

Dalla clinica al placebo, prospettive future in pratica medica dell'effetto placebo

L'effetto placebo è ottenere un esito curativo con una sostanza e/o una simulazione di intervento dove manca il principio attivo o l'atto terapeutico. L'effetto placebo è il risultato di complesse interazioni tra il paziente: il suo circostante contesto psicosociale generale, l'operatore sanitario e il modo in cui l'informazione viene data e ricevuta (4).

Recenti studi hanno dimostrato che solo l'attesa, l'aspettativa dell'evento benefico (dunque una semplice attività mentale o affettiva del paziente) metterebbe in moto una serie di reazioni neurochimiche che portano alla liberazione di mediatori. Questi sono in grado di influenzare profondamente, spesso in senso terapeutico, importanti attività fisiologiche come la percezione del dolore, il controllo dell'attività respiratoria, la personalità, la risposta immunitaria (8).

Il dolore è un'esperienza soggettiva provata da ogni individuo nel corso della vita ed è da sempre un elemento che ci accumuna ma al tempo stesso ci divide. È risaputo che uno stesso stimolo doloroso infatti ha conseguenze ed effetti diversi a seconda delle diverse condizioni in cui questo si manifesta ma soprattutto, cosa molto più importante, a seconda degli individui che vivono questa esperienza (8).

Il placebo può essere spiegato grazie a delle basi neurofisiologiche.

Il nostro organismo, in quanto sistema aperto, si trova ad essere in stretto contatto sia con fattori ambientali che con fattori interni (es. malattie), i quali possono determinare un'alterazione della nostra omeostasi fisica o psicologica. (7)

Sembra però che il nostro corpo abbia sviluppato o, per meglio dire, ereditato dai suoi antenati una capacità a indirizzare le proprie risorse chimiche e biologiche al fine di ridurre lo stress apportato a questo sistema.

Il sistema nervoso centrale è un insieme di circuiti in stretta comunicazione tra loro capaci di generare ed elaborare ogni possibile informazione in entrata o in uscita dal nostro organismo. Tale passaggio di informazioni usa neurotrasmettitori e sostanze capaci di modulare eventuali input ed output.

Il dolore ha delle vie che vengono veicolate grazie al sistema epicritico e propriocettivo che, a loro volta, subiscono diverse rielaborazioni, in particolare, i nuclei della base e aree specifiche della corteccia modulano la risposta al dolore, coinvolgendo sistema dopaminergico, il sistema serotoninergico, il sistema degli oppioidi endogeni e il sistema dell'ACTH (neuropeptide regolante la secrezione di cortisolo, l'ormone dello stress). Benedetti et al., nel 2006 ha dimostrato che un effetto nocebo di iperalgesia indotta verbalmente, è stata associata ad iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), valutata mediante le concentrazioni di ormone cortisolo e plasma adrenocorticotropo. (10)

Inoltre, studi hanno dimostrato che l'effetto placebo nei Parkinsoniani è più efficace nelle fasi precoci del Parkinson, grazie alla maggiore presenza di neuroni dopaminergici ancora attivi (5).

Le basi genetiche: il Placebome

Recentemente sono state ipotizzate delle basi genetiche per l'effetto placebo. È stato perciò introdotto il termine placebome, ossia la presenza all'interno del nostro patrimonio genetico di determinati assetti genetici o per meglio dire polimorfismi capaci di facilitare determinati processi neurobiologici e quindi favorire determinate risposte durante il trattamento con placebo (3)

In particolare alcuni polimorfismi del nostro materiale genetico potrebbero essere coinvolti in una maggiore risposta verso questo tipo di trattamento. L'ipotesi è che la presenza di un assetto genetico omozigote per un allele particolare delle COMT, gli enzimi deputati al catabolismo e quindi alla degradazione della dopamina, possa favorire una migliore performance all'effetto placebo, perché un allele codificante per una forma meno funzionante delle COMT permetterebbe di avere più dopamina disponibile a livello del SNC.

Il polimorfismo in questione riguarda il gene codificante per le COMT, in particolare la sequenza codificante per l'aa numero 158. Possiamo avere tre possibili assetti genetici: omozigote per la valina, omozigote per la metionina o eterozigote. L'allele metionina in posizione 158 è associato ad una minore attività dell'enzima. I soggetti omozigoti per questo allele infatti dispongono di più dopamina a livello recettoriale conferendo una maggiore difesa agli stimoli algogeni.

L'allele della valina in posizione 158 riduceva invece la biodisponibilità di questo trasmettitore e quindi correla una maggiore attività catalitica delle COMT. I risultati di uno studio hanno mostrato come l'attività e gli effetti benefici del placebo si siano rivelati molto più efficienti nei pazienti omozigoti per il polimorfismo della metionina. I risultati sono stati di bassa risposta nei pazienti omozigoti per la valina mentre invece si sono ottenuti risultati intermedi negli eterozigoti (5).

Lo studio si è concentrato su un gruppo abbastanza omogeneo di 203 pazienti, di cui in 105 è stato approfondito l'assetto genetico relativo al polimorfismo in posizione 158.

La malattia presa in esame per questo studio era la IBS, o meglio nota come intestinal bowel syndrome (sindrome dell'intestino irritabile), malattia caratterizzata da sintomi che variano da sporadici sensi di malessere a vere e proprie alterazioni funzionali e durature dell'alvo.

Il gruppo preso in esame era molto omogeneo, l'80% era composto da donne e il 94 % bianchi. La sindrome dell'intestino irritabile si prestava molto bene allo studio in quanto molto comune nella popolazione (prevalenza fino al 15% nella popolazione caucasica) e per la facilità nel rilevare possibili segni di miglioramento soggettivo in assenza di elementi disturbanti, quindi per la possibilità di individuare un campione rappresentativo (5).

Procedimento analogo è stato effettuato anche nel campo dei recettori per gli oppioidi. È stato perciò preso in esame un polimorfismo di un gene coinvolto nell'espressione di una proteina con funzione di recettore per gli oppioidi sia endogeni che di sintesi.

Il gene in questione è OPRM1, traduce per il recettore μ degli oppioidi, e in alcuni individui, che nel campione in esame erano un 35 %, si notava una sostituzione di una adenina con una guanina in posizione 118 della futura proteina. A questo scambio di base azotata si associava un

cambiamento dell'aminoacido tradotto, da asparagina ad acido aspartico, e una migliore affinità per le endorfine nel sito di legame.

Pazienti con l'assetto omozigote per lo scambio A118G, quindi con il cambio nella sequenza aminoacidica con un acido aspartico, avevano maggiore sensibilità verso la risposta farmacologica del placebo, con uno scarto consistente sui pazienti sprovvisti di questo assetto o eterozigoti (9).

Alcuni lavori hanno dimostrato un ruolo anche del sistema serotoninergico nella comparsa dell'effetto placebo. La serotonina ha importanti effetti sull'affettività e l'appetito. Nella cura della depressione è fondamentale sfruttare le sue vie di segnalazione al fine di rendere più efficiente possibile la terapia. Gli SSRI, o inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, permettono di avere più serotonina nello spazio intersinaptico.

Anche in questo caso sono stati individuati molti polimorfismi favorevoli, molti di più rispetto il sistema degli oppioidi e il sistema dopaminergico; è stato poi notato come gli individui che presentavano le varianti SNP dove aumentava la quantità di neurotrasmettitore a livello intracellulare rappresentavano anche la parte di popolazione meno predisposta a sviluppare il disturbo depressivo dell'umore. Quindi nella popolazione generale non solo questi SNP prevenivano dallo sviluppo dei disturbi depressivi, ma negli individui che si ammalavano c'era anche una maggiore risposta all'effetto placebo e quindi una maggiore risorsa terapeutica.

Questi polimorfismi in ordine di frequenza erano il SLC6A4, il rs4251417, l'HTR2A, l'rs2296972, rs622337. (10)

Non solo nel disturbo depressivo è stato tratto in causa il sistema serotoninergico nella risposta al placebo, ma anche nello disturbo sociale da ansia (SAD).

Il range di polimorfismi favorevoli ad un eventuale uso del placebo in cui poteva essere effettuato uno studio capace di dare risultati significativi era purtroppo più ristretto rispetto a quello del disturbo depressivo e poteva contare su solo due alleli favorevoli: il TPH2 ed il 5-HTTLPR.

Risulta perciò importante introdurre il concetto di MAF, ossia minor allele frequency, situazione in cui un allele è presente in meno del 20% della popolazione. Risulta perciò più problematico un eventuale utilizzo dell'effetto placebo in pazienti con disturbo sociale d'ansia rispetto ad un ipotetico uso del placebo in pazienti con disturbo depressivo, dove gli alleli favorevoli complessivamente formano il 65% del campione.

In molte di queste patologie non è possibile ipotizzare che una verosimile predisposizione genetica sia da sola capace di determinare lo sviluppo della patologia. Si ritiene perciò che possano contribuire all'eziopatogenesi sia fattori ambientali sia psicosomatici. Nonostante il campione piccolo e abbastanza uniforme dal punto di vista etnico e anagrafico, grazie allo studio del placebo è stato possibile affermare un primo criterio di utilizzo del placebo. Nel prossimo futuro potrebbe perciò essere proponibile in ambito sanitario la somministrazione del placebo negli individui con particolari assetti genetici in modo da ottenere il massimo effetto terapeutico.

- 1 Molecular Mechanisms of Placebo Responses In Humans Marta Peciña and Jon-Kar Zubieta 340-345
- 2 Neurobiological Mechanisms of Placebo Responses Jon-Kar Zubieta,
- 3 Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism
Marta Peciñ,
- 5 Antidepressants and the Placebo Effect , Irving Kirsch 129-135