

## **Dolore cronico: il ruolo predisponente di un uso non appropriato degli oppioidi**

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica  
H. San Raffaele Resnati, Milano

### *Commento a:*

Echeverria-Villalobos M, Tortorici V, Brito BE, Ryskamp D, Uribe A, Weaver T.

### **The role of neuroinflammation in the transition of acute to chronic pain and the opioid-induced hyperalgesia and tolerance**

Front Pharmacol. 2023 Dec 15;14:1297931. doi: 10.3389/fphar.2023.1297931. PMID: 38161698; PMCID: PMC10755684

Descrivere i meccanismi alla base della neuroinfiammazione e della cronicizzazione del dolore, e il ruolo degli oppioidi nella progressione dell'iperalgia e dell'assuefazione all'azione dei farmaci: è questo l'obiettivo della review coordinata da Marco Echeverria-Villalobos del Dipartimento di Anestesiologia presso il Wexner Medical Center della Ohio State University a Columbus, Stati Uniti.

Le evidenze attuali indicano come l'attivazione delle cellule gliali e immunitarie porti a una maggiore produzione di mediatori pro-infiammatori, creando progressivamente **uno stato neuroinfiammatorio**. Inoltre è stato dimostrato che la neuroinfiammazione è un meccanismo fondamentale nella genesi del **dolore acuto** (segnale di danno in corso) e nella sua transizione a **dolore cronico e neuropatico** (malattia in sé). In questo scenario, un ruolo fondamentale è ricoperto appunto dall'attivazione delle cellule gliali, che all'interno del sistema nervoso centrale nutrono i neuroni, assicurano l'isolamento dei tessuti nervosi e svolgono importanti funzioni immunitarie.

Il processo che i ricercatori descrivono può essere descritto in questi termini:

- l'evento nocivo che stimola le fibre nervose afferenti periferiche attiva anche i recettori nocicettivi situati nei gangli delle radici dorsali e nella corna dorsali del midollo spinale, e le cellule gliali periferiche, innescando la **sensibilizzazione periferica** e diffondendo l'infiammazione al cervello (neuroinfiammazione);
- una volta attivata, la **microglia centrale** inizia a produrre citochine, chemochine e neuropeptidi, che a loro volta possono aumentare la sensibilità e l'attività elettrica ("firing") dei neuroni di secondo ordine, **sovregolando la trasmissione dei segnali nocicettivi** alla corteccia cerebrale.

Questo processo, noto come **sensibilizzazione centrale**, è fondamentale per la cronicizzazione del dolore acuto.

Le interazioni immuno-neuronali sono anche implicate nella **relazione fra dolore e oppioidi**. Le più recenti evidenze suggeriscono che le cellule immunitarie e gliali attivate possono alterare la funzione neuronale, indurre e mantenere il dolore neuropatico, e alterare gli effetti analgesici dei farmaci oppioidi, contribuendo allo sviluppo di **tolleranza** e **dipendenza**, e causando persino **iperalgia paradossa**. Tali anomalie possono verificarsi quando l'ambiente neuronale è influenzato da traumi, infiammazioni e molecole derivate dal sistema immunitario, oppure – ed è

questo **il punto centrale** per il discorso dei ricercatori statunitensi – quando **gli oppioidi stessi** inducono l'attivazione gliale pro-infiammatoria.

La review si articola in **tre capitoli principali**:

1. Il ruolo fondamentale della risposta immunitaria e dell'attivazione gliale nella transizione dal dolore acuto a quello neuropatico e cronico;
2. Importanza del sistema nervoso enterico nel dolore acuto e cronico;
3. La neuroinfiammazione associata agli oppioidi.

Il logico corollario di questo studio è che l'impiego degli oppioidi deve essere limitato il più possibile al **controllo del dolore da metastasi tumorali** e che, per la terapia delle altre forme di dolore, si dovrebbero seguire prioritariamente altre strategie farmacologiche, oltre a stili di vita sani (attività fisica in primis).