

An aerial photograph of a large agricultural field with a complex crop circle design. The design consists of several concentric and overlapping circular patterns, some of which are filled with a different shade of brown, suggesting they have been flattened or harvested. The overall color palette is warm, with various shades of brown and tan.

MORE MED

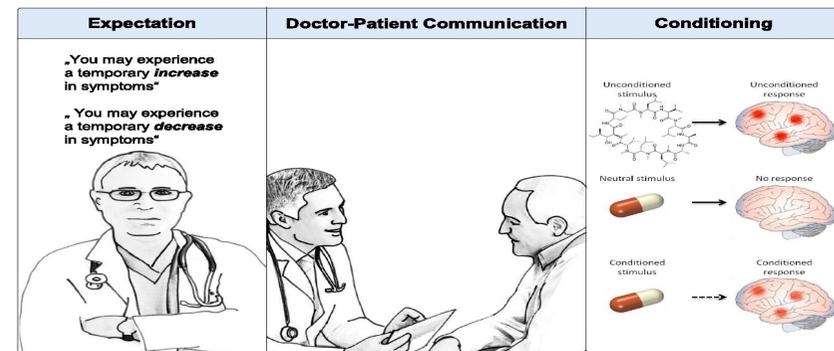
Dalla clinica al Placeboma

PROSPETTIVE FUTURE IN PRATICA MEDICA DELL'EFFETTO PLACEBO

Laura Lembo
Cesare Lancellotti
Gabriele Amati

L'effetto Placebo

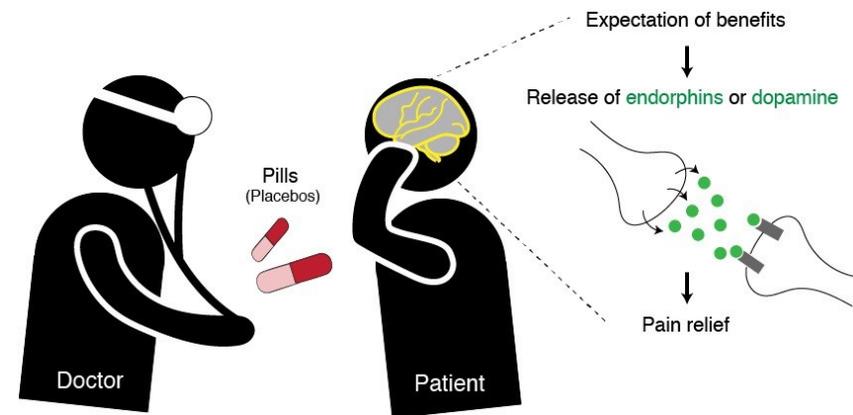
- L'effetto *placebo* è ottenere un esito curativo con una sostanza e/o una simulazione di intervento in cui manca il principio attivo o l'atto terapeutico;
- L'effetto placebo è il risultato di complesse interazioni tra il paziente, il suo contesto psicosociale generale, l'operatore sanitario e il modo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



(Aspet, pharmacological reviews, 2010)

Criteri e terminologia

- Per essere definito tale, l'effetto placebo necessita di *ASPETTATIVA*, ossia della comunicazione verbale, al paziente da parte del medico, di un possibile effetto benefico.



(Manfred Schedlowski, Paul Erik 2007)

Il placebo nella odierna pratica clinica

- Comunemente l'uso del placebo è riservato negli studi randomizzati controllati e la sua funzione cardine è quella di servire da strumento di comparazione della reale efficacia di un altro farmaco;
- Tuttavia sino al 2007 non è stato preso in considerazione la possibilità di una spiegazione non solo neurofisiologica, ma anche genetica nella risposta all'effetto placebo.

Circuiti coinvolti nell'effetto placebo

La via dopaminergica;

La via degli oppioidi;

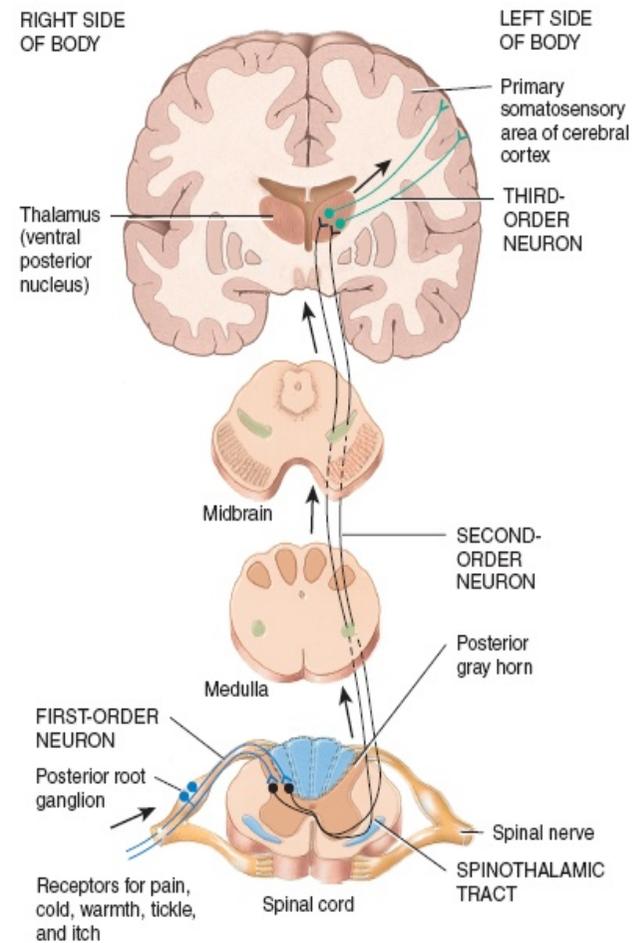
Il sistema ACTH;

Il sistema serotonergico;

Il sistema endocannabinoide.

Il dolore e le vie che lo veicolano

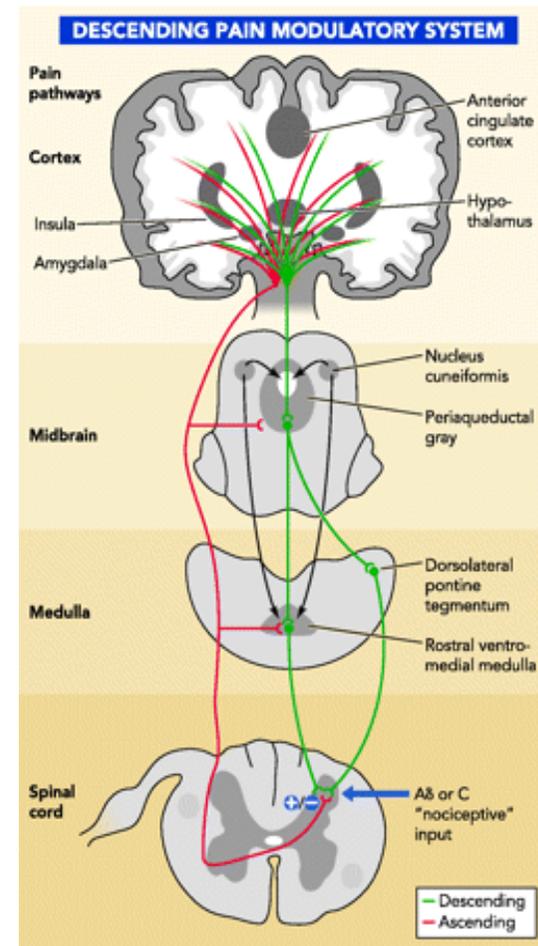
- *“Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno.”*
- Le vie deputate alla veicolazione della sensibilità dolorifica sono la *via spino-talamica* e la *via trigeminale*;
- Questa ha come stazioni terminali il *nucleo ventrale posteriore* e il *nucleo intralaminare* e da questi le afferenze raggiungono la corteccia.



(Science in the news - Harvard University 2004)

Le vie di risposta al dolore

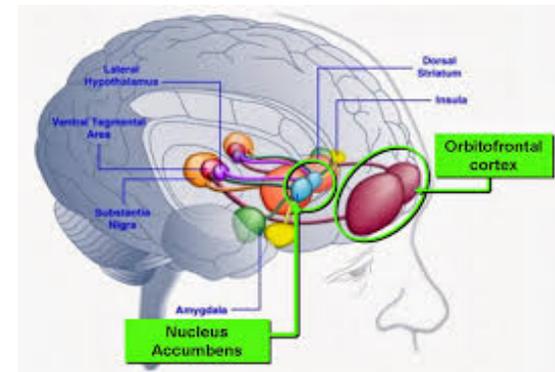
- Le vie discendenti vedono il ruolo principe della *sostanza grigia periacqueduttale*;
- A questa arrivano afferenze dalla *corteccia*, dall'*ipotalamo*, dall'*amigdala* e dal *lemnisco spinale*;
- I neurotrasmettitori coinvolti sono la β -endorfina, la dinorfina, l'encefalina e la serotonina;
- Da qui l'informazione è veicolata alla formazione *reticolare del bulbo* e da qui a sua volta al *nucleo spinale del trigemino* e alle *corna posteriori del midollo spinale*.



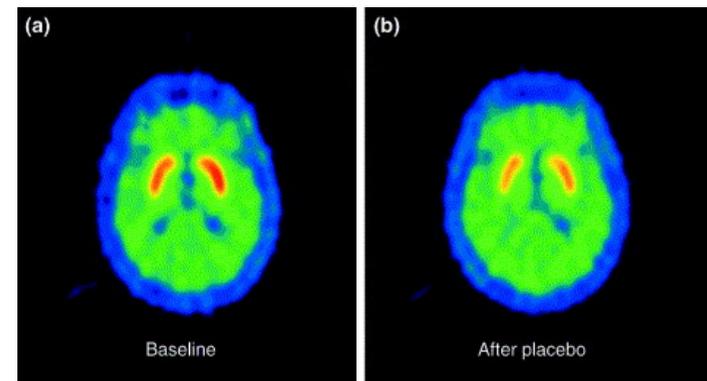
(Physiopedia 2008)

Il NAC, nucleus accumbens

- Il *nucleo accumbens* ha un ruolo importante nello studio dell'effetto placebo in quanto modula le interazioni tra il sistema sensoriale, il sistema motorio e soprattutto il sistema limbico per la presenza di un'alta densità di recettori della dopamina e degli oppioidi;
- Somministrando un placebo è stata osservata una maggiore attività di questi recettori dopaminergici nel nucleo accumbens con imaging PET.
- La minore risposta nei pazienti Parkinsoniani ha determinato un punto di svolta nella comprensione dell'importanza della via dopaminergica nell'effetto placebo.



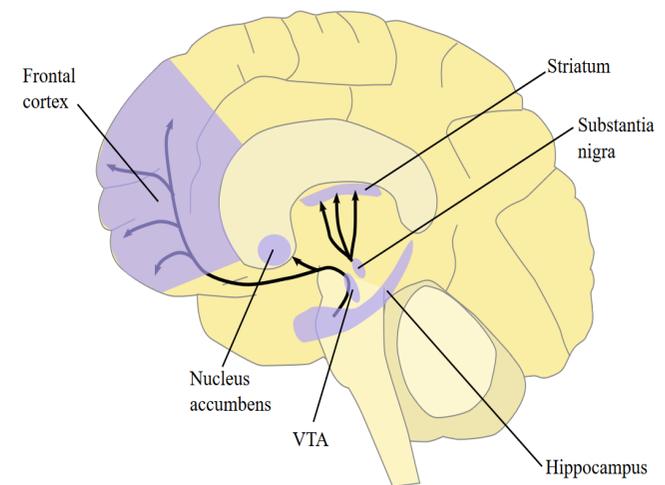
(Natalia Levis - Fox 2013)



La via dopaminergica

- La *dopamina* è coinvolta nella regolazione del piacere, ma anche del movimento, dell'umore, dell'attenzione e delle funzioni viscerali;
- L'enzima *COMT* (Catecol-O-MetilTransferasi) svolge un ruolo chiave nel modulare la biodisponibilità della dopamina; lo studio dei polimorfismi di questo enzima è fondamentale per la comprensione dell'effetto placebo;
- L'effetto placebo nei Parkinsoniani è più efficace nelle fasi precoci della malattia grazie alla maggiore presenza di neuroni dopaminergici ancora attivi.

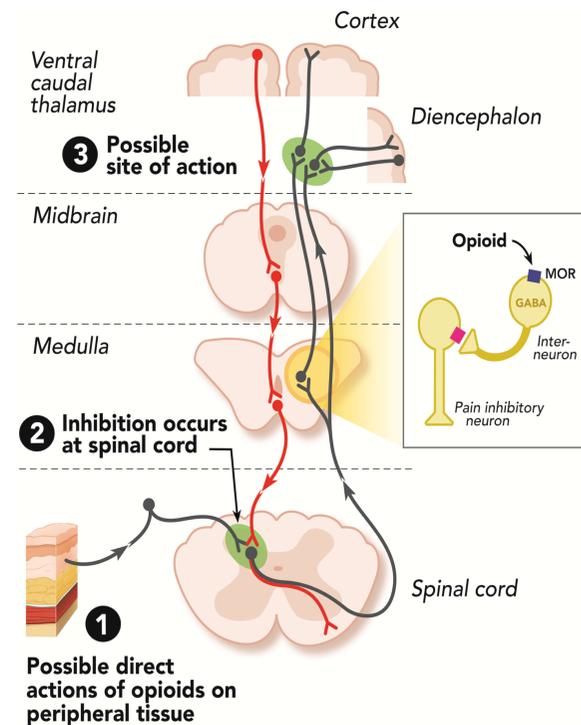
Mesocorticolimbic and nigrostriatal dopamine pathways



(Nature Medicine: Asya Rolls 2008)

Il sistema degli oppioidi endogeni

- Gli *oppioidi endogeni* (endorfine) determinano forte analgesia agendo sui recettori situati nel *talamo*, nel *grigio periacqueduttale*, nel *nucleo accumbens* e nell'area del *cingolo prefrontale*;
- Gli oppioidi sono capaci di modulare le informazioni nocicettive in entrata nell'organismo;
- Tale effetto è stato mostrato, ad esempio, dal naloxone: se si somministra questo antagonista del recettore degli oppioidi viene meno l'effetto analgesico.



(Anesthesiology - American Society of Anesthesiology 2005)

Il Placeboma

- Recentemente sono state ipotizzate delle *BASI GENETICHE* per l'effetto placebo. È stato perciò introdotto il termine *placebome*;
- Con esso si intende la presenza all'interno del nostro patrimonio genetico di polimorfismi capaci di facilitare determinati processi neurobiologici favorendo così la risposta durante il trattamento con il placebo;

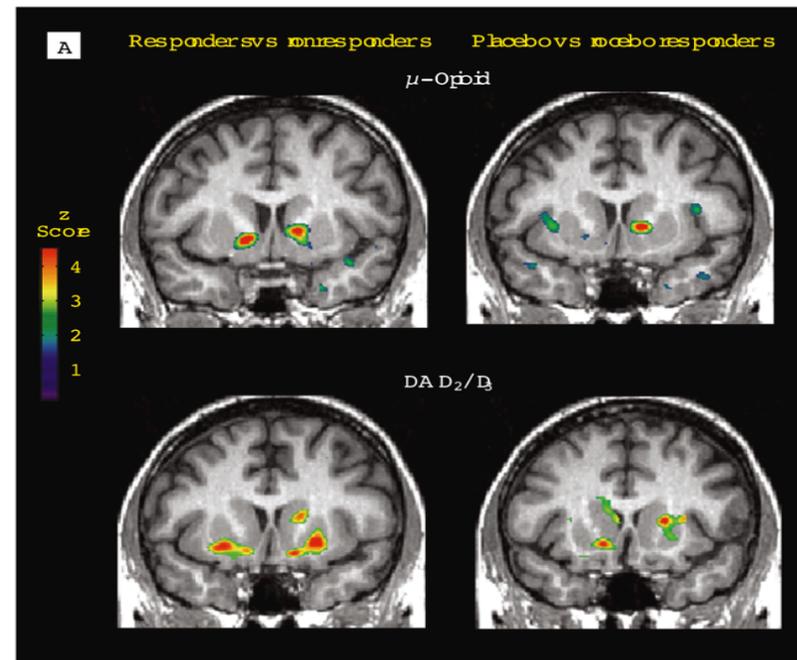
Effects of the Mu Opioid receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures

Marta Peciña, Tiffany Love, Christian S Stohler, David Goldman, Jon-Kar Zubieta;

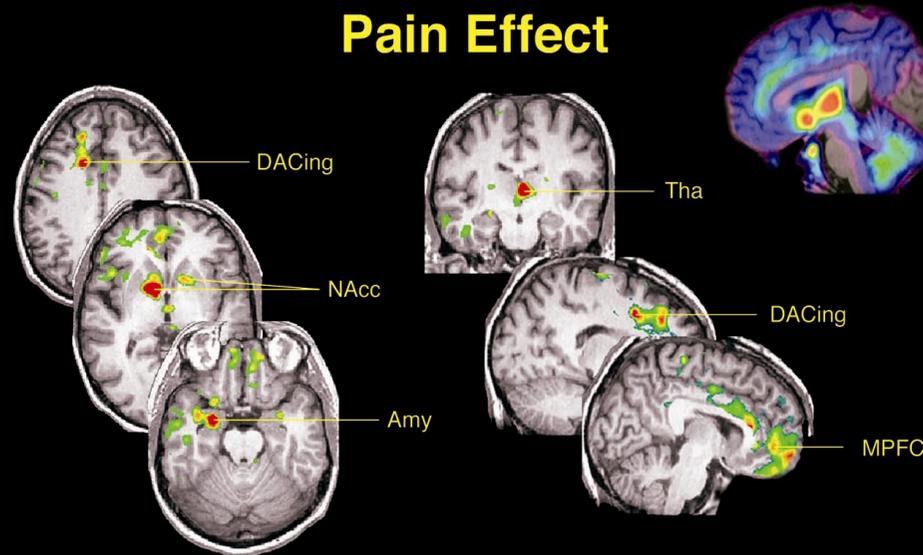
Neuropsychopharmacology (2015) 40, 957-965

Studio sul sistema degli oppioidi

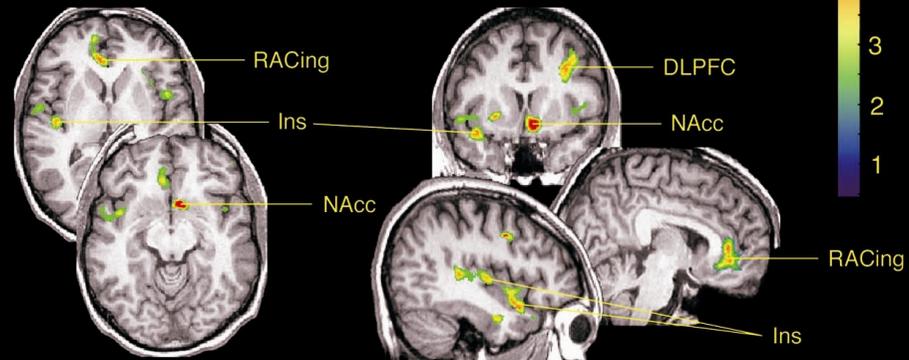
- Nello studio di M. Peciña del 2015 è stato effettuata un'indagine in campo biomolecolare sui polimorfismi dei recettori per gli oppioidi.
- Grazie a un radiofarmaco selettivo per il recettore μ degli oppioidi, è stato notato il ruolo chiave svolto dalla disponibilità dei recettori MOR;
- I recettori per gli oppioidi sono distribuiti nel nucleo accumbens, amigdala, gangli della base e nel talamo;



Pain Effect



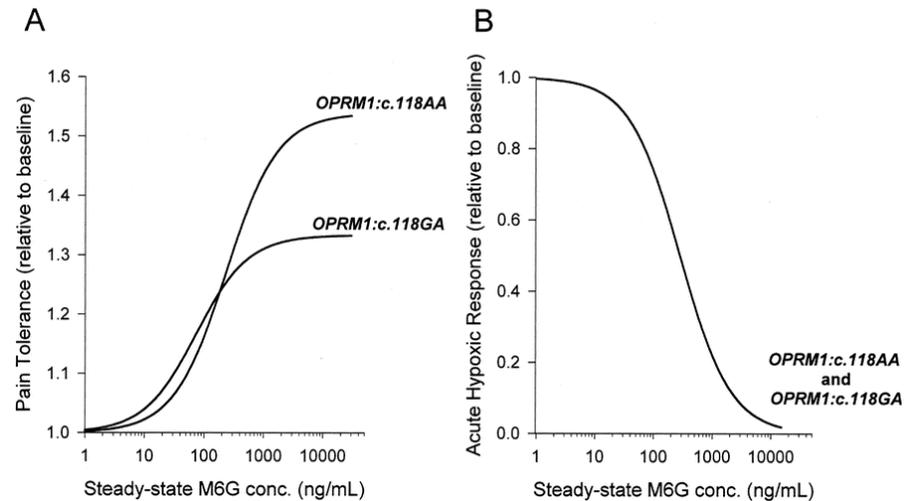
Placebo Effect



Metodi:

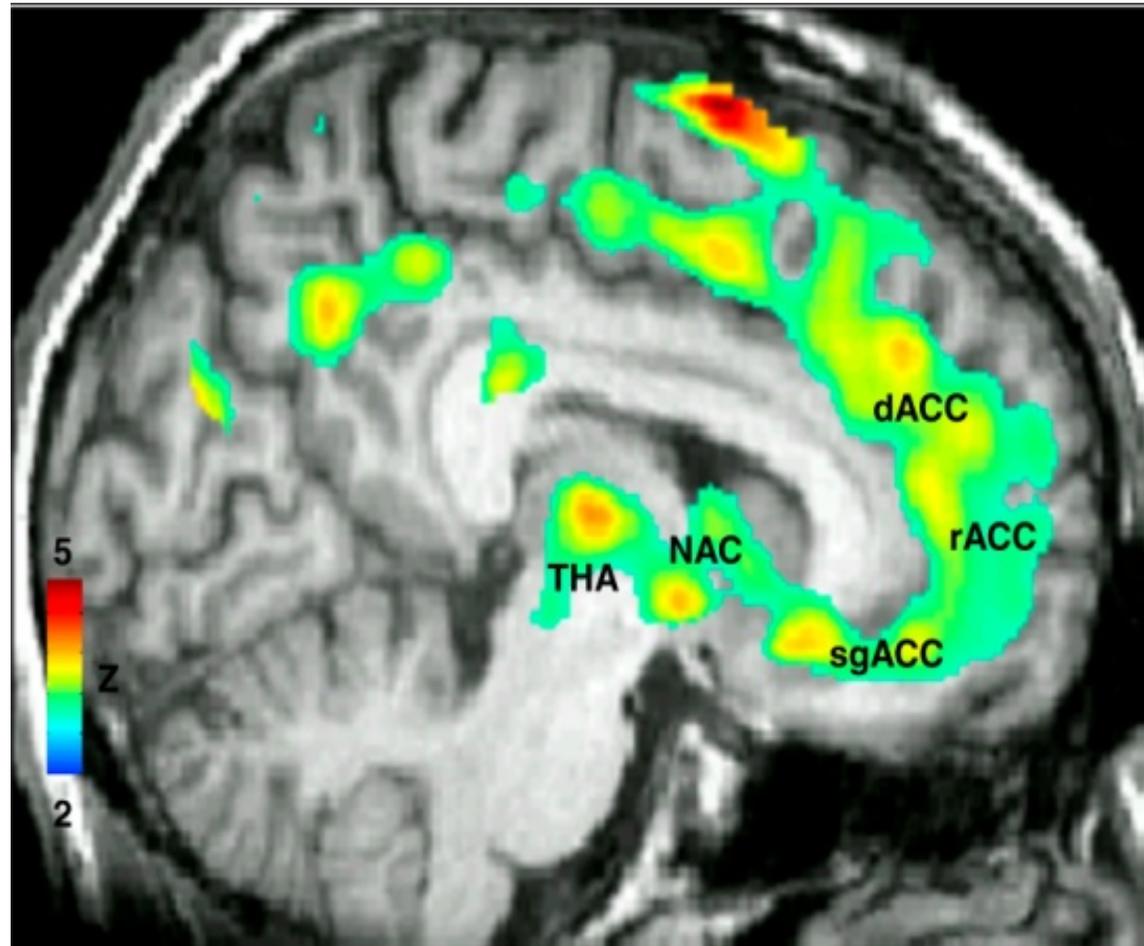
- Lo stimolo algogeno in esame consisteva nell'iniezione intramuscolare nel m. massetere di una soluzione ipersalina;
- Ai pazienti veniva poi somministrata soluzione fisiologica per via intravenosa e questa dose veniva aumentata progressivamente ogni tre minuti;
- In un 20% dei pazienti si assisteva ad una diminuzione progressiva della sensazione di dolore all'aumentare del placebo;
- Alla PET ha permesso di individuare grazie al radiofarmaco le aree maggiormente coinvolte ed ha permesso di comparare la riuscita dell'effetto placebo nei diversi individui;
- I risultati sono stati confrontati con la scala del dolore e lo score NEO-PR; con lo score NEO-PR si intende la scala psichiatrica con cui si misurano i cinque domini della personalità;

- Il gene studiato è OPRM1, che traduce per il recettore μ degli oppioidi, ed è stata individuata un'isoforma peculiare, la A118G, in cui si assiste alla traduzione di un acido aspartico invece dell'asparagina;
- Gli individui con quest'ultimo polimorfismo sono stati definiti "A carriers", al contrario dei presentanti l'isoforma base, o "G carriers".



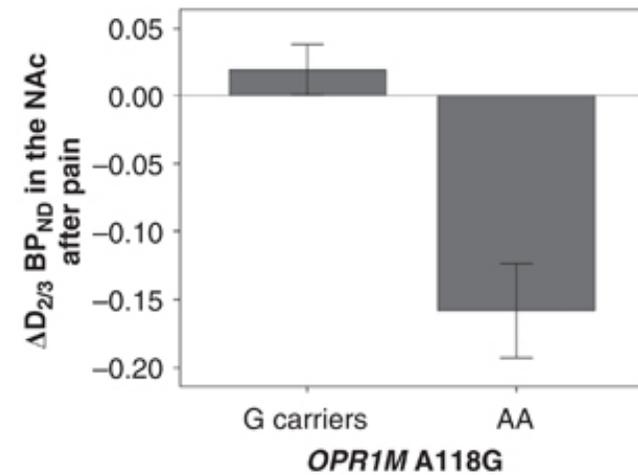
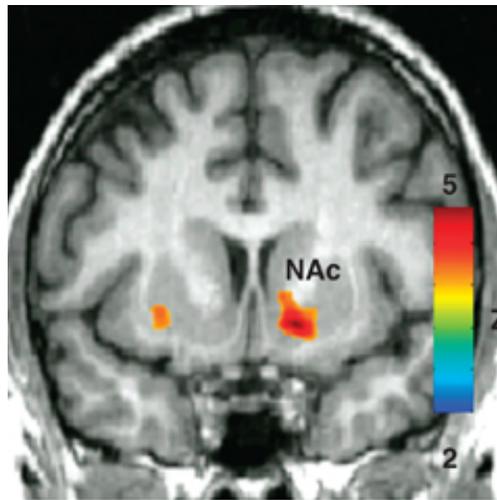
Risultati: individuo A carrier

- L'indagine PET ha mostrato maggiore capacità di legame dei recettori per gli oppioidi in pazienti A carriers omozigoti rispetto a pazienti G carriers in aree cerebrali quali il *NAC*, il *talamo* e la *corteccia cingolata anteriore*.
- Individui A carriers omozigoti hanno ottenuto punteggi più bassi allo score NEO-PR;



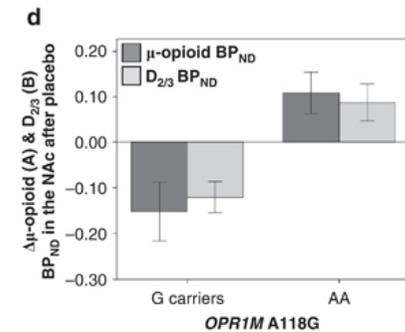
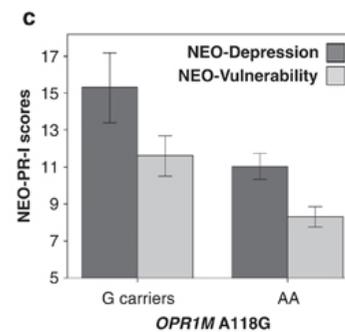
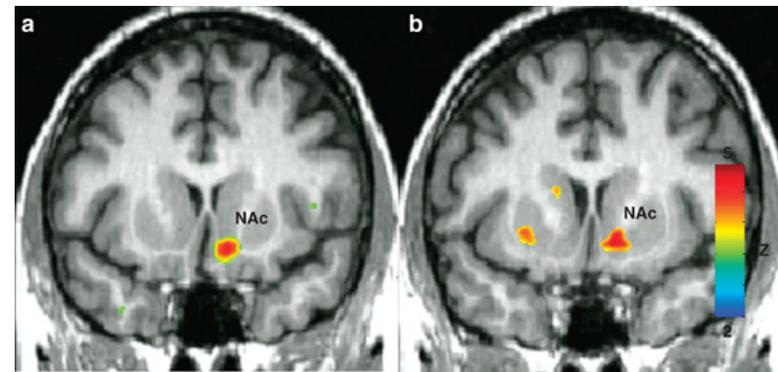
Risultati: individuo G carrier

- Gli individui G carrier hanno mostrato una minore affinità di legame tra il radiofarmaco ed il recettore degli oppioidi μ . A questo minore legame corrispondeva una minore intensità all'imaging Pet nell'area del NAc;
- A questa si associava un punteggio maggiore nella scala di sensazione dolorifica.



Conclusioni:

- In definitiva la maggiore tolleranza al dolore negli individui A carrier era dovuta alla maggiore affinità di legame tra gli oppioidi ed il recettore μ , di cui i pazienti G carrier disponevano di una isoforma più svataggiosa;
- Ciò risultava in una minore capacità di legame del radiofarmaco da parte dei recettori μ negli individui G carrier;



Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome

Kathryn T. Hall, Anthony J. Lembo, Irving Kirsch, Dimitrios C. Zogas, Jeffrey Douaiher, Karin B. Jensen, Lisa A. Conboy, John M. Kelley, Efi Kokkotou, Ted J. Kaptchuk;

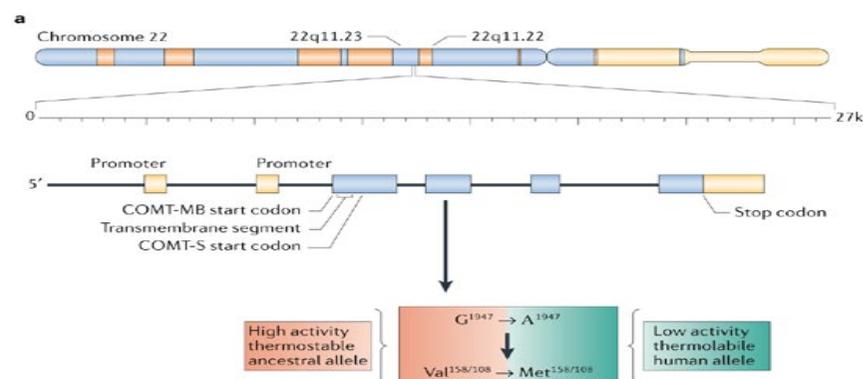
PLOS ONE | October 2012 | Volume 7 | Issue 10 | e48135

Lo studio sul sistema dopaminergico

- Analogamente, lo studio di K. T. Hall del 2012 è andato ad investigare il ruolo dei polimorfismi delle COMT nell'effetto placebo;
- Le COMT sono degli enzimi deputati alla degradazione della dopamina; alcune varianti di questi enzimi correlano con una minor attività e quindi una maggiore disponibilità della dopamina nello spazio inter-sinaptico;
- Il ruolo della dopamina nell'effetto placebo è stato suggerito dalla minore attività dei circuiti modulatori del dolore nelle fasi tardive del morbo di Parkinson grazie all'ausilio della PET;

Ipotesi:

- Il polimorfismo in questione riguarda il gene codificante per le COMT, in particolare la sequenza codificante l'aa numero 158;
- Distinguiamo tre possibili assetti genetici: omozigote per la Valina (Val), eterozigote o omozigote per la Metionina (Met);
- L'allele metionina in posizione 158 è associato ad una modifica che provoca la formazione di una proteina ad attività enzimatica ridotta di 3-4 volte e con una struttura più termostabile;



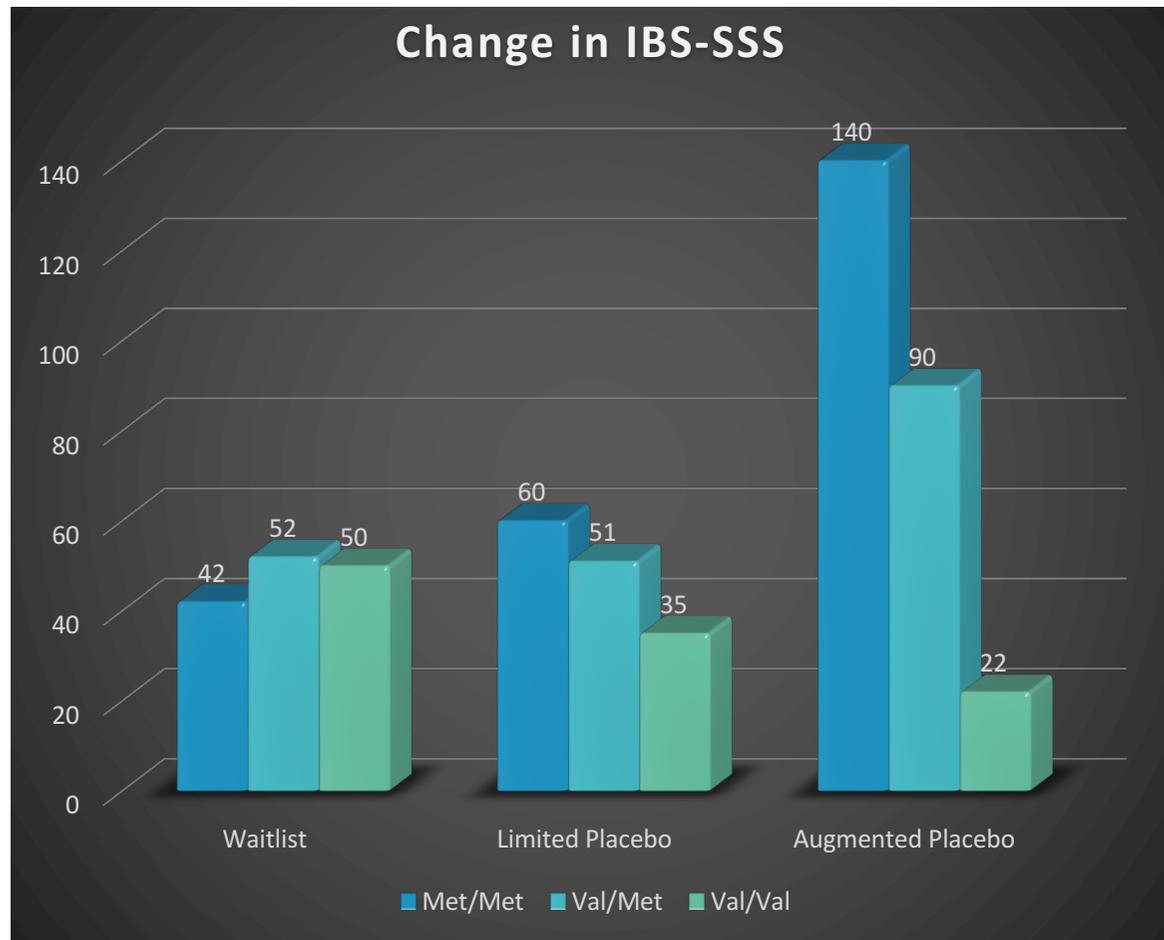
Metodi

- Lo studio è stato condotto su 104 pazienti con diagnosi di IBS (Irritable Bowel Syndrome) e i risultati sono stati confrontati utilizzando la IBS-SSS (Symptoms Severity Scale) all'inizio dello studio e dopo 3 settimane di somministrazione del placebo.
- All'interno dello studio i pazienti sono stati divisi in tre bracci: uno di controllo (waitlist), uno con ridotta somministrazione di placebo (limited placebo) e uno con disposizione maggiore (augmented placebo);
- All'interno di ogni gruppo è stato poi individuato il profilo molecolare.

Characteristics	All IBS patients* (n = 262)	Genotyped patients (n = 112)	p value	met/met (n = 20)	val/met (n = 55)	val/val (n = 29)	p value
Demographics							
Age in years (SD)	38 (14)	37 (13)	0.53	40 (12)	36 (13)	38 (14)	0.44
Women (%)	218 (83)	83 (80)	0.51	16 (80)	45 (81)	22 (76)	0.82
White (%)	252 (96)	98 (94)	0.17	20(100)	52 (95)	26 (89)	0.20
Married/living together (%)	101 (39)	32 (31)	0.42	8 (42)	16 (41)	8 (33)	0.79
IBS symptoms and baseline characteristics							
Type of IBS			0.56				0.80
Constipation (%)	74 (28)	35 (34)		5 (25)	21 (39)	9 (31)	
Diarrhea (%)	65 (25)	18 (17)		4 (20)	8 (15)	6 (21)	
Mixed (%)	139 (53)	40 (38)		11 (55)	25 (46)	14 (48)	
Disease for >5 years (%)	103 (39)	63 (61)	0.18	12 (60)	34 (62)	17 (59)	0.96
Baseline IBS-SSS (SD)	273 (73)	270 (66)	0.72	291 (78)	261 (64)	272 (61)	0.23

Risultati

- Il maggiore effetto placebo è stato ottenuto nel braccio “augmented placebo” negli individui omozigoti per la metionina in posizione 158.
- Viceversa, nei soggetti con l’allele della valina in posizione 158 correla una maggiore attività catalitica delle COMT e che quindi riduce la biodisponibilità del neurotrasmettitore, la risposta è stata minore.
- Non sono stati ottenuti dei risultati significativi nel braccio “limited placebo”.



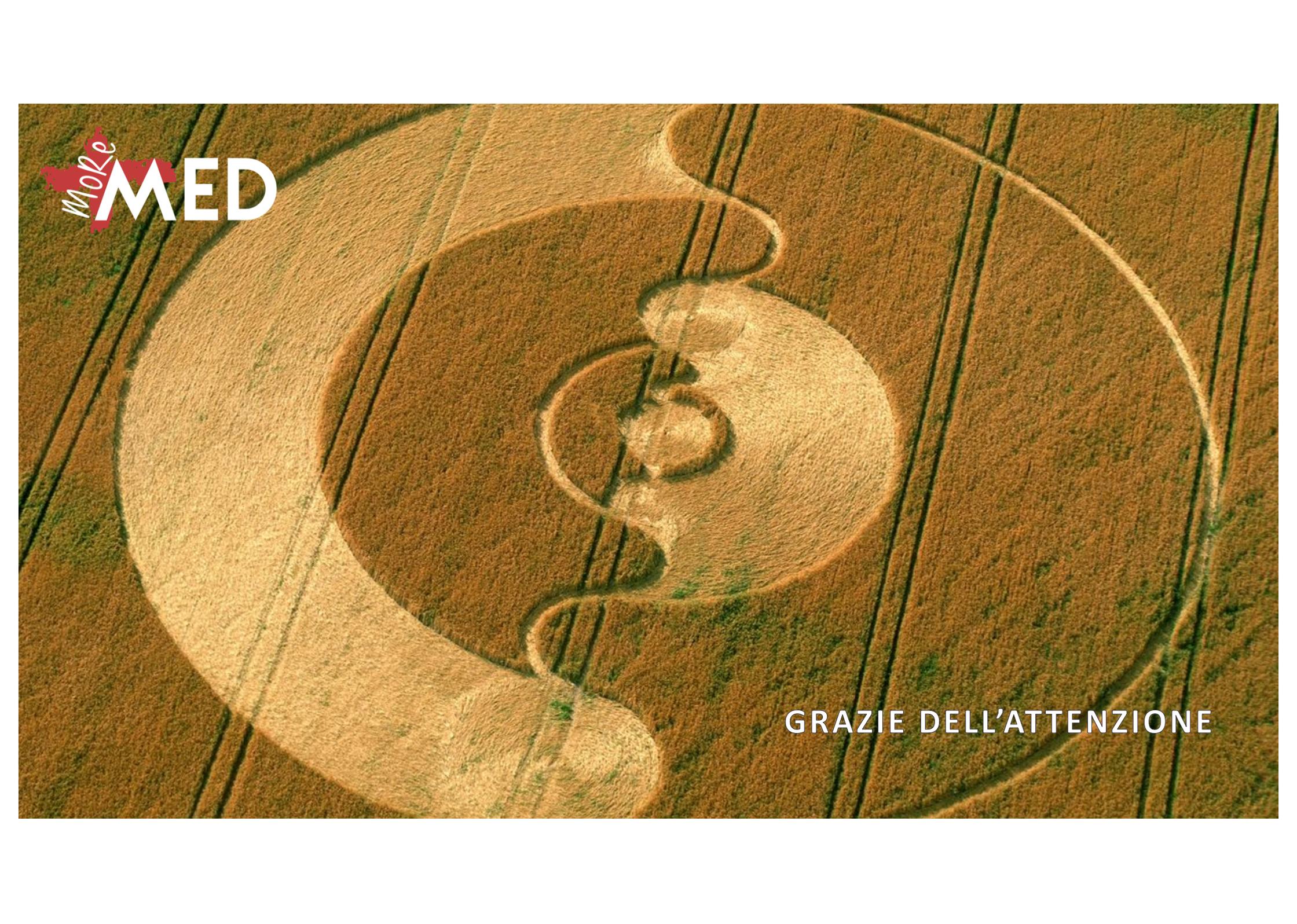
I polimorfismi a livello della popolazione

- 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;
- Sapere il profilo molecolare dei pazienti in relazione a particolari metabolismi enzimatici permetterà di ottenere gruppi di controllo più omogenei negli studi clinici randomizzati.

Conclusioni

Tenendo conto del grande dispendio economico che diversi ambiti richiedono in termini di terapia del dolore, applicando il placebo eviteremmo sia la prescrizione di esami e di medicinali costosi sia effetti mal sopportati dai pazienti in termini sia fisici che psichici e che possono inficiare le condizioni di vita del paziente.

Nonostante non sia stato ancora provato, verosimilmente, in questi settori, in cui il dolore cronico e riacutizzato ha un ruolo importante, il placebo potrebbe avere un ruolo importante.



MORE MED

GRAZIE DELL'ATTENZIONE

Bibliografía

- Catecol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome
 - Kathryn T. Hall, Anthony J. Lembo, Irving Kirsch, Dimitrios C. Zogas, Jeffrey Douaiher, Karin B. Jensen, Lisa A. Conboy, John M. kelley, Efi Kokkotou, Ted J. Kaptchuk;
 - PLOS ONE | October 2012 | Volume 7 | Issue 10 | e48135
- Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1, A118G) on Pain Regulation, Placebo Effect ad Associated Personality Trait Measures
 - Marta Peciña, Tiffany Love, Christian S Stohler, David Goldman, Jon-Kar Zubieta;
 - Neuropsychopharmacology (2015) 40, 957-965