

PARTE SECONDA - GLI OPPIACEI NELLA PRATICA CLINICA

2.1 Interferenza oppioide sulle funzioni neuro-immuno-ormonali

Esistono numerose interazioni fra i più importanti sistemi regolatori dell'organismo ed in particolare fra sistema immunitario, nervoso ed endocrino (75-78).

Fin dagli anni '80, i ricercatori hanno dimostrato che gli oppiacei, endogeni ed esogeni, possono modificare la funzione immunitaria, grazie alla presenza di recettori specifici su monociti, complemento e cellule NK. Peraltro le cellule immunocompetenti possono rilasciare endorfina ed encefaline a seguito di inputs ipotalamo-ipofisari.

Studi recenti di neuroimmunologia comparativa hanno dimostrato che gli oppioidi permettono la comunicazione bi-direzionale tra sistema nervoso, endocrino, vascolare ed immunitario, in un processo di autoregolazione (78, 79).

Si ritiene che queste molecole servano per ridurre o terminare lo stato di allerta ed attivazione delle cellule immunitarie e neuronali conseguente a stimolazione nervosa e/o trauma. Fra le reazioni indotte da traumi/flogosi, vi è la liberazione di citochinine, tra cui l'interleuchina-1 che determina a livello cutaneo liberazione di sostanza P ed attivazione del gene c-fos in varie regioni cerebrali.

La morfina inibisce le risposte immunitarie cellulari al TNF e sostanza P, sopprimendone migrazione, chemiotassi e fagocitosi.

Del resto l'attivazione dei recettori per gli oppiacei di tipo μ è classicamente associata ad immunodepressione ed inibizione di diverse funzioni immunitarie quali proliferazione linfocitaria, produzione di IL-2 ed attività NK.

Peraltro è probabile che le interferenze fra oppioidi e sistema immunitario risultino variabili in relazione a molecola, dosi e durata dell'esposizione.

La somministrazione cronica di morfina modifica numerose funzioni del sistema immunitario, esercitando un ruolo inibitorio sia a livello centrale che periferico.

In un lavoro su pazienti oncologici è stato dimostrato che la morfina utilizzata cronicamente per via orale inibisce l'attività NK (effetto ancor più potente per via spinale), mentre incrementa l'attività cellulare di tipo LAK (azione più marcata per via orale) (80, 81); ciò dimostra come l'immunoinibizione non alteri la reattività.

Grazie a tecniche di biologia molecolare (RT-PCR), è stata accertata la presenza dei recettori μ sui linfociti di soggetti sani e di pazienti trattati con morfina (82). Si può ipotizzare la presenza di una isoforma del recettore μ , poiché è stata osservata una banda alternativa nei linfociti di pazienti trattati cronicamente con morfina. Questo

risultato fa pensare ad una modificazione della proteina recettoriale che viene espressa con diversa modalità e che quindi potrebbe portare l'individuo a sviluppare tolleranza e poi dipendenza fisica. Queste diversità potrebbero derivare da differenti interferenze sul rilascio di neuro-ormoni, PRL e GH (83).

In linea di massima si può affermare che morfina ed oppioidi endogeni esercitano un'azione simile sugli ormoni ipofisari: aumento dell'ormone della crescita (GH) ed inibizione della secrezione di ormone luteotropo (LH), follicolostimolante (FSH) e tireotropina (TSH) (84).

Peraltro, il naloxone è in grado di antagonizzare le variazioni ormonali indotte da oppiacei ed oppioidi endogeni. È probabile che l'azione principale si svolga a livello ipotalamico con il coinvolgimento del sistema monoaminergico; infatti la morfina ed i peptidi oppioidi sembrano in grado di inibire il turnover di dopamina e di aumentare il turnover serotoninergico.

Altri autori, nel tentativo di spiegare l'azione deprimente della morfina sul sistema immunitario, hanno dimostrato la presenza di recettori specifici per gli oppioidi su alcune cellule immunitarie (85): così, la morfina e le beta endorfine agiscono sulla funzione dei linfociti e delle altre cellule del sistema immunitario, determinando immunosoppressione (86), attraverso azione mediata unicamente dai recettori μ .

Occorre comunque approfondire lo studio dell'interferenza dei farmaci oppioidi sul rilascio neuroormonale-immunitario, in modo da determinare gli effetti biologici della somministrazione cronica di morfina.

2.2 Tolleranza e dipendenza

La somministrazione ripetuta di oppiacei può determinare lo sviluppo della tolleranza, la quale può essere definita come lo spostamento verso destra della curva dose-risposta per una sostanza. La tolleranza definita *associativa* è correlata al condizionamento, mentre la cosiddetta tolleranza *farmacologica* è riconducibile al meccanismo d'azione del farmaco. La tolleranza farmacologica può essere dovuta a fattori costituzionali, a variazioni farmacocinetiche o, più di frequente, farmacodinamiche imputabili alla diminuzione degli effetti analgesici correlati a qualche processo di adattamento neurale.

Questi processi sono caratterizzati da una grande variabilità intrapaziente ed interpaziente. La tolleranza ai differenti effetti degli oppiacei si sviluppa a velocità

diverse e può insorgere rapidamente dopo la somministrazione acuta o maturare più gradualmente con il ripetersi delle assunzioni (87, 88).

Lo sviluppo della tolleranza può essere costante durante la somministrazione a lungo termine o apparire e progredire in maniera accelerata nella fase iniziale del trattamento.

Il termine "dipendenza" è spesso applicato a due fenomeni, uno psichico, l'altro fisico, che devono essere chiaramente distinti l'uno dall'altro (89-91). Da una parte si tratta del bisogno irresistibile di assumere il farmaco, dall'altra della sindrome da privazione brusca, che risultano entrambe dall'entrata in contatto dell'organismo con una sostanza. I supporti neuro-anatomici di questi due fenomeni sembrano distinti. Nelle manifestazioni della sindrome da astinenza, intervengono soprattutto strutture bulbari e mesencefaliche quali il locus coeruleus, il nucleo del rafe e la sostanza grigia periacqueduttale. Territori limbici (mesencefalo ventrale, striato ventrale, ippocampo, amigdala, ecc.) sono in gioco soprattutto nel desiderio persistente per gli oppioidi e nel meccanismo della dipendenza che essi generano. Il sistema dopaminergico mesolimbico svolge un ruolo importante (89), poiché è implicato sia negli effetti euforizzanti degli oppioidi, sia nella modulazione dei circuiti dei neuroni, che sono direttamente all'origine delle manifestazioni da astinenza (92).

2.2.1 Meccanismi ipotetici all'origine di tolleranza e dipendenza

Modifiche dei recettori degli oppioidi e/o dei sistemi di trasduzione ad essi associati - Gli oppioidi esercitano le loro azioni mediante recettori di membrana, "clonati" recentemente (93), che sono accoppiati ai loro effettori tramite proteine "G" (vale a dire in grado di legare i nucleotidi guanilici). Si è cercato di scoprire se alterazioni di questi diversi elementi potevano giustificare fenomeni di tolleranza e di dipendenza.

Probabilmente non intervengono modifiche del numero e/o dell'affinità dei recettori degli oppioidi per i loro ligandi. Infatti, quando queste sono (eventualmente) riscontrabili, la tolleranza e la dipendenza si sono già sviluppate; pertanto le alterazioni delle caratteristiche dei recettori sarebbero piuttosto la conseguenza e non la causa della tolleranza e/o della dipendenza.

In compenso, un accoppiamento funzionale tra i recettori degli oppioidi e i loro effettori è uno dei meccanismi probabilmente più implicati nello sviluppo della tolleranza ai morfinomimetici, senza che le cause della mancanza di interazione tra recettori e proteine G siano ancora chiaramente stabilite (94).

Più recentemente è stato suggerito uno squilibrio tra gli effetti inibitori e gli effetti eccitatori degli oppioidi. Infatti, oltre ai recettori responsabili delle azioni "classiche" degli oppioidi, la cui stimolazione provoca effetti inibitori che sfociano in una iperpolarizzazione dei neuroni e in una riduzione della liberazione dei neuromediatori, esistono recettori degli oppioidi la cui stimolazione ha effetti inversi ed eccitatori. Questi recettori "eccitatori" presentano una affinità di gran lunga maggiore per gli agonisti rispetto ai recettori "inibitori" (95). In altre parole, l'effetto della stimolazione dei recettori degli oppioidi - compresa la loro azione analgesica (96) - sarebbe il risultato dell'influenza eccitatrice legata al coinvolgimento dei recettori di alta affinità per gli agonisti e all'azione inibitoria dovuta alla sollecitazione dei recettori di affinità più bassa (97). Il trattamento cronico con un oppioide provoca una riduzione della sua influenza inibitoria insieme ad una ipersensibilità alla sua azione eccitatrice (98, 99). Si ritiene che tali alterazioni possano intervenire nello sviluppo della tolleranza agli effetti inibitori degli oppioidi e nelle manifestazioni della sindrome da astinenza.

Coinvolgimento delle reti di neuroni sollecitate dagli oppioidi e ruolo dei neuropeptidi "anti-oppioidi" - I morfinomimetici influenzano l'attività dei neuroni che sono portatori di recettori degli oppioidi e varie reti di neuroni intervengono in un dato effetto farmacologico di queste sostanze. Numerose regioni centrali e quasi tutti i neurotrasmettitori considerati tali, quali la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, l'acetilcolina e il GABA (100), sono stati implicati nella comparsa o nell'espressione di diverse manifestazioni della tolleranza e/o della dipendenza nei confronti della morfina. Recentemente è stato messo l'accento sul ruolo degli amminoacidi eccitatori (AAE). Infatti il blocco di alcuni recettori -NMDA- degli AAE inibisce lo sviluppo della tolleranza agli effetti analgesici della morfina (90).

Alcuni dei neuroni bersaglio dei morfinomimetici potrebbero fare parte di un sistema omeostatico che tende a ridurre l'azione degli oppioidi. In tal modo gli oppioidi attiveranno neuroni che libererebbero dei neuropeptidi svolgendo il ruolo di "antagonisti" endogeni degli oppioidi. L'iperattività dei neuroni a CCK-8 e a NPFF indotta dalla somministrazione prolungata della morfina è in parte all'origine della tolleranza e della dipendenza nei confronti del farmaco (101).

Le differenti ipotesi non si escludono a vicenda; è probabile infatti che i differenti meccanismi contribuiscano a gradi diversi alla comparsa della tolleranza e della dipendenza.

La tolleranza si sviluppa anche in conseguenza della somministrazione spinale di oppioidi, sebbene sembra svilupparsi più lentamente e in misura minore rispetto all'uso degli oppioidi sistemici (102).