



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org

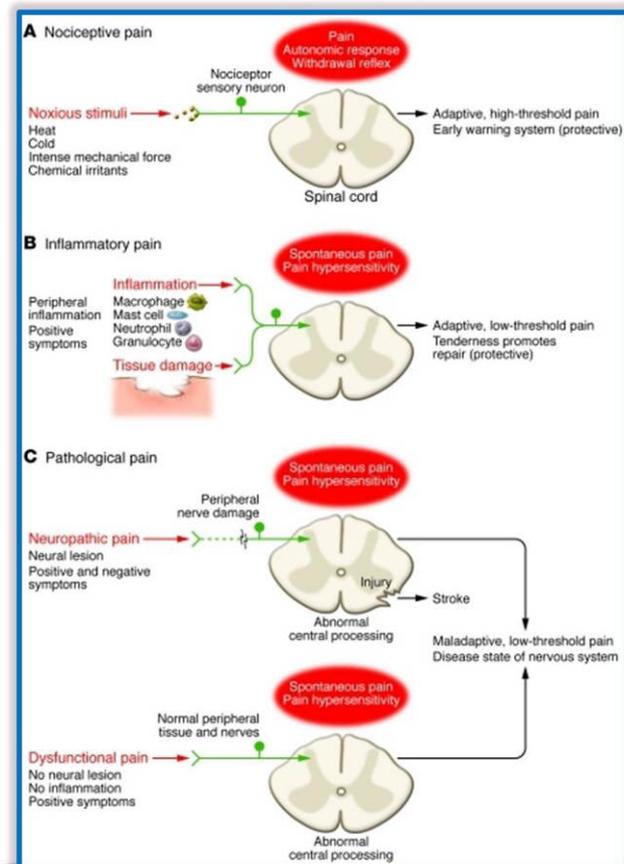
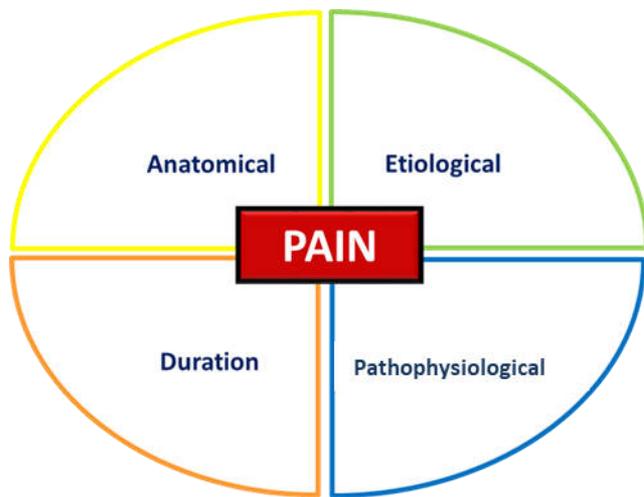
Coinvolgimento dello stress ossidativo e del proteasoma negli effetti indotti da analgesici oppiacei

Dott.ssa Laura Rullo, PhD
Dip. Farmacia e Biotecnologie
Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

Cosa è il dolore?

“An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”

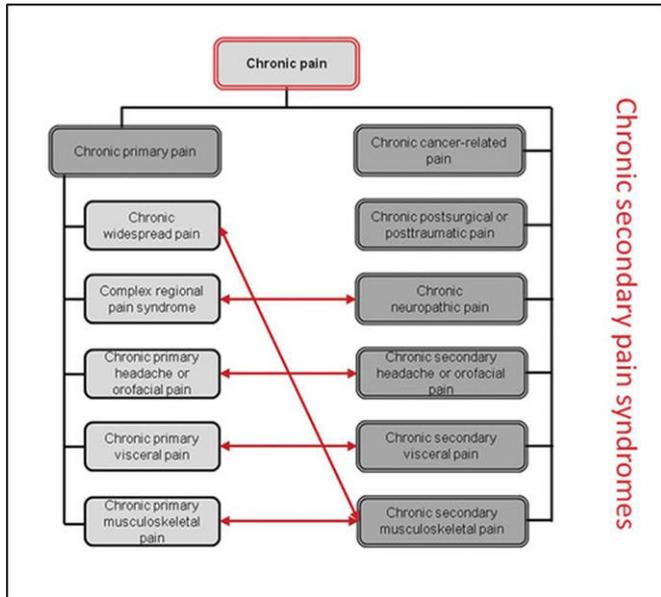
(Raja et al., 2020, Pain. 23:10.1097)



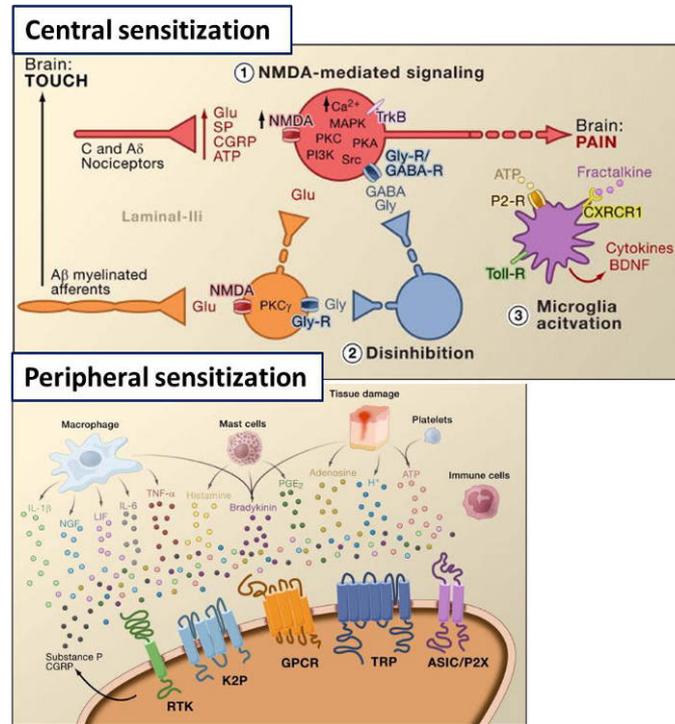
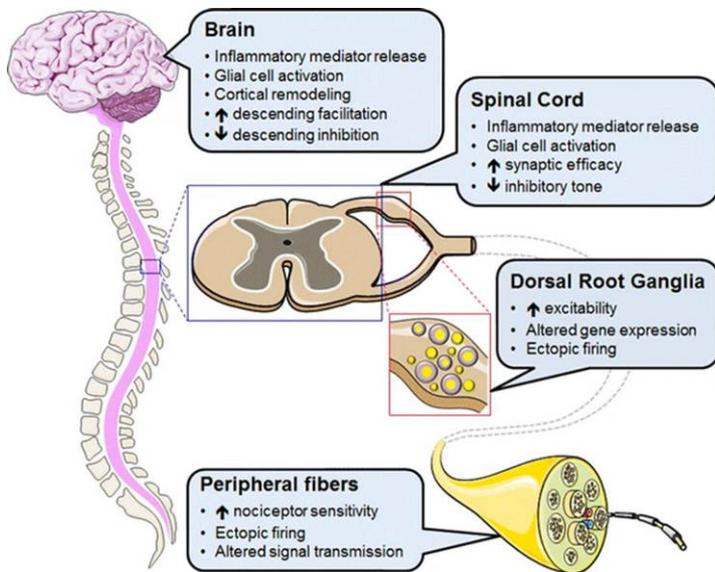
Dolore cronico

Dolore che persiste oltre il normale tempo di guarigione e quindi privo della funzione di avvertimento fisiologica tipica del dolore acuto. Generalmente, il dolore cronico è un dolore che dura o ricorre per più di 3 mesi

(Treed et al.,2019, Pain. 160(1):19-27)



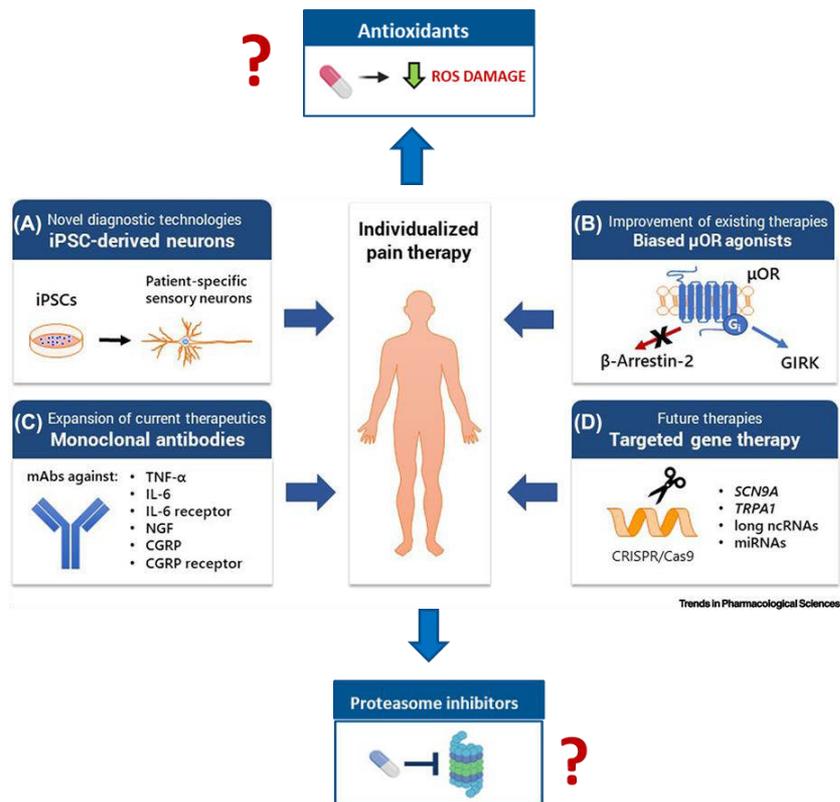
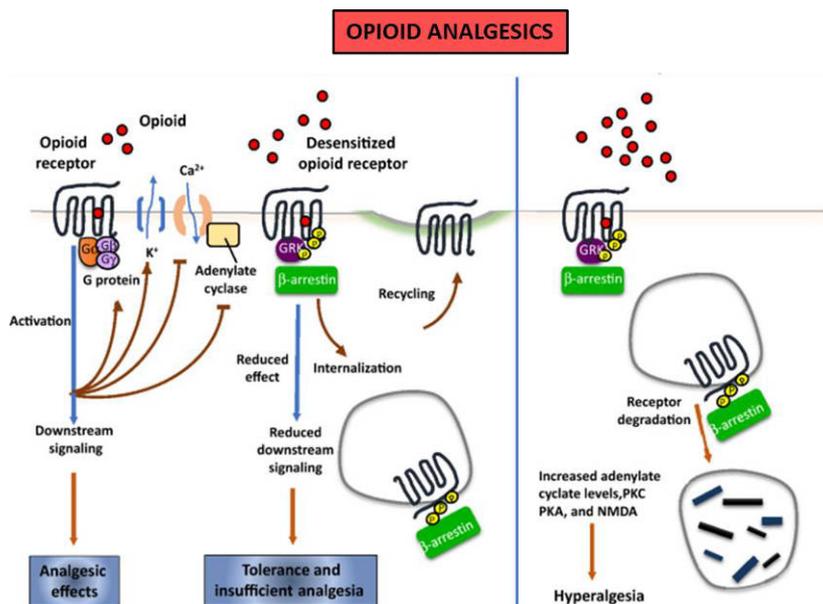
Meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico



(Meacham et al., 2017, *Curr Pain Headache Rep.* 21(6):28)

(Basmaum et al., 2009, *Cell.* 139(2):267-284)

Trattamento del dolore cronico: oppioidi vs nuove strategie farmacologiche



Stress ossidativo, dolore ed effetti indesiderati degli oppiacei

Free Radic Biol Med. 2011 Sep 1;51(5):951-66. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.026. Epub 2011 Jan 28.

Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain.

Salvemini D¹, Little JW, Doyle T, Neumann WL.

Mini Rev Org Chem. 2013 Nov;10(4):367-372.

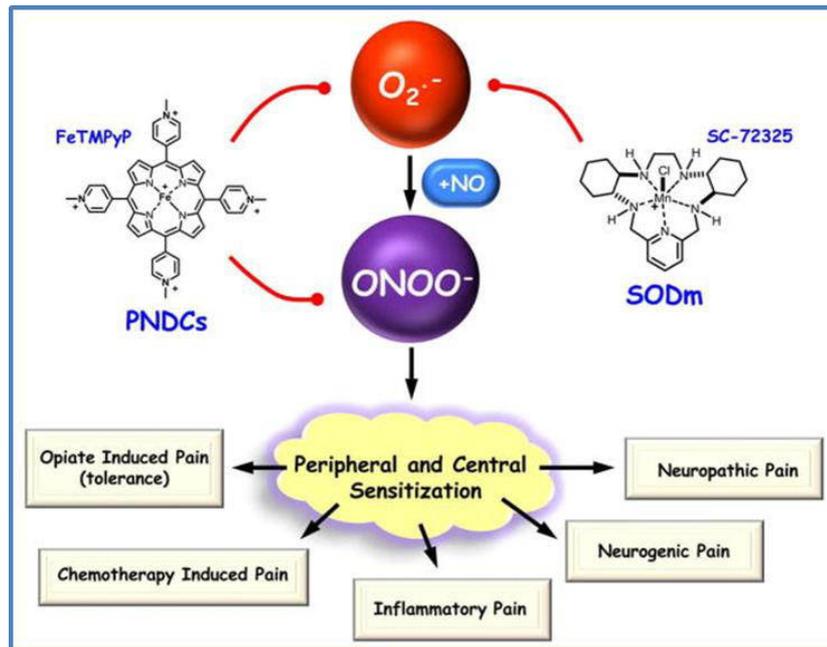
Morphine as a Potential Oxidative Stress-Causing Agent.

Skrabalova J¹, Drastichova Z¹, Novotny J¹.

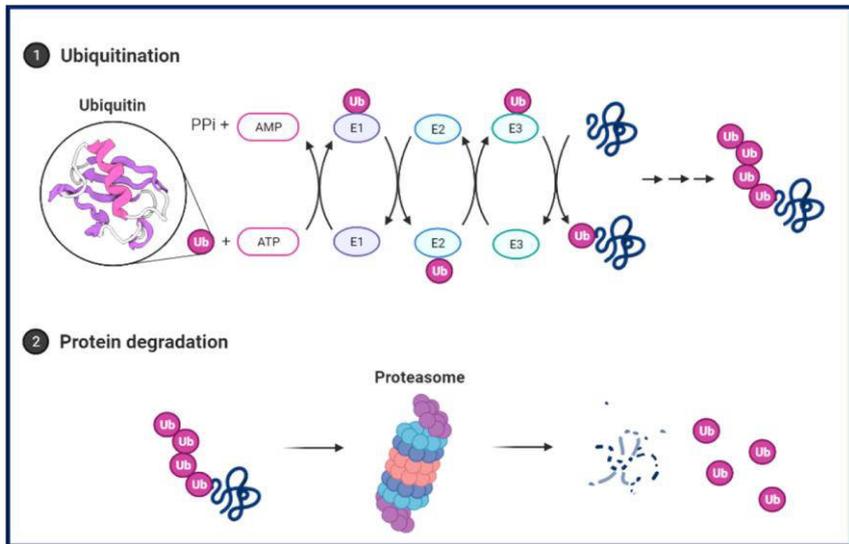
Neurosci Lett. 2010 Oct 11;483(2):85-9. doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.013. Epub 2010 Jul 14.

Spinal NADPH oxidase is a source of superoxide in the development of morphine-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance.

Doyle T¹, Bryant L, Muscoli C, Cuzzocrea S, Esposito E, Chen Z, Salvemini D.



Proteasoma, dolore ed effetti indesiderati degli oppiacei



J Neurosci. 2002 Feb 15;22(4):1363-72.

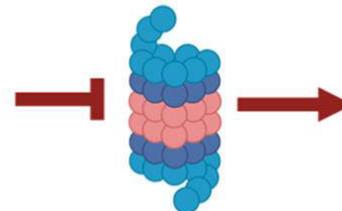
A role of the ubiquitin-proteasome system in neuropathic pain.

Moss A¹, Blackburn-Munro G, Garry EM, Blakemore JA, Dickinson T, Rosie R, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM.

> *Pain.* 2008 Dec;140(3):472-478. doi: 10.1016/j.pain.2008.09.028. Epub 2008 Nov 4.

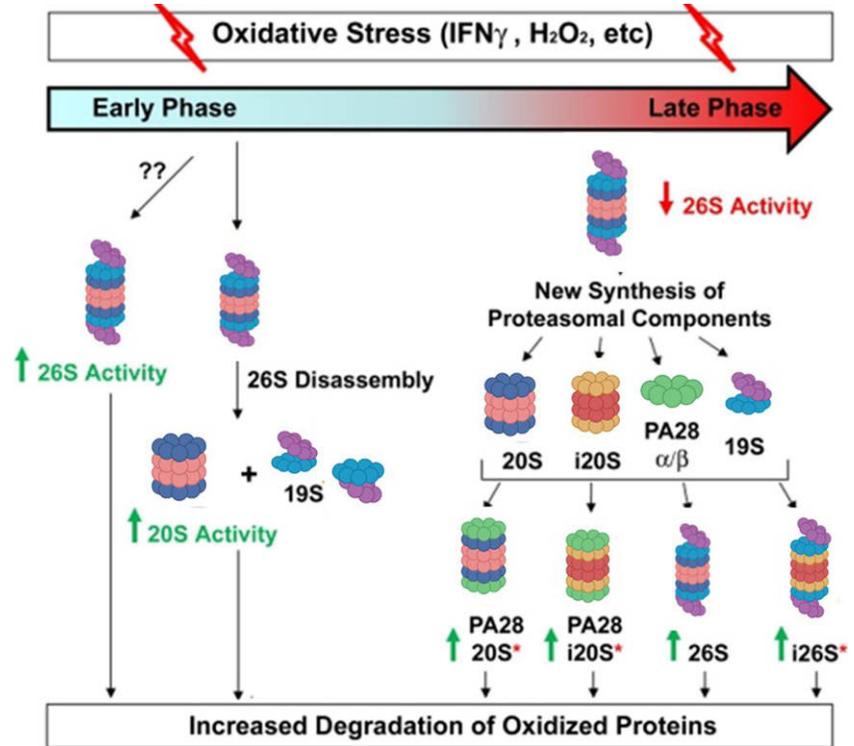
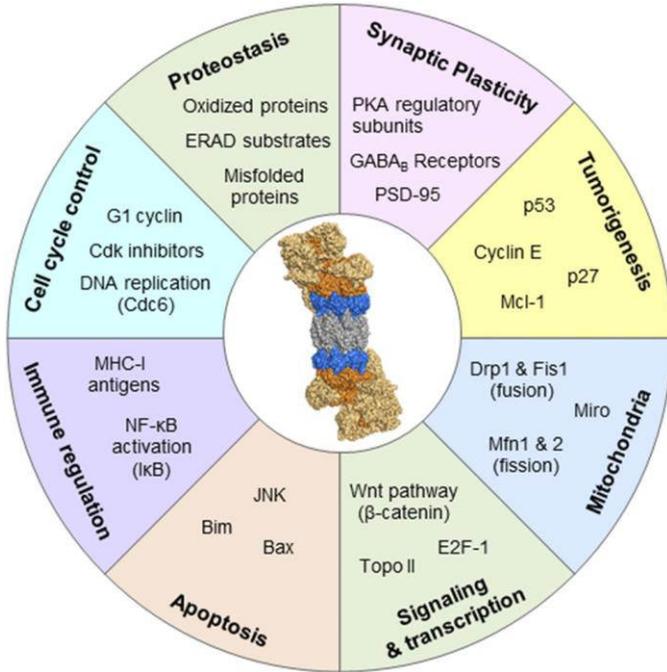
Inhibition of the ubiquitin-proteasome activity prevents glutamate transporter degradation and morphine tolerance

Proteasome inhibitor



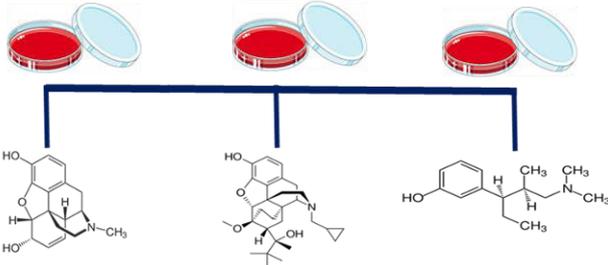
Pain relief
Prevents opioids tolerance

Stress ossidativo e Proteasoma



Studiare gli effetti di differenti farmaci oppiacei sui processi biologici associati allo stress ossidativo e all'attivazione del proteasoma.

SH-SY5Y



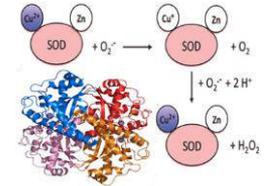
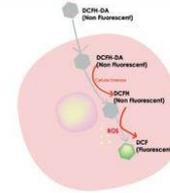
10µM Morphine
(full MOR agonists)

0.25µM Buprenorphine
(partial MOR agonist)

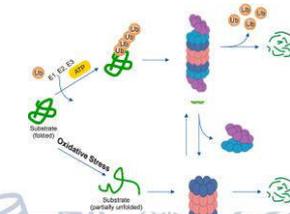
10µM Tapentadol
(MOR/NRI analgesic)

Livelli intracellulari di specie reattive dell'ossigeno (ROS)

Saggio di attività ed espressione genica degli enzimi superossido dismutasi (SODs)



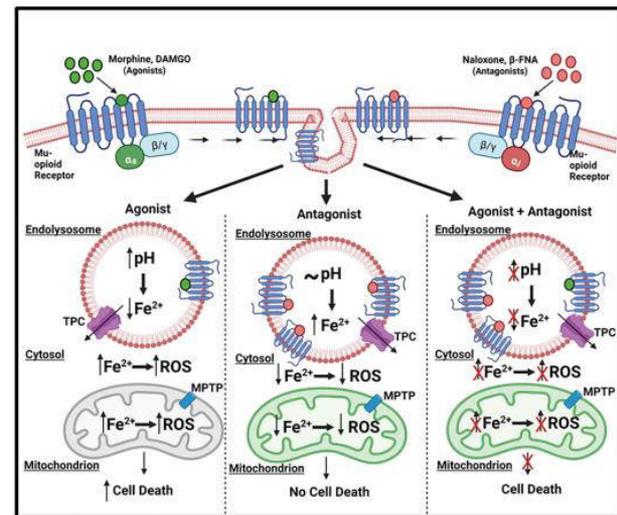
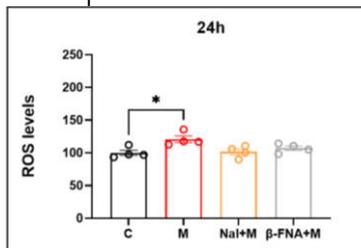
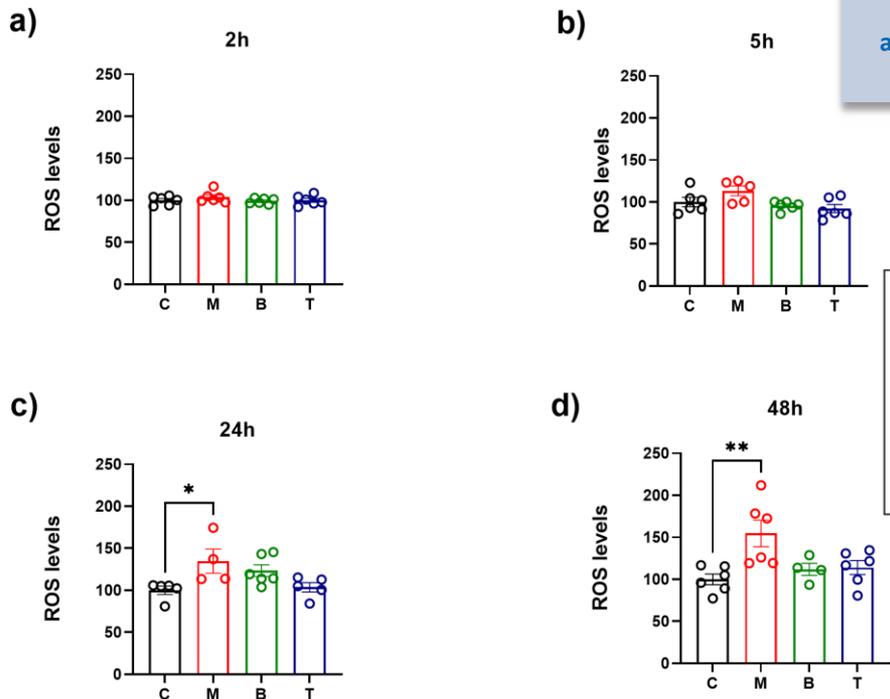
Saggio di attività ed espressione genica della subunità β2/β5



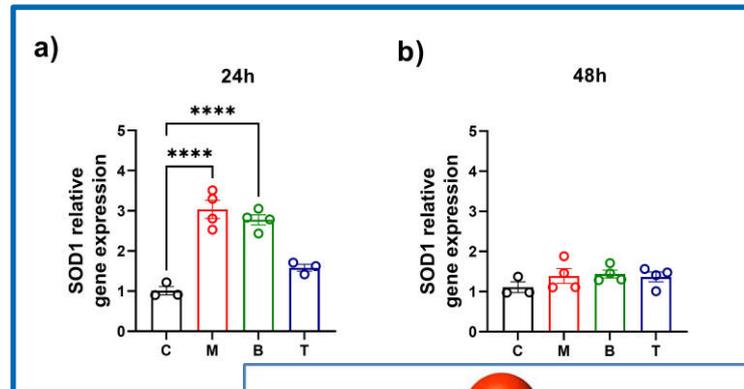
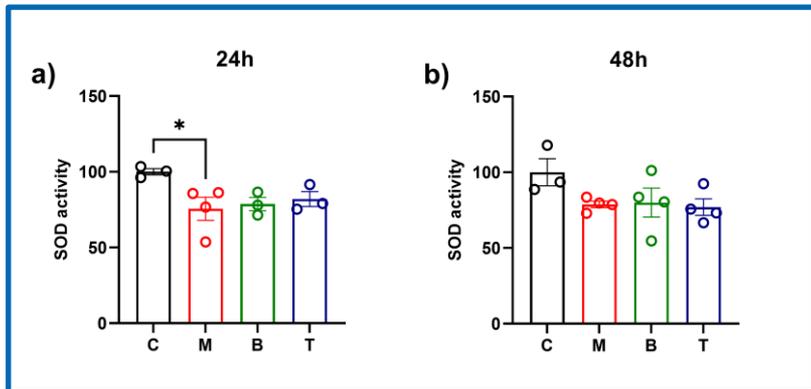
Livelli intracellulari di ROS

I dati qui riportati hanno mostrato che gli oppiacei alterano in maniera diversa il livello di produzione di ROS.

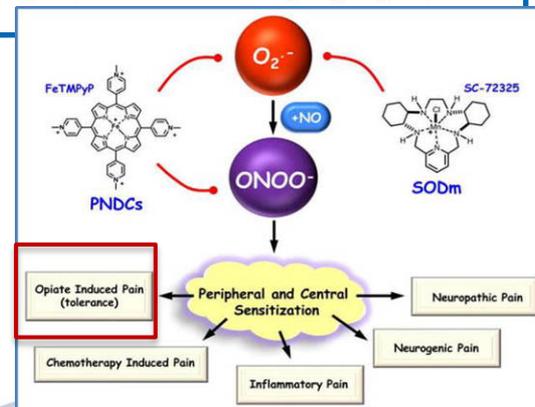
L'incremento di ROS intracellulari indotto della morfina non è condiviso dagli altri analgesici oppiacei studiati, suggerendo così che il profilo farmacologico specifico del farmaco può influenzare questo parametro



Alterazioni dell'attività e dell'espressione genica di enzimi superossido dismutasi (SOD)



L'aumento dell'espressione del gene SOD1 può rappresentare un meccanismo cellulare adattivo volto a contrastare la produzione di ROS e il conseguente danno ossidativo



> J Biol Chem. 2008 Aug 1;283(31):21703-13. doi: 10.1074/jbc.M800809200. Epub 2008 Jun 6.

Alterazioni dell'attività del Proteasoma

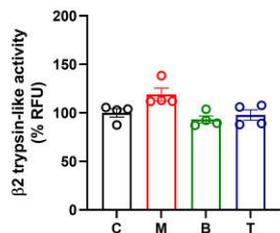
Morphine induces ubiquitin-proteasome activity and glutamate transporter degradation

Liling Yang¹, Shuxing Wang, Backil Sung, Grewo Lim, Jianren Mao

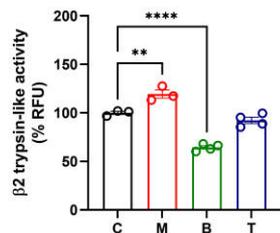
24h

48h

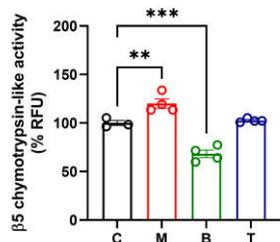
a)



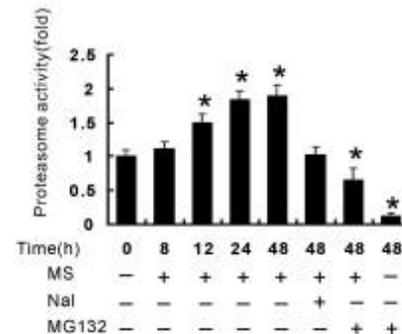
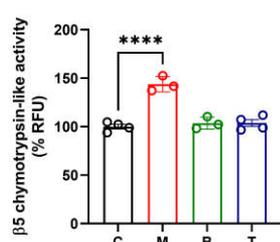
b)



c)

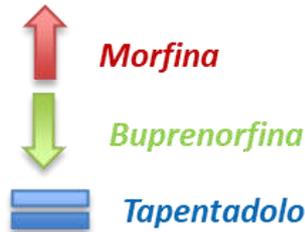
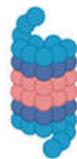


d)



I dati hanno evidenziato che la morfina, la buprenorfina e il tapentadol inducono alterazioni differenti dell'attività β2 (trypsin-like) e β5 (chymotrypsin-like) del proteasoma

Attività Proteasoma

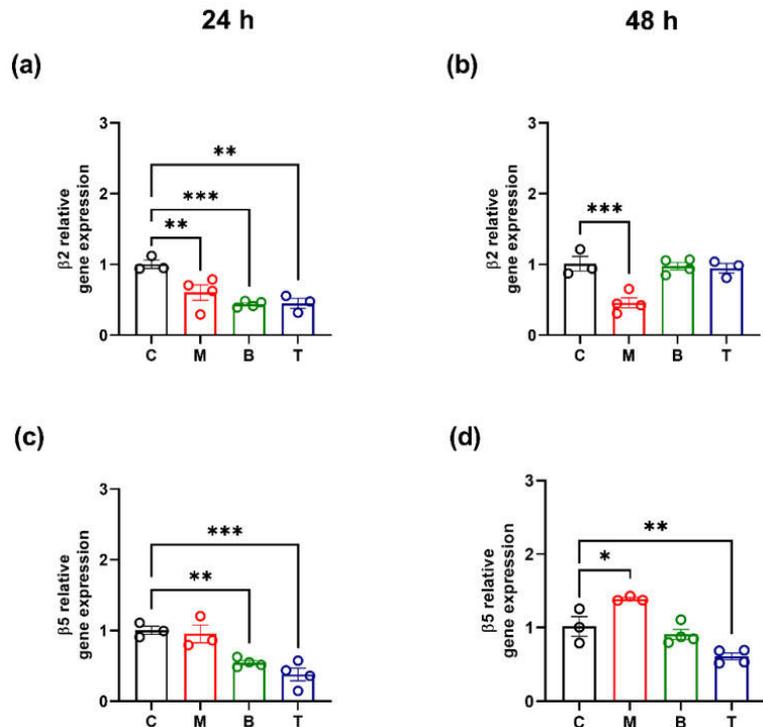
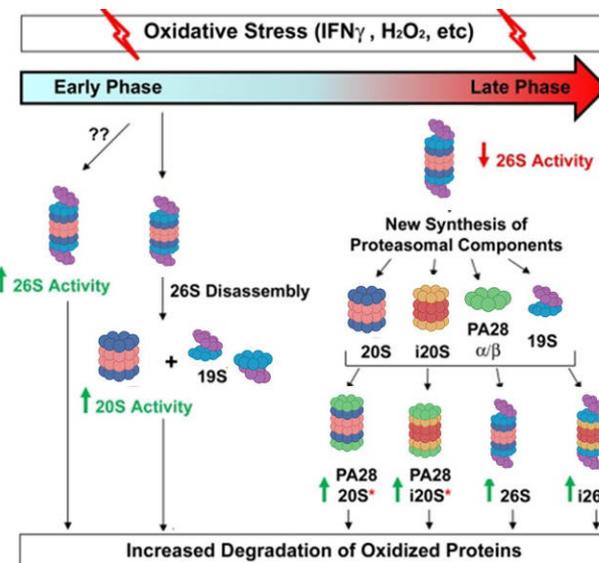


Alterazioni di espressione genica delle subunità del Proteasoma

> J Biol Chem. 2005 Mar 25;280(12):11840-50. doi: 10.1074/jbc.M413007200. Epub 2005 Jan 20.

Overexpression of proteasome beta5 assembled subunit increases the amount of proteasome and confers ameliorated response to oxidative stress and higher survival rates

Niki Chondrogianni¹, Christos Tzavelas, Alexander J Pemberton, Ioannis P Nezis, A Jennifer Rivett, Efsthios S Gonos



Conclusioni

- Questi risultati forniscono ulteriori approfondimenti sulle relazioni tra farmaci oppiacei e **stress ossidativo**.
- I dati qui presentati analizzano la capacità di diversi farmaci oppiacei di influenzare lo stato ossidativo e **l'attività/biosintesi del proteasoma** ed evidenziano il maggiore impatto della morfina su questi parametri.

Alla luce dei dati della letteratura sull'effetto degli antiossidanti e degli inibitori del proteasoma sugli effetti collaterali della morfina, questi dati potrebbero aiutare a comprendere il coinvolgimento di questi processi cellulari nella tolleranza e dipendenza indotta dai farmaci oppiacei.

Grazie per l'attenzione



Prof. Patrizia Romualdi
Prof. Sanzio Candeletti

