebo (rispetto a met/met).

Effetto Nocebo

Definizione: Peggioramento dei sintomi attribuito ad **aspettative negative** o alla percezione che un trattamento possa essere dannoso.

1. Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA):

- **Effetto Nocebo:** Può aumentare l'attività dell'asse HPA.
- **HPA:** Coinvolto nella risposta allo stress.
- **Conseguenza:** Aumento dei livelli di **cortisolo** nel sangue.

2. Sistema della Colecistochinina (CCK):

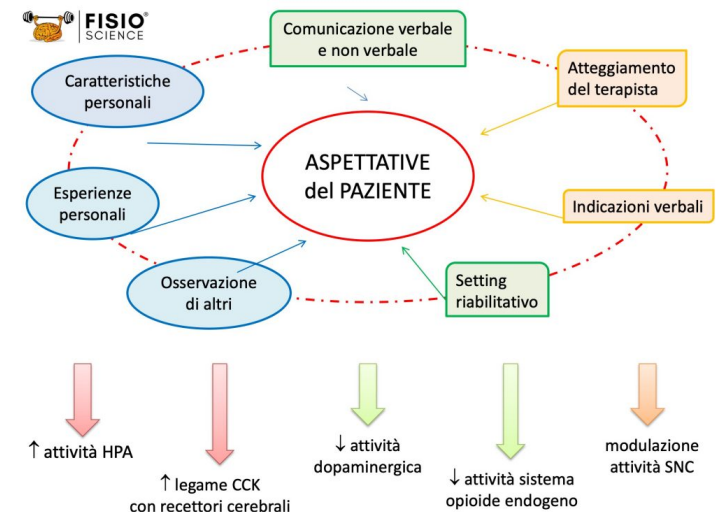
- **Effetto Nocebo:** Può aumentare l'attività del sistema CCK.
- **CCK:** Coinvolto nella regolazione di:
 - Dolore
 - Ansia
 - Appetito

3. Sistema Dopaminergico:

- **Effetto Nocebo:** Può **ridurre** l'attività del sistema dopaminergico.
- **Dopamina:** Coinvolta nella regolazione di:
 - Umore
 - Motivazione
 - Percezione del dolore

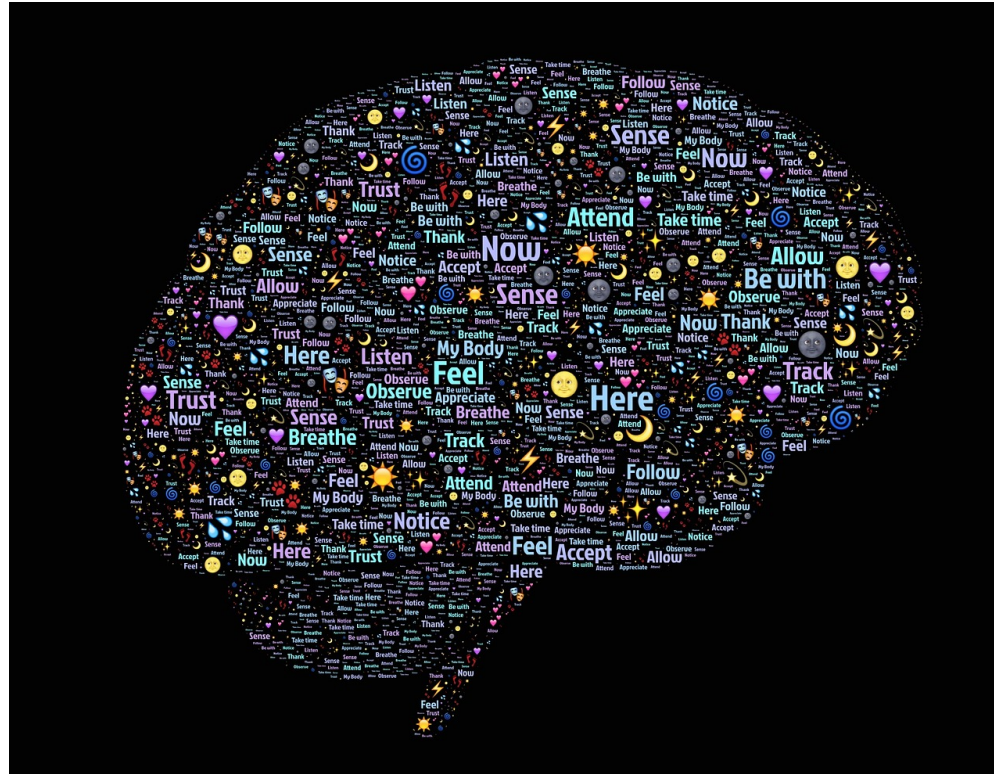
4. Sistema degli Oppioidi Endogeni:

- **Effetto Nocebo:** Può **ridurre** l'attività degli oppioidi endogeni.
- **Oppioidi Endogeni:** Coinvolti nella modulazione di:
 - Dolore
 - Emozioni



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

Memoria del Dolore



Memoria del Dolore

Memoria del dolore: capacità del sistema nervoso di registrare e ricordare esperienze dolorose passate, con implicazioni significative per la cronicizzazione e la sensibilizzazione.

Caratteristiche

- **Persistenza nel tempo:** può persistere anche dopo la risoluzione della causa iniziale.
- **Sensibilizzazione al dolore:** aumenta la sensibilità a future esperienze dolorose.
- **Impatto emotivo:** causa ansia, paura, stress anticipatorio.

Meccanismi => Plasticità neuronale:

- **Facilitazione Sinaptica** (Aumento temporaneo dell'efficacia della trasmissione sinaptica, che si verifica in seguito a ripetute stimolazioni presinaptiche.)
- **Potenziamento a Lungo Termine** (LTP, Aumento duraturo dell'efficacia della trasmissione sinaptica, che si verifica dopo una stimolazione ad alta frequenza della sinapsi stessa).
- **Effetto:** Contribuiscono al mantenimento della memoria del dolore.

Sistema Nervoso Centrale

- Coinvolgimento di circuiti neurali complessi:
 - Percezione del dolore.
 - Memoria.
 - Elaborazione emotiva.

Sensibilizzazione Centrale

- Iperattività dei neuroni nel corno dorsale e nel SNC.
- **Effetto:** Amplificazione della percezione del dolore e persistenza del dolore cronico.

Neurotrasmettitori: Glutammato. Dopamina. Endorfine.

- **Ruolo:** Formazione e mantenimento della memoria del dolore, influenzando trasmissione e risposte emotive.

Sindrome dell'arto fantasma

Definizione: Persistente percezione di sensazioni provenienti da un arto amputato.

Caratteristiche:

- **Sensazioni persistenti:** dolore, prurito, formicolio, posizioni anomale nell'arto mancante.
- **Percezione di movimento:** sensazione che l'arto fantasma si muova ancora.
- **Impatti psicologici:** ansia, depressione, difficoltà di adattamento all'amputazione.

Patogenesi:

- **Meccanismi periferici:** irritazione dei nervi periferici che innervavano l'arto amputato.
- **Meccanismi centrali:** riorganizzazione della corteccia somatosensoriale:
 - Alterazioni nella rappresentazione corticale dell'arto amputato.
- **Stimolazione nocicettiva prolungata:**
 - Persistenza di afferenze nocicettive.
 - Modificazioni delle connessioni interneuronali.
 - Squilibrio sinaptico -> persistenza delle modificazioni anche senza la causa.
- **"Memorizzazione" del Dolore:**
 - Riduzione della soglia del dolore.
 - Aumento della risposta neuronale.
 - Iperalgesia.
 - Cronicizzazione del dolore.

ANESTESIA

dal greco ἀναισθησία
(mancanza della sensibilità)



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

ANESTESIA

Definizione: processo farmacologico controllato e reversibile che induce **perdita temporanea di sensazione e consapevolezza**, permettendo interventi senza dolore o disagio.

Differenza con la sedazione

- **Anestesia:** perdita di sensazione e consapevolezza.
- **Sedazione:** riduzione ansia e disagio, **non necessariamente perdita di coscienza profonda.**
- **Livello di coscienza:**
 - Paziente anestetizzato => incosciente e insensibile.
 - Paziente sedato => rilassato ma potenzialmente reattivo.

Caratteristiche fondamentali

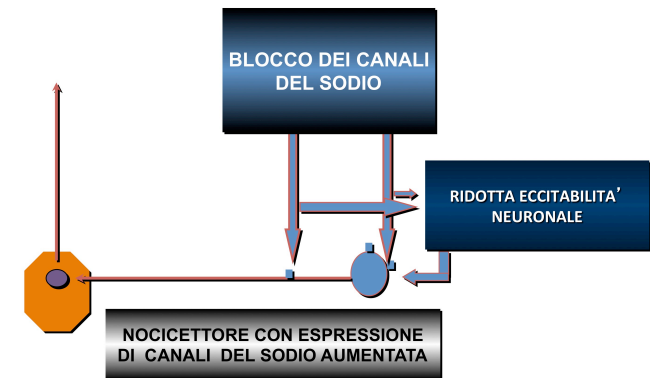
- **Induzione controllata:** uso di farmaci specifici somministrati da personale qualificato.
- **Monitoraggio costante:** parametri vitali (frequenza cardiaca, pressione, ossigenazione, attività cerebrale) monitorati continuamente.
- **Reversibilità:** effetto farmacologico temporaneo, ripresa graduale di sensazione e coscienza.
- **Adattamento individuale:** personalizzazione in base al paziente e al tipo di intervento.

Anestetici locali

Sostanze usate per **interrompere selettivamente** la trasmissione del segnale nervoso in una **specifica area del corpo**, producendo:

- **Analgesia:** Riduzione/abolizione del dolore.
- **Perdita temporanea della sensazione** (tatto, temperatura, pressione).
- **Senza perdita di coscienza.**

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 locale: meccanismi

Liposolubilità:

- **Ruolo:** Determina la **potenza anestetica**.
- **Effetto:** Maggiore liposolubilità -> migliore attraversamento membrane cellulari -> maggiore potenza.

Soppressione della Conduzione Nervosa:

- **Sede principale: Nodi di Ranvier** lungo la fibra nervosa.
- **Effetto:** Impedimento della propagazione degli impulsi nervosi lungo la fibra.

Blocco della Conduzione Nervosa (Meccanismi Dettagliati): blocco dei recettori per:

- Glutammato
- Acetilcolina (AChR)
- Serotonina (5-HT₃)
- **Effetto:** Riduzione dell'eccitabilità neuronale.

Aumento Attività Recettori Inibitori: potenziamento dei recettori per:

- GABA
- Glicina
- **Effetto:** Aumento dell'inibizione neuronale, bloccando la conduzione.

Inibizione flusso ionico del sodio (intracitoplasmatico):

- Interferenza con il movimento degli ioni sodio attraverso i canali ionici.
- **Effetto:** Impedimento della depolarizzazione della membrana neuronale e della generazione del potenziale d'azione.

ANESTESIA GENERALE

Potenziamento dell'inibizione sinaptica

- **Aumento attività neurotrasmettitori inibitori:** Acido γ -amminobutirrico (**GABA**)
- **Riduzione attività neurotrasmettitori eccitatori:** **Glutammato**
- **Effetto:** rallentamento diffuso dell'attività neuronale \rightarrow induzione incoscienza.

Interferenza con la trasmissione del segnale nervoso

• Meccanismi:

- Riduzione permeabilità canali ionici (membrane neuronali).
- Blocco recettori per neurotrasmettitori.
- Alterazione potenziale di membrana.

Modulazione dell'attività dei recettori: alterazione funzione e sensibilità agli stimoli.

Esempi:

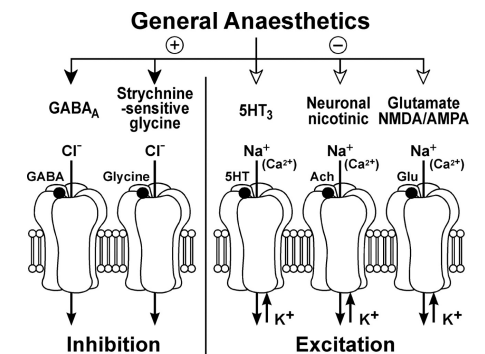
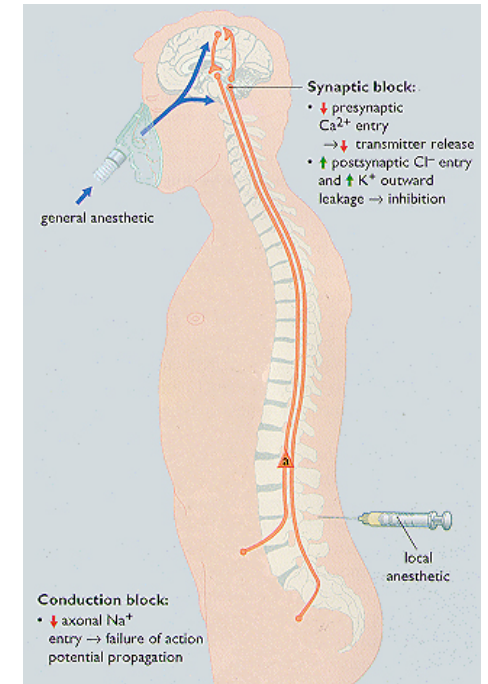
- Agonismo recettori **GABA**: aumento inibizione sinaptica.
- Antagonismo recettori **NMDA** (glutammato): riduzione eccitabilità neuronale.

Sistema reticolare attivatore:

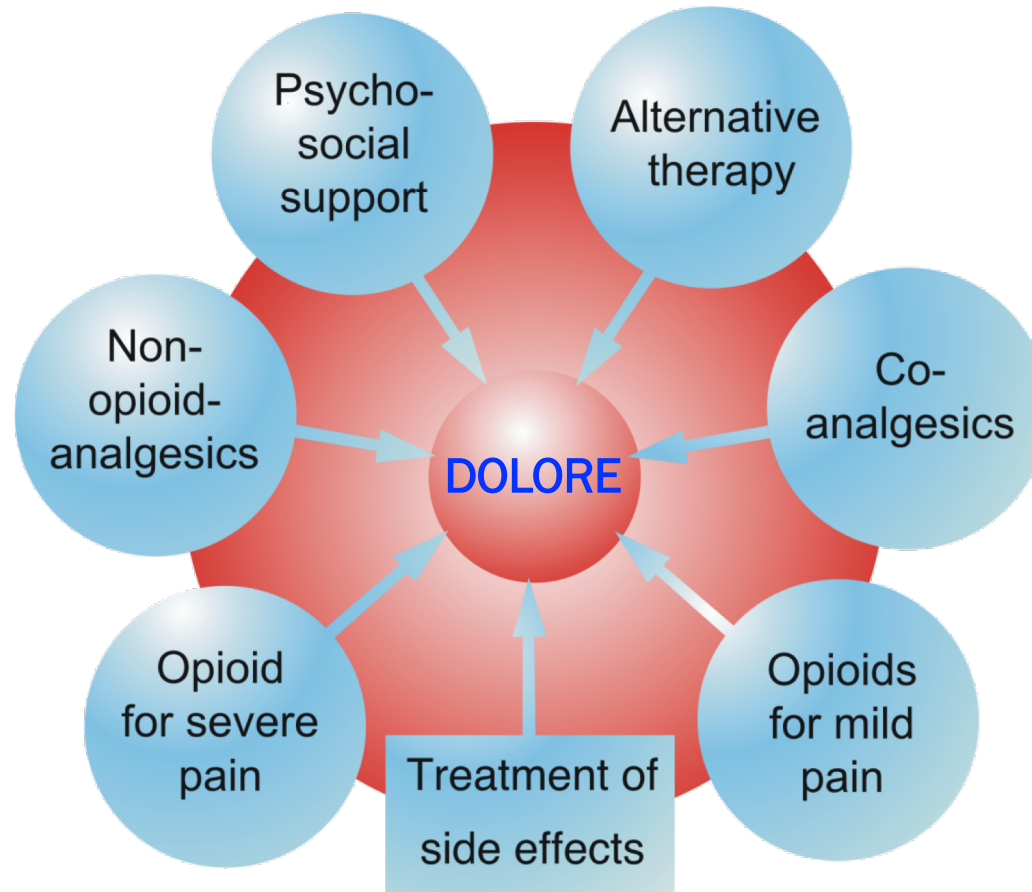
- **Ruolo fisiologico:** regolazione ciclo sonno-veglia e arousal.
- **Effetto anestetico:** influenza su SRA \rightarrow contribuisce all'induzione di un'incoscienza profonda.

Sistema limbico

- **Ruolo fisiologico:** regolazione emozioni e comportamento.
- **Effetto anestetico:** influenza sul sistema limbico \rightarrow riduzione ansia e induzione di un'incoscienza tranquilla.



GESTIONE DEL DOLORE

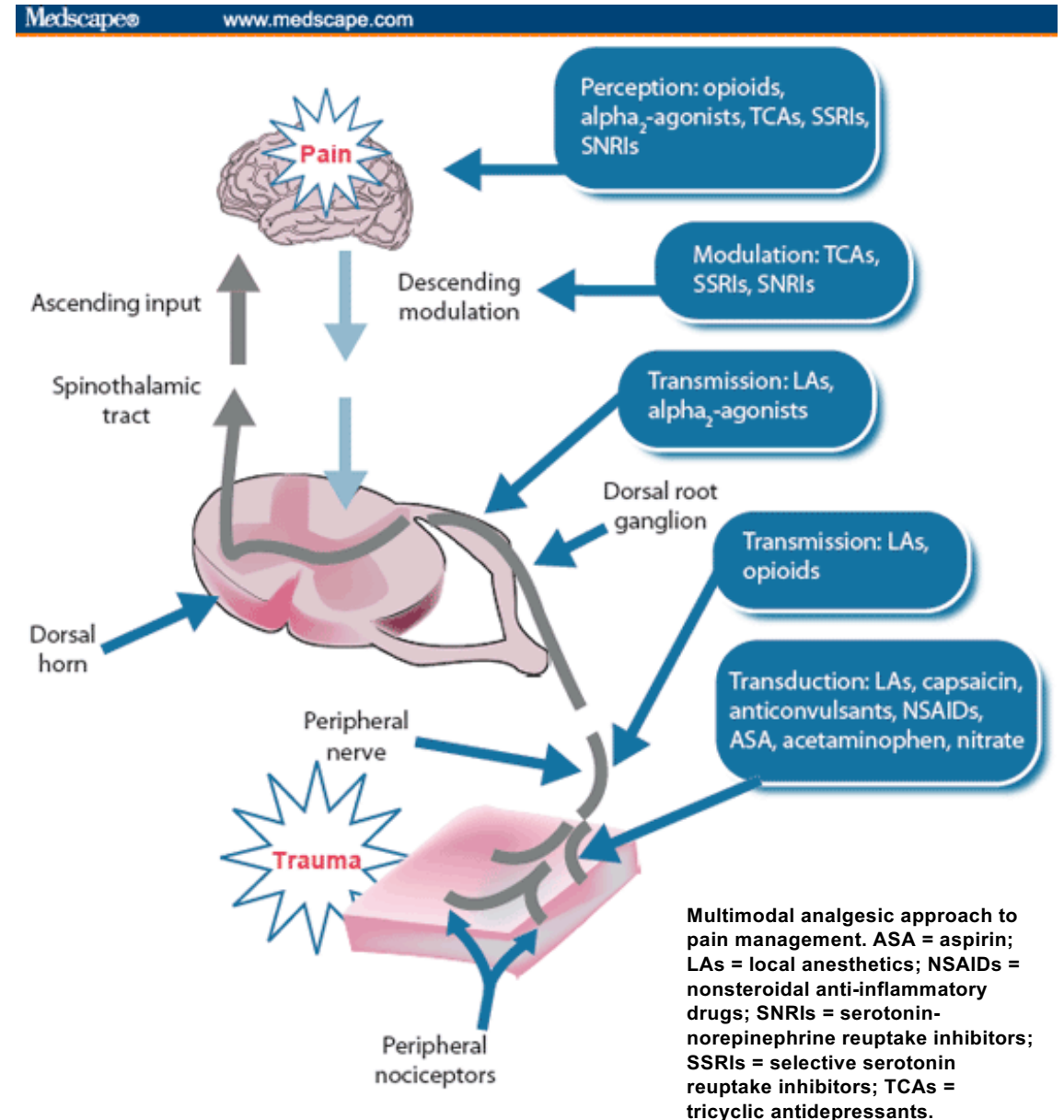


TERAPIA DEL DOLORE

- ✓ **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.

Farmaci per il dolore nocicettivo e/o infiammatorio

Diverse classi di farmaci agiscono su meccanismi specifici per alleviare il dolore, con indicazioni che variano in base al tipo di dolore (nocicettivo, neuropatico, acuto, cronico) e alla presenza di infiammazione.

A. FANS (Ibuprofene, Aspirina, Ketoprofene, Nimesulide)

- **Meccanismo:** Inibizione delle cicloossigenasi (COX-1 e COX-2) → ↓ produzione di prostaglandine
- **Effetto:** Riduzione del dolore nocicettivo e infiammatorio

B. Paracetamolo (Acetaminofene)

- **Meccanismo:** azione centrale sul sistema nervoso, modulazione di vie serotoninergiche e endocannabinoidi (non COX periferica significativa)
- **Effetto:** Analgesia centrale

C. Corticosteroidi

- **Meccanismo:** Inibizione della sintesi di mediatori infiammatori (prostaglandine, leucotrieni, citochine) + soppressione risposta immunitaria
- **Effetto:** Potente riduzione del dolore infiammatorio e neuropatico

Farmaci per il dolore neuropatico

A. Antidepressivi:

- **Meccanismo d'azione:** Potenziano le vie di modulazione discendente del dolore (noradrenergiche e serotoninergiche) nel sistema nervoso centrale.
- **Classi e Esempi:**
 - **Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI):** (Efficacia variabile, talvolta utilizzati come coadiuvanti).
 - **Antidepressivi Triciclici (TCA):** Amitriptilina, Nortriptilina.
 - **Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI):** Duloxetina, Venlafaxina.

B. Anticonvulsivanti (Antiepilettici):

- **Meccanismo d'azione:** Azione modulatoria inibitoria sulle afferenze nervose, riducendo l'eccitabilità neuronale e la trasmissione del dolore neuropatico.
- **Esempi:**
 - **Gabapentin:** Modula il rilascio di glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio).
 - **Pregabalin:** Simile al gabapentin.
 - **Carbamazepina:** Blocca i canali del sodio voltaggio-dipendenti (Na⁺).

Oppioidi e Cannabinoidi

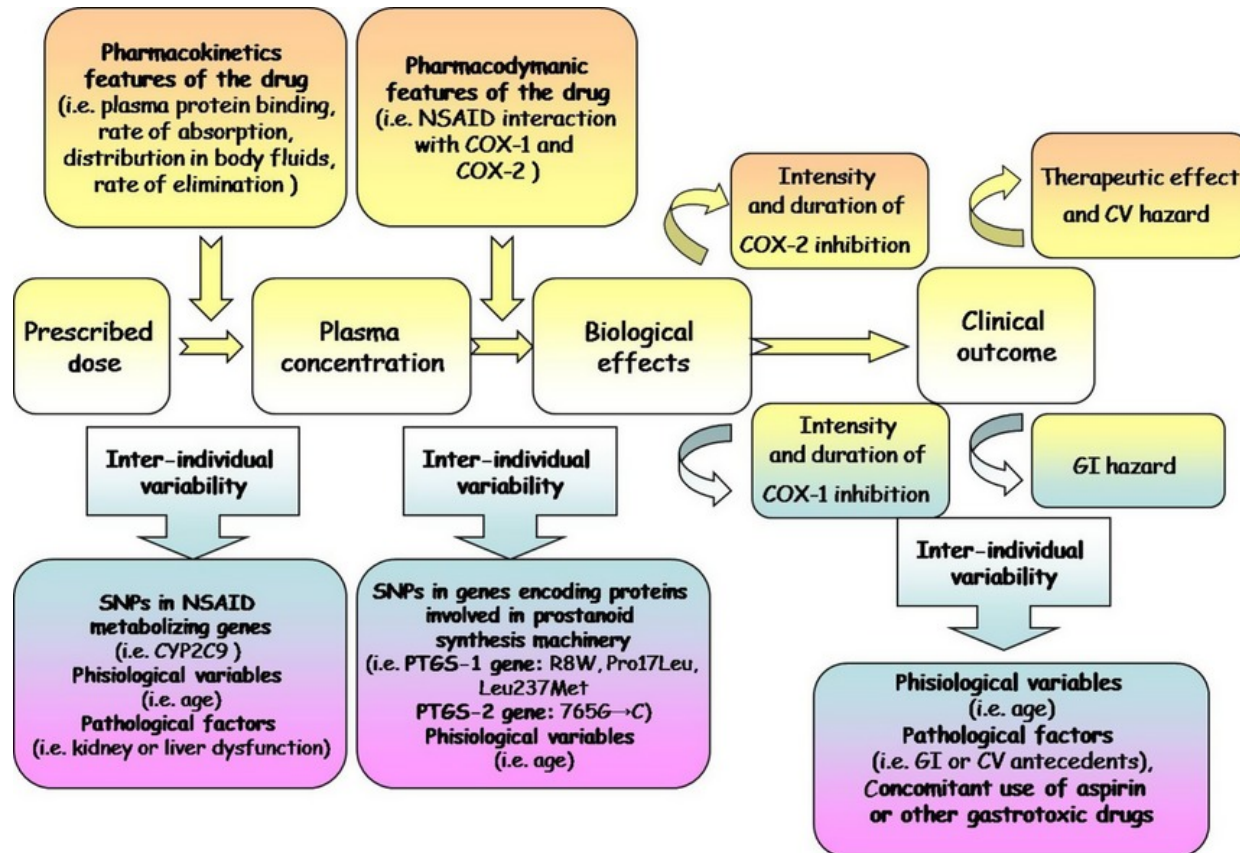
FARMACI OPPIOIDI (Analgesci Narcotici)

- **Indicazioni:** dolore acuto (moderato-severo), dolore cronico (moderato-severo, spesso in contesti specifici come il dolore oncologico), gestione del dolore intra- e post-operatorio.
- **Meccanismo d'azione:** agonisti dei recettori oppioidi (principalmente μ , ma anche δ e κ) nel sistema nervoso centrale e periferico, inibendo la trasmissione del segnale doloroso.
- **Esempi:** Morfina, Petidina (Meperidina), Fentanil, Sufentanil, Codeina, Ossicodone, Tramadolo.

CANNABINOIDI (Cannabis Terapeutica)

- **Indicazioni:** la letteratura più solida riguarda il trattamento di nausea e vomito (chemioterapia-indotti).
- **Ruolo nel dolore:** può essere prescritta anche a scopo antidolorifico, in particolare per alcune forme di dolore cronico (neuropatico, spasticità nella sclerosi multipla).
- **Meccanismo d'azione:** interazione con il sistema endocannabinoide del corpo (recettori CB1 e CB2).

Fattori biologici intrinseci e risposta alle terapie anti-algiche



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

Differenze di genere

1. Ormoni sessuali

Estrogeni:

- Aumentano la sensibilità al dolore in alcune fasi del ciclo mestruale.
- Modulano la risposta infiammatoria e la trasmissione del dolore.

Testosterone:

- Tende a ridurre la percezione del dolore.
- Effetto protettivo su alcune vie dolorifiche.

Altri ormoni (progesterone, prolattina):

- Possono influenzare la soglia e la modulazione del dolore.

2. Vie del Dolore

- Variazioni uomo/donna nell'attivazione delle vie nervose che trasmettono e modulano il dolore.
- Donne hanno una maggiore attivazione delle aree cerebrali coinvolte nella percezione e nell'elaborazione emotiva del dolore.

3. Farmacocinetica e farmacodinamica

Metabolismo dei farmaci:

- Differenze enzimatiche (CYP450, UGT) possono alterare la velocità di metabolizzazione degli analgesici.

Distribuzione e recettori:

- Differenze in distribuzione corporea (massa grassa, acqua) e in espressione dei recettori del dolore (es. recettori oppioidi).

Risposta ai farmaci:

- Donne possono rispondere diversamente ad oppioidi, FANS e altri analgesici, sia in termini di efficacia che di effetti collaterali.

Variazioni di sensibilità al dolore legate all'invecchiamento

Invecchiamento modifica la sensibilità al dolore attraverso cambiamenti neurochimici, strutturali e funzionali del sistema nervoso, influenzando sia la percezione del dolore sia l'efficacia degli oppioidi.

Alterazioni neurotrasmettitoriali

- Riduzione della produzione e dell'efficacia di neurotrasmettitori inibitori (GABA, oppioidi endogeni).
- Modifiche nella funzione dei recettori post-sinaptici (es. recettori oppioidi, GABA).

Cambiamenti nella plasticità neuronale

- Ridotta capacità di modulazione sinaptica e adattamento neuronale → alterata percezione del dolore.

Infiammazione cronica di basso grado (inflammaging)

- Stato infiammatorio subclinico che può aumentare la sensibilità al dolore.

Modifiche nella conduzione nervosa periferica e centrale

- Diminuzione della densità delle fibre nervose e alterazioni nella trasmissione degli impulsi dolorifici.

Alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche

- Modifiche nel metabolismo e nella risposta ai farmaci analgesici (es. oppioidi), che possono richiedere aggiustamenti posologici.

Variazioni di sensibilità al dolore legate alla genetica

Polimorfismi genici: variazioni nel DNA che influenzano

- **Metabolismo dei farmaci:** Enzimi come il citocromo P450 (CYP450) metabolizzano i farmaci anti-dolore a velocità diverse tra individui. Esempio: metabolizzatori lenti vs. veloci degli oppioidi.
- **Recettori:** Variazioni nei geni che codificano per recettori oppioidi (OPRM1), cannabinoidi (CB1, CB2), serotonina (HTR), ecc., possono alterare l'affinità e l'efficacia dei farmaci.
- **Vie del dolore:** Geni coinvolti nella trasmissione e modulazione del segnale doloroso (es. COMT, implicato nella dopamina e nella risposta placebo).
- **Predisposizione:** Variazioni genetiche possono aumentare il rischio di sviluppare specifiche condizioni dolorose (es. emicrania, fibromialgia).

FANS

Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con FANS

1. Ruolo degli enzimi CYP450 nel metabolismo dei FANS

- FANS sono metabolizzati principalmente da enzimi epatici, tra cui il **CYP2C9**, membro della famiglia CYP450.
- Le variazioni genetiche (polimorfismi) di questi enzimi influenzano:
 - **Attività metabolica** (velocità di metabolismo)
 - **Clearance epatica**
 - **Emivita di eliminazione**
 - **Rischio di effetti avversi** e risposta terapeutica.

2. CYP2C9: caratteristiche principali

- Responsabile del metabolismo di circa il **16% dei farmaci** in commercio, inclusi FANS, anticoagulanti (warfarin, acenocumarolo), antiepilettici (fenitoina), bloccanti del recettore dell'angiotensina II e alcuni antidepressivi.
- Polimorfismi comuni: **CYP2C9*2** e **CYP2C9*3** riducono l'attività enzimatica rispetto all'allele wild type (*1).

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

3. Implicazioni per i FANS

- Polimorfismi di CYP2C9 influenzano la **biodisponibilità e l'efficacia dei FANS**.
- Attività enzimatica ridotta → aumento dell'esposizione al farmaco → maggior rischio di effetti collaterali (es. tossicità gastrointestinale, renale).
- Polimorfismi in altri enzimi (es. UGT1A6) possono anch'essi modificare il metabolismo e l'effetto dei FANS.

4. Importanza della farmacogenetica

- Identificare varianti genetiche permette di personalizzare la terapia con FANS, ottimizzando il dosaggio e minimizzando rischi.
- Studi suggeriscono che la farmacogenetica può anche influenzare la prevenzione del carcinoma coloretale associata all'uso di FANS.

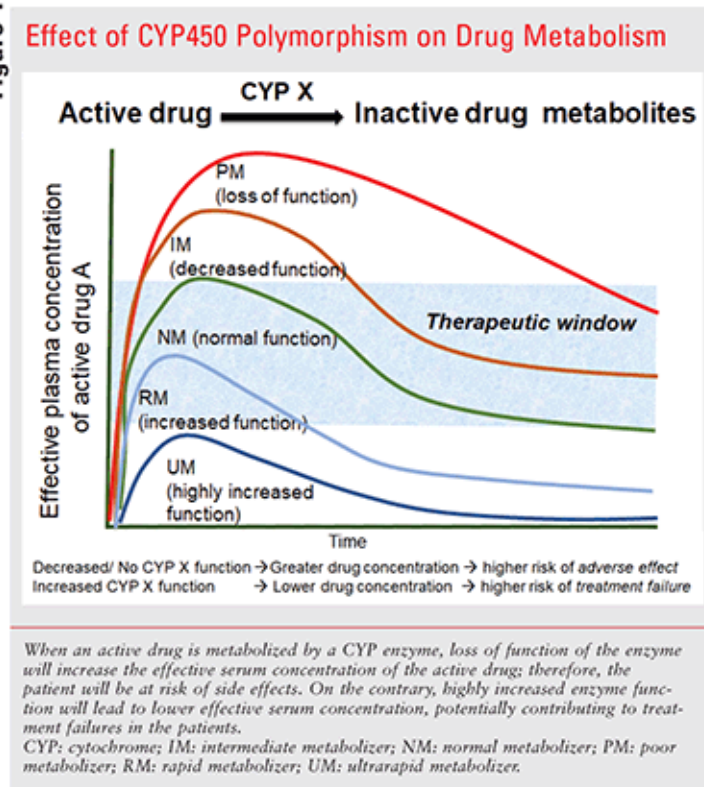
Variabilità della risposta alle terapie con FANS

- ❖ **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 del 8-18% (*2) e del 4-10% (*3), rispettivamente.
- ❖ **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



Paracetamolo: polimorfismi genetici e risposta clinica

Vie principali di inattivazione (coniugazione): UGT (UDP-glucuronosiltransferasi) UGT1A1, UGT1A6, UGT2B15

- Enzimi chiave nella **glucuronidazione** (via metabolica primaria).
- Polimorfismi influenzano l'attività enzimatica → alterano la velocità di eliminazione del paracetamolo.
- **Impatto**: modificano i livelli plasmatici di paracetamolo (influenzando efficacia e durata d'azione) e il bilanciamento verso altre vie metaboliche (influenzando rischio tossicità).

SULT (Sulfotransferasi citosoliche): SULT1A1, SULT1A3 (ruolo minore)

- Enzimi chiave nella **solfatazione** (via metabolica importante, soprattutto a basse dosi).
- Polimorfismi influenzano l'attività enzimatica → alterano la velocità di eliminazione.
- **Impatto**: simile a UGT, influenzando livelli e durata d'azione.

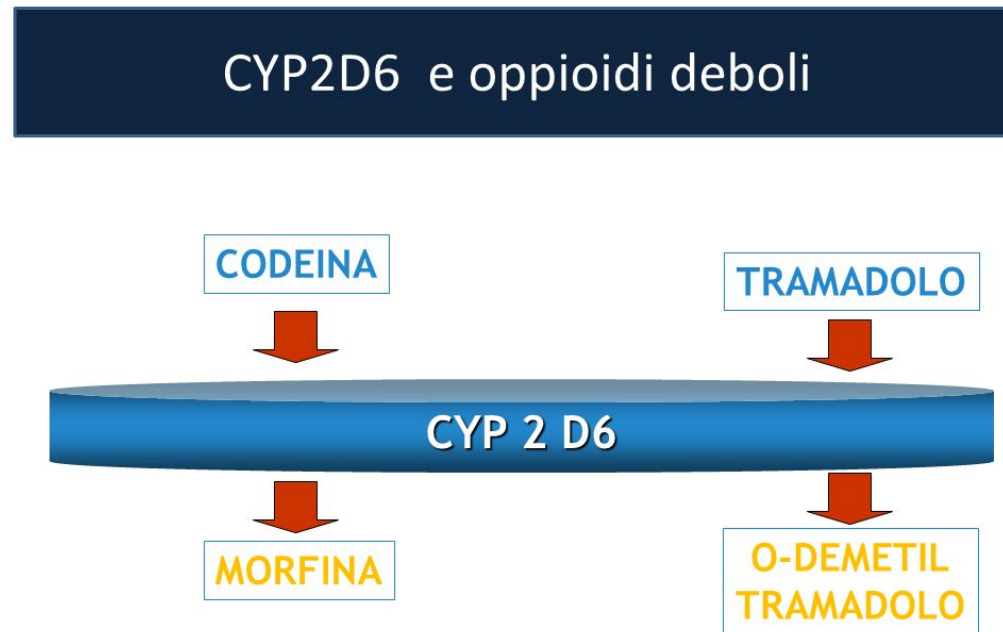
Via minore di formazione del metabolita tossico: CYP (Citocromi P450) CYP2E1 (ruolo maggiore), CYP3A4, CYP2D6 (ruoli minori)

- Enzimi che metabolizzano il paracetamolo in NAPQI (N-acetil-p-benzochinoneimina), il **metabolita epatotossico**.
- Polimorfismi influenzano l'attività enzimatica → alterano la velocità di formazione del NAPQI.
- **Impatto**: modificano il rischio di epatotossicità (specialmente in condizioni che predispongono, es. sovradosaggio, deplezione di glutathione).

OPPIOIDI

Basi genetiche della variabilità della risposta alle terapie con oppioidi

- **Oppioidi:** farmaci comunemente utilizzati nel trattamento del dolore.
- **Polimorfismi:** varianti dei 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.



CYP2D6: ruolo, polimorfismi e implicazioni cliniche

1. Cos'è il CYP2D6?

- Isoenzima del citocromo P450, presente negli epatociti umani.
- Responsabile del metabolismo di oltre il **25% dei farmaci** in commercio, molti dei quali agiscono sul SNC.
- Metabolizza oppioidi (codeina, tramadolo, ossicodone), antidepressivi, antipsicotici, beta-bloccanti e altri.

2. Metabolismo di oppioidi chiave

- **Codeina** → **Morfina** (metabolita attivo analgesico).
- **Tramadolo** → **O-desmetiltramadolo** (metabolita più potente).
- **Ossicodone** → **Ossimorfone** (metabolita più potente).
- **Metadone**: metabolismo complesso, CYP2D6 ne riduce l'efficacia convertendolo in metaboliti inattivi.

3. Polimorfismo genetico e fenotipi

- Il gene CYP2D6 è altamente polimorfico con varianti che influenzano l'attività enzimatica.
- Fenotipi metabolici e prevalenza nella popolazione caucasica (varia tra etnie):

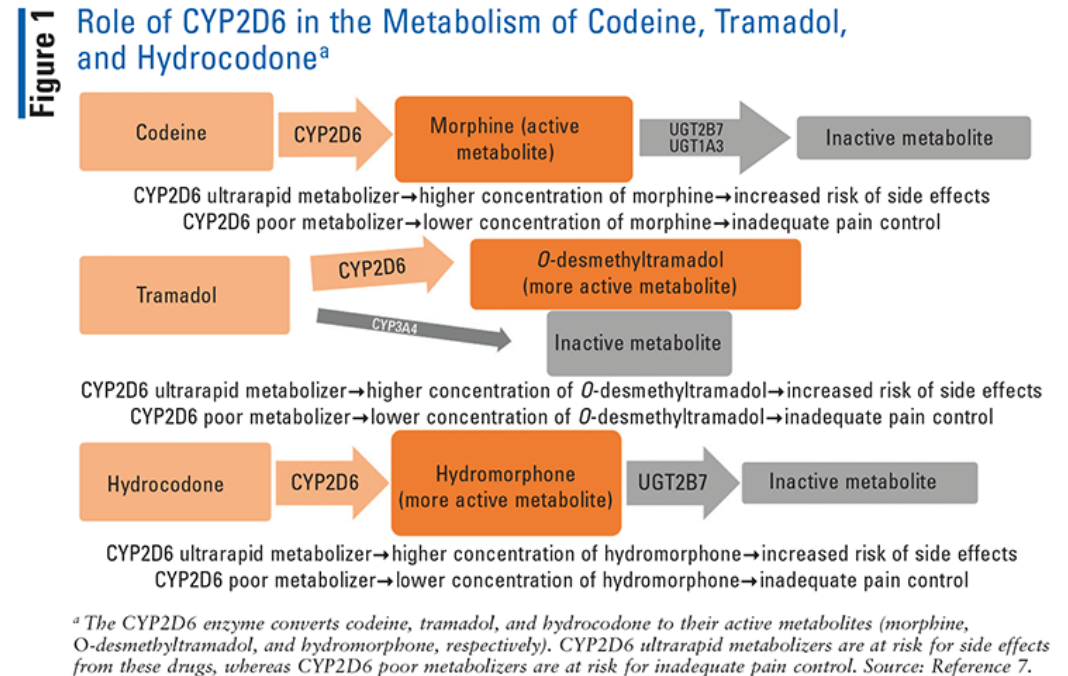
Fenotipo	Descrizione	% Popolazione Caucasica
Metabolizzatori Estesi (EM)	Attività enzimatica normale	~48%
Metabolizzatori Intermedi (IM)	Attività ridotta	~35%
Metabolizzatori Poveri (PM)	Attività molto bassa o assente	~10%
Ultra Metabolizzatori (UM)	Attività aumentata (gene duplicato)	~7%

4. Implicazioni cliniche

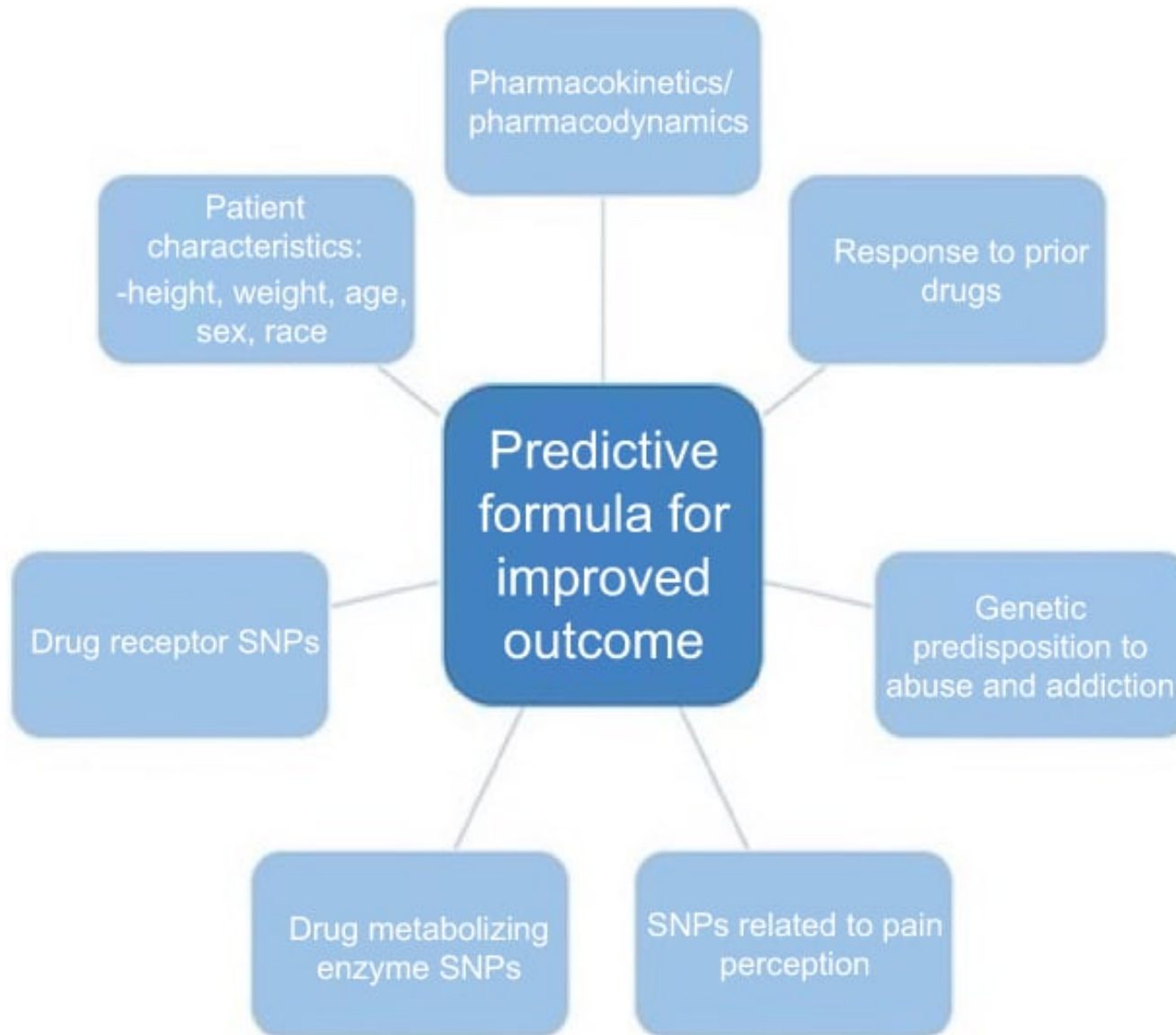
- **PM**: scarsa conversione di profarmaci (es. codeina), **ridotta efficacia analgesica**.
- **UM**: conversione eccessiva, **rischio di tossicità e sovradosaggio** (es. intossicazione da morfina da codeina).
- Variabilità nella risposta a farmaci psicotropi e rischio di interazioni farmacologiche.
- Importanza del monitoraggio e della farmacogenetica per personalizzare la terapia.

5. Note

- L'attività di CYP2D6 non è influenzata da fattori ambientali o ormonali noti.
- Differenze di attività enzimatica tra sessi sono minime o assenti per CYP2D6 (diverso da altri CYP come CYP2C19).
- Interazioni farmacologiche: inibitori o induttori di CYP2D6 possono alterare efficacia e tossicità dei farmaci metabolizzati.



<https://www.uspharmacist.com/article/pharmacogenomic-considerations-in-opioid-therapy>

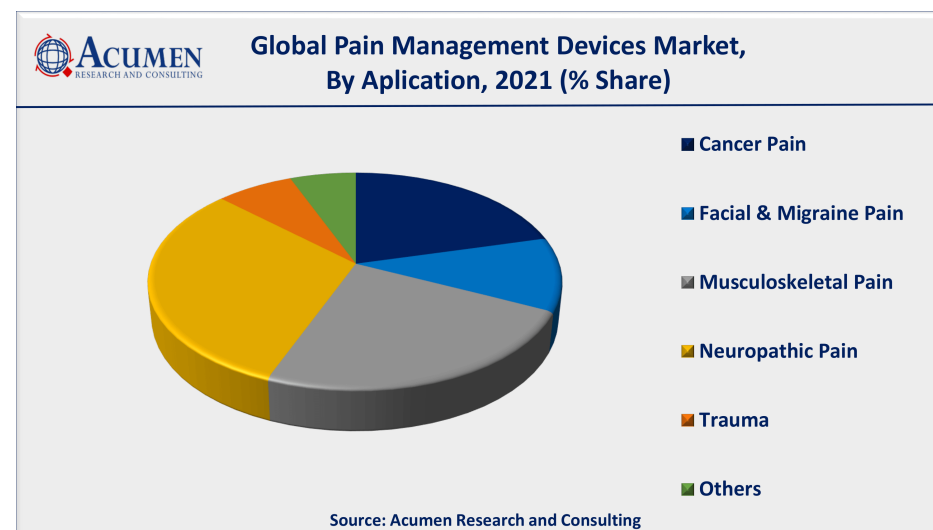


Market Share (%) dei Farmaci Antidolorifici

Tipologia Farmaco	USA (%)	Italia (%)*	Europa (%)*
Oppioidi	35%	5–10% (stima)	10–15% (stima)
Non oppioidi	65%	85–90%	85–90%
FANS	~40%	~60–70%	~60–70%
Paracetamolo/Altri	~25%	~15–20%	~15–20%
Topici/Altri	<10%	~10%	~10%

*** Note:**

- Negli USA, gli oppioidi rappresentano circa il 35% del mercato degli antidolorifici, quota molto superiore rispetto a Italia ed Europa, dove prevalgono nettamente FANS e paracetamolo.
- In Italia e in Europa, il consumo di FANS (ibuprofene, ketoprofene, diclofenac, ecc.) e paracetamolo domina il mercato, mentre l'uso degli oppioidi resta limitato per motivi regolatori e culturali.
- Prodotti topici (gel, creme) e altre formulazioni rappresentano una quota minoritaria ma in crescita, soprattutto per dolori muscolari e articolari.



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>

