

LAVORO ORIGINALE

Nuovi target terapeutici per il dolore orofacciale

Uno sguardo alla ricerca di oggi per l'applicazione clinica del futuro

L'odontoiatra si deve confrontare quotidianamente con il problema del dolore, per cui la conoscenza delle diverse tipologie di algie facciali e del loro trattamento è di estrema importanza per poter valutare correttamente le esigenze del paziente ed eventualmente indirizzarlo a uno specialista.

Il dolore viene definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (Iasp) come "una spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata a un danno reale o potenziale dei tessuti", evidenziando quindi che il dolore è un'esperienza soggettiva, influenzata anche dalla variabile psicologica.

La classificazione del dolore

A livello orofacciale, il dolore di interesse odontoiatrico può presentarsi come dolore intraorale o dolore extraorale. Esso può originare, oltre che dai denti e dalla mucosa orale, anche dalla muscolatura masticatoria, dall'articolazione temporo-mandibolare, dall'osso e dal periostio; può inoltre essere dovuto a un'alterazione dei nervi o non avere una base organica nota.

Mentre dal punto di vista clinico il dolore può essere classificato in base alla durata in dolore acuto (ore o giorni), dolore persistente (settimane) e dolore cronico (mesi), dal

punto di vista patogenetico esso può essere suddiviso in dolore nocicettivo (ad esempio il dolore infiammatorio), dolore neuropatico e dolore di origine non nota.

Spesso il dolore presenta più di una delle sopradette caratteristiche, per cui si parla di dolore misto (7). Infatti, mentre il dolore acuto è prevalentemente di tipo nocicettivo, il dolore persistente e quello cronico hanno spesso una natura mista.

L'importanza della classificazione del dolore risiede nel fatto che i diversi tipi di dolore richiedono un approccio terapeutico differenziato, per cui una corretta valutazione del paziente che conduca a una precisa localizzazione dell'origine e della tipologia di dolore si accompagna a una più elevata percentuale di successo terapeutico. È altresì fondamentale avere ben presente che il protrarsi dello stato doloroso ha pesanti conseguenze sugli aspetti psicologici e sociali della persona, trasformandosi da sintomo a malattia.

Purtroppo, sebbene siano presenti sul mercato un buon numero di farmaci antidolorifici efficaci, il trattamento di alcuni tipi di dolore non risulta affatto soddisfacente, sia per una ridotta conoscenza della terapia antidolorifica sia per una reale mancanza di farmaci idonei.

Il dolore neuropatico trigeminale

La regione orofacciale, oltre a essere la sede di alcune forme di dolore infiammatorio che possono coinvolgere sia i denti che i tessuti molli circostanti (9, 12) è spesso interessata dalla nevralgia trigeminale. Entrambi questi tipi di dolore sono di estremo interesse per l'odontoiatra.

La nevralgia del trigemino è fortemente disabilitante, presentandosi come un dolore inatteso, esplosivo, evocato anche da comuni stimoli non nocicettivi che può interessare la cute del viso e/o la mucosa orale. Un'altra sindrome dolorosa di origine neuropatica è la "sindrome della bocca che brucia" (glossodinia), spesso riferita dal paziente come una sensazione intraorale di brucio-

re o disestesia, per la quale a tutt'oggi non è stata trovata una sicura base patogenetica (14).

Sia il dolore neuropatico trigeminale che infiammatorio sono indotti e sostenuti da numerose alterazioni neurochimiche e neuroanatomiche, sia a livello periferico che centrale. Per meglio comprendere questi aspetti, occorre ricordare che il nervo trigemino fornisce l'innervazione sensitiva della maggior parte delle strutture dell'area oro-facciale convogliando la sensibilità, e quindi anche il dolore, ai nuclei sensitivi trigeminali, dai quali originano le proiezioni nervose per il talamo e quindi per le aree corticali specifiche. L'attività dei neuroni trigeminali del tronco encefalico può essere modulata da input provenienti da altri centri nervosi che fanno parte del cosiddetto sistema discendente del controllo del dolore.

Numerosi mediatori chimici forniscono il substrato neurochimico per mezzo del quale questi inputs discendenti possono esercitare le loro azioni inibitorie; inoltre, anche a livello periferico sono rilasciate alcune sostanze con azione pro- o anti-nocicettiva che possono modulare la trasmissione del dolore. Molti mediatori chimici sono dei neurotrasmettitori classici (acido gamma-amino-butyrico, serotonina, glutammato, endocannabinoidi, encefaline, orfina, sostanza P ecc.); un certo numero di questi neurotrasmettitori o i loro recettori, insieme alla modulazione dei mediatori dell'infiammazione, sono il bersaglio di farmaci specifici, alcuni dei quali agiscono in periferia mentre altri hanno un'azione sul sistema nervoso centrale.

Le terapie antidolorifiche
Attualmente le indicazioni terapeutiche per il trattamento del dolore si basano principalmente sull'uso di Fans, antide-

pressivi, anticonvulsivanti e oppioidi. I Fans (farmaci antinfiammatori non steroidei) sono ampiamente usati per il trattamento del dolore, in particolare quello infiammatorio. La maggior parte dei Fans agisce inibendo le due forme della cicloossigenasi (Cox-1 e Cox-2), enzima chiave nella sintesi di acido arachidonico e di acido eicosapentanoico, precursori di molecole coinvolte nella risposta infiammatoria.

Nel dolore neuropatico, accanto ai Fans vengono utilizzati gli antidepressivi triciclici e gli anticonvulsivanti. I primi hanno un meccanismo d'azione che si esplica principalmente a livello sinaptico centrale, bloccando il reuptake delle monoamine, agendo come antagonista nei confronti dei recettori Nmda del glutammato e bloccando i canali per il sodio. I farmaci anticonvulsivanti agiscono inibendo le correnti ioniche di membrana, attivando il sistema inibitorio GABAergico e riducendo l'attività del glutammato; essi possono inoltre modulare l'attività del sistema monoaminergico.

L'utilizzo di oppioidi è limitato ai dolori acuti (nocicettivi) moderati o di forte intensità; tuttavia, è bene ricordare che si sta facendo strada il loro impiego anche nel dolore cronico (neuropatico), soprattutto quando gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati risultano inaccettabili o quando il dolore non risponde ad altri trattamenti. Gli oppioidi agiscono sia inibendo l'eccitabilità dei

neuroni delle vie nocicettive che stimolando l'attività dei sistemi discendenti di controllo.

I meccanismi di trasmissione del dolore

A parte i principi generali sopra esposti, gli intimi meccanismi neurochimici coinvolti nella genesi del dolore, e in particolare del dolore orofacciale, non sono a oggi completamente noti. Tale mancanza di informazioni, particolarmente accentuata per quanto riguarda il dolore orofacciale, è dovuta alla scarsità di modelli sperimentali e alla difficoltà, anche tecnica, di indagare il sistema trigeminale rispetto al midollo spinale.

Gran parte dei meccanismi che sono alla base della nocicezione a livello spinale sono presenti anche a livello trigeminale; tuttavia, è bene ricordare che quest'ultimo presenta alcune peculiarità neurochimiche e neuroanatomiche. Come ricordato in precedenza, diverse molecole sono coinvolte nella trasmissione del dolore, alcune di esse sono dei "classici" neurotrasmettitori o neuromodulatori, tuttavia nuove molecole, conosciute per svolgere altre funzioni, risultano essere coinvolte più o meno direttamente nella nocicezione. Tra queste ricordiamo l'ATP, l'ossido nitrico, alcuni ormoni e le acquaporine (AQP). Inoltre, vi sono crescenti prove che la glia attivata potrebbe svolgere un ruolo chiave nel mantenimento del dolore.

In qualità di soci fondato-



Mauro Labanca
Dipartimento di Odontoiatria
Università Vita Salute
Ospedale San Raffaele
Società Italiana Studio
Dolore Orofaciale (Sisdo)



Luigi F. Rodella
Dipartimento di Scienze Biomediche
Sezione di Anatomia
Università degli Studi di Brescia
Società Italiana Studio
Dolore Orofaciale (Sisdo)

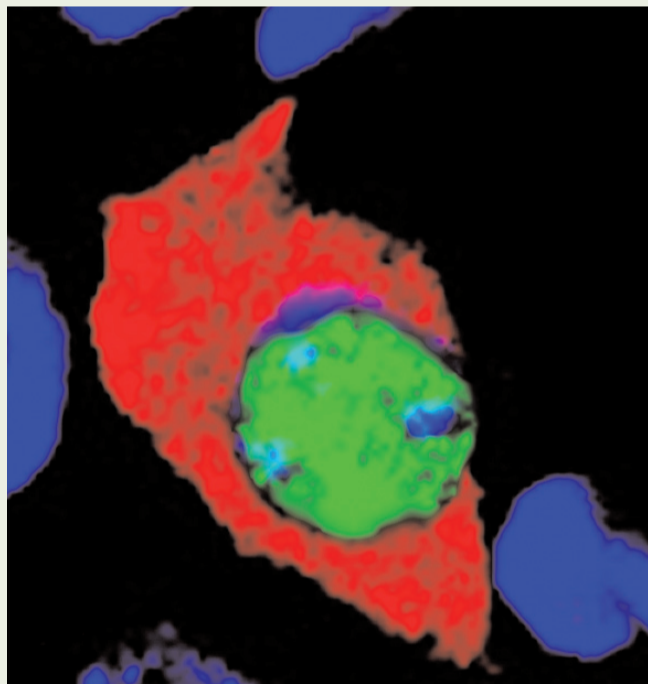


Fig. 1: Neurone nitrossidergico nel ganglio di Gasser. Microscopia confocale

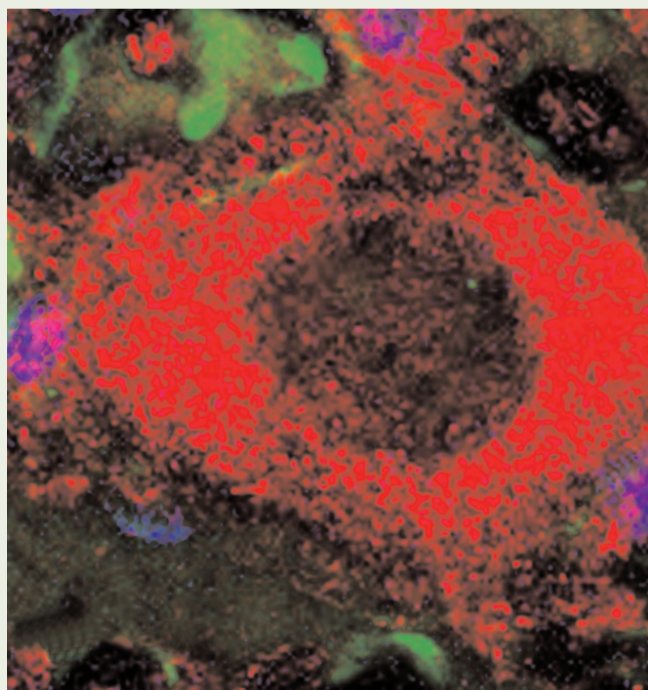


Fig. 2: L'isoforma 2 dell'aquaporina in un neurone del ganglio di gasser. Microscopia confocale



ri della **Società Italiana per lo Studio del Dolore Orofaciale (Sisdo)**, insieme al Gruppo di Ricerca sul dolore della Sezione di Anatomia Umana dell'Università di Brescia, ci occupiamo da tempo della caratterizzazione neurochimica del dolore, studiando in modelli sperimentali il ruolo del sistema cannabinoergico, nitrossidergico, dei recettori per l'ATP e delle acquaporine.

I cannabinoidi nella modulazione del dolore

È noto da tempo che il sistema cannabinoergico è coinvolto nella modulazione del dolore, tuttavia solo recentemente sono state sintetizzate alcune molecole che agiscono su recettori specifici. Occorre ricordare che i cannabinoidi (sia esogeni che endogeni) legano due specifici recettori: CB1, abbondantemente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico e CB2.

Una prima possibilità di modulare farmacologicamente il sistema cannabinoergico consiste nell'utilizzo di agonisti esogeni dei recettori dei cannabinoidi (6, 11) o dei cannabinoidi sintetici (8). I risultati di questi studi hanno evidenziato un effetto analgesico di queste molecole a livello orofacciale.

Un'alternativa è quella di potenziare gli effetti dei cannabinoidi endogeni. Il nostro organismo produce infatti alcuni cannabinoidi endogeni, come l'anandamide e il 2-arachidonilglicerolo, i quali, legandosi ai recettori dei cannabinoidi, modulano la trasmissione nocicettiva. I cannabinoidi endogeni agiscono nello spazio sinaptico ma sono rapidamente ricaptati all'interno del neurone, per cui perdono rapidamente la loro azione. L'utilizzo di molecole che inibiscono il reuptake dell'anandamide, prolungandone l'azione, ha fornito risultati incoraggianti sia in modelli sperimentali di dolore neuropatico non orofacciale (13) che in modelli sperimentali di dolore infiammatorio (1); attualmente sono in corso studi per verificare il loro ruolo anche a livello trigeminale.

Nuove aspetti molecolari della modulazione del dolore

Per quanto riguarda l'ATP e i suoi recettori, si è osservato che l'antagonista Ppads per i recettori P2 dell'ATP è efficace nel ridurre sia il dolore della sciatalgia sperimentale (10) che il dolore infiammatorio del distretto orofacciale (4). A tal proposi-

to è interessante osservare che il meccanismo d'azione del Ppads coinvolge l'Ossido Nitrico Sintasi (NOS), presente sia a livello dei nuclei sensitivi trigeminali che nel ganglio di Gasser (2) (fig. 1). Il NOS aumenta nel dolore incrementando il rilascio di ossido nitrico e viene riportato a livelli fisiologici dal Ppads (4). Un interessante gruppo di molecole coinvolte nella nocicezione sono le acquaporine. Queste sono dei piccoli canali di membrana coinvolti nell'osmoregolazione e sono presenti diffusamente anche nel sistema nervoso. Vi sono chiare evidenze sperimentali del coinvolgimento diretto dell'isoforma AQP2 (2) (fig. 2) nella trasmissione del dolore infiammatorio orofacciale. Il livello di acquaporine aumenta infatti notevolmente nel ganglio di Gasser dopo l'induzione dell'infiammazione orofacciale (3).

Il ruolo delle acquaporine nel dolore sembra confermato anche nel modello sperimentale di dolore neuropatico del nervo sciatico, dove si osserva un aumento dell'espressione della stessa isoforma (5). La disponibilità in un prossimo futuro di molecole a bassa tossicità, capaci di agire in modo specifico e selettivo su questi canali osmoregolatori, potrebbe aprire la strada a nuove strategie terapeutiche.

In conclusione, mentre appare evidente ancora una volta che un corretto approccio al paziente con dolore non può prescindere da una **precisa conoscenza dei farmaci a disposizione e del loro utilizzo**, la ricerca sta andando avanti per trovare nuovi bersagli farmacologici utili per lo sviluppo di nuove e più efficaci terapie.

Bibliografia

1. Borsani E, Labanca M, Bianchi R, Rodella LF. AM404 decreases Fos-immunoreactivity in the spinal cord in a model of inflammatory pain. *Brain Res* 2007 Jun 4; 1152: 87-94.
2. Borsani E, Giovannozzi S, Boninsegna R, Rezzani R, Labanca M, Tschabitscher M, Rodella LF. Nitroxidergic system in human trigeminal ganglia neurons: A quantitative evaluation. *Acta Histochem* 2009 Sep 2.
3. Borsani E, Bernardi S, Albertini R, Rezzani R, Rodella LF. Alterations of AQP2 expression in trigeminal ganglia in a murine inflammation model. *Neurosci Lett* 2009 Jan 16; 449(3): 183-8.
4. Borsani E, Albertini R, Labanca M, Lonati C, Rezzani R, Rodella LF. Peripheral purinergic receptor modulation influences the trigeminal gan-

glia nitroxidergic system in an experimental murine model of inflammatory orofacial pain. *Journal of Neuroscience Research* (in press).

5. Buffoli B, Borsani E, Rezzani R, Rodella LF. Chronic constriction injury induces aquaporin-2 expression in the dorsal root ganglia of rats. *J Anat* 2009 Nov; 215(5): 498-505.
6. Burgos E, Pascual D, Martín MI, Goicoechea C. Antinociceptive effect of the cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, in the orofacial and temporomandibular formalin tests. *Eur J Pain* 2010 Jan; 14(1): 40-8.
7. Lanzi R, Albertini R, Bosco M, Micheli F. Overview of pain classification and orofacial pain treatment. In: *Clinical, neurochemical and experimental aspects of orofacial pain in dentistry*, in press. Research Signpost, Transworld research network.
8. Liang YC, Huang CC, Hsu KS. The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and

hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2007 Jul; 53(1): 169-77.

9. Luccarini P, Childeric A, Gaydier AM, Voisin D, Dalle R. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J Pain* 2006 Dec; 7(12): 908-14.
10. Martucci C, Trovato AE, Costa B, Borsani E, Franchi S, Magnaghi V, Panerai AE, Rodella LF, Valsecchi AE, Sacerdote P, Colleoni M. The purinergic antagonist PPADS reduces pain related behaviours and interleukin-1 beta, interleukin-6, iNOS and nNOS overproduction in central and peripheral nervous system after peripheral neuropathy in mice. *Pain* 2008 Jul; 137(1): 81-95.
11. Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, Ständer S. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in



facial postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 Feb; 8(2): 88-91.

12. Raboisson P, Dalle R. The orofacial formalin test. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 219-226.
13. Rodella LF, Borsani E, Rezzani R, Ricci F, Buffoli B, Bianchi R. AM404, an inhibitor of anandamide reuptake decreases Fos-immunoreacti-

vity in the spinal cord of neuropathic rats after non-noxious stimulation. *Eur J Pharmacol* 2005 Jan 31; 508(1-3):139-46.

14. Shortland P and Ranton T. Burning mouth syndrome. In: *Clinical, neurochemical and experimental aspects of orofacial pain in dentistry*, in press. Research Signpost, Transworld research network.