

29. luglio

Identificato il circuito neuronale coinvolto nell'effetto placebo

L'illusione collettiva è la sostanza più attiva di un farmaco.

Guido Cernetti

Il silenzio del corpo, 1979

Gli effetti placebo sono dimostrazioni sorprendenti delle interazioni mente-corpo. Durante la percezione del dolore, in assenza di qualsiasi trattamento, l'aspettativa di sollievo dal dolore può ridurre l'esperienza del dolore, un fenomeno noto come *analgesia placebo*. Tuttavia, nonostante la forza degli effetti placebo e il loro impatto sull'esperienza umana quotidiana e il fallimento degli studi clinici per nuove terapie, la base del *circuito neurale degli effetti placebo* è rimasta sfuggente.

Un team del *Dipartimento di Farmacologia, Università della Carolina del Nord a Chapel Hill*, coordinato da [Gregory Scherrer](#)



nel report pubblicato su Nature pochi giorni fa

Chen C et al.

Neural circuit basis of placebo pain relief.

Nature. 2024 Jul 24.

Ha dimostrato l'analgesia dall'aspettativa di sollievo dal dolore è mediata dai neuroni della **corteccia cingolata anteriore rostrale (rACC)** che proiettano al **nucleo pontino (rACC→Pn)**, un nucleo precerebellare senza alcuna funzione consolidata nel dolore. **(vedi allegato)**

Questo percorso cerebrale, identificato nei topi, potrebbe spiegare perché i placebo, o interventi progettati per non avere alcun effetto terapeutico, alleviano comunque il dolore. Sviluppare farmaci che hanno come bersaglio questo percorso potrebbe portare ad alternative più sicure degli oppioidi.

Un mio professore di semeiotica del secolo scorso ci ammoniva

“L'effetto placebo è un argomento di cui un medico non dovrebbe parlare in pubblico ed in particolare in presenza di pazienti...”

per questo stamattina vorrei ricordare alcuni *effetti placebici* che hanno attraversato il secolo scorso e che continuano a influenzare il nostro modo di pensare alle reazioni mente corpo.



PLACEBO

A proposito dell'effetto placebo

L'effetto placebo è un "fenomeno misterioso" che si verifica quando i sintomi di una malattia vengono attenuati attraverso il potere della suggestione e delle aspettative, ad esempio se la malattia di qualcuno migliora dopo aver assunto un "farmaco" noto per essere inefficace.

Non sappiamo come ciò accada, ma può essere osservato in molte condizioni diverse, che vanno Paradossalmente dal dolore acuto a quello cronico. In uno studio del 2002, a 60 persone sono state sottoposte ad un *finto intervento chirurgico* per curare l'artrite.

Un elaborato stratagemma che prevedeva riprese manipolate su uno schermo video li ha convinti di aver subito un intervento chirurgico completo, mentre in realtà avevano subito una minima incisione cutanea. Nonostante ciò, i loro sintomi sono migliorati e si sono ripresi come coloro che si erano sottoposti a un vero intervento chirurgico. Il miglioramento è durato almeno un anno.

A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee

Ad oggi, una incredibile quantità di meta analisi, confermano questo effetto che può essere ottenuto in contesti diversi che vanno dall'ipertensione alla risposta immunitaria che può essere innescato da pillole, iniezioni, interventi chirurgici simulati o anche solo da una *figura autorevole* che prevede che un trattamento medico aiuterà. È un'impressionante dimostrazione del intrigante potere della mente sulla materia.

Esperimenti accurati hanno dimostrato che il potere dell'effetto placebo dipende da fattori sorprendenti come l'aspetto delle compresse e il comportamento del medico al capezzale del paziente. Le pillole colorate funzionano meglio di quelle bianche; anche le iniezioni e i prodotti dall'aspetto più costoso sono più efficaci



Alexandra Tinnermann del University Medical Center Hamburg-Eppendorf, e il suo team si sono chiesti se il prezzo potesse anche influenzare la forza dell'effetto placebo. *Il team ha creato due confezioni di creme finte e ha detto ai volontari che vengono utilizzate per trattare la pelle pruriginosa. Una confezione sembrava un costoso marchio farmaceutico, mentre l'altra sembrava un farmaco generico più economico. Ai partecipanti è stata mostrata una delle due creme ed è stato detto loro che si riteneva che questa aumentasse la sensibilità al dolore come effetto collaterale.*

Le persone possono sperimentare l'effetto placebo anche quando viene detto loro che le compresse che stanno assumendo non contengono alcun medicinale, a volte chiamati *placebo onesti o open-label*. L'effetto placebo è stato a lungo sfruttato in modo marginale da medici *astuti o genitori* che si prendono cura di bambini malati. Ma la sua importanza è cresciuta nella ricerca medica, poiché gli scienziati hanno capito che era essenziale non farsi ingannare dalla risposta placebo quando si misurava l'efficacia di nuovi farmaci.

In rigorosi studi clinici, metà dei partecipanti riceve la “medicina vera”, mentre il resto riceve trattamenti falsi sotto forma di pillole di zucchero che hanno lo stesso aspetto e lo stesso sapore: queste dovrebbero invocare lo stesso effetto placebo, ma non l'effetto biologico del farmaco. Gli studi di nuove tecniche operatorie dovrebbero, ma non sempre, utilizzare un braccio chirurgico placebo, in cui viene fatta un'incisione ma non accade nient'altro, per ingannare il paziente facendogli credere di aver subito la procedura.

L'effetto placebo potrebbe essere il motivo per cui così tante persone sono convinte di essere guarite assumendo terapie alternative, come l'omeopatia o le *medicines erboristiche*, nonostante sia improbabile che funzionino davvero. Alcuni sostengono che dovremmo usarle comunque, poiché il meccanismo è irrilevante finché funzionano, tuttavia, per la maggior parte delle persone che ricevono un placebo, l'effetto è piccolo e incoerente.

Uno studio ha scoperto che qualsiasi miglioramento cognitivo derivante dall'uso illecito di farmaci stimolanti come l'ADDERALL è dovuto principalmente all'effetto placebo. I farmaci sono progettati per migliorare la concentrazione nelle persone con disturbo da deficit di attenzione e iperattività, ma anche alcune persone senza ADHD li usano nel tentativo di aumentare la loro attenzione.

L'effetto nocebo potrebbe essere visto come il gemello malvagio dell'effetto placebo: invece di pensare di stare bene, ti stai pensando malato, anche se non deliberatamente o necessariamente coscientemente. Al suo estremo, l'effetto nocebo potrebbe spiegare perché le persone sono state colpite da una maledizione *VOODOO, sempre che* siano credenti voodoo, ovviamente.



Una notte fonda, in un piccolo cimitero dell'Alabama, Vance Vanders incontrò lo stregone locale, che gli agitò davanti al viso una bottiglia di liquido dall'odore sgradevole e gli disse che stava per morire e che nessuno avrebbe potuto salvarlo. Tornato a casa, Vanders si mise a letto e cominciò a peggiorare. Alcune settimane dopo, emaciato e prossimo alla morte, fu ricoverato nell'ospedale locale, dove i dottori non riuscirono a trovare una causa per i suoi sintomi o a rallentare il suo declino. Solo allora sua moglie raccontò a uno dei dottori, Drayton Doherty, della maledizione. Doherty ci pensò a lungo e intensamente. La mattina dopo, chiamò la famiglia di Vanders al suo capezzale. Raccontò loro che la notte prima aveva attirato lo stregone di nuovo al cimitero, dove lo aveva strangolato contro un albero finché non gli aveva spiegato come funzionava la maledizione. Lo stregone, disse, aveva strofinato uova di lucertola nello stomaco di Vanders, che si erano schiuse all'interno del suo corpo. Rimase un rettile, che stava divorando Vanders dall'interno verso l'esterno.

Gli studi clinici sui farmaci devono inoltre tenere conto attentamente dell'effetto nocebo, per evitare di pensare che i nuovi farmaci abbiano effetti collaterali peggiori di quelli reali. Un altro termine per gli effetti del pensare di essere malati è sintomi psicosomatici. Questi possono imitare

gli effetti di ogni condizione nota alla medicina. La maggior parte delle ricerche su questo fenomeno è stata condotta in neurologia, la specialità medica che si occupa del cervello e del resto del sistema nervoso. Si stima che uno su sei appuntamenti ospedalieri in neurologia riguardi persone con sintomi psicosomatici. Possono assumere la forma di tremori, paralisi, convulsioni, persino cecità.

Ma i medici devono essere cauti prima di concludere che i sintomi di qualcuno siano psicosomatici poiché sono numerosi i casi in cui ciò è avvenuto e la vera spiegazione si è rivelata diversa.

Le crisi di AMANDA PAYNE non passavano, nonostante assumesse farmaci antiepilettici forti. Una volta avvertì i segnali di avvertimento appena prima di scendere da un autobus su una strada trafficata a Glasgow. Riuscì a malapena ad arrivare sul marciapiede prima di crollare e avere le convulsioni.



Payne fu inviata per ulteriori accertamenti. Come molte persone affette da epilessia, era stata diagnosticata in base ad una storia di improvvisi blackout, ma non si era mai sottoposta a un test definitivo per registrare l'attività elettrica del suo cervello durante un episodio del genere. Questa volta, fu ricoverata in ospedale dove indossò degli elettrodi sulla testa per quattro giorni. Alla fine i dottori sapevano una cosa: qualunque cosa non andasse, non era epilessia. Nonostante quattro anni di apparenti crisi, il suo cervello apparentemente funzionava bene. Quanto al vero problema, i dottori non avevano una spiegazione semplice. Ma lo avevano già visto prima. Payne fa parte di un gruppo di persone con sintomi neurologici, ovvero quelli che colpiscono il sistema nervoso, che sfidano tutti i soliti test medici. Oltre alle crisi convulsive, altre manifestazioni includono paralisi, tremori, cecità e dolore, ma non è possibile trovare una causa fisica. Fino a poco tempo fa, coloro che soffrivano di questi disturbi venivano sistematicamente liquidati dai professionisti medici come persone in cerca di attenzione e falsi.

Negli ultimi dieci anni, tuttavia, i neurologi hanno iniziato a comprendere quanto siano reali questi sintomi e come le persone che ne soffrono sperimentino ingiustizia e abuso. Questo cambiamento ha portato a tecniche che aiutano le persone a riprendere il controllo del proprio corpo. Inoltre, sta facendo luce su alcune sconcertanti esperienze corporee che tutti potremmo avere e persino sulla natura della coscienza stessa. Un sacco di cose strane che abbiamo...

Potrebbero esserci diversi meccanismi diversi all'opera dietro gli effetti placebo e nocebo in diversi contesti. Non è poi così sorprendente che per sintomi medici con una componente soggettiva, come depressione, ansia e stanchezza, l'aspettativa di una persona che miglioreranno o peggioreranno possa essere una profezia che si autoavvera.

Negli ultimi anni si è appurato che l'intensità di qualsiasi dolore sperimentato non è determinata solo dalla quantità di danno al corpo. L'elaborazione inconscia in aree del cervello può amplificare

o smorzare i segnali di dolore in arrivo, come viene confermato negli scanner cerebrali che confermano come il dolore è *davvero nella mente*, e questo “suggerisce” che potremmo essere in grado di fermarlo senza ricorrere a farmaci o interventi chirurgici



AHI! Mi hanno appena punto con uno spillo nella pelle delicata tra il pollice e l'indice. Ma invece di strappare via la mano, resto immobile e valuto attentamente l'esperienza, come mi è stato detto. Nonostante lo shock iniziale, il fastidio è minimo e gli do un punteggio di appena 1 su 10. Sono sdraiato sulla schiena con un casco alla Darth Vader che mi immobilizza la testa. Uno scanner MRI registra il flusso sanguigno nelle diverse parti del mio cervello, mentre un team di ricercatori dell'Università di Oxford mi infligge dolore. Qual è il loro programma? La maggior parte di noi potrebbe supporre che quando proviamo dolore, la sua intensità sia determinata dalla quantità di danno al corpo: quanto siamo stati colpiti duramente o quanto siamo stati ustionati. Ma l'elaborazione inconscia e cosciente nel cervello può anche amplificare o smorzare i segnali di dolore in arrivo, rendendo un infortunio più o meno doloroso. Negli ultimi dieci anni circa, i progressi nelle tecniche di scansione cerebrale hanno portato a una serie di nuove intuizioni su questi modi in cui la nostra mente modella la nostra sofferenza. I risultati della mia scansione si uniranno a questo crescente corpo di ricerca.

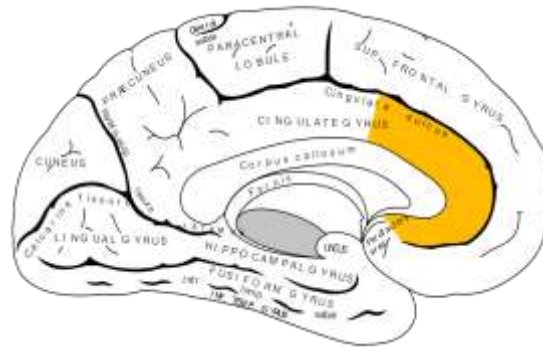
Quindi l'aspettativa che un medicinale fornisca sollievo dal dolore potrebbe cambiare il modo in cui vengono elaborati i segnali nervosi in arrivo, un effetto noto come analgesia placebo.

Le aspettative possono anche modificare la risposta immunitaria. Se ai ratti viene data una bevanda dal sapore dolce addizionata con un farmaco che sopprime il loro sistema immunitario più volte, e poi viene data loro solo la bevanda dolce, il loro sistema immunitario reagisce come se fosse stato somministrato anche il farmaco. Questo processo, noto come condizionamento immunitario, è in fase di studio come un modo per ridurre le dosi di farmaci immunosoppressori necessari per le persone con malattie in cui il loro sistema immunitario attacca parti del loro stesso corpo, come l'artrite reumatoide.

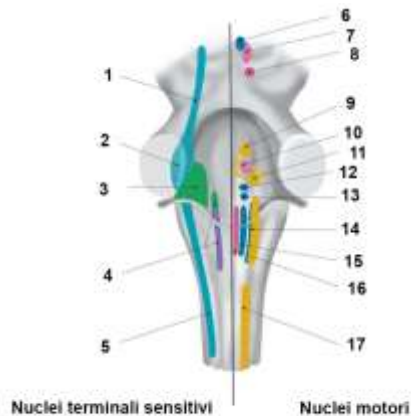
L'effetto placebo potrebbe anche essere semplicemente la rimozione di un effetto nocebo preesistente. I processi psicosomatici non si verificano solo in persone che stavano bene fin dall'inizio; possono anche peggiorare le esperienze delle persone di sintomi esistenti con una causa medica nota. Un intervento medico placebo potrebbe rimuovere questa sovrapposizione psicosomatica, lasciando alle persone solo la componente medica della loro malattia, con conseguente riduzione dei sintomi.

Allegato
Chen C et al.
Neural circuit basis of placebo pain relief.
Nature. 2024 Jul 24.

L' analgesia dall'aspettativa di sollievo dal dolore è mediata dai neuroni della **corteccia cingolata anteriore rostrale (rACC)**



che proiettano al **nucleo pontino (rACC→Pn), (Ovoide 2)**
un nucleo precerebellare senza alcuna funzione consolidata nel dolore.



È stato realizzato un test comportamentale che genera un sollievo dal dolore anticipatorio simile al placebo nei topi. L'imaging del calcio in vivo dell'attività neurale e le registrazioni elettrofisiologiche nelle fette di cervello hanno mostrato che le aspettative di sollievo dal dolore aumentano l'attività dei neuroni rACC→Pn e potenziano la neurotrasmissione in questo percorso.

Studi trascrittomici sui neuroni Pn hanno rivelato un'abbondanza di recettori oppioidi, suggerendo ulteriormente un ruolo nella modulazione del dolore.

L'inibizione del pathway rACC→Pn ha interrotto l'analgesia placebo e ridotto le soglie del dolore, mentre l'attivazione ha provocato l'analgesia in assenza di condizionamento placebo. Infine, le cellule di Purkinje hanno mostrato modelli di attività simili a quelli dei neuroni rACC→Pn durante l'aspettativa di sollievo dal dolore, fornendo prove a livello cellulare di un ruolo del cervelletto nella modulazione cognitiva del dolore.

Questi risultati aprono la possibilità di prendere di mira questo pathway prefrontale cortico-ponto-cerebellare con farmaci o neurostimolazione per trattare il dolore.

MATILDE



Matilde 29 anni con una storia di lupus eritematoso sistemico si è presentata alla clinica dermatologica con una storia di 2 settimane di un'eruzione cutanea pruriginosa e dolorosa su naso e mani.

L'eruzione cutanea era comparsa per la prima volta 1 giorno dopo che il clima era diventato freddo. La paziente ha riferito di non essersi esposta al sole.

L'esame fisico ha evidenziato macule e papule eritematose con ulcere perforate sul naso (pannello A). Sono state osservate papule sparse sui palmi ed è stata notata eritrocianosi edematosa dei polpastrelli (pannello B) con ulcerazioni sugli aspetti laterali

Gli esami del sangue sono risultati positivi per anticorpi antinucleari, anticorpi anti-DNA a doppia elica, fattore reumatoide, anticorpi anti-Ro e anticorpi antifosfolipidi ed era presente ipergammaglobulinemia. Il test della crioglobulina e dell'agglutinina fredda è risultato negativo.

L'esame istopatologico di un campione di biopsia della parete laterale nasale destra ha rivelato dermatite dell'interfaccia vacuolare e infiltrato linfocitario perivascolare.

Che diagnosi è stata fatta ?
(La risposta e il commento domani 30 luglio)



TIME100.Health

Le 100 persone più influenti nel mondo della salute

I giornalisti e gli editori del Time hanno trascorso mesi a consultare esperti in tutto il mondo per selezionare le 100 persone più influenti nel campo della salute in questo momento. L'elenco finale include scienziati, medici, sostenitori, educatori, decisori politici e altro ancora. I partecipanti sono stati suddivisi in categorie di innovatori, titani, pionieri, leader e catalizzatori.

BAEDEKER racconta le "storie essenziali" delle persone e delle idee che plasmano e migliorano il mondo

Bobby Gaspar

A genetic miracle



Bobby Gaspar, CEO di Orchard Therapeutics, ha il dubbio onore di aver prodotto il medicinale più costoso, a 4,5 milioni di dollari a dose, attualmente sul mercato. Si tratta di una nuova terapia genica per una rara malattia ereditaria chiamata leucodistrofia metacromatica (MLD) che si verifica in 1 su 100.000 nati vivi ogni anno, colpendo fino a 600 bambini in tutto il mondo. Sebbene i bambini colpiti nascano sani, sviluppano rapidamente problemi cognitivi e comportamentali e alla fine necessitano di cure costanti. La maggior parte di loro muore prima di raggiungere l'adolescenza. Il farmaco, chiamato Lenmeldy, è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense nel marzo 2024.

Gaspar, pediatra del Great Ormond Street Hospital di Londra che ha curato il primo bambino nel Regno Unito con la terapia genica, ha fondato Orchard Therapeutics nel 2016 dopo aver sviluppato una piattaforma per curare condizioni genetiche come la MLD. La terapia fornisce ai bambini una copia sana del gene mutato che produce sostanze tossiche che si accumulano nel cervello, nei reni e nel fegato. *È "potenzialmente curativa", afferma Gaspar; alcuni dei bambini curati finora negli studi condotti dalla sua azienda "vivono essenzialmente una vita normale; non saresti in grado di distinguere la differenza tra loro e un bambino senza la malattia".*

Sostiene che un effetto così sconvolgente sulla vita giustifichi il prezzo record della terapia, sottolineando che si basa su valutazioni di gruppi indipendenti sia nel Regno Unito che negli Stati Uniti. Tali valutazioni hanno determinato che Lenmeldy ha fornito il valore maggiore, misurato in anni di vita prolungati e qualità della vita, di qualsiasi trattamento precedente di qualsiasi tipo che entrambi i gruppi avessero valutato. *"Non conosciamo nulla che abbia un impatto così drammatico e una longevità di impatto così lunga",* afferma Gaspar. Finora, solo una manciata di bambini ha ricevuto la terapia genica e i paesi stanno gradualmente iniziando a rimborsare la procedura.

Sulla base del successo ottenuto nel trattamento della MLD, Gaspar sta iniziando a studiare terapie geniche simili per patologie più comuni, come il morbo di Crohn e la demenza frontotemporale.