



University of Messina

Dep. of Experimental Medical-Surgical Specialties

EXCELLENCE REGIONAL CENTER FOR OCULAR SURFACE
DISORDERS

Head: Prof. Pasquale Aragona

Dry eye and pain

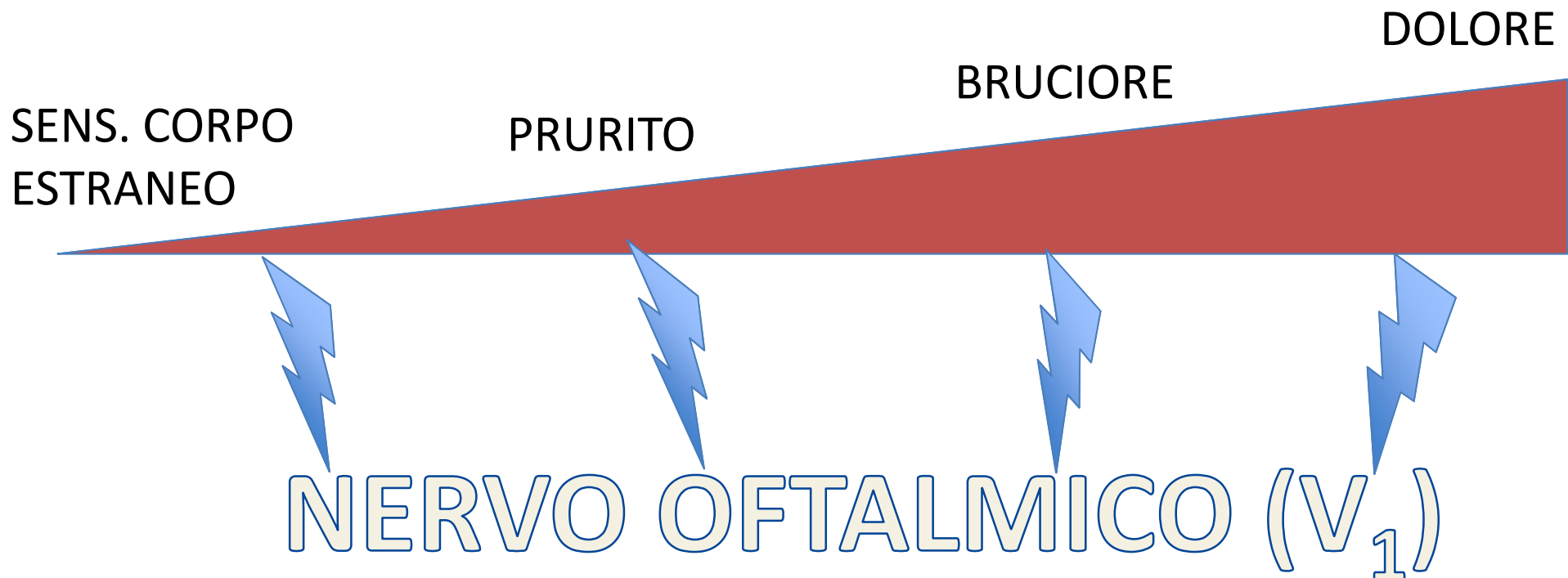
Pasquale Aragona

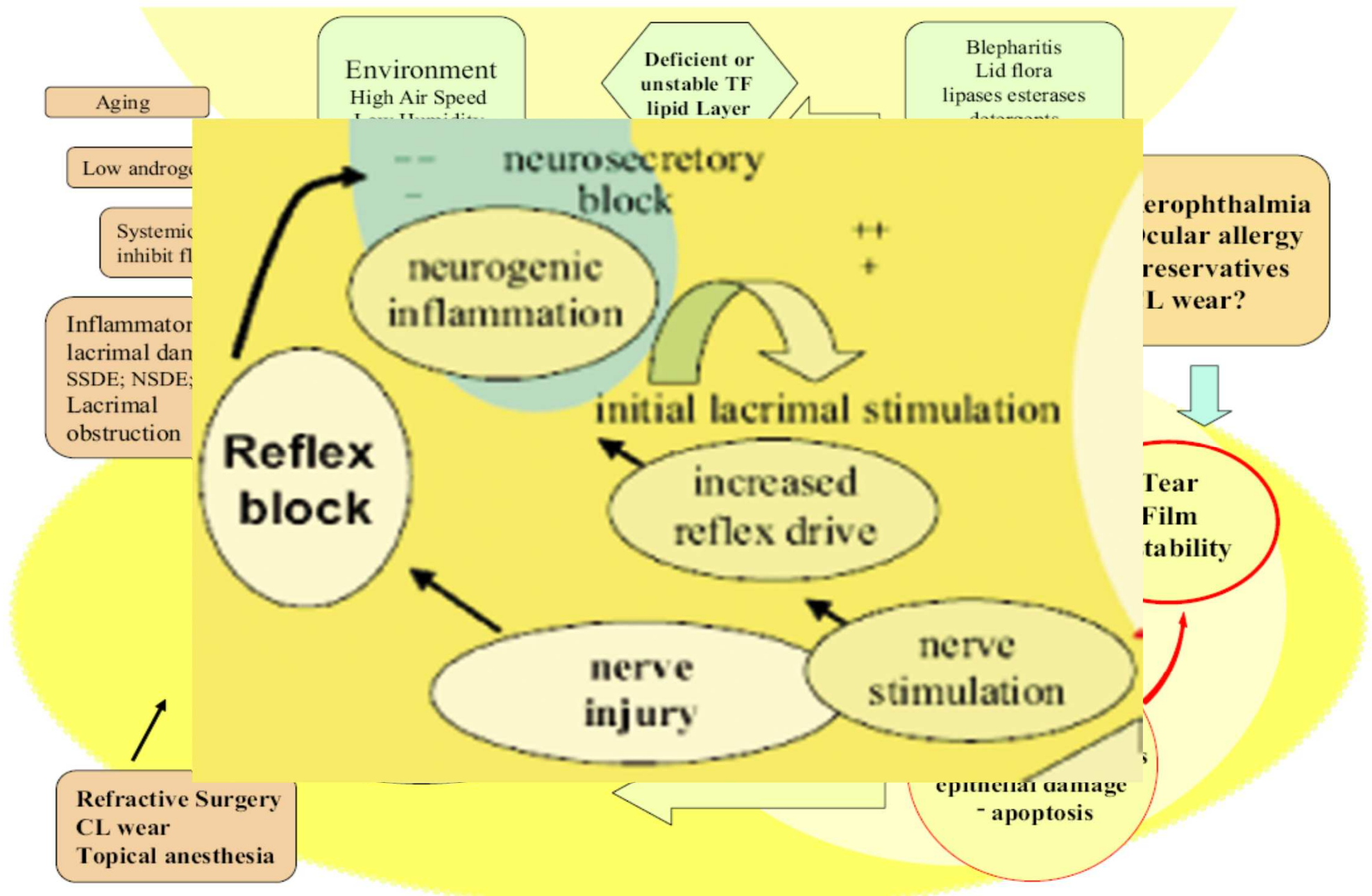
IT-ARVO MEETING – Catania, 3-4 Febbraio 2014

IL DOLORE NEL DRY EYE

IL DOLORE E' UN SINTOMO DEL DRY EYE MODERATO-SEVERO

NEL DRY EYE MODERATO-SEVERO DIFFICILMENTE ESISTE UNA
CORRISPONDENZA TRA SEGNI E SINTOMI



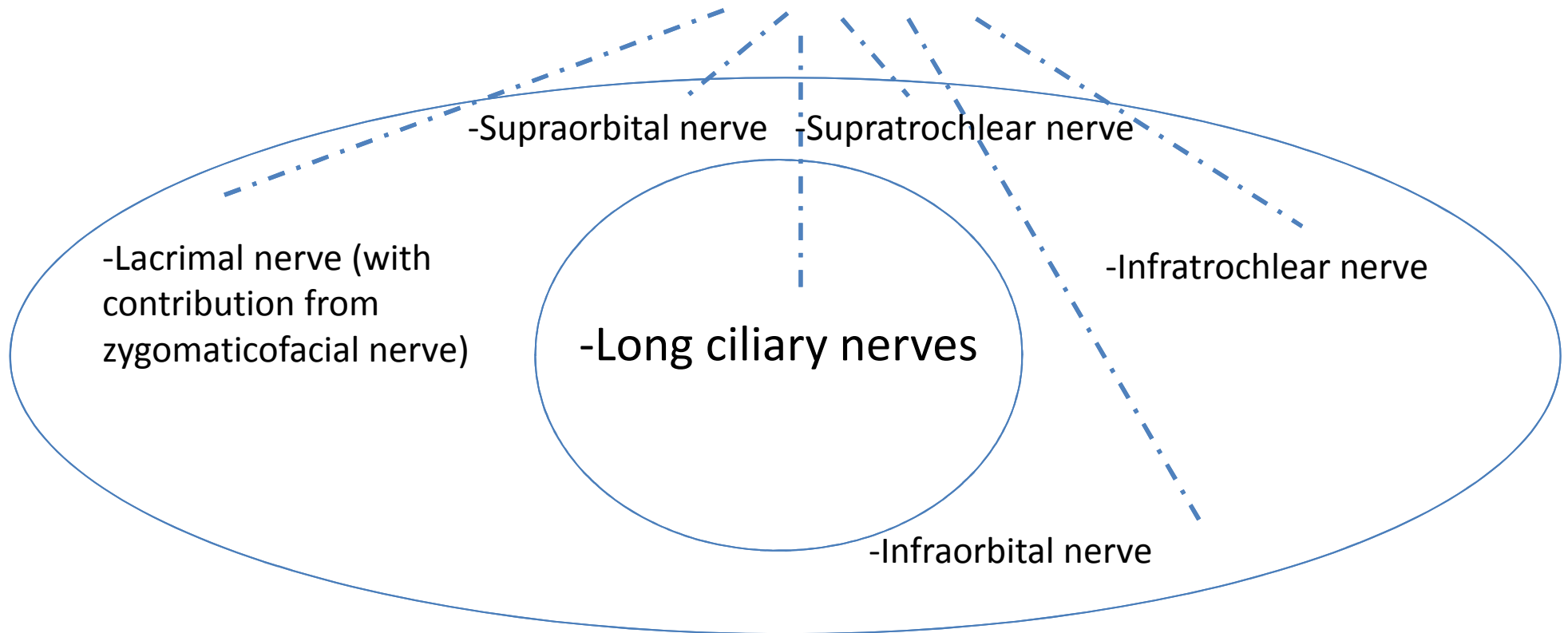


Innervazione Sensitiva della Superficie Oculare

Nervo trigemino (V nervo cranico)



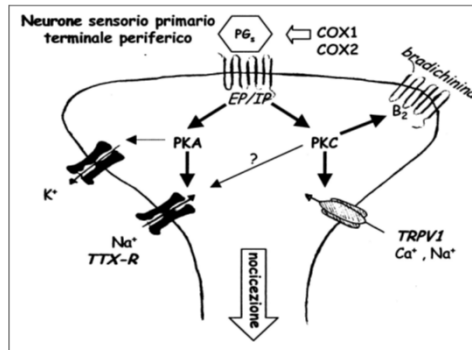
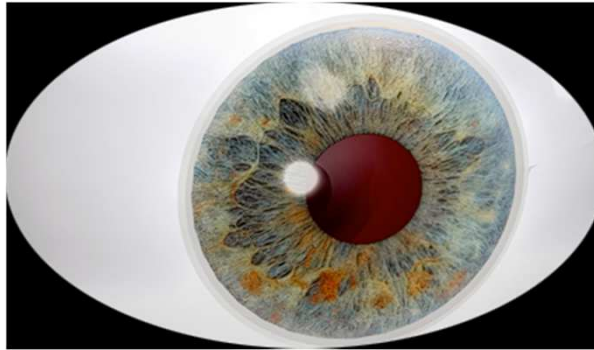
Nervo oftalmico (V_1)



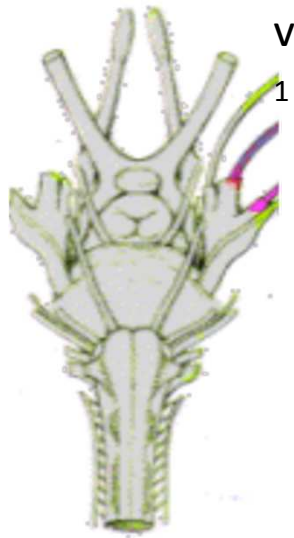
Fibre sensitive della superficie oculare

- Sensibili a stimoli
 - **MECCANICI**
 - **TERMICI**
 - **CHIMICI**
- Tipi funzionali
 - **MECCANO-NOCICETTORI** (fibre mieliniche tipo A-delta a conduzione veloce)
 - **NOCICETTORI POLIMODALI** (fibre amieliniche tipo C a conduzione lenta)
 - **TERMOCETTORI** (fibre sia mieliniche tipo A-delta sia amieliniche tipo C)

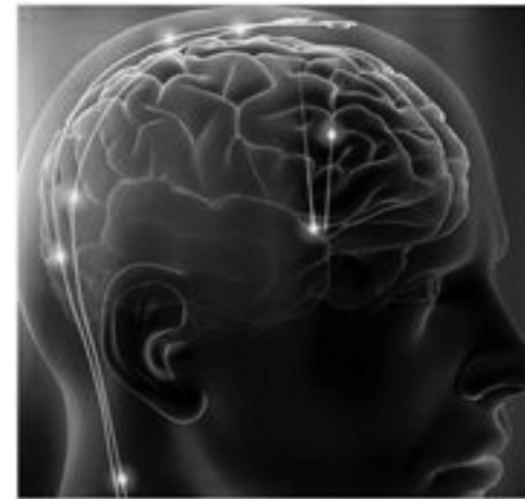
TRASMISSIONE DELL'IMPULSO NERVOSO DALLA SUPERFICIE OCULARE



CONDUZIONE
(Fibre C e Aδ)



TRASMISSIONE
Via Spino-Talamo-Corticale



T
R
A
S
D
U
Z
I
O
N
E

Nucleo Radice Discendente

Dry Eye e Discomfort

- I sintomi da discomfort nel dry eye possono essere assimilati ad una condizione di deafferentazione nervosa, simile a quella che interviene in corso di lesione neuro-patologiche o neuro-chirurgiche. Questa condizione coinvolge sia il sistema nervoso periferico che quello centrale.
- Le disestesie da parziali lesioni periferiche, con perdita di piccole fibre afferenti sono mediate dalle fibre nervose residue.

Levitt M. Brain Res. 1985

Levitt M. J Neurosurg Sci. 1990

Helme RD. Med J Aust. 1990

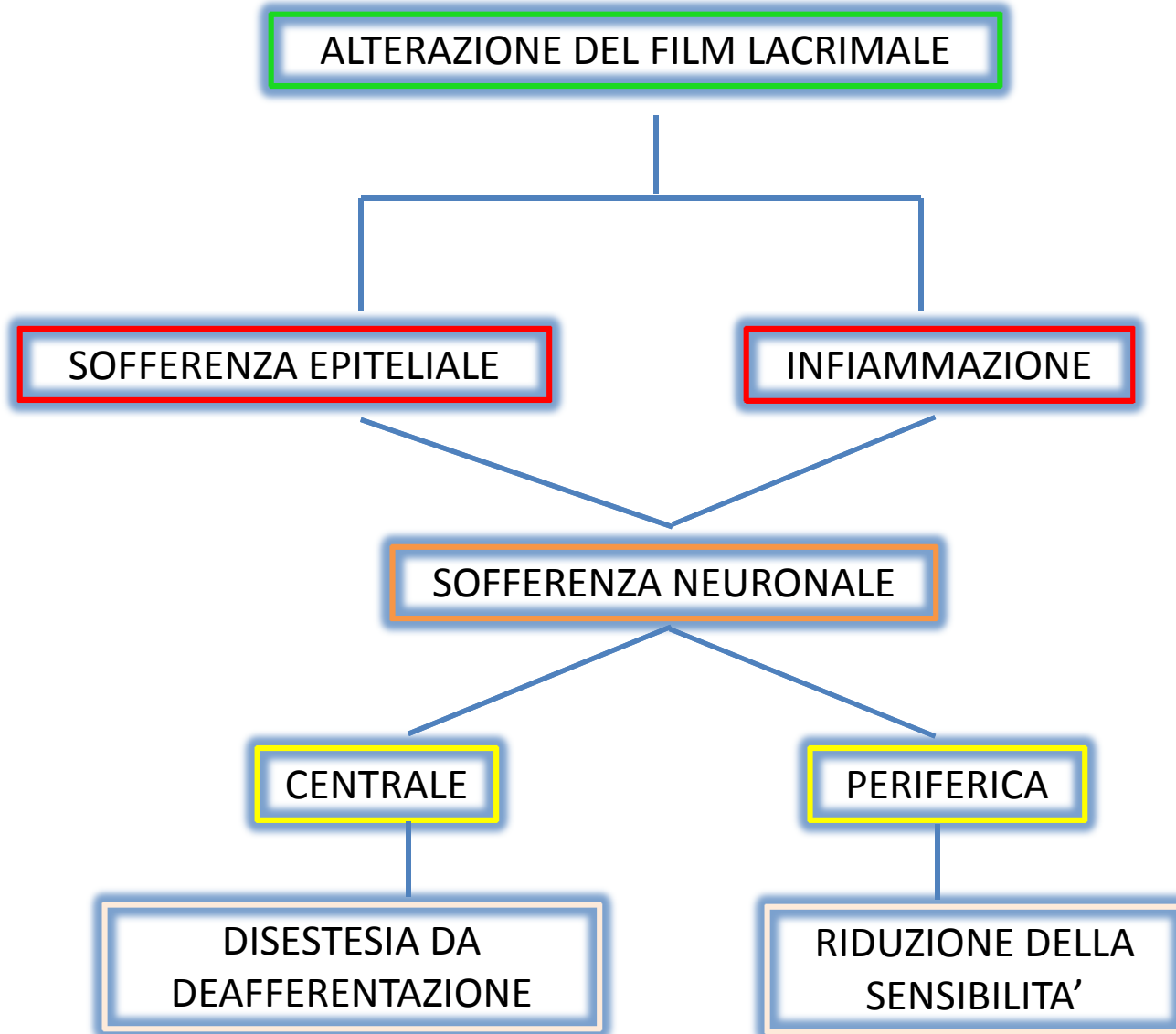
DOLORE PATOLOGICO

- SENSIBILIZZAZIONE (sostenuta da PGE₂ e PGI₂)
 - riduzione della soglia di attivazione
 - incremento nella risposta a determinati stimoli
 - comparsa di attività spontanea dei nocicettori

- IPERALGESIA
innalzamento della
risposta nocicettiva a
determinati stimoli

- ALLODINIA
sensibilizzazione al dolore
in risposta a stimoli
precedentemente non
nocivi

DRY EYE SYNDROME



SOFFERENZA NEURONALE

CENTRALE

DISESTESIA DA
DEAFFERENTAZIONE

PERIFERICA

RIDUZIONE DELLA
SENSIBILITA'

- SINTOMI
- DISFUNZIONE LACRIMALE

TERAPIA DEL DISCOMFORT NEL DRY EYE

- TERAPIA TOPICA
 - Miglioramento della lubrificazione
 - Miglioramento dell'infiammazione
 - Miglioramento delle innervazioni periferiche
- TERAPIA SISTEMICA
 - Miglioramento dell'innervazione

Terapia Topica

- Miglioramento della lubrificazione
 - Mucomimetici
 - HA
 - Lubricina

Terapia Topica

- HA

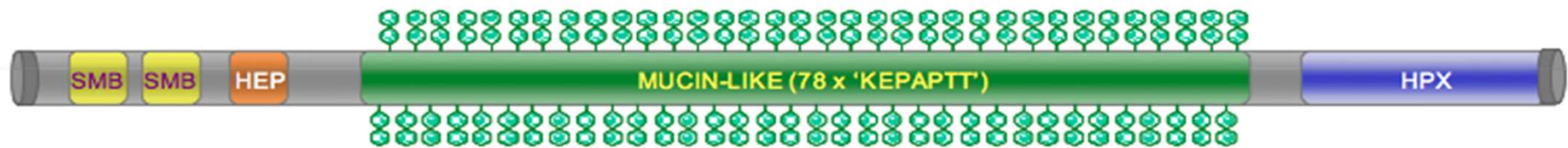
Table 2 Scores for symptoms and global discomfort index (mean (SD)) of patients of both groups

Time (days)	Burning	Foreign body sensation	Dryness	Mucous discharge	Itching	Photophobia	Discomfort index
Group 1: hypotonic 0.4% sodium hyaluronate							
0	2.4 (0.8)	2.7 (0.5)	2.4 (0.5)	1.9 (0.5)	1.3 (1.1)	1 (0.8)	11.7 (3.1)
15	<u>1.4 (0.5)*</u>	<u>1.2 (0.8)*</u>	<u>1.4 (0.9)*</u>	<u>1 (0.8)*</u>	<u>0.4 (0.5)*</u>	0.6 (0.5)	<u>6 (2.2)*§</u>
30	0.5 (0.5)	0.6 (0.5)	0.3 (0.5)	0.4 (0.5)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)†	2.3 (1.4)
90	0.3 (0.5)	0.5 (0.5)	0.2 (0.4)	0.3 (0.5)	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)	1.6 (1.2)
Group 2: isotonic 0.4% sodium hyaluronate							
0	2.2 (0.6)	2.6 (0.5)	2.4 (0.7)	1.8 (0.4)	1.3 (0.9)	1 (0.6)	11.4 (1.8)
15	<u>1.4 (0.8)*</u>	<u>1.5 (0.7)*</u>	<u>1.6 (0.8)*</u>	<u>1.2 (0.6)*</u>	<u>0.6 (0.5)*</u>	0.7 (0.6)	<u>7.5 (1.7)*</u>
30	0.7 (0.5)	0.7 (0.5)	0.4 (0.5)	0.5 (0.5)	0.3 (0.5)	0.3 (0.5)†	3 (1)
90	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.3 (0.5)	0.4 (0.5)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	2.1 (1)

*p <0.001 v time 0 starting from day 15; †p = 0.0002 v time 0 starting from day 30; §p = 0.02 v group 2 patients at the same period of observation.

Lubricin

is an endogenous glycoprotein that functions as a boundary lubricant and anti-adhesive in articulating joints to prevent wear and degeneration



1,404 amino acids
Mw: ~148 kDa (protein core)
Mw: >300 kDa (observed)

SMB = somatomedin-B (vitronectin)-like
HEP = heparin-binding
HPX = hemopexin-like

MUCIN-LIKE 'KEPAPTT' peptide repeat elements:

🍄 = Lubricating O-linked oligosaccharide: β -(1-3)-Gal-GalNAc (+/- sialic acid)

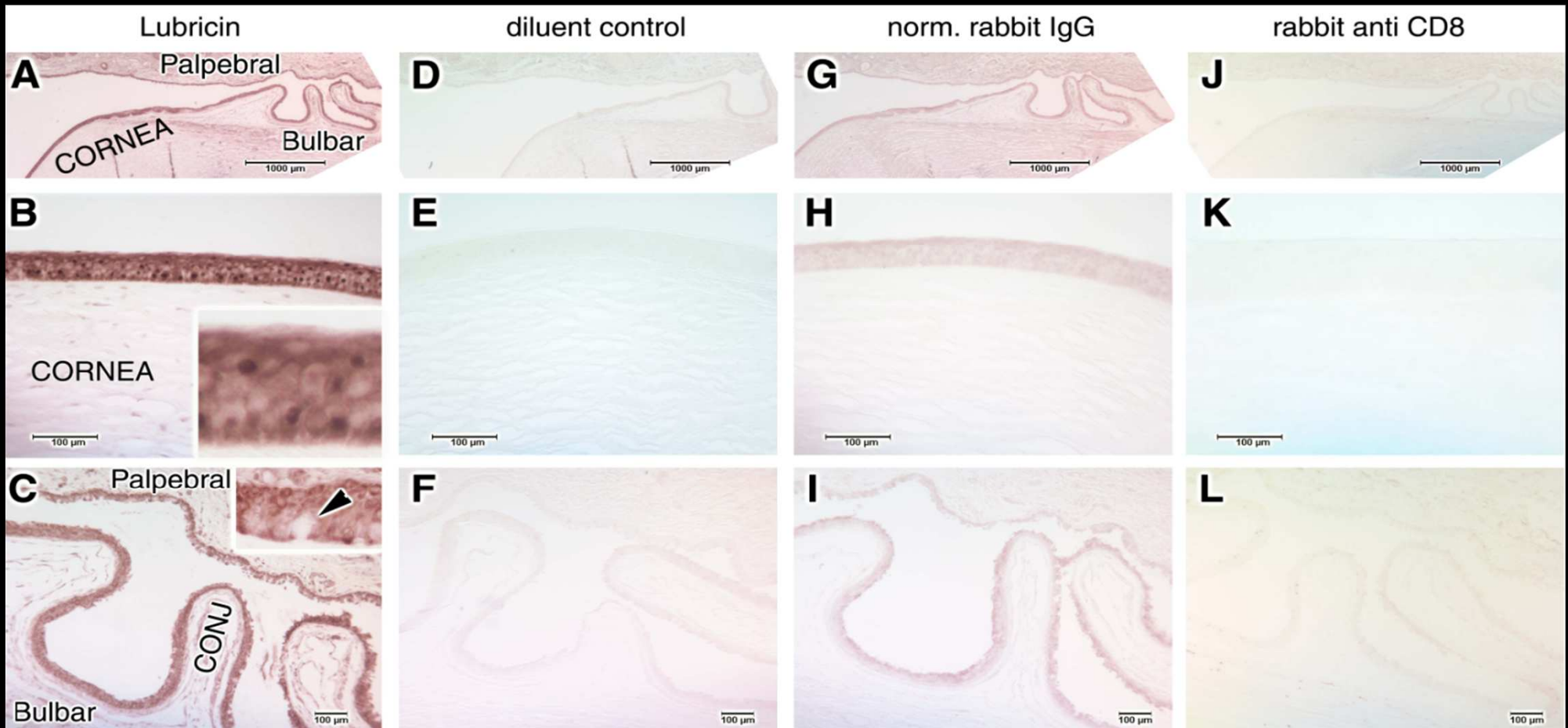
Lubricin originates from the proteoglycan 4 (PRG4) gene, contains a 1,404 amino acid core, is extensively O-glycosylated with β (1-3)Gal-GalNAc oligosaccharides and is partially capped with NeuAc

About Lubricin



- Lubricin deficiency in the joint, such as occurs in inflammatory arthropathies, leads to loss of joint lubrication, increased shear stress, cartilage degradation and significant pain.
- Exogenous application of natural or recombinant lubricin to the joint may retard these sequelae

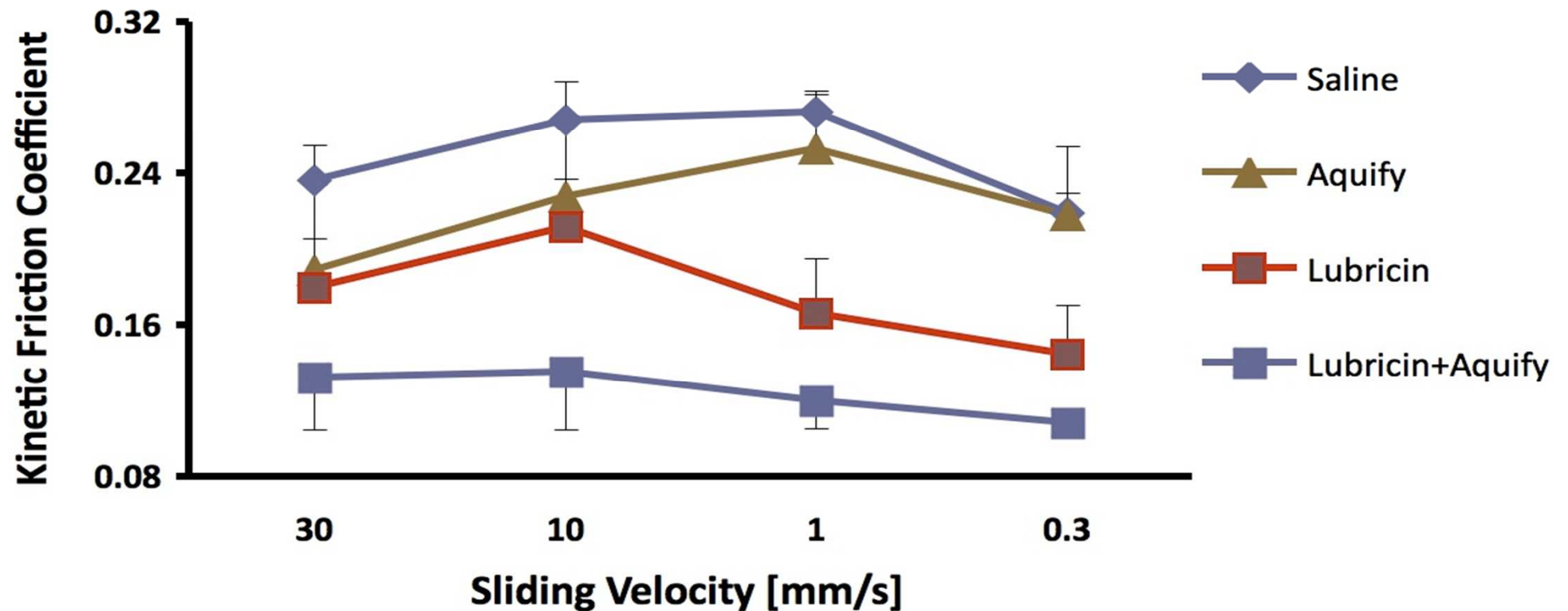
Lubricin protein is expressed in human corneal and conjunctival epithelial cells



Courtesy of Prof. D. Sullivan, Boston, USA

Synergistic effect of lubricin and hyaluronate at human cornea/lid interface

Aquify (CIBA Vision) contains 0.1% hyaluronic acid



Courtesy of Prof. D. Sullivan, Boston, USA

Research summary

Lubricin is transcribed, translated and expressed by ocular surface epithelia

Lubricin deficiency may lead to corneal damage

Lubricin presence significantly reduces friction between the cornea and conjunctiva

Lubricin functions as a natural boundary lubricant to reduce shear stress at the ocular surface



Courtesy of Prof. D. Sullivan, Boston, USA

TERAPIA DEL DISCOMFORT NEL DRY EYE

- TERAPIA TOPICA
 - Miglioramento dell'infiammazione
 - Miglioramento delle innervazioni periferiche

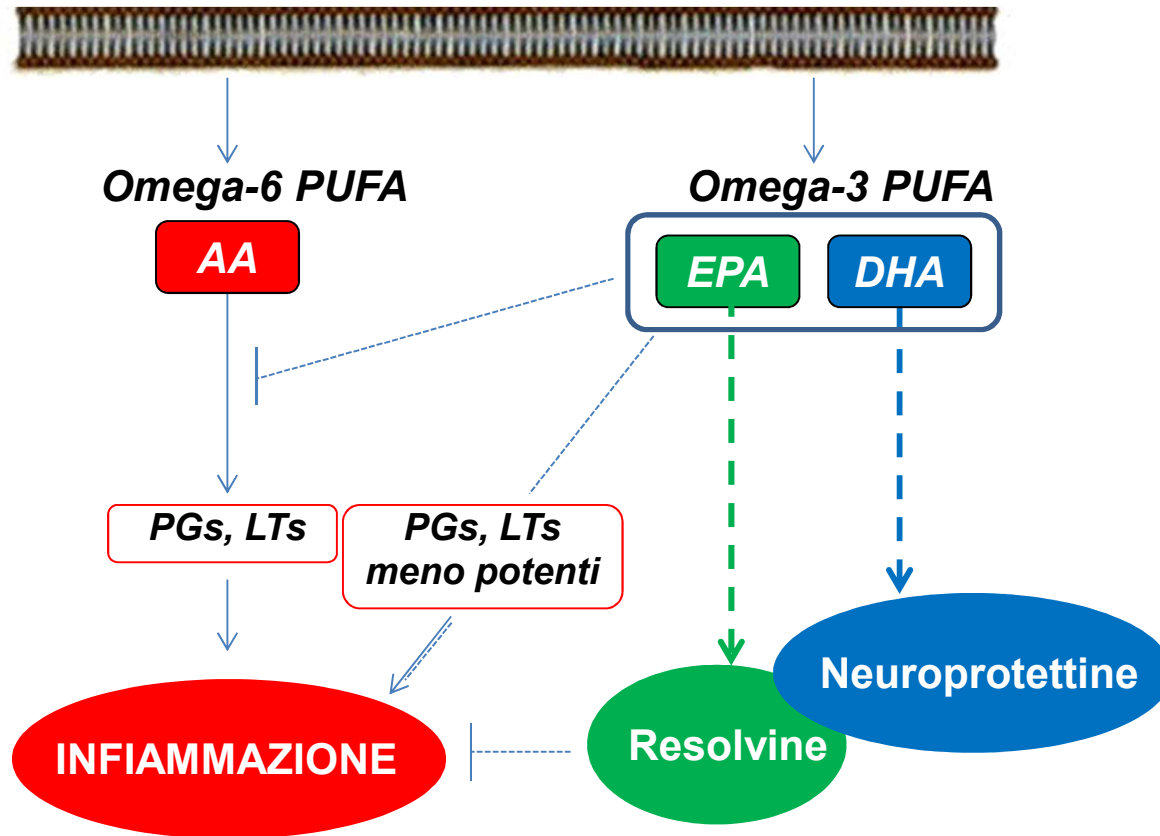
ACIDI GRASSI ESSENZIALI OMEGA 3
(topice e sistemica)

FANS

Vit. B₁₂

NGF

Superficie Oculare: Omega-3 (Resolvine e Neuroprotettine)



Neuroprotettine:

- Promuovono la re-innervazione corneale.
- Incrementano la sensibilità corneale.
- Riducono l'espressione di citochine infiammatorie.
- Hanno effetto analgesico.
- Proteggono la superficie oculare da erosioni e ulcere corneali.

Resolvine:

- Aumentano la produzione di lacrime
- Inibiscono la trasformazione dei cheratociti in miofibroblasti
- Hanno effetto analgesico
- Riducono l'attivazione mastocitaria

Li N et al, J Ocul Pharmacol Ther, 2010

Xu ZZ, Br J Pharmacol, 2011

Cortina MS et al, Arch Ophthalmol, 2012

Kenchegowda S, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2013

Omega-3 (Resolvine e Neuroprotettine)

- La Resolvina 1, in un modello sperimentale di drye eye murino, ha aumentato la produzione di lacrime, migliorato l'epitelio corneale, ridotto il numero di miofibroblasti e macrofagi nello stroma corneale

Li N et al, J Ocul Pharmacol Ther, 2010

- Il DHA in associazione con il Fattore Derivato dall'Epitelio Pigmentato (PEDF) promuove la rigenerazione dei nervi corneali

- Il PEDF è rilasciato dall'epitelio corneale dopo insulto chirurgico dei nervi corneali e, in presenza di DHA, favorisce la protezione di Neuroprotettina D1 ad attività antiinfiammatoria e neurorigeneratrice

Cortina MS et al, Arch Ophthalmol, 2012

Kenchegowda S, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2013

TERAPIA DEL DISCOMFORT NEL DRY EYE

- TERAPIA SISTEMICA
 - Miglioramento dell'infiammazione
 - Miglioramento delle innervazioni periferiche

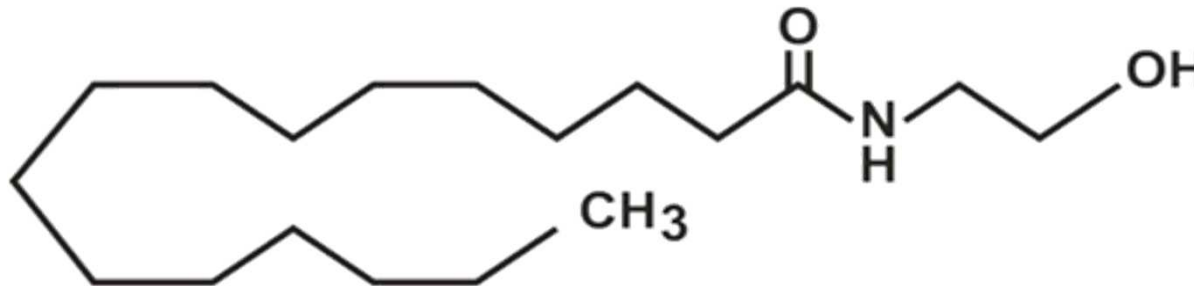
PALMITOIL-ETANOLAMIDE (PEA)

PREGABALIN (Lyrica, Pfizer)

PALMITOIL-ETANOLAMIDE (PEA)

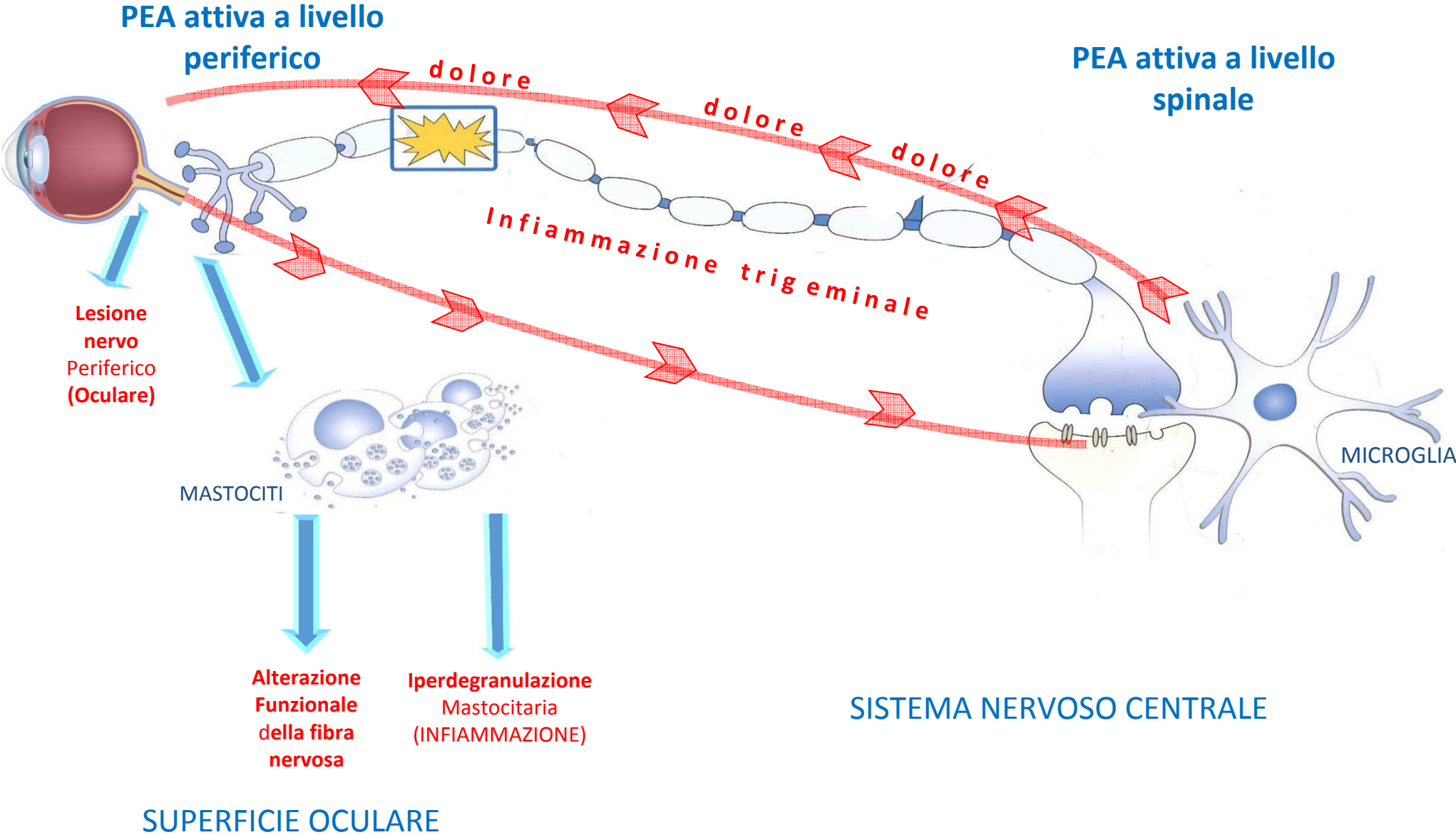
EFFETTO SUL DOLORE NEUROGENICO OCULARE

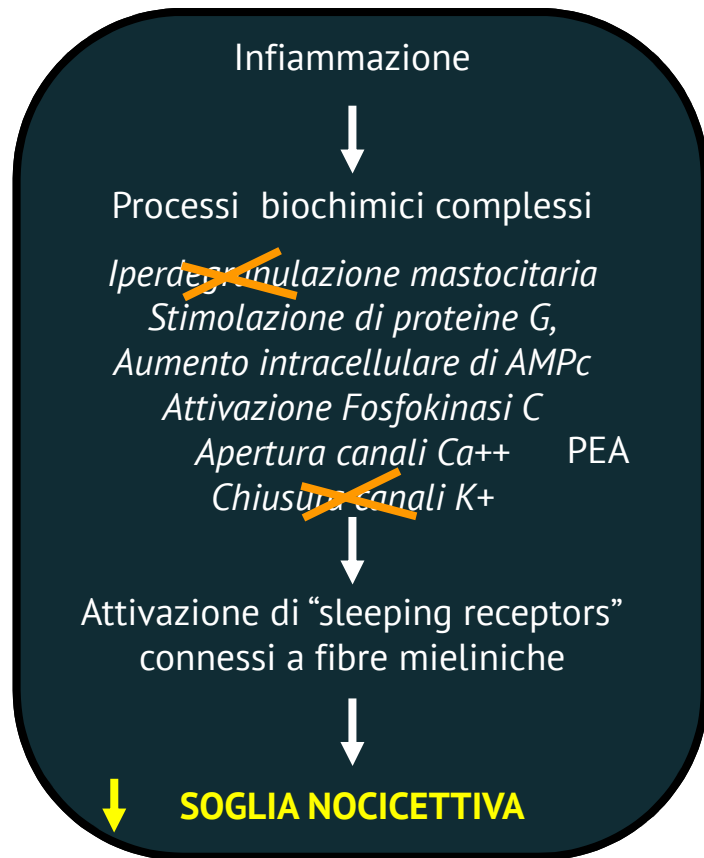
La **PEA** è una molecola naturale, sintetizzata dall'organismo durante l'infiammazione e nei casi di danno tissutale riduce l'infiammazione e controlla il dolore neurogenico oculare.



Romero TR Duarte ID, Pharmacol Sci, 2012

PEA: MECCANISMO D'AZIONE





PEA: Meccanismo d'azione

L'effetto antinocicettivo della PEA è dovuto alla sua capacità di:

1. ridurre l'iper-reattività del nervo trigemino inibendo la iperdegranulazione mastocitaria
2. attivare i canali per il K⁺ ATP-dipendenti

Helyes Z, Life Sci 2003

De Filippis D, J Cell Mol Med, 2008

Romero-Sandoval A, Anesthesiol, 2007

Lima Romero TR, Pharmacol Sci, 2012

Jhaveri M, Neurosci, 2006