

SEBBM DIVULGACIÓN ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Acerca del dolor



Antonio Ferrer Montiel
Instituto de Biología Molecular y Celular (Universidad Miguel Hernández de Elche)

Biografía

Antonio Ferrer Montiel se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Alicante en el año 1985, doctorándose en el año 1989. Su tesis doctoral versó sobre los mecanismos implicados en la quimiorresistencia de los tumores. Posteriormente, se trasladó al Departamento de Física de la Universidad de California, en San Diego, para realizar una estancia postdoctoral que le introdujo en el campo de los canales iónicos. En 1997, y aprovechando la creación de la Universidad Miguel Hernández en Elche, volvió a España para incorporarse al Instituto de Biología Molecular y Celular, en el que lleva desarrollando su investigación desde entonces. Actualmente, su interés científico se centra en comprender a nivel molecular los mecanismos de transducción del dolor con el fin de poder dar soluciones terapéuticas que alivien los síntomas de las personas que los sufren. Ha dirigido 12 tesis, publicado más de 80 artículos en revistas internacionales y participado como asesor en diversos comités científicos y empresariales.

Resumen

El dolor representa un grave problema social y económico que no tiene un tratamiento terapéutico adecuado debido, fundamentalmente, a su complejidad etiológica y a los efectos adversos de los analgésicos actuales. Superar este inconveniente requiere un conocimiento preciso de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de los diferentes tipos de dolor.

Summary

Pain represents a serious social and economical burden that lacks adequate therapeutic treatment due, basically, to its etiologic complexity and the secondary effects displayed by currently used analgesics. To overcome this handicap it is necessary a better knowledge of the molecular mechanisms involved in the physiopathology of the different kinds of pain.

<http://www.sebbm.es/>
HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Cuando oímos hablar del dolor o, más claramente, cuando vemos una imagen mostrando una situación dolorosa, todos solemos sentir un cierto grado de malestar. Esta solidaridad emocional está en parte justificada si consideramos la definición de dolor que da la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), a saber, “una experiencia emocional y sensorial desagradable y subjetiva asociada con un daño real o potencial de un tejido o descrita en tales términos”. Se estima que existen en la actualidad unos 500 millones de personas que sufren dolor (20% de la población mundial), con un incremento del 10-15% anual, lo que se traduce en más de 100 millones de visitas anuales al médico, con una pérdida de 10.000 M€ en días de trabajo y 200.000 M€ en productividad. Además, y más grave, la tasa de suicidios alcanza el 20% entre los pacientes de dolor crónico, y la incidencia de depresión llega hasta el 30%.

Resulta evidente que el dolor representa un gravísimo problema social y económico que, desafortunadamente, todavía no tiene una eficacia terapéutica adecuada. Los analgésicos actualmente disponibles, antiinflamatorios no esteroideos y narcóticos, son potentes y eficaces eliminando el dolor, pero para tratamientos prolongados manifiestan efectos secundarios que son un obstáculo difícilmente salvable. Por tanto, existe una imperiosa necesidad de desarrollar analgésicos con una buena actividad pero menores efectos adversos. Es más, estos nuevos analgésicos habrían de ser capaces de discriminar entre el “dolor bueno o fisiológico”, que nos protege de agresiones externas, y el “dolor malo o patológico”, que está asociado a una enfermedad y se vuelve en sí en una patología. El logro de este objetivo requiere una comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia del dolor, en particular del “dolor malo”



Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

y, especialmente, cuando éste se cronifica. Hay que recalcar que eliminar toda sensación de dolor (como hacen los anestésicos) pone en tremendo riesgo la vida, como demuestra que las personas que sufren insensibilidad al dolor tienen una esperanza de vida baja.

Cuando estudiamos el dolor, lo primero que advertimos es que es un síndrome complejo que combina aspectos objetivos y subjetivos. El dolor es mucho más que una sensación física causada por una única entidad molecular (1). Es subjetivo y muy individual, caracterizado por un complejo mecanismo que involucra componentes físicos, emocionales y cognitivos; así, el dolor implica una recepción de señales procedentes de neuronas sensoriales que son interpretadas por el cerebro, junto con la percepción de una sensación desagradable centrada en una región corporal. Esta complejidad se incrementa aún más al describir los distintos tipos de dolor. De forma simplificada, atendiendo a la duración del mismo, distinguimos el agudo (<6 meses) y el crónico (>6 meses). También puede ser inducido o espontáneo. O, si se refiere a su etiología, inflamatorio, cuando procede de un daño tisular, neuropático, cuando es consecuencia de un daño en el sistema nervioso, o psicogénico, cuando no está asociado a daño tisular ni neuronal (1). El dolor es, pues, muy complejo, con distintas causas que se traducen en una sintomatología diversa. Esta variada patogenia molecular supone una seria dificultad en el desarrollo de analgésicos, al requerirse tratamientos diferenciados para los distintos tipos de dolor.

¿Qué conocemos acerca de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia del dolor? Las sensaciones dolorosas son percibidas por neuronas sensoriales especializadas (nociceptores) existentes en nuestro sistema nervioso periférico (2). Los nociceptores son capaces de responder tanto a estímulos nocivos de naturaleza física (temperatura y presión) como química (irritantes, pH, agentes inflamatorios), y transmitir esta información al cerebro que, seguidamente, inicia una respuesta dirigida a proteger la zona dañada mientras ésta se repara (2). La respuesta nociceptiva implica la sensibilización de la región, a través del incremento de la excitabilidad de los nociceptores. Como resultado aparece la hiperalgesia (respuesta dolorosa exagerada a un estímulo ligeramente nocivo) y la alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo inocuo), característica de los estados dolorosos (1,2). En condiciones patológicas, la hipersensibilidad neuronal persiste en el tiempo, produciendo cambios plásticos en la médula espinal y el cerebro que incrementan la sensibilización y perpetúan la transmisión e integración de las señales dolorosas, originando el dolor patológico que, mantenido en el tiempo, origina el dolor crónico.



Figura- El dolor es una sensación desagradable diseñada para protegernos frente agresiones externas. (Foto tomada de http://atencioncontinuada.blogspot.com/2010_07_01_archive.html)

A nivel molecular, si se tuviera que destacar un hallazgo rompedor en este campo sería, probablemente, la identificación del receptor TRPV1, un canal iónico activado por temperaturas nocivas ($T > 42^{\circ}\text{C}$), y compuestos irritantes como la capsaicina, el ingrediente urente de los chiles (2-4). Además, la actividad de TRPV1 es notablemente aumentada por una diversidad de agentes inflamatorios. Este receptor está expresado en los nociceptores y la potenciación de su función por agentes pro-algésicos produce un incremento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales, resultando en la hiperalgesia y alodinia (2,4). No en vano, TRPV1 es considerado una diana terapéutica clave para el desarrollo de nuevos analgésicos, y la mayoría de compañías farmacéuticas tienen líneas de investigación alrededor de este receptor (4). No obstante, TRPV1 no es el único canal iónico implicado en nocicepción y dolor (1,2); hay otros receptores involucrados. Es evidente que a cada tipo de dolor contribuye una combinación de receptores y canales iónicos cuya composición es determinante para el diseño de tratamientos terapéuticos más eficaces y seguros que ayuden a paliar el impacto social y económico que actualmente representa el dolor, especialmente cuando se cronifica.

Referencias

1. Woolf C (2010) What is this thing called pain? J. Clin. Invest. 120, 3742-3743.
2. Julius D, Basbaum AI (2001) Molecular mechanisms of nociception. Nature 413, 203-210.
3. Montell C (2011) The history of TRP channels, a commentary and a reflection. Eur J. Physiol. 461, 499-506.
4. Messegue A, Planells-Cases R, Ferrer-Montiel A (2006) Physiology and Pharmacology of the Vanilloid receptor. Curr. Neuropharmacol. 4, 1-15.