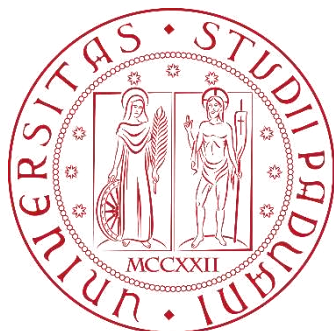


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**“IMPATTO DELLO STRESS CRONICO SULLA MODULAZIONE DEL
DOLORE E POSSIBILI IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE”**

RELATORE: Prof. Stefano Comai

LAUREANDA: Giada Bernardi

Matricola n°: 1223653

ANNO ACCADEMICO: 2025/2026

*“A chi crede di non potercela fare ma alla fine ce la fa.
Ricorda: la vita è un viaggio di cui va vissuto ogni passo.”*

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO I.....	3
1.1 Definizione di dolore	3
1.2 Tipologie di dolore.....	6
1.3 Tappe dell'impulso nocicettivo: trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione del dolore	10
1.4 Fisiologia del dolore	12
1.4.1 Vie del dolore.....	13
1.5 Neurochimica del dolore: neurotrasmettitori coinvolti nella modulazione del dolore.....	17
1.5.1 Neurotrasmettitori eccitatori	17
1.5.2 Neurotrasmettitori inibitori.....	18
1.5.3 Sistema endocannabinoide e oppioide endogeno	19
1.5.4 Microbiota intestinale ed asse intestino-cervello.....	20
CAPITOLO II	21
2.1 Definizione di stress	21
2.2 Tipologie di stress	23
2.2.1 Stress positivo (eustress) e stress negativo (distress).....	23
2.2.2 Differenza tra stress acuto e cronico	24
2.3 Meccanismi fisiologici dello stress e neurotrasmettitori coinvolti	26
2.3.1 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e rilascio di cortisolo	29
2.3.2 Ruolo del sistema nervoso autonomo e del sistema limbico	31
2.4 Effetti dello stress sull'organismo.....	33
CAPITOLO III.....	36
3.1 Meccanismi attraverso cui lo stress altera la percezione del dolore...36	
3.1.1 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).....	37
3.1.2 Amigdala ed ippocampo	39
3.1.3 Sistema oppioide endogeno	42
3.2 Neurotrasmettitori coinvolti nella relazione stress-dolore	45
3.2.1 Glutammato	46
3.2.2 GABA	49
3.2.3 Serotonina, noradrenalina e dopamina.....	53
3.2.4 Sistema endocannabinoide.....	60
3.3 Effetti sull'organismo	65
3.3.1 Sensibilizzazione centrale e periferica.....	66

3.3.2 Disturbi dell'umore.....	68
3.3.3 Alterazione del microbiota intestinale	70
CAPITOLO IV	71
4.1 Terapie tradizionali per la gestione del dolore neuropatico	71
4.1.1 Analgesici (FANS ed oppioidi).....	71
4.1.2 Farmaci antidepressivi	78
4.1.3 Farmaci anticonvulsivanti.....	82
4.2 Trattamenti innovativi e nuove prospettive nel controllo del dolore da stress	84
4.2.1 Terapia cognitivo-comportamentale (CBT).....	84
4.2.2 Cannabinoidi.....	87
4.2.3 Alimentazione e ruolo del microbiota intestinale: dieta, probiotici e prebiotici, trapianto di microbiota fecale (FMT)	92
CAPITOLO V.....	96
5. Conclusione.....	96
BIBLIOGRAFIA.....	98
RINGRAZIAMENTI.....	110

INTRODUZIONE

Introduzione e scopo della tesi

Questa tesi si propone di analizzare l'interazione tra stress cronico e modulazione del dolore, approfondendo i meccanismi fisiologici, illustrando le possibili strategie terapeutiche.

Il dolore è un'esperienza complessa e soggettiva, che coinvolge componenti sensoriali, emotive e cognitive. Pur rappresentando un fondamentale meccanismo di difesa, il dolore può evolvere in una condizione patologica quando si cronicizza, compromettendo significativamente la qualità della vita dei soggetti affetti. Tra i diversi fattori che influenzano la percezione del dolore, lo stress svolge un ruolo centrale. In particolare, lo stress cronico è in grado di generare alterazioni neurochimiche e risposte infiammatorie che incidono direttamente sui circuiti del dolore, favorendo fenomeni di sensibilizzazione sia centrale che periferica, con conseguente esacerbazione della sintomatologia dolorosa.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di fornire una visione integrata della complessa relazione tra stress e dolore, contribuendo ad una più ampia ed approfondita comprensione dei meccanismi coinvolti e delle potenziali strategie terapeutiche per una gestione più efficace del dolore cronico in condizioni di stress prolungato.

CAPITOLO I

IL DOLORE

1.1 Definizione di dolore

Il dolore, fin dalle epoche più antiche, è concepito come un meccanismo fondamentale di difesa dell'organismo; sin da bambini, impariamo a riconoscerlo ed a nominarlo in relazione a un danno fisico o una sensazione minacciosa. Da questo punto di vista, il dolore rappresenta un sintomo di allarme indispensabile per la sopravvivenza e l'integrità dell'organismo: la sua funzione primaria è quella di segnalare la presenza di uno stimolo potenzialmente dannoso, inducendo l'individuo ad attuare risposte fisiologiche protettive e comportamenti di evitamento per ridurre o prevenire il danno.

Tale funzione di segnale d'allerta è indissolubilmente connessa a una componente emotiva: non si tratta soltanto di un fastidio fisico, ma spesso viene accompagnato immediatamente da una componente emotiva di sofferenza, rabbia o preoccupazione, che ne guida e modula la percezione stessa.

Per tali ragioni, il dolore risulta essere un'esperienza fondamentalmente spiacevole e strettamente personale: individui con un danno simile possono avvertirlo con intensità ed esperienza assai diverse, a seconda del contesto, delle aspettative, delle esperienze precedenti e del significato che attribuiscono al sintomo.

L'International Association for the Study of Pain (IASP), la principale associazione internazionale dedicata allo studio e alla terapia del dolore, definisce il dolore come *“un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata, o simile a quella associata, a danno tissutale reale (in atto) o potenziale, o descritta in termini di danno”* ^[1].

Questa definizione è stata ampiamente accettata da professionisti sanitari e ricercatori nel campo del dolore ed è stata adottata da diverse organizzazioni professionali, governative e non governative, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ^[2].

Con tale definizione si sottolinea la natura intrinsecamente soggettiva ed individuale del dolore, che non è solo una semplice risposta ad uno stimolo puramente sensoriale (nocicettivo propriamente detto), ma un'esperienza complessa influenzata in varia misura da fattori sensoriali, biologici, emotivi-psicologici, cognitivi, sociali, ambientali, determinando una notevole variabilità interindividuale nella sua stessa percezione ^[3].

Il segnale doloroso, una volta generato, subisce modulazioni (sia in senso inibitorio sia facilitatorio) a diversi livelli del sistema nervoso, prima di essere elaborato come esperienza cosciente e, quindi, essere percepito come tale. Ciò spiega come il dolore emerga da un sistema complesso di interazioni in cui molteplici elementi ne determinano intensità e caratteristiche qualitative.

In ambito clinico, il dolore assume un ruolo diagnostico e prognostico cruciale, poiché rappresenta la manifestazione d'allarme iniziale dell'organismo verso numerose patologie. In particolare, proprio per la sua possibile persistenza ed intensità, può avere un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente, compromettendone e condizionandone il benessere psico-fisico.

Proprio per queste ragioni, la misurazione del dolore rappresenta una sfida rilevante nella pratica clinica in quanto risulta complesso impiegare strumenti di valutazione oggettivi per misurare un parametro che, per sua stessa natura, è intrinsecamente soggettivo.

Ciononostante, la valutazione dell'intensità del dolore costituisce una componente essenziale, sia per fini diagnostici sia per monitorare l'efficacia di eventuali interventi terapeutici.

Tra gli strumenti più comunemente utilizzati, si annoverano due grandi categorie: le scale di autovalutazione e le scale osservazionali. Le prime forniscono una misura diretta ed immediata dell'esperienza soggettiva, basandosi sulla capacità del paziente di descrivere soggettivamente la propria esperienza dolorosa. Le seconde sono utilizzate quando il paziente non è in grado di riferire e comunicare il proprio dolore in modo affidabile, ad esempio nei bambini molto piccoli, negli anziani, nelle persone con grave compromissione cognitiva o nei pazienti in stato critico. In questi casi, è il personale sanitario che valuta il dolore basandosi su segni comportamentali o fisiologici indicativi (espressioni facciali, vocalizzazioni, movimenti corporei e posizione degli arti o variazioni di parametri vitali).

Le scale di autovalutazione, più adatte ed indicate, sono gli strumenti più utilizzati e consolidati in molti contesti clinici. Tra le principali si annoverano quattro tipologie ^[2]:

- Numerical Rating Scale (NRS): scala numerica dove viene richiesto al paziente di assegnare un valore numerico al proprio dolore, solitamente con valori da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore massimo immaginabile). La sua semplicità di utilizzo e la rapidità di somministrazione la rendono uno strumento ideale in contesti clinici eterogenei.
- Visual Analogue Scale (VAS): scala costituita da una linea continua (generalmente di 10 cm) cui estremi corrispondono rispettivamente a “nessun dolore” e “dolore massimo”, in cui il paziente indica un punto lungo la linea che corrisponde alla propria percezione del dolore. Risulta essere meno influenzata da fattori verbali ed emotivi, rendendola un indice relativamente “puro” di intensità del dolore.
- Verbal Rating Scale (VRS): scala che richiede ai pazienti di descrivere l'intensità del dolore provato tramite aggettivi verbali ordinati (ad esempio “nessun dolore”, “lieve”, “moderato”, “grave”, “insopportabile”). Sono facili da comprendere ed utilizzare ma può risultare maggiormente

influenzata da fattori diversi dall'intensità, in particolare da possibili variabili psicologiche.

- Faces Pain Rating Scale (FPS-R): scala visiva con volti che rappresentano diversi gradi di dolore, particolarmente indicata per bambini, anziani o persone con difficoltà di comunicazione verbale. Proprio per questo, si distingue dalle precedenti per la sua maggiore adattabilità a contesti in cui la comunicazione verbale o numerica risulta difficoltosa, rappresentando una forma semplificata e più intuitiva di autovalutazione. Sviluppata con l'intenzione di ridurre gli indizi affettivi; tuttavia, alcuni studi suggeriscono che le espressioni facciali vengano interpretate dai pazienti come rappresentazioni di disagio emotivo, piuttosto che di sola intensità dolorifica.

Queste osservazioni evidenziano come le misure dell'intensità del dolore possano essere influenzate da fattori non strettamente legati all'intensità stessa, quali lo stato emotivo del paziente, l'impatto funzionale del dolore e le modalità con cui le informazioni vengono presentate (verbali, numeriche o visive). Queste differenze suggeriscono che la scelta dello strumento di valutazione dovrebbe essere guidata non solo dalla semplicità d'uso, ma anche dal contesto clinico e dal profilo psicologico del paziente. Strumenti come la NRS e la VAS risultano più adatti a valutazioni rapide e oggettive, mentre la VRS e la FPS-R possono fornire informazioni aggiuntive utili nei casi in cui il dolore abbia una rilevante componente emotiva o interferente ^[4].

1.2 Tipologie di dolore

Dal punto di vista fisiopatologico e clinico, il dolore non costituisce un'entità unica ed omogenea, ma si manifesta con caratteristiche e meccanismi differenti. Tali elementi costituiscono i criteri fondamentali per la sua classificazione, che considera aspetti quali la durata, l'eziologia e le modalità di presentazione. Questa suddivisione non è puramente teorica, ma riveste un ruolo essenziale nella pratica clinica, in quanto orienta la diagnosi, la scelta degli interventi terapeutici e la pianificazione della gestione del paziente.

L'IASP propone una classificazione del dolore articolata su diversi criteri, al fine di favorire una definizione condivisa e standardizzata utile sia in ambito clinico che di ricerca. La classificazione si basa principalmente su tre tipologie di dolore: nocicettivo, neuropatico e nociplastico ^[5].

a. Dolore nocicettivo

Il dolore nocicettivo si origina dall'attivazione diretta dei nocicettori in seguito a un danno reale, o potenzialmente dannoso, di un tessuto non neurologico. Gli stimoli meccanici, termici, chimici sono in grado di generare dolore solo se la loro intensità supera il valore di soglia dei nocicettori. Gli impulsi (ovvero i potenziali d'azione generati per azione degli stimoli) seguono due diversi tipi di fibre nervose: le fibre mieliniche A-delta, a trasmissione rapida, che conducono il "primo dolore", e le fibre amieliniche, a lenta conduzione, che conducono il "secondo dolore". Mentre il primo ha la caratteristica di una scarica elettrica, il secondo è sordo, costringitivo, avvertito come una sensazione di bruciore.

Il meccanismo fisiopatologico principale è l'ipereccitabilità dei terminali tissutali, condizione causata dalla liberazione di sostanze sensibilizzanti (prostaglandine, citochine, istamina, ioni idrogeno, ecc.) nella zona di lesione. A causa dell'abbassamento della soglia di stimolazione, stimoli di bassa intensità possono generare dolore fino alla possibilità di una origine spontanea del dolore. È fisiologicamente utile come segnale d'allarme e rappresenta la forma di dolore di più frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana. È ulteriormente distinto in somatico e viscerale, in base al diverso interessamento dei tessuti del corpo: dalla cute, muscoli, articolazioni ed ossa per quanto riguarda il somatico, dai visceri addominali o pelvici per quanto concerne il viscerale.

b. Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è causato da una lesione o da una patologia che colpisce il sistema nervoso somato-sensoriale, suddiviso in periferico e centrale sulla base della sede della lesione o della patologia che lo coinvolge. In questo tipo di dolore gli impulsi si originano nel punto di lesione della via nervosa, che viene definito "sito ectopico" per differenziarlo dal sito normotopico, corrispondente ai nocicettori tissutali. Il sito ectopico è una zona ipereccitabile della via nervosa, da cui possono partire potenziali d'azione (impulsi) sia spontaneamente sia per stimoli

di varia natura (meccanici, chimici, termici). Se il danno della via da una parte genera il sito ectopico, dall'altra comporta una interruzione della conduzione delle fibre, che si traduce in perdita delle diverse sensibilità periferiche. Tra le più frequenti patologie con dolore neuropatico vi sono la polineuropatia diabetica, le neuropatie associate al Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), le neuropatie periferiche e quelle correlate a chemioterapie.

Nella pratica clinica è spesso associato a sensibilizzazione centrale e risulta caratterizzato da sintomi definiti positivi, quali parestesie e disestesie (sensazioni come formicolio, bruciore ed intorpidimento), e sintomi negativi, quale l'ipoestesia (diminuzione, più o meno marcata, della sensibilità a stimoli termici, meccanici e chimici).

c. Dolore nociplastico

Questa categoria è stata formalmente riconosciuta dalla IASP nel 2017 per descrivere condizioni di dolore cronico, non spiegabili con i soli meccanismi nocicettivi o neuropatici. Il dolore nociplastico si origina per alterazioni della nocicezione, nonostante l'assenza evidente di danni reali (o potenziali) dei tessuti in grado di attivare i nocicettori periferici o di lesioni e patologie del sistema somato-sensoriale, in grado di generare dolore.

Rientra in questa definizione anche il cosiddetto dolore disfunzionale. Esempi tipici includono la fibromialgia e alcuni tipi di lombalgia cronica.

Oltre alla classificazione basata sui meccanismi fisiopatologici, la IASP propone un altro criterio fondamentale per l'inquadramento del dolore, rappresentato dalla sua durata nel tempo ^[6]. Si tratta di una classificazione che distingue il dolore in acuto e cronico e che, pur nella sua apparente semplicità, presenta importanti implicazioni cliniche e terapeutiche.

Dolore acuto

Il dolore acuto rappresenta una risposta fisiologica immediata e transitoria ad una lesione tissutale o ad un insulto nocivo, come una ferita, un trauma o un intervento chirurgico. È caratterizzato da un'insorgenza rapida, una durata limitata — generalmente inferiore a tre mesi — e una causa identificabile. Ha una funzione protettiva, di allerta e segnalazione verso l'organismo, segnalando all'individuo un potenziale pericolo per l'integrità fisica e stimolandone l'adozione di comportamenti di protezione o cura.

Il dolore acuto si distingue per una localizzazione precisa ed è spesso utile anche a fini diagnostici, permettendo di identificare la sede e la natura del danno (ad esempio nella colica renale o nella colecistite acuta). Tuttavia, richiede un trattamento tempestivo e adeguato, poiché il mancato o inadeguato controllo del

dolore può determinare esiti negativi sia a breve sia a lungo termine, compromettendo il recupero funzionale e la qualità della vita ^[7].

Dal punto di vista fisiologico, l'intensità del dolore acuto è generalmente proporzionale all'entità dello stimolo nocivo e tende a risolversi con la riparazione del danno. È spesso accompagnato da fenomeni secondari, come spasmi muscolari ed attivazione del sistema nervoso simpatico, il quale prepara il corpo a rispondere a situazioni di emergenza o stress, attivando la risposta di "lotta o fuga". Tale attivazione si viene a manifestare con segni quali aumento della frequenza cardiaca e variazioni della pressione arteriosa.

Dal punto di vista neurobiologico, studi di neuroimaging hanno evidenziato che il dolore acuto attiva principalmente le aree cerebrali coinvolte nella percezione sensoriale, come l'insula, il talamo e la corteccia cingolata anteriore ^[10].

Dolore cronico

Il dolore cronico è un dolore che persiste, perdendo la sua funzione adattativa. Si associa a disagio emotivo significativo o disabilità funzionale, quali disturbi dell'umore, limitazioni fisiche e relazionali. È causato dal persistere dello stimolo dannoso ma anche da fenomeni di automantenimento sostenuti da meccanismi attivati a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) anche quando lo stimolo che lo ha generato si è fortemente ridotto o è scomparso.

Secondo la classificazione ICD-11 (International Classification of Diseases, 11th Revision) ^[8], elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e condivisa anche dall'IASP, il dolore cronico si suddivide in dolore cronico primario e secondario. Il dolore cronico primario è definito come un'entità clinica autonoma: un dolore persistente o ricorrente per oltre tre mesi, localizzato in una o più regioni anatomiche, associato a significativo disagio emotivo o disabilità funzionale, cui sintomi non possono essere spiegati da altre diagnosi. Esempi includono la fibromialgia e la lombalgia cronica non specifica. Al contrario, il dolore cronico secondario è un dolore che si sviluppa e perdura come conseguenza diretta del persistere di una patologia sottostante identificabile, come il dolore oncologico, neuropatico, patologie osteoarticolari artrosiche, reumatiche o il dolore viscerale cronico. In questo caso si richiede un trattamento mirato tanto al dolore quanto alla causa sottostante ^[9].

Il trattamento del dolore cronico è complesso e, nella maggior parte dei casi, richiede un approccio specialistico multidisciplinare.

Dal punto di vista neurobiologico, studi di neuroimaging hanno evidenziato che il dolore cronico coinvolge regioni cerebrali deputate all'elaborazione emotiva e alla memoria, come l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia prefrontale mediale. Questi dati suggeriscono un'interazione complessa tra componenti sensoriali ed emotive nei meccanismi di cronicizzazione del dolore ^[10].

Oltre a queste evidenze funzionali, sono state descritte anche alterazioni strutturali nel cervello, grazie a studi di morfometria basata sui voxel (VBM - Voxel-Based Morphometry), tecnica basata sull'analisi delle immagini di risonanza magnetica (MRI) tramite confronto di differenze locali nella struttura cerebrale (come variazioni di volume o di densità della sostanza grigia e bianca tra gruppi di soggetti). In particolare, si è documentata una riduzione del volume della sostanza grigia in diverse aree, tra cui la corteccia prefrontale dorsolaterale, l'insula, la corteccia cingolata anteriore (ACC), l'amigdala e l'ippocampo nei pazienti con dolore cronico. Inoltre, l'analisi delle reti cerebrali a riposo ha mostrato una connettività funzionale alterata in tre circuiti principali, descritti nell'insieme nel Triple Network Model: la default mode network (DMN), la salience network (SN) e la central executive network (CEN), descritte insieme. Il bilanciamento dinamico tra queste reti è fondamentale per il corretto funzionamento cognitivo, mentre alterazioni di queste reti suggeriscono una riorganizzazione dei circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione del dolore ^[11]. Inoltre, anomalie analoghe nelle stesse aree sono state osservate anche in condizioni come la depressione maggiore e l'ansia, frequentemente associate al dolore cronico.

Queste evidenze supportano l'idea che il dolore cronico rappresenti una condizione patologica distinta, una vera e propria malattia a sé stante, caratterizzata da cambiamenti neuroplastici nel sistema nervoso centrale; tali cambiamenti contribuiscono alla persistenza del dolore e alla sua modulazione da parte di fattori cognitivi ed emotivi, sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare nella gestione del dolore cronico.

1.3 Tappe dell'impulso nocicettivo: trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione del dolore

L'impulso nocicettivo si sviluppa attraverso quattro fasi principali: trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione ^[12].

La trasduzione rappresenta la fase iniziale, in cui uno stimolo potenzialmente dannoso di natura meccanica, termica o chimica viene convertito in un segnale elettrico grazie all'attivazione dei nocicettori periferici, nello specifico le terminazioni libere dei nocicettori. Questi recettori specializzati si trovano nei tessuti periferici e sono dotati di canali ionici sensibili a variazioni di pressione, temperatura o sostanze chimiche pro-infiammatorie come bradichinina, prostaglandine ed istamina. La stimolazione di questi canali determina la depolarizzazione della membrana e la generazione di potenziali d'azione e, quindi, dell'impulso.

La trasmissione riguarda la propagazione del segnale elettrico lungo le fibre nervose afferenti primarie fino al sistema nervoso centrale. Le fibre A δ (veloci, mieliniche) e C (lente, amieliniche) veicolano impulsi rispettivamente di dolore acuto e rapido o di dolore sordo e persistente. Gli impulsi raggiungono il corno dorsale del midollo spinale, dove avviene la prima sinapsi con neuroni di secondo ordine. Da qui, l'informazione prosegue attraverso le vie ascendenti, in particolare lungo il tratto spinotalamico, verso il talamo e le strutture corticali superiori, permettendo la localizzazione e la discriminazione dello stimolo nocivo.

La modulazione rappresenta il processo attraverso cui l'attività nocicettiva può essere amplificata o inibita su più livelli del sistema nervoso, tramite meccanismi inibitori discendenti o facilitatori. Per consentire la modulazione dell'attività nocicettiva, i complessi sistemi di controllo discendente utilizzano e rilasciano neurotrasmettitori quali: endorfine, la serotonina e la noradrenalina, capaci di inibire la trasmissione del segnale doloroso a livello del midollo spinale. Inoltre, sistemi discendenti originati da aree come la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e il bulbo rostrale ventromediale (RVM) modulano l'attività nocicettiva, esercitando effetti sia inibitori che facilitatori ^[13].

Infine, la percezione del dolore è il risultato dell'elaborazione corticale degli impulsi nocicettivi. A livello del talamo gli stimoli vengono integrati e proiettati a diverse aree corticali, come la corteccia somatosensoriale primaria (per la discriminazione sensoriale), la corteccia limbica (per la componente affettiva) e la corteccia prefrontale (per la componente cognitiva). Questa fase conferisce al dolore la dimensione cosciente e soggettiva, spiegazione del perché la percezione del dolore possa variare in modo significativo tra individui o in contesti differenti.

Queste quattro fasi, pur descritte separatamente, operano in modo integrato e dinamico, costituendo la base fisiologica del dolore nocicettivo e il principale bersaglio di interventi analgesici volti ad interrompere o modulare la trasmissione dell'impulso doloroso.

1.4 Fisiologia del dolore

Dal punto di vista fisiologico, il dolore non è un evento passivo, ma un processo attivo e dinamico che si articola attraverso una sequenza di eventi ed interazioni tra sistema nervoso periferico e centrale, al fine di trasformare uno stimolo nocivo in un'esperienza percettiva conscia.

La ricerca si concentra sulle molecole e sui tipi cellulari coinvolti nella normale sensazione del dolore per meglio comprendere i meccanismi sottostanti che portano all'ipersensibilità al dolore. I progressi nella comprensione della biologia del dolore sono cruciali per identificare bersagli terapeutici per la gestione del dolore e per aprire la strada a nuove modalità di trattamento.

Molte persone sperimentano alterazioni nei percorsi del dolore che portano ad ipersensibilità, dove il dolore diventa cronico e debilitante, molto oltre il suo scopo previsto come segnale di allerta. Questa ipersensibilità può manifestarsi come allodinia, in cui stimoli innocui scatenano dolore, o iperalgesia, in cui stimoli dolorosi provocano risposte al dolore esagerate ^[14].

È utile tenere ben distinti i due concetti di nocicezione e dolore. Con il termine nocicezione si indica la ricezione di segnali per l'attivazione dei nocicettori: comprende tutti gli eventi neurofisiologici e neurochimici relativi alla sensibilità dolorifica che si verificano al di sotto del talamo. La nocicezione, pertanto, esiste anche in assenza del dolore. Il dolore è invece la percezione di una sensazione pericolosa o spiacevole; è cioè l'effetto sensoriale cosciente, l'integrazione del messaggio nocicettivo nelle sfere sensoriali, cognitive, affettive del cervello.

Il sistema nocicettivo è costituito da una rete complessa di vie neurali che trasmettono e modulano gli stimoli dolorosi. Queste vie si suddividono in due categorie principali: le vie ascendenti, che trasportano le informazioni dal sito della lesione al cervello, e le vie discendenti, che modulano la percezione del dolore attraverso meccanismi inibitori o facilitatori.

1.4.1 Vie del dolore

Vie ascendenti

Le vie ascendenti del dolore costituiscono un sistema complesso che trasmette gli stimoli nocicettivi dal punto in cui si verifica lo stimolo doloroso, nella periferia, fino alla corteccia cerebrale che elaborerà la sensazione dolorosa, permettendo la percezione cosciente del dolore. La nocicezione è un processo informativo mediante il quale stimoli nocivi intensi di diversa natura (termica, meccanica o chimica) vengono rilevati da una sottopopolazione di fibre nervose periferiche, chiamate nocicettori, e successivamente trasportati sino al SNC.

I nocicettori, o neuroni di primo ordine, sono terminazioni nervose libere che possono localizzarsi nella pelle, nei muscoli, nelle articolazioni e negli organi (escluso il cervello) e possono attivarsi solo quando l'intensità dello stimolo raggiunge un livello nocivo soglia. La percezione è possibile grazie ai corpi cellulari dei nocicettori situati nel corno dorsale del midollo spinale (DRG), organizzato in lamine anatomiche ed elettrofisiologiche distinte.

Ogni nocicettore possiede una morfologia particolare detta pseudo-unipolare in cui un unico stelo assonico si divide in un ramo assonico periferico, che innerva l'organo bersaglio (come la cute e i visceri), ed un ramo assonico centrale, che proietta l'impulso nel midollo spinale attraverso le radici dorsali ^[15].

La maggior parte dei recettori sensoriali risponde a un solo tipo di stimolazione, per cui ogni nocicettore ha il proprio campo recettivo. La dimensione dei campi recettivi varia in tutto il corpo e, spesso, vi è sovrapposizione con i campi vicini.

Le fibre che trasmettono le sensazioni dolorose hanno un diametro che va da 0.5 a 20 micron e possono condurre impulsi tra 0.5 e 120 m/sec. Al crescere del diametro neuronale corrisponde una maggiore velocità di conduzione. In base alle terminazioni assoniche ed a seconda del tipo di recettore, possiamo distinguere due categorie principali di nocicettori: i neuroni di tipo A e i neuroni di tipo C, caratterizzati da due tipologie di trasmissione del dolore, una rapida e una lenta.

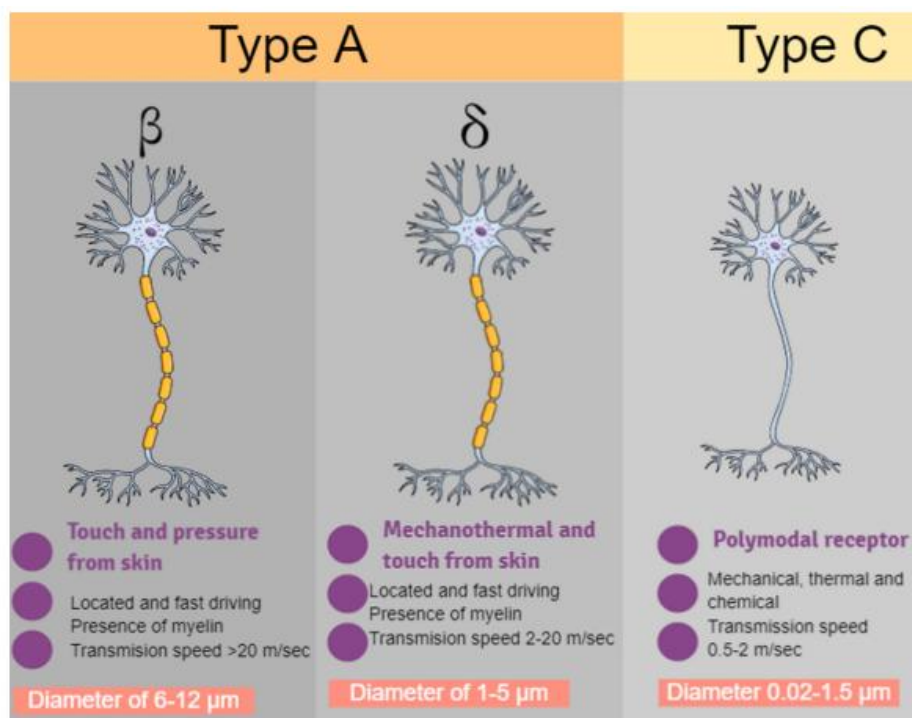


Figura 1 - Tipi di fibre nervose correlate alla trasmissione del dolore ^[16]

Come si vede dalla Figura 1 soprariportata e come descritto nei precedenti capitoli, le fibre mielinizzate A mediano il dolore acuto, ben localizzato, detto “di primo tipo” o rapido. Sono distinte a loro volta in fibre A δ e fibre A β . Le fibre A δ , di diametro medio, sono principalmente associate a termorecettori e meccanorecettori che ricevono e trasmettono rapidamente il dolore; proiettano e terminano principalmente nelle lamine I (zona marginale) e V, porzioni più profonde del corno dorsale, dove rilasciano principalmente il neurotrasmettitore glutammato. Le fibre A β , di grosso calibro, rispondono a stimoli meccanici innocui a bassa soglia e conduzione rapida (ad esempio, un tocco leggero), proiettando alle lamine profonde III, IV e V (note come “nucleo proprio”). Le fibre amieliniche C, al contrario, sono di piccolo diametro e trasmettono un dolore scarsamente localizzato, definito “di secondo tipo” o lento. Esse proiettano in modo più superficiale alle lamine I e II, rilasciando il neurotrasmettitore sostanza P ^[16].

Nel midollo spinale, le fibre A δ e C fanno sinapsi con neuroni di secondo ordine situati principalmente nelle lamine I (zona marginale) e II (sostanza gelatinosa) del corno dorsale. Questi neuroni ricevono ed integrano le informazioni nocicettive, partecipando agli aspetti sensoriali-discriminativi della segnalazione dolorosa. Possono essere classificati come neuroni a soglia alta (nocicettivi specifici) o a risposta dinamica ampia (wide dynamic range - WDR), in quanto rispondono a un’ampia gamma di intensità di stimolo. Inoltre, ricevendo spesso input viscerali, in associazione alla convergenza di segnali somatici, questo contribuisce

probabilmente al fenomeno del dolore riferito, per cui un dolore viscerale (ad esempio cardiaco) viene percepito in una sede somatica (come la spalla) ^{[15][16]}.

Gli assoni dei neuroni di secondo ordine decussano nella commessura bianca anteriore del midollo spinale e ascendono cranialmente nel funicolo anterolaterale controlaterale, formando il tratto spinotalamico. La parte principale di questo tratto termina nella formazione reticolare mentre un'altra parte prosegue senza stazioni intermedie fino al talamo, in particolare al Nucleo Ventrale Posteriore Laterale (VPL). A questo livello, i neuroni di terzo ordine proiettano l'impulso ed attivano regioni corticali distanti, tra cui la corteccia somatosensoriale primaria, la corteccia somatosensoriale secondaria, l'insula, la corteccia orbitofrontale, la corteccia prefrontale dorsolaterale, l'amigdala estesa e la corteccia cingolata anteriore.

Le corteccie somatosensoriali primaria e secondaria sono responsabili della comprensione della localizzazione e dell'intensità di uno stimolo nocicettivo (qualità discriminativa del dolore). La corteccia cingolata anteriore è implicata nell'aspetto affettivo della percezione del dolore e nelle funzioni cognitive e valutative. L'insula è più complessa perché partecipa alla componente affettiva e all'elaborazione delle informazioni sull'intensità e localizzazione della nocicezione. Di conseguenza, l'esperienza finale del dolore è influenzata sia dagli stimoli sensoriali, sia dalle percezioni cognitive e comportamentali del dolore, che comprendono esperienze pregresse, lesioni e background culturale ^[16].

Vie discendenti

Le vie discendenti costituiscono un sistema complesso che agisce per modulare l'intensità del segnale nocicettivo a livello del midollo spinale, influenzando la percezione del dolore. Queste vie coinvolgono diverse strutture cerebrali e neurotrasmettitori che agiscono sinergicamente per inibire o facilitare la trasmissione del dolore. Vie discendenti inibitorie, tramite neurotrasmettitori come serotonina e noradrenalina, riducono la trasmissione sinaptica dei segnali dolorosi nei neuroni del corno dorsale. Viceversa, in alcune condizioni patologiche, sistemi facilitatori discendenti possono potenziare la trasmissione nocicettiva.

Si ritiene che i sistemi discendenti di facilitazione ed inibizione del dolore funzionino in concerto, mantenendo così uno stato di base di elaborazione sensoriale. Malattie, lesioni o infiammazione possono alterare questo equilibrio: se prevale la facilitazione, si manifesta un dolore aumentato, mentre un aumento dell'inibizione può mascherare uno stato sottostante di dolore potenziato, mantenendo di fatto uno stato omeostatico. Diversi studi sull'uomo supportano il concetto che stati di dolore disfunzionale o dolore cronico possano derivare da un deficit nei sistemi endogeni di inibizione discendente del dolore, manifestato come perdita della conditioned pain modulation (CPM). Le implicazioni cliniche di queste osservazioni sono che individui con disfunzione o attenuazione

dell'inibizione del dolore endogena possono essere più inclini a sviluppare dolore cronico.

Numerose ricerche condotte negli ultimi cinquant'anni hanno dimostrato che l'attivazione di siti nel mesencefalo e nel bulbo può esercitare un controllo bidirezionale sulla nocicezione. La sostanza grigia periacqueduttale (PAG) riceve input dai centri cerebrali superiori ed è in grado di attivare un potente effetto analgesico. La parte rostroventromediale del bulbo (RVM) può sia facilitare sia inibire gli input nocicettivi ed agisce come stazione finale nel controllo della facilitazione discendente del dolore. Queste strutture forniscono un meccanismo attraverso cui le aree corticali e sottocorticali possono influenzare la nocicezione [17].

La PAG, situata nel mesencefalo, è stata la prima struttura cerebrale cruciale nella modulazione discendente del dolore, in cui si è dimostrato in modo esplicito l'attivazione di un sistema endogeno di inibizione. Questa regione riceve input da siti corticali e ha connessioni reciproche con l'amigdala, oltre a ricevere input nocicettivi ascendenti dai corni dorsali del midollo spinale attraverso i nuclei parabrachiali. La PAG influenza la modulazione discendente del dolore principalmente attraverso le sue connessioni reciproche con la parte rostroventromediale del bulbo (RVM). L'RVM include il nucleo serotoninergico del rafe magnus (NRM), il nucleo reticolare gigantocellulare e il nucleo paragigantocellulare laterale. L'RVM, oltre alla PAG, riceve anche input dal talamo, dalla regione parabrachiale e dal locus coeruleus noradrenergico, ed è considerato la stazione di rilancio finale nella modulazione discendente del dolore, proiettando ai corni dorsali spinali e al nucleo caudale del trigemino.

Il trattamento e l'interpretazione dei segnali dolorosi costituiscono un processo complesso che coinvolge l'attivazione dei nervi periferici, interazioni locali nel corno dorsale del midollo spinale e l'innescio di circuiti ascendenti e discendenti che creano un loop tra il midollo spinale e le strutture sovraspinali. Sebbene questi circuiti facciano parte del normale meccanismo di elaborazione del dolore, il sistema possiede una notevole capacità di andare incontro a modificazioni neuroplastiche, soprattutto quando gli stimoli nocicettivi vengono protratti nel tempo; tali adattamenti agiscono come un circuito di feedback positivo di tipo pronocettivo. La comprensione dei circuiti facilitatori del dolore, sia ascendenti sia discendenti, può costituire la base per sviluppare terapie mirate che non compromettano la normale elaborazione sensoriale [18].

È importante ricordare, dunque, che il dolore non dipende solo dai segnali che salgono verso il cervello (per attivazione delle vie ascendenti), ma anche da un dialogo continuo tra aree cerebrali superiori e il midollo spinale. Questo meccanismo, definito "top-down", si realizza attraverso vie discendenti che, partendo dal cervello e ritornando al midollo spinale, non solo controllano la trasmissione del dolore, ma influenzano anche le funzioni motorie e quelle autonome.

1.5 Neurochimica del dolore: neurotrasmettitori coinvolti nella modulazione del dolore

La modulazione del dolore è un processo attraverso cui il sistema nervoso regola la trasmissione dei segnali nocicettivi, determinandone l'amplificazione o la riduzione. Si tratta di un meccanismo complesso che avviene sia a livello periferico, nei nervi e nei tessuti coinvolti, sia a livello centrale, lungo il midollo spinale e le strutture cerebrali superiori. Diversi neurotrasmettitori partecipano a questa modulazione, potenziando o inibendo la trasmissione del dolore, e contribuendo così a definire l'intensità e la qualità dell'esperienza dolorosa. In particolare, i segnali in arrivo dagli stimoli nocivi sono modulati principalmente dalle vie discendenti del cervello attraverso il rilascio di numerosi neurotrasmettitori.

Sebbene la periferia fornisca un livello di input doloroso al sistema nervoso centrale, i meccanismi centrali trasformano questo input in un'esperienza personale del dolore con un contenuto emotivo. La periferia fornisce gli ingredienti di base, ma poi è il midollo spinale ad amplificare enormemente i messaggi e, d'altro canto, si propone che le inibizioni discendenti possano attenuare il dolore ^[19].

1.5.1 Neurotrasmettitori eccitatori

Quando attivati da uno stimolo nocicettivo, i nocicettori trasmettono l'informazione dolorosa principalmente attraverso il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, tra cui il glutammato. Il glutammato è un amminoacido eccitatorio ubiquitario nel sistema nervoso centrale, che agisce a livello del midollo spinale, dell'encefalo e in parte anche nella periferia. Esso si lega a recettori ionotropici (come NMDA, AMPA e kainato) e metabotropici, facilitando la depolarizzazione neuronale e promuovendo la trasmissione sinaptica rapida. A livello delle corna posteriori del midollo spinale, il glutammato media la trasmissione del segnale nocicettivo dai neuroni di primo ordine a quelli di secondo ordine, contribuendo così all'elaborazione centrale del dolore.

In corrispondenza del sito di lesione, inoltre, si osserva una marcata up-regolazione di canali del sodio voltaggio-dipendenti sulle fibre nervose lese o infiammate. Questa alterazione dell'espressione ionica può abbassare la soglia di attivazione delle terminazioni nervose e favorire la generazione spontanea di potenziali d'azione ectopici, contribuendo all'ipersensibilità. Contestualmente, l'ambiente tissutale leso è caratterizzato dal rilascio locale di mediatori infiammatori, quali bradichinina, serotonina, interleuchine e prostaglandine. Queste molecole agiscono riducendo la soglia di attivazione dei nocicettori, sensibilizzandoli ulteriormente agli stimoli meccanici o termici e amplificando la risposta dolorosa. Tale processo culmina nell'attivazione dell'infiammazione neurogena, un meccanismo attraverso il quale i nocicettori stessi, una volta attivati, rilasciano neuropeptidi e neurotrasmettitori (come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina, CGRP). La sostanza P, in particolare, agisce principalmente a livello del corno dorsale del midollo spinale e in specifiche aree encefaliche, legandosi ai

recettori neurochinina-1 (NK1). Il legame con tali recettori favorisce la trasmissione del segnale doloroso e contribuisce alla modulazione della plasticità sinaptica, sostenendo la sensibilizzazione centrale. Questi mediatori, complessivamente, inducono vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e richiamo di cellule immunitarie, stabilendo un circolo vizioso che perpetua ed amplifica la risposta infiammatoria e il dolore, contribuendo a potenziare la trasmissione nocicettiva ^[16].

1.5.2 Neurotrasmettitori inibitori

I neurotrasmettitori inibitori come GABA, dopamina, serotonina e noradrenalina svolgono un ruolo fondamentale nel controllo della trasmissione del dolore attraverso meccanismi di inibizione sia a livello spinale che discendente.

Anche se i meccanismi precisi della modulazione dopaminergica del dolore non sono ancora del tutto chiariti, numerose evidenze indicano che la dopamina contribuisce ad influenzare la percezione nocicettiva sia in modo diretto sia indiretto. Ad esempio, i disturbi del dolore risultano particolarmente diffusi in patologie caratterizzate da disfunzioni del sistema dopaminergico, come il morbo di Parkinson e la sindrome delle gambe senza riposo. Queste osservazioni supportano l'ipotesi di un ruolo modulatore della dopamina nei circuiti del dolore. A livello del sistema limbico, in particolare nell'amigdala, l'attività dopaminergica può alterare l'elaborazione affettiva e motivazionale del dolore, generando risposte comportamentali differenti a seconda del contesto e del pattern di attivazione dopaminergica. Questo dato è coerente con la funzione della dopamina come modulatore indiretto del dolore, capace di influenzare non solo la componente sensoriale, ma anche quella emotiva ed emotivo-cognitiva dell'esperienza dolorosa ^[20]. Dal punto di vista dei meccanismi spinali, studi sulle vie dopaminergiche discendenti hanno rivelato ulteriori dettagli: Taniguchi et al. ^[21], ad esempio, hanno dimostrato che la dopamina può attivare recettori di tipo D2 e canali del potassio voltaggio-dipendenti, portando a una riduzione del rilascio di glutammato. Questo effetto si traduce in una diminuzione della trasmissione nocicettiva a livello della substantia gelatinosa del midollo spinale, suggerendo un potenziale ruolo inibitorio diretto sulle vie ascendenti del dolore. Nonostante queste evidenze, i meccanismi molecolari e circuitali precisi attraverso cui la dopamina modula il dolore restano ancora in gran parte da definire. Per questo motivo, la ricerca sui sistemi dopaminergici rappresenta un'area di grande interesse e potenziale sviluppo nel campo dell'analgesia.

La stimolazione elettrica del RVM, che riceve ampie proiezioni da regioni del mesencefalo, induce il rilascio spinale di serotonina (5-HT), contribuendo a un effetto inibitorio generale sulla risposta neuronale dorsale a stimoli nocicettivi. Tuttavia, dal RVM originano sia vie inibitorie che facilitatorie; le vie facilitatorie sembrano predominare nel modulare il dolore ^[16]. Ossipov et al. ^[17] hanno osservato che, a seconda del sottotipo recettoriale, gli effetti della serotonina sulla modulazione del dolore possono variare. In particolare, i recettori 5-HT_{1A}, 5-

HT1B, 5-HT1D e 5-HT7 tendono a mediare effetti antinocicettivi. Al contrario, i recettori 5-HT2A e 5-HT3 esercitano un'azione pronocicettiva, aumentando la sensibilità al dolore.

Come altre vie di modulazione, la noradrenalina presenta effetti sia analgesici sia iperalgesici. Sebbene il ruolo della modulazione noradrenergica sia dibattuto, è stato dimostrato che la noradrenalina è coinvolta nei circuiti discendenti di modulazione del dolore, tra cui la PAG e RVM ^[20].

1.5.3 Sistema endocannabinoide e oppioide endogeno

Il sistema endocannabinoide e quello oppioide endogeno costituiscono due fondamentali meccanismi fisiologici deputati alla modulazione della percezione dolorifica e al mantenimento dell'omeostasi nocicettiva.

Gli endocannabinoidi principali, tra cui l'anandamide o arachidonoiletanolammide (AEA) e il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), sono molecole lipidiche bioattive prodotte a partire dai fosfolipidi di membrana in modo "on demand", ovvero sintetizzate in risposta a specifici stimoli fisiopatologici, quali l'attivazione neuronale o l'infiammazione. L'anandamide è prodotta principalmente per idrolisi dell'N-arachidonoil-fosfatidiletanolamina tramite la N-acyl phosphatidylethanolamine-phospholipase D (NAPE-PLD), mentre il 2-AG deriva dall'idrolisi del diacilglicerolo per azione della diacilglicerolo lipasi (DAGL). Questi endocannabinoidi agiscono principalmente attraverso l'interazione con due sottotipi recettoriali: CB1 e CB2, entrambi appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (GPCRs). Il recettore cannabinoide di tipo 1 (CB1), localizzato in prevalenza nel sistema nervoso centrale (in particolare in aree come l'ippocampo, il cervelletto, gangli della base e midollo spinale) media i principali effetti analgesici centrali. La sua attivazione porta all'inibizione dell'adenilato ciclasi, riducendo i livelli intracellulari di AMP ciclico (cAMP), inducendo l'apertura dei canali del potassio e la chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti causando iperpolarizzazione della membrana presinaptica e l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori come glutammato e sostanza P ^[22]. Il recettore di tipo 2 (CB2), prevalentemente espresso nelle cellule del sistema immunitario (microglia, linfociti, mastociti) e nei tessuti periferici, regola la risposta infiammatoria. La sua attivazione modula il rilascio di citochine pro-infiammatorie, favorendo un effetto analgesico di tipo immunomodulante ^[23]. Entrambi i recettori contribuiscono alla soppressione della trasmissione sinaptica lungo le vie nocicettive ascendenti.

Il sistema oppioide endogeno rappresenta un altro pilastro della modulazione fisiologica del dolore. Esso è costituito da diverse classi di peptidi endogeni neuroattivi, tra cui le endorfine, le encefaline e le dinorfine, prodotti principalmente a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Questi neuropeptidi esercitano la loro azione interagendo con tre principali sottotipi recettoriali: il recettore μ (mu), il recettore δ (delta) e il recettore κ (kappa), anch'essi GPCRs accoppiati a proteine Gi/o.

I recettori oppioidi, una volta attivati, inducono l'inibizione dell'adenilato ciclasi, con conseguente riduzione di cAMP, e la chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. Questo porta a riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori ed iperpolarizzazione della membrana neuronale. Tali meccanismi determinano una significativa attenuazione della trasmissione nocicettiva sia a livello spinale (lamina II del midollo spinale) sia sovraspinale (talamo, amigdala, corteccia) ^[24].

Entrambi i sistemi contribuiscono in modo determinante al fenomeno dell'analgesia endogena, che consente all'organismo di regolare la percezione del dolore in risposta a stimoli potenzialmente dannosi e di mantenere l'equilibrio tra protezione tissutale e funzionalità comportamentale. Dal punto di vista terapeutico, la comprensione di questi circuiti ha permesso di sviluppare strategie farmacologiche innovative: i cannabinoidi di sintesi e di origine vegetale sono impiegati per sfruttare la modulazione dei recettori CB1 e CB2, mentre gli oppioidi esogeni, come la morfina e i suoi derivati, mimano l'azione dei peptidi endogeni sui recettori μ , δ e κ per ottenere un effetto analgesico di elevata potenza.

1.5.4 Microbiota intestinale ed asse intestino-cervello

Il microbiota intestinale è costituito da un ecosistema altamente diversificato di microrganismi che colonizzano il tratto gastrointestinale umano. Comprende batteri, archea, virus, funghi e protozoi. Nell'adulto sano, si stima che l'intestino ospiti oltre 100.000 miliardi di microrganismi, con una diversità di centinaia di specie batteriche differenti ^[25]. Il microbiota intestinale non è un ospite passivo ma, al contrario, è considerato un "organo metabolico" per le sue molteplici funzioni quali digestione, sviluppo e regolazione del sistema immunitario.

Il microbiota intestinale comunica con il sistema nervoso centrale attraverso l'asse microbiota–intestino–cervello (gut–brain axis), un sistema di comunicazione complesso che si realizza attraverso molteplici vie, tra cui meccanismi neurali, endocrini e metabolici, con un'influenza sostanziale sulla percezione del dolore e sulla regolazione dell'omeostasi nocicettiva.

Le vie neurali rappresentano una componente essenziale di questa comunicazione bidirezionale. Il nervo vago, principale via parasimpatica afferente ed efferente, media segnali provenienti dal lume intestinale, esercitando un'influenza diretta sulla trasmissione nocicettiva e sulla percezione centrale del dolore.

Diversi studi hanno dimostrato che alterazioni qualitative e quantitative della composizione microbica intestinale (definita disbiosi) sono associate a condizioni di dolore cronico viscerale, in particolare alla sindrome dell'intestino irritabile (IBS). I pazienti con IBS presentano una diversa composizione microbica rispetto ai soggetti sani e sono caratterizzati da ipersensibilità viscerale, dolore addominale persistente e alterazioni della motilità intestinale ^[26].

Alla luce di tali osservazioni, l'asse microbiota–intestino–cervello rappresenta un potenziale bersaglio terapeutico innovativo per la gestione del dolore cronico di origine viscerale.

CAPITOLO II

LO STRESS

2.1 Definizione di stress

Lo stress può essere definito come un insieme di risposte fisiologiche, comportamentali e psicologiche messe in atto dall'organismo quando si verifica, o viene percepita, una minaccia all'omeostasi interna. Tutti i sistemi fisiologici vitali dell'organismo sono intrinsecamente programmati per mantenere uno stato di equilibrio predefinito (chiamato omeostasi o eustasi), fondamentale per la vita e per il benessere. Questo equilibrio è costantemente minacciato da forze avverse, di natura intrinseca o estrinseca, reali o anche solo percepite, definite stressor. Lo stress è quindi assimilabile ad uno stato di disarmonia che viene contrastato da un articolato repertorio di risposte fisiologiche e comportamentali al fine di consentire all'individuo di adattarsi alle nuove condizioni ^[27].

Lo stress è, dunque, descritto e si manifesta come uno stato in cui la stabilità è minacciata da fattori avversi. Tale squilibrio può riguardare diversi ambiti, sia fisiologici che emotivi, e richiede l'attivazione di una serie di risposte adattative coordinate a livello neuroendocrino, immunitario, metabolico e comportamentale.

Il concetto moderno di stress biologico è indissolubilmente legato al lavoro di Hans Hugo Bruno Selye (1907–1982), medico e ricercatore endocrinologo austro-canadese, considerato il padre fondatore della ricerca scientifica sullo stress. Negli anni '30, durante i suoi studi presso la McGill University di Montréal, Selye sottopose alcuni gruppi di modelli animali (principalmente ratti) a diversi eventi perturbanti, quali iniezioni di sostanze nocive, interventi chirurgici, sforzo fisico intenso, manipolazione ripetuta oppure esposizione prolungata a basse o alte temperature. Egli notò che indipendentemente dallo stimolo ricevuto, essi sviluppavano sempre lo stesso quadro morfologico e fisiologico, in particolare:

1. Ipertrofia della corteccia surrenale ad indicare un'attivazione persistente dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) con conseguente aumento della secrezione di cortisolo
2. Atrofia del timo e degli organi linfatici, quali milza e linfonodi suggerendo effetti immunosoppressivi
3. Ulcere gastrointestinali, soprattutto a livello dello stomaco

Queste osservazioni portarono Selye a distinguere due diversi livelli di risposta: la sindrome locale da adattamento (LAS) che corrisponde alla manifestazione dello stress in una parte del corpo e la sindrome generale da adattamento (GAS), descritta per la prima volta nel 1936 nell'articolo intitolato "*A syndrome produced by diverse noxious agents*" pubblicato su *Nature* e successivamente revisionato e pubblicato sul *British Medical Journal* (1950) ^[28].

Questa sindrome descrive i diversi cambiamenti fisiologici indotti dallo stress attraverso una risposta aspecifica e stereotipata dell'organismo a qualsiasi richiesta (stressor), articolata in tre principali fasi:

1. Fase di allarme che rappresenta la risposta immediata ed acuta ad uno stressor, in cui l'organismo attiva HPA e il sistema nervoso simpatico. Questa fase è associata ad alti livelli di cortisolo (definito da Selye "ormone dello stress") e alla reazione "lotta o fuga" (fight or flight), che prepara l'organismo ad affrontare la minaccia.
2. Fase di resistenza in cui, se lo stressor persiste, l'organismo tenta di ristabilire l'equilibrio interno mantenendo elevata l'attività neuroendocrina cercando di mantenere l'omeostasi nonostante la persistenza dello stressor.
3. Fase di esaurimento dove l'organismo entra in una fase in cui le riserve energetiche si esauriscono, i sistemi di controllo si alterano e si possono instaurare condizioni patologiche croniche a causa dell'esposizione prolungata allo stressor (si oltrepassano le capacità adattative). I sintomi di questa fase includono burnout, fatica, depressione, ansia ed indebolimento del sistema immunitario.

Egli sottolineò il fatto che lo stress non è di per sé negativo, ma viene considerato come una risposta aspecifica dell'organismo a una richiesta che gli venga fatta, rappresentando un meccanismo fisiologico fondamentale per l'adattamento ^[29].

Le ricerche di Hans Selye hanno avuto un ruolo fondamentale nello sviluppo della moderna teoria dello stress, poiché hanno messo in evidenza in modo chiaro l'esistenza di un legame tra stimoli interni o esterni e la risposta fisiologica dell'organismo. Queste scoperte hanno consentito ulteriori indagini sul funzionamento dei meccanismi alla base della risposta allo stress, permettendo l'identificazione di quello che oggi viene definito "sistema dello stress", ovvero un complesso di diverse strutture cerebrali che, collettivamente, sono in grado di rilevare eventi ed interpretarli come una minaccia reale o potenziale ^[30]. Le numerose ricerche condotte negli anni successivi hanno ampliato in modo significativo la conoscenza in questo ambito, evidenziando come la percezione di una minaccia inneschi il rilascio di specifiche molecole segnale; l'interazione di queste molecole con i rispettivi recettori, sia a livello centrale sia periferico, determina la risposta allo stress, la quale, tramite meccanismi fisiologici e comportamentali, contribuisce al ripristino dell'omeostasi e favorisce l'adattamento dell'organismo ^[31].

È importante sottolineare che la vita prenatale, l'infanzia e l'adolescenza rappresentano fasi critiche nella formazione della matrice della risposta adattativa allo stress, fasi caratterizzate da un'elevata plasticità del sistema dello stress e da una maggiore vulnerabilità agli stressor. La modalità con cui ciascun individuo risponde allo stress è determinata da una molteplicità di fattori genetici, ambientali e legati allo sviluppo. Alterazioni nella capacità di rispondere efficacemente agli stressor (ad esempio reazioni inadeguate, eccessive e/o prolungate) possono predisporre allo sviluppo di patologie ^[32].

2.2 Tipologie di stress

2.2.1 Stress positivo (eustress) e stress negativo (distress)

La risposta allo stress è un meccanismo adattativo che prepara l'organismo ad affrontare le sfide derivanti da fattori ambientali interni o esterni, noti appunto con il nome di stressor; tuttavia, quando l'esposizione a uno stressor è particolarmente intensa, ripetitiva o prolungata, la risposta allo stress può diventare mal adattativa ed avere effetti dannosi.

Hans Selye, oltre a fornire una spiegazione fisiologica dello stress, attribuendo un ruolo centrale all'attivazione della corteccia e della midollare del surrene ^[32], fu il primo a distinguere tra due principali forme di stress: eustress e distress.

Il termine “eustress”, cui prefisso greco eu- significa “buono”, è impiegato per indicare un'attivazione fisiologica e psicologica che ha effetti positivi ed adattativi, stimolando l'organismo, migliorando la salute cardiovascolare, aumentando la resistenza ed affinano le funzioni cognitive, favorendo motivazione ed acuità mentale. Tale tipologia viene percepita come una sfida controllabile, stimolante e potenzialmente crescita-promuovente. In questo quadro, l'individuo mantiene il senso di competenza e controllo, e l'attivazione può tradursi in miglioramento della motivazione e della performance. Al contrario, il termine “distress”, cui prefisso greco dis- significa “cattivo”, rappresenta la reazione dell'organismo ad uno stimolo o stressor che supera le capacità di adattamento, eccedendo le risorse adattive dell'individuo, generando disagio, compromissione funzionale con effetti negativi sulla salute fisica e mentale ^[33].

È importante sottolineare che la distinzione non risiede esclusivamente nel fattore stressante, bensì nella valutazione soggettiva, nel grado di controllo e nelle modalità temporali e contestuali della reazione sperimentata.

Talune ricerche, suggeriscono che la rigidità della distinzione tra eustress e distress sia da interpretare con cautela e non con estrema rigidità, sottolineandone non una netta divisione. È inoltre da ribadire la risposta allo stress dipende dalla percezione soggettiva, dalla durata ed intensità dello stimolo provocatore, dalla complessa interazione fra organismo, fattore stressante e ambiente ^[34].

2.2.2 Differenza tra stress acuto e cronico

Una ulteriore dimensione fondamentale nell'analisi delle risposte stressogene è rappresentata dalla durata e dalla ripetizione degli stimoli. È dunque importante distinguere lo stress definito acuto e lo stress cronico.

Stress acuto

Lo stress acuto è definito fisiologico ed adattativo, di breve durata che determina una risposta fisiologica coordinata tra i sistemi SAM e HPA, volta a ristabilire l'omeostasi. La risposta che questa tipologia media è definita “di lotta o fuga”: nei primi secondi, la percezione del pericolo da parte delle aree limbiche induce l'attivazione del sistema simpatico e il rilascio di catecolamine, che producono un'immediata risposta cardiovascolare e metabolica. Successivamente, nell'arco di minuti, viene attivato l'asse HPA con secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e conseguente rilascio di cortisolo, che contribuisce a prolungare la risposta adattativa.

Nel complesso, la risposta acuta attiva rapidamente i sistemi di allerta dell'organismo e, in dosi moderate, è da considerarsi adattativa in quanto permette all'organismo di affrontare un evento stressante con un'efficace mobilitazione delle risorse, talvolta aiutando l'individuo nella performance. Tuttavia, la ripetizione frequente di tali attivazioni può predisporre alla cronicizzazione della risposta e al progressivo esaurimento dei meccanismi di feedback.

Stress cronico

Lo stress cronico si riferisce a una esposizione prolungata o ripetuta a condizioni stressanti, tali da mantenere uno stato di attivazione persistente del sistema dello stress. L'esposizione prolungata o ripetuta a stimoli stressanti porta a una condizione di “carico allostatico”, definita allostasi, in cui i meccanismi fisiologici di adattamento diventano disfunzionali. In questo contesto, l'asse HPA può risultare iperattivo o, nei casi di esaurimento, ipoattivo, con alterazioni nella secrezione di cortisolo e perdita della sua ritmicità circadiana.

Tali disfunzioni sono associate a immunosoppressione con aumento dell'infiammazione cronica, compromissione delle funzioni neuroendocrine ed alterazioni metaboliche come resistenza insulinica ed accumulo adiposo viscerale [35].

A livello cerebrale, lo stress cronico determina cambiamenti strutturali significativi: riduzione del volume ippocampale, iperattività amigdaloidea e ridotta connettività prefrontale. Queste modificazioni contribuiscono allo sviluppo di disturbi psichiatrici (depressione, ansia, disturbo post-traumatico da stress - PTSD) e neurodegenerativi. Inoltre, la persistente esposizione ai glucocorticoidi può aumentare la vulnerabilità neuronale allo stress ossidativo e ai processi infiammatori, accentuando il rischio di neurodegenerazione. L'insieme di queste conseguenze contribuisce a sottolineare come la regolazione degli assi HPA e SAM sia cruciale per la salute fisica e mentale [36].

Nel contesto della distinzione tra dolore acuto e dolore cronico, risulta particolarmente illuminante lo studio intitolato “*The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact*” ^[37], che analizza, su modello animale, i meccanismi attraverso cui un episodio di stress e dolore acuto può evolvere in una condizione cronica. Secondo gli autori, sebbene lo stress acuto svolga un ruolo adattativo, segnalando un danno tissutale ed orientando la risposta dell’organismo, la sua persistenza oltre il normale tempo di guarigione può comportare una plasticità neuronale ed una sensibilizzazione dei circuiti nocicettivi a livello periferico e centrale. In particolare, lo studio sottolinea che l’interazione tra sistema nervoso e sistema immunitario, l’attivazione gliale ed i cambiamenti nelle fibre afferenti contribuiscono a creare uno stato di “sensibilizzazione centrale” che rappresenta una delle basi della cronicizzazione del dolore.

Questo lavoro fornisce così un supporto importante al tema che la distinzione tra stress acuto e cronico non sia soltanto una questione semplicemente temporale, ma implichi un cambiamento qualitativo nei processi biologici sottostanti: mentre un episodio acuto di grande entità può risolversi in tempi brevi, un carico stressante cronico può indurre “un’usura” fisiologica che si traduce in un malfunzionamento di diversi comparti del nostro organismo. Per questi motivi, distinguere tra acuto e cronico ha dirette implicazioni nella prevenzione, valutazione e gestione clinica delle condizioni correlate allo stress.

2.3 Meccanismi fisiologici dello stress e neurotrasmettitori coinvolti

La risposta allo stress è mediata da un complesso sistema integrato, chiamato sistema dello stress, localizzato in parte nel sistema nervoso centrale e in parte negli organi periferici. Tale sistema comprende e coinvolge il tronco encefalico, l'ippocampo, l'amigdala, il nucleo ventrale e la corteccia prefrontale. Queste strutture ricevono ed integrano una grande varietà di segnali neurosensoriali (visivi, uditivi, somatosensoriali, nocicettivi e viscerali), ematogeni e limbici.

Nello specifico, l'ippocampo è fondamentale per la formazione della memoria e nella regolazione della risposta allo stress, esercitando un feedback negativo sull'ipotalamo (attraverso i nuclei ipotalamici anteriori e posteriori), modulando così il rilascio di cortisolo. L'amigdala, in particolare i complessi settali-ippocampali-amigdalari, risulta cruciale nell'elaborazione degli aspetti emotivi dello stress e nell'innescare delle risposte di paura. La corteccia prefrontale, coinvolta nelle funzioni esecutive (inclusa la presa di decisioni e il controllo degli impulsi), regola le risposte allo stress attraverso l'inibizione dall'alto dell'amigdala e dell'ipotalamo.

Da un punto di vista neuroendocrino, i mediatori centrali, fortemente interconnessi, di questo sistema, includono gli ormoni ipotalamici arginina e vasopressina, l'ormone corticotropina (CRH) ed i peptidi derivati dalla pro-opiomelanocortina, oltre ai centri autonomi adrenergici e noradrenergici nel tronco encefalico.

Per semplificare la comprensione della complessa organizzazione del sistema dello stress e della relativa risposta fisiologica che ne deriva, è possibile distinguere due sistemi principali, tra loro strettamente interconnessi:

- Il sistema endocrino mediante l'asse HPA, con rilascio di CRH e ACTH. Tale sistema porta alla secrezione di cortisolo che esercita effetti metabolici ed immunomodulatori.
- Il sistema nervoso autonomo, in particolare la branca simpatica con il sistema SAM, con secrezione e rilascio di adrenalina e noradrenalina, responsabili delle classiche risposte di "lotta o fuga" (fight or flight).

I bersagli di questi ormoni regolatori includono il sistema esecutivo-cognitivo, di ricompensa e di paura, i centri sonno-veglia del cervello, riproduttivo e tiroideo, nonché i sistemi gastrointestinale, cardiorespiratorio, metabolico ed immunitario.

Un'attività basale ed una reattività ottimale del sistema dello stress rappresentano fattori fondamentali per il mantenimento del benessere, per un'efficace esecuzione delle funzioni cognitive e comportamentali e altresì per un corretto svolgimento delle interazioni sociali. Oltre alla risposta adattativa, durante lo stress vengono attivati anche meccanismi di contenimento della risposta stessa, volti a prevenire una sua eventuale eccessiva attivazione. La capacità di attivare tempestivamente e con precisione queste forze regolatorie è altrettanto essenziale per garantire un esito positivo in risposta agli stressor. Al contrario, un'attività basale inadeguata e/o una reattività eccessiva di tale sistema possono compromettere i processi di sviluppo e

di crescita, favorendo l'insorgenza di diverse condizioni patologiche, sia di natura comportamentale che somatica ^[27].

Inoltre, è stato documentato che la disregolazione di questi centri cerebrali è implicata in disturbi correlati allo stress come ansia, depressione e nel. A sostegno di ciò, lo studio di Keller et al. (2017) pubblicato su *Molecular Psychiatry* ^[38] ha indagato la relazione tra attività dell'asse HPA, sintomatologia clinica e variazioni genetiche nei recettori dei glucocorticoidi (NR3C1) e dei mineralcorticoidi (NR3C2) in pazienti affetti da depressione maggiore, con e senza caratteristiche psicotiche, e in soggetti sani di controllo. I risultati hanno evidenziato che livelli più elevati di cortisolo erano associati a peggiori prestazioni cognitive in tutti i partecipanti, suggerendo un legame tra iperattivazione dell'asse e compromissione delle funzioni cognitive. Inoltre, specifiche varianti genetiche nei geni NR3C1 e NR3C2 risultavano predittive di differenti domini cognitivi: la variazione di NR3C1 era associata a deficit di attenzione e memoria di lavoro, mentre i polimorfismi di NR3C2 correlavano con una riduzione della memoria verbale.

Analogamente, in una revisione pubblicata su *Dialogues in Clinical Neuroscience* ^[39], si descrivono alterazioni strutturali e funzionali nei principali centri neurobiologici della risposta allo stress in pazienti affetti da PTSD. Gli autori riportano iperattività dell'amigdala, ridotta funzionalità della corteccia prefrontale e diminuzione del volume ippocampale, suggerendo un deficit nella modulazione del feedback negativo sull'asse HPA e nei processi di memoria contestuale. Nel complesso, questi studi evidenziano come la disregolazione cronica dei circuiti neuroendocrini e limbici dello stress possa determinare alterazioni della funzione cognitiva, della regolazione emotiva e della reattività fisiologica, costituendo un substrato comune alla vulnerabilità per disturbi depressivi, ansiosi e post-traumatici e, più in generale, delle condizioni legate alla disregolazione dello stress.

Come precedentemente descritto, la risposta agli stimoli stressanti è articolata da un'ampia varietà di strutture cerebrali che collettivamente consentono di rilevare ed interpretare gli eventi come minacce reali o potenziali (fattori di stress). La percezione di tali stressor implica il reclutamento di reti neurali differenti a seconda che si tratti di stimoli di natura psicologica o fisica. Di conseguenza i circuiti neuronal deputati all'elaborazione dello stress fisico e psicologico risultano in larga misura distinti.

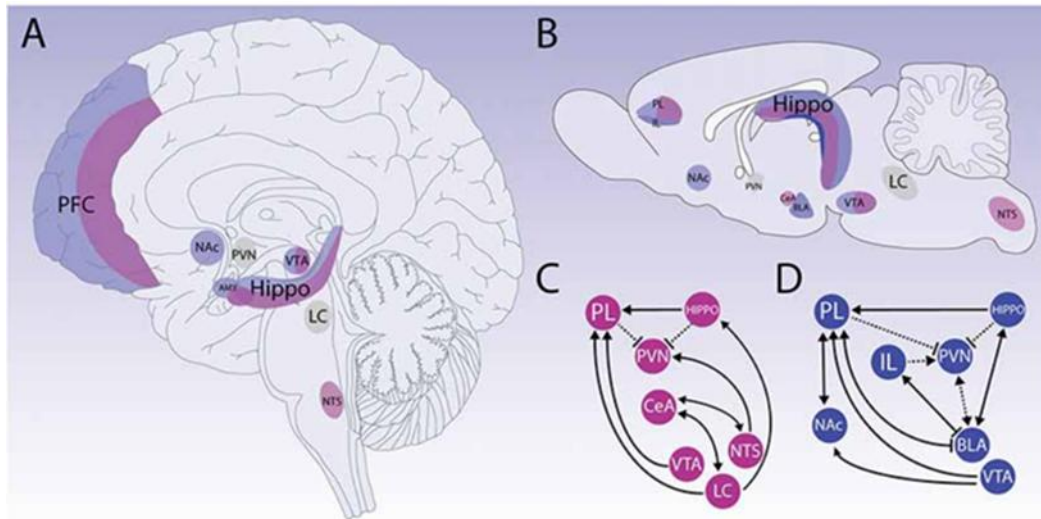


Figura 2 - Rappresentazione schematica dei substrati principalmente neuroanatomici responsabili dell'elaborazione degli stress fisici (rosa) e psicologici (blu) ^[29]

Come rappresentato in Figura 2, i pannelli superiori mostrano che l'elaborazione neurale per l'individuazione e la valutazione di diversi tipi di stress coinvolgono diverse strutture, che in alcuni casi possono sovrapporsi nel cervello umano e nei roditori (rispettivamente A e B). I pannelli inferiori rappresentano come gli stress fisici e psicogeni richiedano l'attivazione di reti neurali diverse (rispettivamente C e D). Nello specifico, gli stress fisici attivano principalmente strutture correlate al controllo delle funzioni vitali, situate nel tronco encefalico e nell'ipotalamico, mentre i fattori di stress psicologici suscitano risposte di stress sia fisiche che cognitive, coinvolgendo anch'essi l'ippocampo ma anche la corteccia prefrontale (PFC), l'amigdala ed il nucleo ventrale (VPN).

Nonostante tutto, l'attivazione del sistema dello stress avviene in modo coordinato e integrato, garantendo una risposta complessiva adattiva all'organismo ^[29].

2.3.1 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e rilascio di cortisolo

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) rappresenta il principale sistema endocrino coinvolto nella regolazione della risposta allo stress, in particolare svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi a lungo termine.

Il principale regolatore dell'asse HPA è l'ormone di rilascio della corticotropina (corticotropin-releasing hormone - CRH), un peptide di 41 aminoacidi isolato per la prima volta nel 1981, ed identificato come il principale secretago ipotalamico dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH). I neuroni che producono CRH sono localizzati principalmente nel nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo; in condizioni di stimolo stressante, tali neuroni rilasciano CRH e vasopressina (AVP) che raggiungono l'adenoipofisi attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario. Qui, il CRH si lega a specifici recettori accoppiati a proteine G mentre l'AVP agisce in sinergia con il CRH legandosi ai recettori AVP1B e potenziando la liberazione di ACTH, sebbene da sola non sia sufficiente a stimolare in modo significativo la secrezione^[38]. Oltre alla loro ampia espressione in tutto il cervello, i recettori del CRH si trovano in numerosi siti periferici: nell'uomo sono stati identificati i recettori CRH-R1 e CRH-R2, codificati ripetitivamente da geni distinti presenti sui cromosomi 17 e 7^[27]. CRH-R1 (corticotropin releasing hormone R1) è ampiamente distribuito a livello centrale, nel cervello (principalmente nell'ipofisi anteriore, nella neocorteccia e nel cervelletto). D'altra parte, i recettori CRH-R2 (corticotropin releasing hormone R2) sono espressi principalmente nella vascolarizzazione periferica, nei muscoli scheletrici, nel tratto gastrointestinale e nel cuore.

L'ACTH rilasciato si lega ai recettori melanocortinici di tipo 2 (MC2R), localizzati nella zona fascicolata della corteccia surrenale, causando un rapido incremento nella biosintesi del colesterolo, precursore della maggior parte degli steroidi, inclusi mineralcorticoidi e glucocorticoidi, cui capostipite è rappresentato dal cortisolo. Questo processo dipende dalla proteina regolatoria acuta della steroidogenesi (StAR), che media il trasferimento del colesterolo alla membrana mitocondriale interna, dove ha luogo la sintesi del cortisolo, definito "ormone dello stress" perché la sua produzione aumenta, appunto, in condizioni di stress psico-fisico. Con la sua azione, quest'ormone tende a inibire le funzioni corporee non indispensabili nel breve periodo, garantendo il massimo sostegno agli organi vitali.

Una volta secreti, i glucocorticoidi esercitano effetti sistemici su numerosi tessuti periferici e, attraverso un meccanismo di feedback negativo, inibiscono la produzione di CRH e ACTH a livello centrale, contribuendo alla regolazione fine della risposta allo stress.

Il rilascio dei glucocorticoidi surrenalici segue un andamento pulsatile, caratterizzato da un pattern di secrezione ultradiana che si verifica in condizioni basali e contribuisce a preservare la sensibilità dei recettori dei glucocorticoidi (GR). È stato osservato che l'entità della risposta allo stress può dipendere dal momento in cui lo stressore si manifesta rispetto a un impulso ultradiano: gli stressori che si verificano nella fase ascendente di un impulso producono risposte glucocorticoidi maggiori rispetto a quelli che si verificano nella fase discendente.

La pulsatilità è un elemento estremamente importante della funzione dell'asse HPA, poiché la sua interruzione (ad esempio, un'esposizione costante ai glucocorticoidi) compromette la segnalazione mediata dai recettori dei glucocorticoidi ^[39]. In generale, la risposta dell'asse HPA inizia con un impulso di ACTH che compare entro pochi minuti e ha una durata relativamente breve, la quale dipende dalla durata e dall'intensità dello stimolo, nonché dai meccanismi di feedback. La risposta dei glucocorticoidi presenta un ritardo temporale (dovuto alla necessità di una nuova sintesi di glucocorticoidi a livello surrenalico) e ha una durata significativamente più lunga; la sua cinetica dipende da una combinazione di processi attivi (segnalazione di feedback) e passivi (degradazione dei glucocorticoidi) ^[40].

Le malattie che colpiscono il sistema surrenale, come la malattia di Addison (caratterizzata da un deficit di ormoni glucocorticoidi e/o mineralocorticoidi), la sindrome di Cushing (segnata da ipercortisolismo dovuto a cause endogene o esogene) e il feocromocitoma (tumore delle ghiandole surrenali secernente catecolamine), influenzano i meccanismi di stress del corpo rilasciando cortisolo ed adrenalina.

L'asse HPA, dunque, rappresenta il principale sistema di regolazione endocrina della risposta allo stress, integrando segnali provenienti dal cervello limbico e dal sistema autonomo, inducendo una risposta lenta e sostenuta, finalizzata al recupero e al mantenimento dell'equilibrio interno ^[29]. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene non opera isolatamente, ma in stretta cooperazione con il sistema nervoso autonomo e, in particolare, con il SAM.

2.3.2 Ruolo del sistema nervoso autonomo e del sistema limbico

L'asse simpatico-midollare (SAM) rappresenta una delle principali vie effettive della risposta acuta allo stress, responsabile dell'attivazione immediata dell'organismo di fronte a stimoli percepiti come minacciosi. Il percorso simpatomedullare coinvolge la stimolazione del midollo surrenale da impulsi dell'ipotalamo attraverso neuroni provenienti dal midollo spinale toracico. Tale determina un rapido rilascio di adrenalina e noradrenalina, appartenenti alla famiglia delle catecolamine. Il sito principale di produzione è la midollare della ghiandola surrenale (adrenal medulla), un tessuto neuroendocrino composto da neuroni postganglionari unici del sistema nervoso simpatico (SNS), chiamati cellule cromaffini, di grandi dimensioni e di forma irregolare, che producono i neurotrasmettitori adrenalina (chiamata anche epinefrina) e noradrenalina (o norepinefrina). Poiché rilasciate all'interno della circolazione sistemica, dove viaggiano ampiamente ed esercitano effetti su cellule distanti, sono da considerarsi ormoni.

Tali ormoni derivano dall'aminoacido tirosina, che viene trasformato in dopamina, poi in noradrenalina, ed infine (per il solo caso dell'adrenalina) la noradrenalina viene convertita in adrenalina tramite l'azione di un particolare enzima, il phenylethanolamine N methyltransferase (PNMT). L'adrenalina viene prodotta in quantità maggiori, circa un rapporto di 4 a 1 con la noradrenalina, e ha azione più estesa nell'organismo rispetto alla noradrenalina che agisce principalmente come neurotrasmettitore.

Entrambe le catecolamine, una volta secrete, si legano a recettori α - e β -adrenergici accoppiati a proteine G distribuiti nel sistema nervoso centrale e nella muscolatura liscia e cardiaca, attivando una cascata di segnali intracellulari mediata dal cAMP [36].

A livello centrale, l'attivazione del sistema noradrenergico, e in particolare del locus coeruleus, riveste un ruolo cruciale nella risposta allo stress acuto, fungendo da vero e proprio "centro di allarme", inducendo una serie di risposte fisiologiche finalizzate a preparare l'organismo alla reazione di "lotta o fuga". Entrambe le catecolamine stimolando la glicogenolisi, segnalando al fegato e alle cellule muscolari scheletriche di convertire il glicogeno in glucosio, con conseguente aumento dei livelli di glucosio nel sangue. Parallelamente, si osserva un aumento di frequenza e gittata cardiaca, con derivante incremento della pressione arteriosa e del flusso sanguigno ai muscoli scheletrici. Inoltre, provocano vasodilatazione anche a livello bronchiale, in particolare l'adrenalina, per favorire l'ingresso di ossigeno nei polmoni per ridistribuire il flusso verso i tessuti maggiormente implicati nell'emergenza. Di contro si ha vasocostrizione in distretti meno essenziali quali il tratto gastrointestinale, dove si osserva una riduzione della motilità intestinale, i reni e la pelle (tramite vasocostrizione capillare). Infine, si ha riduzione dell'efficacia di alcuni componenti del sistema immunitario [29]. Le catecolamine possono infatti modulare la produzione di citochine e la reattività immunitaria, cooperando con i glucocorticoidi secreti dall'asse HPA, in particolare tramite il recettore GR, nel regolare i processi infiammatori.

Le risposte simpatiche sono particolarmente rilevanti nelle prime fasi dell'adattamento allo stress acuto, poiché si attivano nell'arco di pochi secondi; questo rilascio rapido serve a predisporre l'organismo ad un'azione e risposta immediata allo stressor percepito. Questo significa che questi mediatori ormonali sono tra i primi messaggeri che traducono lo stimolo di stress in reazioni fisiologiche.

Sebbene il SAM agisca in modo autonomo, la sua attivazione è strettamente integrata con quella dell'asse HPA, con cui coopera ed interagisce. Questa stretta interazione tra sistemi nervoso, endocrino e immunitario dimostra come la risposta allo stress sia il risultato di un equilibrio dinamico tra attivazione e modulazione, garantendo una risposta flessibile e coordinata: il SAM rappresenta il primo e più rapido meccanismo di difesa, mediando una risposta immediata, mentre l'asse HPA media risposte più lente e regolatorie, regolando gli effetti prolungati ed adattativi.

Accanto a questi due sistemi, la componente parasimpatica del sistema nervoso autonomo svolge un ruolo modulatore essenziale nel contenere l'intensità e la durata delle risposte simpatiche. In particolare, la percezione e l'elaborazione dello stress psicologico avvengono principalmente a livello del sistema limbico, comprendente amigdala, ippocampo e corteccia prefrontale mediale.

L'amigdala svolge un ruolo centrale nella valutazione della minaccia e nell'attivazione del sistema HPA e del sistema simpatico: essa invia proiezioni eccitatorie al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, facilitando il rilascio di CRH e l'attivazione della risposta endocrina. Al contrario, l'ippocampo esercita un controllo inibitorio sull'asse HPA attraverso circuiti GABAergici e la mediazione del feedback glucocorticoide. La corteccia prefrontale, infine, modula in modo "top-down" la risposta allo stress, contribuendo alla regolazione cognitiva delle emozioni e alla soppressione di risposte inappropriate. La perdita di tale controllo, come avviene in condizioni di stress cronico, può amplificare la reattività amigdaloidica e favorire stati ansiosi e depressivi. In merito a ciò è opportuno sottolineare che le catecolamine rilasciate, infatti, non solo coordinano le risposte autonome, ma modulano anche l'attività neuroendocrina e comportamentale attraverso complesse connessioni tra le strutture cerebrali sopracitate^[41].

2.4 Effetti dello stress sull'organismo

Come precedentemente descritto, l'esposizione a uno stressor attiva due sistemi cardine della risposta allo stress: l'asse HPA e il sistema nervoso autonomo, in particolare il SAM. Nell'immediato, questa attivazione determina il rilascio di catecolamine, adrenalina e noradrenalina, dalle ghiandole surrenali e l'incremento della secrezione di glucocorticoidi, con il cortisolo come mediatore principale. Questi due sistemi innescano una serie di modificazioni transitorie, sia comportamentali che fisiche, piuttosto costanti nella loro manifestazione qualitativa e complessivamente definite come sindrome da stress. Nell'insieme queste risposte sono in genere adattative: favoriscono una rapida riallocazione delle risorse energetiche, aumentano la vigilanza e preparano l'organismo ad affrontare la minaccia, sia essa reale o percepita. Inizialmente, l'attivazione dei componenti del sistema dello stress segue un pattern specifico in base allo stressor; tuttavia, all'aumentare della potenza dello stressor, la specificità della risposta adattativa tende a diminuire, dando luogo a una fenomenologia relativamente aspecifica, propria della sindrome da stress vera e propria.

La risposta endocrina si traduce in un aumento della secrezione di ormoni steroidei, in particolare del cortisolo, che rappresenta il principale mediatore dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Parallelamente, a livello nervoso, l'attivazione del sistema simpatico stimola le ghiandole surrenali al rilascio di catecolamine, determinando l'attivazione generalizzata dell'organismo per quello che viene definito "stato di allerta".

Lo stress esercita i suoi effetti su molteplici distretti dell'organismo coinvolgendo, anche se in misura diversa, i sistemi cardiovascolare, respiratorio, endocrino, gastrointestinale, nervoso, muscoloscheletrico e riproduttivo. Complessivamente si osserva una ridistribuzione adattativa delle risorse energetiche e metaboliche verso i distretti maggiormente coinvolti nella risposta d'emergenza, come il sistema cardiovascolare, accompagnata da una temporanea soppressione delle funzioni ad elevato consumo energetico, quali digestione, crescita, immunità e riproduzione. Sul piano comportamentale, l'adattamento si manifesta con un aumento della vigilanza, dell'attenzione, dell'arousal (termine inglese utilizzato in neuropsicologia per esprimere una condizione di allerta estemporanea del sistema nervoso) e delle capacità cognitive, spesso associato a una ridotta percezione del dolore (definita analgesia) ^[27].

Di seguito vengono analizzati, nello specifico, i principali effetti dello stress acuto e cronico sui diversi sistemi corporei [29] [36]:

Sistema cardiovascolare

Lo stress acuto determina un incremento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione del muscolo cardiaco, chiamato miocardio, accompagnato da vasodilatazione delle arterie coronarie e redistribuzione del flusso sanguigno verso i muscoli scheletrici, al fine di ottimizzare la risposta “lotta o fuga”. In condizioni di stress cronico, dove si ha un’attivazione sostenuta del sistema nervoso simpatico e dell’asse HPA, si manifestano livelli elevati di ormoni dello stress, quali cortisolo ed epinefrina. La loro presenza prolungata favorisce stress ossidativo, disfunzione endoteliale e processi infiammatori, che nel tempo possono contribuire allo sviluppo di aterosclerosi e a una compromissione della funzione vascolare.

Sistema respiratorio

Lo stress, in particolare quello acuto, induce iperreattività bronchiale che, da un alto si traduce in un maggior apporto di ossigeno verso i bronchi ma, dall’altro, si manifesta con respirazione rapida e senso di dispnea. Nel cronico, invece, si osserva anche una disregolazione della funzione immunitaria, aumentando la suscettibilità ad infezioni respiratorie in quanto, l’eccessiva produzione di citochine infiammatorie promuove l’infiammazione cronica delle vie aeree e la produzione di muco. Per tali ragioni si può verificare un peggioramento di condizioni preesistenti, ad esempio in soggetti affetti da asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Sistema gastrointestinale

Durante la risposta allo stress, le catecolamine si legano ai recettori adrenergici, in particolare α -adrenergici, presenti lungo il tratto gastrointestinale, promuovendo una diminuzione delle funzioni considerate “secondarie”. Questo si traduce in un rallentamento dello svuotamento gastrico e una riduzione della motilità intestinale, con conseguente alterazione dell’assorbimento dei nutrienti. Tali modificazioni possono manifestarsi con diarrea, stipsi o dolore addominale, mentre l’aumentata sensibilità viscerale contribuisce a disturbi come l’IBS. Inoltre, lo stress compromette l’integrità della barriera, aumentando la permeabilità intestinale e la suscettibilità ad infiammazione ed infezioni. La disregolazione dell’asse intestino-cervello, mediata ed accentuata dallo stress, aggrava i disturbi gastrointestinali attraverso la comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale e microbiota intestinale.

Sistema muscoloscheletrico

L'esposizione prolungata ad elevati livelli di cortisolo favorisce la perdita di massa muscolare e la riduzione della densità ossea, poiché inibisce l'attività degli osteoblasti, cellule deputate alla formazione di nuovo tessuto osseo, e stimola quella degli osteoclasti, cellule che riassorbono e degradano il tessuto osseo considerato vecchio o danneggiato. Inoltre, l'attivazione cronica del sistema nervoso simpatico contribuisce all'acutizzare l'aumento del tono muscolare e alla comparsa di dolore e rigidità, condizioni che possono manifestarsi come cefalee tensionali o dolori cronici quali fibromialgia e lombalgia.

Sistema immunitario

Lo stress acuto può temporaneamente potenziare alcune risposte immunitarie, ma la sua persistenza nel tempo conduce ad una marcata immunosoppressione. L'iperattivazione cronica dell'asse HPA e del sistema nervoso simpatico determina infatti un'eccessiva produzione e secrezione di cortisolo, il quale riduce la sintesi di citochine pro-infiammatorie e riduce l'attività delle cellule immunitarie, nello specifico dei linfociti T e delle cellule natural killer (NK). Da ciò ne deriva una maggiore vulnerabilità alle infezioni, un ritardo nella guarigione delle ferite e l'aggravamento di patologie infiammatorie. Al contempo, la stimolazione cronica di vie infiammatorie può favorire l'insorgenza di infiammazione sistemica e contribuire allo sviluppo di malattie autoimmuni.

Sistema riproduttivo

Lo stress cronico interferisce con l'equilibrio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, inibendo la secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) dall'ipotalamo con conseguente riduzione nella formazione e rilascio dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Questa alterazione ormonale compromette la funzione ovarica nelle donne e la produzione di testosterone negli uomini, con possibili ripercussioni sulla fertilità. Le variazioni indotte nei livelli degli ormoni sessuali possono, inoltre, contribuire allo sviluppo di condizioni quali la sindrome dell'ovaio policistico nelle donne e l'ipogonadismo maschile.

CAPITOLO III

3. STRESS CRONICO E DOLORE NEUROPATICO

3.1 Meccanismi attraverso cui lo stress altera la percezione del dolore

Lo stress, soprattutto quando diventa cronico, rappresenta uno dei principali fattori in grado di modulare in modo profondo e persistente la percezione del dolore, contribuendo allo sviluppo e al mantenimento di condizioni dolorose croniche, in particolare del dolore neuropatico. A differenza dello stress acuto, che può esercitare effetti transitoriamente analgesici, l'esposizione prolungata a stimoli stressanti determina una disregolazione dei sistemi neuroendocrini, neurotrasmettitoriali ed immunitari coinvolti nel controllo nocicettivo, favorendo fenomeni di iperalgesia ed allodinia.

Numerose evidenze sperimentali e cliniche dimostrano come lo stress cronico alteri l'equilibrio dei circuiti centrali del dolore attraverso l'attivazione persistente dell'asse HPA e la modificazione funzionale di strutture limbiche chiave, quali amigdala ed ippocampo, strettamente implicate nella componente emotiva e cognitiva dell'esperienza dolorosa. Parallelamente, la prolungata esposizione agli ormoni dello stress ed ai mediatori neurochimici associati conduce ad una riorganizzazione dei sistemi di modulazione discendente del dolore, inclusi il sistema oppioide endogeno ed il sistema endocannabinoide. In questo contesto, i neurotrasmettitori eccitatori e inibitori – come glutammato e GABA – insieme alle monoamine (serotonina, noradrenalina e dopamina), svolgono un ruolo cruciale nel mediare l'interazione bidirezionale tra stress e dolore, influenzando sia la trasmissione nocicettiva periferica sia i meccanismi di sensibilizzazione centrale. Tali alterazioni neurochimiche contribuiscono alla perdita dei normali meccanismi di controllo del dolore, concorrendo alla cronicizzazione della sintomatologia ^[42].

Infine, lo stress cronico induce modificazioni sistemiche che vanno oltre il sistema nervoso centrale, tra cui l'asse intestino-cervello, coinvolgendo processi di sensibilizzazione periferica e determinando alterazioni nel funzionamento dell'asse stesso, quale la disbiosi del microbiota intestinale. Emerge quindi come stress e dolore si influenzano reciprocamente, amplificando la risposta infiammatoria e nocicettiva e contribuendo alla complessità clinica del dolore neuropatico cronico ^[43].

Questo capitolo si propone, infatti, di analizzare la relazione bidirezionale tra stress e dolore cronico con focus sui principali meccanismi neurobiologici e sistemici alla base dell'interazione tra i due sistemi, per poter comprendere come queste due condizioni possano contagiarsi reciprocamente e auto-sostenersi nel tempo.

3.1.1 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

Nel contesto dello stress cronico, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene assume un ruolo centrale nella modulazione maladattativa della percezione del dolore, in quanto rappresenta il principale regolatore della risposta allo stress.

Sebbene la sua fisiologia e funzione siano state approfondite nel capitolo precedente, risulta qui rilevante analizzare come una sua attivazione persistente e disfunzionale contribuisca allo sviluppo ed al mantenimento del dolore cronico, in particolare di tipo neuropatico e centralizzato.

L'asse HPA, che coinvolge l'ipotalamo, l'ipofisi e le ghiandole surrenali, regola il rilascio di glucocorticoidi in risposta allo stress. Nello specifico, in caso di stress, il fattore di stress acuto segnala al nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo di rilasciare il fattore di rilascio della corticotropina (CRF) e l'arginina vasopressina (AVP), un ormone peptidico. Questi neurotrasmettitori vengono rilasciati nelle vene portali ipofisarie inducendo l'ipofisi anteriore a rilasciare l'ormone ACTH, la quale stimola il rilascio di glucocorticoidi (GC), nello specifico cortisolo, dalle ghiandole surrenali per aiutare a far fronte e rispondere efficacemente al fattore di stress. Una volta risolto lo stressore, si instaura un ciclo di feedback negativo per inibire l'attivazione dell'asse HPA sopprimendo la produzione di CRF e ACTH al termine dello stressor iniziale. In particolare, i livelli elevati di cortisolo segnalano all'ipotalamo e all'ipofisi di ridurre la produzione di CRH e ACTH, sopprimendo l'ulteriore rilascio di cortisolo e ripristinando l'equilibrio ormonale.

La regolazione dell'asse HPA è guidata in parte dai recettori dei glucocorticoidi e del CRF che si trovano a ciascun livello dell'asse HPA e nelle regioni limbiche superiori. I recettori del fattore di rilascio della corticotropina 1 (CRF1) e 2 (CRF2) sono recettori accoppiati a proteine G che una volta attivati, agiscono in opposizione l'uno all'altro per aumentare e ridurre rispettivamente la produzione di HPA.

La regolazione mediata dai glucocorticoidi, invece, avviene attraverso due recettori, il recettore mineralcorticoide (MR) e il recettore dei glucocorticoidi (GR), che funzionano sia come regolatori trascrizionali sia attraverso il rilascio retrogrado di endocannabinoidi mediato dai neuroni parvocellulari, che sopprimono il rilascio di molecole glutammatergiche eccitatorie dai terminali presinaptici e successivamente inibiscono il rilascio ipotalamico di CRF ^[44].

Tuttavia, lo stress cronico interrompe questo equilibrio regolatorio dell'asse HPA, portando ad una progressiva disfunzione, caratterizzata da una risposta neuroendocrina persistente e maladattativa. Questa condizione si traduce in un'alterata secrezione di glucocorticoidi, in particolare del cortisolo, con livelli cronicamente elevati o con una regolazione inefficace dei meccanismi di feedback negativo, le quali contribuiscono a quelle che sono alterazioni fisiologiche associate. Le evidenze provenienti da modelli animali supportano l'impatto dannoso dello stress cronico sull'asse HPA, mostrando modificazioni strutturali e funzionali a carico delle ghiandole surrenali, quali ipertrofia surrenale e alterazioni nella secrezione glucocorticoidea.

Tali cambiamenti confermano come la stimolazione prolungata dell'asse HPA non solo perda la sua funzione adattativa, ma contribuisca attivamente a una condizione di disregolazione sistemica, risultando strettamente correlati allo sviluppo e mantenimento delle sindromi da dolore cronico.

Studi clinici e preclinici hanno evidenziato come la disfunzione dell'asse HPA sia presente in diverse condizioni dolorose croniche, inclusi cefalea cronica, fibromialgia e sindromi da dolore neuropatico, caratterizzate da amplificazione della trasmissione nocicettiva e ridotta efficacia dei sistemi di modulazione discendente ^[45]. Questa disregolazione neuroendocrina non solo favorisce l'instaurarsi di fenomeni di sensibilizzazione centrale ma contribuisce attivamente a mantenerla; in tale situazione il dolore persistente amplifica ed esacerba la risposta allo stress, contribuendo a una maggiore reattività agli stimoli nocicettivi e non nocicettivi. Si instaura così un circolo vizioso in cui stress e dolore si autoalimentano reciprocamente.

In ambito clinico, i soggetti affetti da dolore cronico mostrano frequentemente un'alterata dinamica del cortisolo. L'esposizione prolungata agli ormoni dello stress induce cambiamenti neuroplastici nelle regioni cerebrali del sistema nervoso centrale, implicate nella regolazione dell'attività dell'asse HPA, come il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN), l'ippocampo e la corteccia prefrontale (PFC). Gli aumenti cronici dei glucocorticoidi possono portare a un rimodellamento dendritico e ad alterazioni sinaptiche in queste aree, interrompendo l'equilibrio tra input eccitatori ed inibitori, fondamentale per modulare la risposta allo stress. Di conseguenza, l'asse HPA diventa meno reattivo ai segnali di feedback negativo, portando ad ipercortisolemia ed aumento del carico allostatico ^[45]. Circa il 20-25% dei pazienti con disturbi correlati allo stress presenta ipocortisolismo, che si è ipotizzato si verifichi come risposta compensatoria a un precedente periodo di ipercortisolismo e di eccessivo rilascio di glucocorticoidi.

Questa disregolazione è fortemente associata a disturbi dell'umore e d'ansia ed è stata implicata in una maggiore reattività emotiva e una percezione del dolore esacerbata. Infatti, i pazienti con disturbi del dolore cronico hanno maggiori probabilità di presentare sindromi dolorose sovrapposte e disturbi dell'umore in comorbidità, come depressione, ansia o disturbo di panico, con punteggi di qualità della vita ridotti ^[46].

Inoltre, l'alterata secrezione di glucocorticoidi in condizioni di stress cronico è caratterizzata da una sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie accompagnata ad una riduzione delle risposte antinfiammatorie. Tale condizione, chiamata "risposta infiammatoria paradossa", indebolisce il sistema immunitario, aumentando la suscettibilità alle infezioni e alle malattie autoimmuni ^[45].

Nel complesso, l'asse HPA rappresenta un nodo cruciale nell'interazione bidirezionale tra stress cronico e dolore neuropatico, fungendo da mediatore tra fattori psicologici, neuroendocrini e neuroinfiammatori.

3.1.2 Amigdala ed ippocampo

Le strutture limbiche che formano il sistema corticolimbico, ovvero l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale, contribuiscono a ripristinare l'asse HPA dopo un evento stressante, oltre a contribuire a regolarne la transizione dal dolore acuto al dolore cronico.

Amigdala

L'amigdala è una struttura bilaterale localizzata nella porzione antero-mediale del lobo temporale, anteriormente all'ippocampo. È costituita da diversi nuclei, tra cui il complesso basolaterale, che riceve input sensoriali dalla corteccia e dal talamo, ed il nucleo centrale che rappresenta la principale via di output verso regioni coinvolte nelle risposte autonome ed endocrine. Attraverso le sue connessioni con l'ipotalamo e con altre strutture del tronco encefalico, l'amigdala svolge un ruolo chiave nell'elaborazione delle emozioni, in particolare della paura e delle risposte agli stimoli minacciosi, contribuendo all'attivazione della risposta allo stress e alla modulazione dell'asse HPA ^[47].

Ippocampo

L'ippocampo è una struttura allungata situata nel lobo temporale mediale, posteriormente rispetto all'amigdala. È organizzato in diverse subregioni che formano un circuito funzionale coinvolto nei processi di apprendimento e nel consolidamento della memoria. L'ippocampo svolge inoltre un ruolo importante nella regolazione della risposta allo stress attraverso un meccanismo di feedback negativo sull'asse HPA, grazie all'elevata densità di recettori per i glucocorticoidi ^[36].

In considerazione del ruolo centrale di queste strutture nella regolazione della risposta allo stress e nei processi emotivo-cognitivi associati al dolore, numerosi studi hanno indagato il loro possibile coinvolgimento nei meccanismi che favoriscono la cronicizzazione del dolore. In particolare, uno studio clinico condotto nel 2013 ha esaminato l'associazione tra i livelli basali di cortisolo, il volume ippocampale e l'attivazione cerebrale evocata da stimoli dolorosi in pazienti affetti da mal di schiena cronico, confrontandoli con soggetti sani ^[48]. I risultati hanno mostrato che i pazienti presentavano livelli di cortisolo significativamente più elevati rispetto ai controlli; inoltre, nei soggetti con dolore cronico, livelli più elevati di cortisolo erano associati a un ridotto volume dell'ippocampo ed a una maggiore attivazione evocata dal dolore nel giro paraippocampale anteriore, una regione coinvolta nei processi di ansia anticipatoria ed apprendimento associativo.

Per spiegare le alterazioni strutturali e funzionali dell'ippocampo e dell'amigdala osservate nei pazienti con dolore cronico, sono state proposte due diverse ipotesi interpretative: l'ipotesi della neurotossicità e l'ipotesi della vulnerabilità.

Secondo l'ipotesi della neurotossicità, il rilascio prolungato di glucocorticoidi da parte dell'asse HPA comprometterebbe la capacità neuronale di resistere ad insulti tossici ed ai normali processi di deterioramento cellulare. Nel tempo, questo meccanismo potrebbe determinare una progressiva riduzione del volume dell'ippocampo, come osservato in diverse condizioni caratterizzate da esposizione a stress cronico, tra cui soggetti affetti da PTSD e la depressione maggiore. In questa prospettiva, il dolore cronico stesso agirebbe come un fattore di stress persistente e continuo, inducendo una risposta maladattativa caratterizzata da una disfunzione dell'asse HPA, contribuendo alle alterazioni strutturali e funzionali delle regioni corticolimbiche coinvolte nella modulazione del dolore, tra cui ippocampo, amigdala e corteccia prefrontale (PFC). Pertanto, secondo questa ipotesi, i cambiamenti cerebrali osservati nei pazienti con dolore cronico rappresenterebbero principalmente una conseguenza del carico allostatico associato alla condizione patologica, piuttosto che un fattore causale iniziale ^[49].

Al contrario, l'ipotesi della vulnerabilità propone che un ridotto volume delle strutture del sistema corticolimbico, in particolare l'ippocampo, costituisca un fattore di rischio preesistente per lo sviluppo e la persistenza del dolore cronico. Tale vulnerabilità deriverebbe dall'interazione e combinazione tra predisposizioni genetiche e fattori ambientali precoci, come l'esposizione ad eventi stressanti nelle prime fasi della vita, fenomeno ampiamente documentato e dimostrato da studi condotti in ambito di stress, ansia e PTSD. Secondo questo modello, le caratteristiche strutturali e funzionali di regioni cerebrali chiave per la regolazione emotiva e dello stress influenzerebbero la capacità dell'individuo di adattarsi ad un evento doloroso. Una ridotta resilienza dei circuiti corticolimbici potrebbe quindi favorire una risposta allo stress disfunzionale ed un'alterata attivazione dell'asse HPA, che a sua volta favorirebbe la transizione verso il dolore cronico ^[49].

Evidenze convincenti a supporto di quanto detto sono state ampiamente documentate da numerosi studi su modelli animali e studi di neuroimaging. Le indagini di neuroimaging hanno infatti evidenziato un'associazione tra dolore cronico ed alterazioni anomale del volume e dello spessore della sostanza grigia cerebrale in diverse popolazioni di pazienti con dolore cronico; nello specifico si è osservata una alterazione del volume e cambiamenti funzionali dell'amigdala, della corteccia prefrontale mediale (mPFC) e dell'ippocampo. Dal punto di vista funzionale, l'integrazione tra queste strutture appare profondamente compromessa poiché la mPFC riceve afferenze sia dall'amigdala sia dall'ippocampo. L'iperattività dell'amigdala è in grado di inibire l'attivazione della mPFC, determinando un peggioramento delle funzioni decisionali, come dimostrato in modelli animali di dolore artritico ^[50]. Parallelamente, una ridotta connettività ippocampo-prefrontale è stata correlata a deficit delle prestazioni di memoria spaziale nei ratti con dolore neuropatico ^[51].

Nel complesso, i dati indicano che il dolore cronico possa indurre alterazioni cerebrali sovrapponibili a quelle osservate in condizioni di stress cronico, coinvolgendo sia l'asse HPA sia il sistema corticolimbico. La conseguente disregolazione dell'asse HPA e la disfunzione, accompagnata da riorganizzazione strutturale e funzionale delle regioni corticolimbiche, rappresentano meccanismi chiave che contribuiscono in modo significativo allo sviluppo e al mantenimento del dolore cronico.

3.1.3 Sistema oppioide endogeno

La mediazione e la modulazione del dolore avvengono rispettivamente attraverso le vie ascendenti e discendenti: gli stimoli nocivi attivano i recettori sensoriali nei neuroni afferenti primari che trasmettono le informazioni nocicettive al corno dorsale del midollo spinale, che a sua volta crea sinapsi con i neuroni di secondo ordine che trasmettono le informazioni nocicettive ai centri cerebrali superiori come la corteccia, il talamo, l'ipotalamo, il nucleo parabrachiale ^[52].

Il sistema oppioide endogeno è uno dei principali meccanismi fisiologici attraverso cui l'organismo modula la percezione del dolore e risponde agli stimoli stressanti. Si tratta di un sistema neurochimico formato dagli oppioidi endogeni ed i loro recettori, ampiamente localizzati, con densità variabili, in tutto il sistema nervoso centrale, periferico ed autonomo, così come in diversi tessuti endocrini ed organi bersaglio. Questa ampia distribuzione è coerente con il coinvolgimento degli oppioidi in una vasta gamma di funzioni e comportamenti: controllo della nocicezione, regolazione delle emozioni, della motivazione (rinforzo e la ricompensa) e dell'omeostasi neuroendocrina.

Dal punto di vista biologico, il sistema oppioide è costituito da un insieme di peptidi oppioidi endogeni e dai rispettivi recettori specifici. Ad oggi, sono state identificate tre famiglie principali di oppioidi endogeni: le encefaline, le dinorfine e le endorfine. Ciascuna famiglia deriva da differenti precursori polipeptidi multifunzionali di grandi dimensioni, in particolare la proencefalina, la prodinorfina e la prooppiomelanocortina. Questi peptidi condividono una sequenza comune all'estremità ammino-terminale, Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu, nota come "motivo oppioide".

- Le encefaline, tra cui met-enkefalina e leu-enkefalina, derivano dalla proencefalina e sono ampiamente distribuite nel sistema nervoso centrale, in particolare nelle regioni coinvolte nella modulazione del dolore e nella regolazione delle risposte emotive.
- Le endorfine, in particolare la β -endorfina, derivano dalla prooppiomelanocortina (POMC) e sono presenti soprattutto nell'ipotalamo e nell'ipofisi, rappresentando uno dei mediatori più rilevanti per la modulazione del dolore e per la risposta allo stress.
- Le dinorfine, infine, sono prodotte a partire dalla prodinorfina e sono coinvolte principalmente nella modulazione della nocicezione, delle risposte allo stress e dei comportamenti motivazionali.

Questi peptidi vengono rilasciati nello spazio sinaptico in risposta a diversi stimoli fisiologici o patologici, tra cui dolore, stress, esercizio fisico o attivazione emotiva. Una volta rilasciati, essi agiscono come neurotrasmettitori o neuromodulatori; la loro azione è mediata dal legame con specifici recettori oppioidi, appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (G-protein-coupled receptors). Dal punto di vista strutturale, tutti i recettori oppioidi presentano sette domini transmembrana tipici dei GPCR e sono accoppiati principalmente a proteine G di

tipo Gi/o, che svolgono un ruolo cruciale nella trasduzione del segnale intracellulare.

Nello specifico, sono stati individuati tre tipologie di recettori, denominati: recettore μ (mu), recettore δ (delta) e recettore κ (kappa). Ulteriori sottotipi farmacologici possono derivare da splicing alternativo, modifiche post-traduzionali e/o oligomerizzazione del recettore [53].

- Il recettore μ -oppioide (MOR) presenta elevata affinità per la β -endorfina ed è il principale mediatore degli effetti analgesici e della modulazione della ricompensa. È ampiamente distribuito nel sistema nervoso centrale, in particolare nelle strutture coinvolte nella percezione del dolore, nel sistema limbico e nel tronco encefalico.
- Il recettore δ -oppioide (DOR) mostra una maggiore affinità per le encefaline ed è coinvolto nella modulazione della nocicezione, ma anche nella regolazione delle risposte emotive e affettive.
- Il recettore κ -oppioide (KOR) interagisce preferenzialmente con le dinorfine ed è implicato nella modulazione dello stress, nella regolazione della percezione del dolore e nei meccanismi associati a stati emotivi negativi o disforici.

Riassumendo, dunque, la β -endorfina e le encefaline sono agenti antinocicettivi che agiscono prevalentemente sui recettori oppioidi μ e δ . Le dinorfine, invece, possono indurre sia effetti pro-nocicettivi sia antinocicettivi, rispettivamente attraverso l'attivazione dei recettori oppioidi κ e dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) [54].

L'attivazione di questi recettori determina una cascata di eventi intracellulari, in primis il legame tra peptide oppioide e recettore induce un cambiamento conformazionale del recettore che consente l'accoppiamento intracellulare delle proteine eterotrimeriche Gi/o al C-terminale del recettore. A livello della subunità $G\alpha$, il GTP sostituisce il GDP e ne consegue la dissociazione del complesso proteico G trimerico nelle subunità $G\alpha$ e $G\beta\gamma$, le quali modulano diversi sistemi di segnalazione intracellulare.

Uno dei principali effetti consiste nell'inibizione dell'enzima adenilato ciclasi, mediata dalla subunità $G\alpha_i$, con conseguente riduzione della produzione di cAMP. Questo evento determina una diminuzione dell'attività di diverse vie di segnalazione intracellulare e contribuisce alla riduzione dell'eccitabilità neuronale. Parallelamente, l'attivazione dei recettori oppioidi induce l'apertura dei canali del potassio (K^+) e l'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (Ca^{2+}). L'aumento della conduttanza per il potassio provoca iperpolarizzazione della membrana neuronale, rendendo il neurone meno eccitabile, mentre la riduzione dell'ingresso di calcio nelle terminazioni presinaptiche determina una diminuzione

del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, come il glutammato e la sostanza P, fondamentali nella trasmissione del segnale doloroso.

L'attivazione del sistema oppioide endogeno, attraverso questi meccanismi, produce numerosi effetti fisiologici. Uno dei più rilevanti è la modulazione della nocicezione: il sistema oppioide endogeno esercita un'azione prevalentemente inibitoria sulla trasmissione sinaptica a livello del midollo spinale e delle strutture sovraspinali, riducendo la trasmissione degli impulsi nocicettivi e modulando l'attività di circuiti neuronali coinvolti nelle risposte emotive e nello stress ^[53].

I recettori oppioidi e i peptidi endogeni risultano ampiamente distribuiti lungo le vie nocicettive, dal livello periferico fino alle strutture corticali. A livello del midollo spinale, il sistema oppioide endogeno esercita un'importante azione inibitoria sulla trasmissione dell'impulso nocicettivo nel corno dorsale. A livello sovraspinale, esso è fortemente espresso in regioni chiave per la modulazione del dolore, come il grigio periacqueduttale, il talamo e i nuclei del rafe, ma anche in strutture coinvolte nell'elaborazione emotiva e cognitiva dello stimolo doloroso. Questa ampia distribuzione anatomica riflette il ruolo integrato del sistema oppioide endogeno nel modulare sia la componente sensoriale sia quella affettiva del dolore ^[55].

Oltre alla modulazione del dolore, il sistema oppioide svolge un ruolo fondamentale nella regolazione delle risposte allo stress, difatti, i peptidi oppioidi sono in grado di modulare l'attività dell'asse HPA, influenzando il rilascio di ormoni come l'ACTH e il cortisolo. Attraverso questa modulazione, il sistema oppioide contribuisce a limitare l'eccessiva attivazione della risposta allo stress e a mantenere l'omeostasi dell'organismo.

Il sistema oppioide è inoltre coinvolto nella regolazione delle emozioni e dei comportamenti motivazionali, attraverso la sua azione nelle strutture del sistema limbico, come l'amigdala, l'ippocampo e il nucleus accumbens, regioni in cui i peptidi oppioidi modulano i circuiti neuronali responsabili della percezione del piacere, della ricompensa e della risposta agli stimoli avversivi. Infine, il sistema oppioide partecipa alla regolazione di numerose funzioni neuroendocrine e autonome, contribuendo al controllo della secrezione ormonale, della funzione cardiovascolare e di diversi processi fisiologici correlati alla risposta allo stress ^[53].

Nel suo insieme, il sistema oppioide endogeno può essere considerato un vero e proprio nodo di integrazione tra stress, emozioni e dolore. La sua capacità di modulare simultaneamente i circuiti nocicettivi e quelli affettivi lo rende particolarmente rilevante nel contesto dello stress cronico, in cui alterazioni della trasmissione oppioide possono compromettere i meccanismi fisiologici di controllo del dolore e favorire la transizione verso condizioni di dolore persistente e neuropatico.

3.2 Neurotrasmettitori coinvolti nella relazione stress-dolore

Nell'articolato rapporto tra stress e percezione del dolore, un ruolo cruciale è svolto dai sistemi neurotrasmettitoriali, ossia neurotrasmettitori prodotti e rilasciati nei diversi distretti del sistema nervoso (centrale e periferico), responsabili della trasmissione e della modulazione degli stimoli nocicettivi.

I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche endogene, definite anche molecole segnale, prodotte dalle cellule del sistema nervoso, i neuroni, per trasmettere segnali attraverso le sinapsi chimiche. Vengono prodotti e rilasciati dalla cellula trasmittente (presinaptica) in risposta ad impulsi nervosi e, attraversano lo spazio intersinaptico, si legano a specifici recettori postsinaptici, eccitando, inibendo o modulando l'attività di neuroni, muscoli o ghiandole.

Il segnale chimico trasportato dai neurotrasmettitori è tradotto in segnale elettrico e, una volta esercitata la propria funzione, i neurotrasmettitori sono rimossi dai recettori. Tale processo è chiamato ricaptazione e vede il loro riassorbimento, ad opera della cellula presinaptica, che li distruggerà nel citosol o li reintegrerà nelle vescicole. Senza la ricaptazione, i neurotrasmettitori potrebbero continuare a stimolare o deprimere il neurone post-sinaptico. Precisamente, dal punto di vista fisiologico, essi regolano la trasmissione degli stimoli nocicettivi, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi; tuttavia, in condizioni di stress, in particolar modo se questo è protratto nel tempo per lunghi periodi, si verificano alterazioni dell'equilibrio neurochimico influenzando la sintesi, il rilascio e/o la ricaptazione di numerosi neurotrasmettitori coinvolti nei circuiti del dolore, modificandone l'attività e l'interazione reciproca. Tali modificazioni possono determinare sia un'amplificazione che una riduzione della percezione del dolore, a seconda dei sistemi coinvolti e del contesto fisiopatologico ^[56].

Alla luce di ciò, risulta fondamentale analizzare il ruolo dei principali neurotrasmettitori coinvolti in quanto partecipanti attivamente ai meccanismi attraverso cui lo stress modula la trasmissione e l'elaborazione degli stimoli dolorosi. Tra questi troviamo: glutammato, GABA, monoamine e sistemi neuromodulatori come quello oppioide ed endocannabinoide, che verranno approfonditi nei paragrafi seguenti.

3.2.1 Glutammato

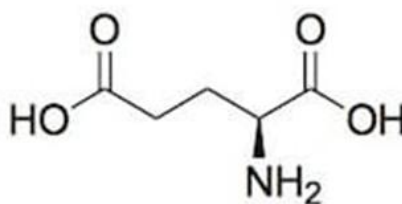


Figura 3 - Rappresentazione struttura chimica acido glutammico mediante formula di struttura scheletrica [57]

Dal punto di vista chimico il glutammato, forma ionizzata dell'acido glutammico (Figura 3), è un amminoacido non essenziale, sintetizzato principalmente a partire dalla glutammina attraverso l'azione dell'enzima glutaminasi. Una volta prodotto, viene immagazzinato all'interno di vescicole sinaptiche (in concentrazione circa di 100 mmol/L) tramite specifici trasportatori vescicolari, chiamati VGLUT. In seguito ad uno stimolo, il glutammato viene rilasciato dalle vescicole nei terminali presinaptici tramite un meccanismo che coinvolge canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti: l'aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} favorisce la fusione delle vescicole con la membrana presinaptica, con rilascio del glutammato nella fessura sinaptica. Il rilascio della vescicola genera un potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) che viene controllato da un'ampia gamma di recettori [58].

Il glutammato rappresenta il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel sistema nervoso centrale. È localizzato, con i suoi recettori, nelle aree del cervello, del midollo spinale e della periferia coinvolte nella percezione e trasmissione del dolore. Le fibre afferenti primarie, che trasmettono informazioni sensoriali (incluse quelle nocicettive) dalla periferia al corno dorsale, sono oggi note per utilizzare il glutammato come principale neurotrasmettitore. Inoltre, la maggior parte, se non tutti, gli interneuroni eccitatori del corno dorsale sono glutamatergici, così come le connessioni corticospinali che terminano in questa regione. Pertanto, il glutammato e i suoi recettori svolgono un ruolo cruciale nella percezione ed integrazione dei segnali nocicettivi e nella loro trasmissione ai centri sovraspinali, sia nel dolore acuto (a breve termine) sia nel dolore cronico (a lungo termine) causato da infiammazione o lesioni nervose [59].

Dopo il rilascio, il glutammato media i suoi effetti attraverso due principali tipi di recettori post-sinaptici: ionotropi e metabotropi.

I recettori ionotropi comprendono 3 famiglie, denominate in base ai loro agonisti preferiti: N-metil-D-aspartato (NMDA), acido 2-ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolpropionico (AMPA) e kainato. Studi di biologia molecolare hanno confermato un'elevata omologia di sequenza all'interno di ciascun tipo. Tutti questi recettori incorporano canali ionici permeabili ai cationi, sebbene la permeabilità relativa a Na^+ e Ca^{2+} vari a seconda della famiglia e della composizione delle subunità del recettore.

- Recettori N-metil-D-aspartato (NMDA)

I recettori NMDA sono recettori ionotropi tetramericici che includono subunità NR1, NR2A-D e NR3A-B. Il sito di legame per il glutammato è localizzato nella subunità NR2, e quindi è necessaria almeno una subunità NR2 per l'attivazione del recettore. Una caratteristica distintiva del recettore NMDA è la necessità della glicina come co-agonista. Ogni unità recettoriale sembra possedere due siti di legame per la glicina e due per il glutammato. L'evidenza complessiva che gli antagonisti NMDA siano efficaci nel ridurre il dolore acuto e neuropatico nei modelli animali ha reso questo recettore un importante bersaglio terapeutico. Diversi antagonisti NMDA sono attualmente disponibili per uso clinico, tra cui ketamina, memantina, amantadina e destrometorfano. La ketamina, il più potente antagonista NMDA, mostra proprietà antinfiammatorie ed analgesiche a dosi sub-anestetiche, ma è associata a un'elevata incidenza di effetti collaterali, tra cui allucinazioni e stati dissociativi. Nonostante decenni di ricerca e l'esperienza clinica, non esiste ancora un antagonista NMDA sicuro ed efficace, utilizzabile quotidianamente per il trattamento del dolore ^[59].

- Recettori AMPA e Kainato

Pur essendo entità distinte, condividono molte caratteristiche strutturali, per tale ragione sono stati tradizionalmente raggruppati nella famiglia dei recettori "non-NMDA", i quali mediano generalmente riflessi spinali monosinaptici e risposte nocicettive acute. I recettori AMPA hanno un'affinità per il glutammato inferiore rispetto ai recettori NMDA, ma mostrano una cinetica più rapida e sono responsabili della componente iniziale rapida dell'EPSP. Questi recettori sono espressi a livello periferico nei gangli delle radici dorsali (DRG) e nella pelle, ma anche nelle regioni cerebrali coinvolte nella nocicezione. I recettori kainato, invece, sono distribuiti in tutto il sistema nervoso centrale e periferico; sono generalmente postsinaptici, ma esistono anche recettori presinaptici nei gangli sensoriali e nel corno dorsale, dove possono modulare il rilascio del GABA ^[59].

I recettori metabotropi del glutammato (mGluR) sono recettori accoppiati a proteine G, che agiscono sia attraverso il rilascio di secondi messaggeri nel citoplasma sia influenzando i canali ionici tramite il rilascio di subunità delle proteine G all'interno della membrana. Tali recettori modulano più lentamente l'attività neuronale, regolando processi intracellulari e la trasmissione sinaptica. Tali recettori costituiscono un gruppo eterogeneo comprendente otto diversi sottotipi suddivisi in tre gruppi principali.

- I recettori del Gruppo I (mGluR1 e mGluR5) si trovano prevalentemente a livello postsinaptico ed attivano la fosfolipasi C, producendo diacilglicerolo e inositolo trifosfato come secondi messaggeri.

- I recettori del Gruppo II (mGluR2 e mGluR3) sono localizzati sia pre- che postsinapticamente.
- I recettori del Gruppo III (mGluR4, 6, 7 e 8) sono principalmente presinaptici.

I recettori mGluR localizzati postsinapticamente (soprattutto il Gruppo I) sembrano aumentare l'eccitabilità neuronale e modulare le correnti attraverso i recettori ionotropi del glutammato. Al contrario, i recettori dei Gruppi II e III, prevalentemente presinaptici, tendono a ridurre la trasmissione sinaptica e l'eccitabilità neuronale; agendo come autorecettori, diminuiscono la trasmissione glutammatergica e contribuiscono a ridurre il dolore ^[59].

Il segnale glutammatergico, promosso dai diversi tipi di recettori, viene terminato rapidamente grazie a sistemi di ricaptazione ad alta affinità, localizzati principalmente negli astrociti e, in misura minore, nei neuroni. Una volta captato, il glutammato viene convertito in glutammina e successivamente trasferito nuovamente ai neuroni, secondo il cosiddetto ciclo glutammato–glutammina. Questo meccanismo è essenziale per prevenire l'accumulo extracellulare di glutammato, che potrebbe causare fenomeni di eccitotossicità.

La modulazione dei recettori del glutammato può avere un potenziale utilizzo terapeutico in diverse forme di dolore persistente, tra cui il dolore neuropatico derivante da lesioni e/o patologie del sistema nervoso centrale (ad esempio lesione del midollo spinale) o dei nervi periferici (come neuropatia diabetica e radicolopatie), nonché il dolore infiammatorio o articolare (ad esempio artrite reumatoide ed osteoartrosi). In tali condizioni, oltre alle alterazioni delle vie del dolore, si ritiene che un'interazione tra i circuiti di ricompensa e quelli di avversione nel sistema nervoso centrale contribuisca a modulare gli aspetti emotivi del dolore persistente ^[60].

3.2.2 GABA

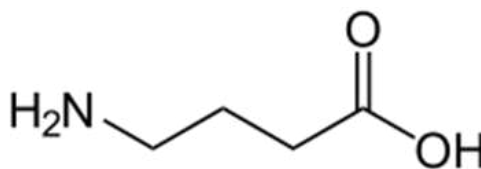


Figura 4 - Rappresentazione struttura chimica dell'acido γ -aminobutirrico (GABA) mediante formula di struttura scheletrica ^[61]

L'acido aminobutirrico è un termine generale per indicare amminoacidi contenenti gruppi amminici e dell'acido butirrico. I principali isomeri sono l'acido α -aminobutirrico (AABA, noto anche come omoalanina), l'acido β -aminobutirrico (BABA) e l'acido γ -aminobutirrico (GABA, chiamato anche acido 4-aminobutanoico, acido piperidico o acido piperidinico).

Il GABA (Figura 4) rappresenta il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. La sua struttura, relativamente semplice, è caratterizzata da un gruppo amminico e uno carbossilico separati da una catena di tre atomi di carbonio, la quale risulta essere strettamente correlata alla sua funzione biologica di molecola segnale. Dal punto di vista chimico, il GABA è un amminoacido non proteico derivato dalla decarbossilazione del glutammato, reazione catalizzata dall'enzima glutammato decarbossilasi citoplasmatica (GAD), che utilizza il piridossal 5'-fosfato (PLP) come cofattore. Questo enzima catalizza l' α -decarbossilazione irreversibile del L-glutammato a GABA, rilasciando CO₂ durante il processo.

Il sistema GABAergico è ampiamente distribuito nel sistema nervoso centrale, con una particolare concentrazione nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nel cervelletto e nel midollo spinale. I neuroni che utilizzano il GABA come neurotrasmettitore sono prevalentemente interneuroni, la cui funzione principale è quella di modulare l'attività dei circuiti neuronali locali e mantenere l'equilibrio tra eccitazione ed inibizione. Oltre ai neuroni, anche le cellule gliali, in particolare gli astrociti, contribuiscono alla regolazione del segnale GABAergico attraverso sistemi di trasporto che controllano la concentrazione extracellulare del neurotrasmettitore, influenzandone la durata e l'intensità dell'azione ^[62].

Il GABA esercita i suoi effetti di neurotrasmettitore legandosi a recettori specifici, classificati in GABA-A, GABA-B e GABA-C, che differiscono nella loro sensibilità ad agonisti e antagonisti.

- GABA-A

La famiglia dei recettori GABA-A rappresenta una classe di recettori ionotropici, ossia canali ionici regolati da ligandi permeabili a Cl⁻ e HCO₃⁻. Vengono attivati da elevate concentrazioni di GABA, funzionando come canali del cloro regolati da ligando a risposta rapida che, permettendo l'ingresso di ioni cloro all'interno della cellula, determinando una iperpolarizzazione della membrana e una conseguente riduzione della probabilità di generare un potenziale d'azione. Questo si traduce

complessivamente in una inibizione sinaptica. Il recettore GABA-A è il sito d'azione di numerosi farmaci clinicamente rilevanti, tra cui benzodiazepine (BZD), barbiturici, anestetici, neurosteroidi e convulsivanti. Questi farmaci possono modulare la funzione del recettore inducendo o stabilizzando cambiamenti conformazionali, oppure legandosi a diversi siti metabolici o non metabolici per produrre effetti fisiologici o clinici ^[63].

- GABA-B

La famiglia dei recettori GABA-B rappresenta una classe di recettori metabotropi accoppiati a proteine G, riducendo il rilascio di noradrenalina. I recettori GABA-B mediano un'inibizione lenta e persistente attivando proteine G di tipo $G_{\alpha i/o}$, portando all'attivazione dei canali del K^+ , inattivando i canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti o inibendo l'adenilato ciclasi. Inoltre, regolano principalmente la trasmissione sinaptica e partecipano a diverse funzioni cerebrali, come riconoscimento, apprendimento, memoria e ansia. Inoltre, i recettori GABA-B, oltre a mediare l'azione dei principali neurotrasmettitori inibitori, sono coinvolti in disturbi neurologici, gastrointestinali e psichiatrici. Rappresentano, dunque, un importante bersaglio terapeutico per condizioni come spasmi muscolari, dolore, dipendenza da alcol, schizofrenia e malattia da reflusso gastroesofageo ^[64].

- GABA-C

Il GABA-C è anch'esso un recettore ionotropico (canali del cloro) con una morfologia simile a quella dei recettori GABA-A: un canale pentamerico composto da subunità ρ ($\rho 1-3$); tuttavia, esistono differenze significative: il recettore GABA-C è più sensibile, genera correnti più piccole e non va incontro a desensibilizzazione. Viene altamente espresso in diverse regioni cerebrali, tra cui collicolo superiore, cervelletto, ippocampo e soprattutto retina. La subunità $\rho 1$ del GABA-C svolge un ruolo importante nelle vie inibitorie e nell'elaborazione sensoriale nella retina e nel midollo spinale, oltre ad agire come modulatore inibitorio nei neuroni del bulbo olfattivo, influenzando così i processi di segnalazione olfattiva ^[63].

Nel complesso, il GABA svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio funzionale del sistema nervoso, regolando l'eccitabilità neuronale e contribuendo alla sincronizzazione delle reti neurali. Questo sistema è coinvolto in numerosi processi fisiologici, tra cui il controllo motorio, la regolazione del sonno e la modulazione delle risposte emotive. Alterazioni nella trasmissione GABAergica sono state associate a diverse condizioni patologiche, tra cui epilessia, disturbi d'ansia e depressione, sottolineando l'importanza di questo neurotrasmettitore nella fisiologia e nella patologia del sistema nervoso.

Oltre alla funzione centrale di neurotrasmettitore inibitore, il GABA presenta diverse funzioni fisiologiche, tra cui:

a) Riduzione della pressione sanguigna

Il GABA può regolare la pressione sanguigna modulando sia il sistema nervoso simpatico centrale sia quello periferico. È associato a una riduzione transitoria e moderata (inferiore al 10%) della pressione arteriosa in animali ed esseri umani ipertesi. Nello specifico, quando il segnale di aumento della pressione sanguigna viene trasmesso al sistema nervoso centrale, il GABA inibisce l'azione dell'enzima di conversione dell'angiotensina bloccando la formazione di angiotensina II, ormone octapeptidico deputato al controllo pressorio ed idroelettrolitico a livello renale ^[65].

b) Regolazione della secrezione ormonale

Il GABA è coinvolto nella regolazione di diversi ormoni, tra cui ormone della crescita, ormoni tiroidei e glucagone, attraverso meccanismi che variano a seconda del tessuto bersaglio.

Per quanto riguarda il glucagone, il GABA prodotto dalle cellule β pancreatiche agisce localmente inibendo l'attività delle cellule α , riducendo direttamente la secrezione di glucagone, contribuendo così al mantenimento dell'omeostasi delle isole pancreatiche e all'equilibrio glicemico.

Anche sulla funzione tiroidea il GABA svolge un ruolo modulatore: negli stati di ipotiroidismo, come osservato nei modelli murini, l'aumento dell'assunzione di GABA porta a una maggiore espressione di geni fondamentali per la sintesi degli ormoni tiroidei (TG, TPO e NIS). Questo effetto si traduce in un incremento dei livelli circolanti di T3 e T4, suggerendo che il GABA possa favorire l'attività funzionale della tiroide quando questa risulta ridotta.

Infine, il GABA influenza anche la secrezione dell'ormone della crescita attraverso la regolazione dell'asse HPA. La sua azione si esplica attraverso la modulazione dei segnali a livello centrale, con effetti che possono riflettersi sulla secrezione ipofisaria di GH in base alle necessità fisiologiche dell'organismo ^[62].

c) Potenzimento della risposta immunitaria

Si è studiato che il GABA può anche aumentare i livelli di IgA nell'uomo, migliorando l'immunità in condizioni di stress e, nei modelli animali, si è visto favorire l'immunità mucosale intestinale. Inoltre, attraverso i recettori GABA-B, si è visto ridurre i livelli di cAMP ed impedire l'attivazione della PKA, inibendo e bloccando la proliferazione e migrazione cellulare in cellule tumorali gastriche, del colon ed epatiche. Da considerare che molti di questi risultati derivano da studi in vitro o su animali e necessitano di ulteriori conferme cliniche nell'uomo ^[63].

Il GABA svolge un ruolo cruciale nella modulazione dei circuiti coinvolti nella percezione del dolore e nella risposta allo stress. In entrambi i casi, la sua azione si inserisce all'interno di reti neuronali complesse, contribuendo a regolare l'equilibrio tra segnali eccitatori e inibitori e, di conseguenza, l'intensità e la qualità della risposta fisiologica.

Il sistema GABAergico della corteccia prefrontale (PFC) svolge un ruolo cruciale nella regolazione delle risposte allo stress, grazie all'elevata presenza di recettori GABA e di interneuroni inibitori che modulano l'attività dell'asse HPA. Proprio per questa funzione, è particolarmente coinvolto nei processi emotivi sensibili allo stress. Numerosi studi mostrano che lo stress, sia acuto che cronico, altera tale sistema: nei modelli animali, principalmente roditori, diverse forme di stress (immobilizzazione, stress cronico lieve o imprevedibile) portano a una diminuzione dei livelli di GABA, a una ridotta funzionalità dei recettori GABA-A e GABA-B e ad un'alterazione della trasmissione sinaptica inibitoria. Questi cambiamenti includono anche una riduzione dell'innervazione GABAergica e delle proteine coinvolte nella sintesi e nel trasporto del GABA, ad esempio il cotrasportatore transmembrana K-Cl (KCC2), con conseguente aumento dell'eccitabilità dei neuroni piramidali. Anche lo stress precoce mostra effetti duraturi: alterazioni nelle cure materne o separazione neonatale riducono l'espressione dei recettori GABA-A nella corteccia e in aree limbiche, favorendo lo sviluppo di comportamenti ansiosi e depressivi in età adulta ^[66].

Per quanto riguarda il dolore, il sistema GABAergico è fortemente coinvolto nei meccanismi di modulazione della trasmissione nocicettiva, principalmente a livello del midollo spinale. Nei neuroni del corno dorsale, il GABA rilasciato agisce attenuando i segnali dolorifici provenienti dalle fibre periferiche. Questo avviene sia tramite un'inibizione presinaptica, che riduce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (come il glutammato), sia attraverso un'inibizione postsinaptica, che induce iperpolarizzazione nei neuroni di secondo ordine, diminuendone la risposta agli stimoli nocicettivi. Un'alterazione della trasmissione GABAergica è stata associata a diverse condizioni di dolore cronico; tale squilibrio può derivare sia da una ridotta liberazione di GABA, sia da alterazioni nella funzione o nell'espressione dei suoi recettori. Inoltre, cambiamenti nella concentrazione intracellulare di cloro possono invertire l'effetto del GABA da inibitorio a eccitatorio, contribuendo ulteriormente alla disfunzione dei circuiti nocicettivi ^[62].

In questo contesto, il GABA contribuisce a mantenere l'equilibrio funzionale tra questi due sistemi, e la sua disfunzione può favorire l'instaurarsi di un circolo vizioso in cui dolore e stress si amplificano reciprocamente.

3.2.3 Serotonina, noradrenalina e dopamina

Serotonina, noradrenalina e dopamina sono neurotrasmettitori ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale e coinvolti nella regolazione di numerose funzioni fisiologiche. Dal punto di vista chimico, esse rientrano nella più ampia classe delle monoammine, ossia molecole derivate da amminoacidi aromatici, nello specifico caratterizzate dalla presenza di un gruppo amminico nella loro struttura. All'interno di tale categoria, si distinguono ulteriormente in sottoclassi specifiche: dopamina e noradrenalina appartengono alle catecolammine, mentre la serotonina rientra tra le indolammine.

Oltre agli aspetti strutturali, queste molecole condividono importanti caratteristiche funzionali: sono coinvolte nella modulazione dell'umore, dei processi cognitivi e della risposta allo stress, nonché nella regolazione della percezione del dolore. Alterazioni nei loro livelli o nella loro trasmissione sono infatti associate a numerose condizioni patologiche, tra cui disturbi dell'umore, ansia e sindromi dolorose croniche.

Serotonina (5-HT)

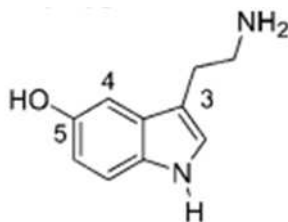


Figura 5 - Rappresentazione struttura chimica serotonina (5-HT) mediante formula di struttura scheletrica [67]

La serotonina, o 5-idrossitriptamina (Figura 3) è un neurotrasmettitore appartenente alla classe delle indolammine. Nei mammiferi, la 5-HT viene sintetizzata biosinteticamente a partire dal triptofano tramite 2 principali passaggi enzimatici: dapprima abbiamo l'idrossilazione dell'anello dell'amminoacido essenziale triptofano ad opera della triptofano idrossilasi, codificata dal gene TPH, enzima che catalizza la prima fase limitante della biosintesi della serotonina. Successivamente si ha la decarbossilazione della catena laterale catalizzata dalla decarbossilasi degli amminoacidi aromatici. Il gene TPH presenta più isoforme, in particolare la TPH1 è implicato nella formazione della serotonina periferica a livello intestinale, mentre l'isoforma TPH2 è espressa esclusivamente nel cervello.

La maggior parte della serotonina nei mammiferi si trova nell'intestino, dove è prodotta principalmente dalle cellule enterocromaffini. È inoltre immagazzinata nelle piastrine del sangue, e questo ampio deposito ne ha permesso l'isolamento e la determinazione della struttura; solo successivamente è stata identificata nel sistema nervoso centrale. La serotonina cerebrale origina da gruppi specializzati di corpi cellulari noti come nuclei del rafe, localizzati nella formazione reticolare del tronco encefalico.

Nel cervello, il sistema serotoninergico presenta una distribuzione estremamente diffusa, con proiezioni che raggiungono la corteccia cerebrale, l'ippocampo, l'amigdala e il midollo spinale ^[67].

L'azione della serotonina è mediata da una famiglia eterogenea di recettori (5-HT₁–5-HT₇) accoppiati a proteine G (GPCR), ad eccezione dei recettori 5-HT₃ che sono, invece, canali ionici. Questa diversità recettoriale consente alla serotonina di esercitare effetti sia eccitatori che inibitori, a seconda del contesto cellulare e del sottotipo recettoriale coinvolto. I recettori di maggior interesse farmacologico sono rappresentati dal 5-HT₁ (nel dettaglio le isoforme A, D, F) e il 5-HT₃.

Il recettore 5-HT_{1A} è stato il primo dei numerosi recettori della serotonina a essere clonato e caratterizzato, in quanto caratterizzato da un'elevata affinità per la 5-HT. Localizzato sia presinapticamente, a livello del tronco encefalico nelle cellule dei nuclei del rafe dorsale e mediano, che postsinapticamente, nelle aree limbiche del cervello, come l'ippocampo e corteccia. In entrambe le sedi, la loro attivazione porta a iperpolarizzazione neuronale e riduzione della frequenza di scarica.

L'espressione del recettore 5-HT_{1D} è piuttosto limitata nel cervello umano ma predominante nei vasi cerebrali sulle fibre trigeminovascolari, nel tratto trigeminale spinale del tronco encefalico. Proprio per la sua localizzazione, risulta di particolare interesse come bersaglio di farmaci antimigranici chiamati triptani (ad esempio sumatriptan). Difatti, è noto che durante l'attacco emicranico i livelli plasmatici di serotonina diminuiscono, insieme a una vasodilatazione carotidea. Al contrario, un'infusione endovenosa di serotonina può interrompere l'attacco emicranico.

L'espressione del recettore 5-HT_{1F} è stata rilevata sia nei tessuti neuronali sia in quelli vascolari. In particolare, è stato rilevato nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nel tronco encefalico, regioni coinvolte nel controllo motorio, nella modulazione cognitiva e nella trasmissione e modulazione del dolore, in particolare quello di origine trigeminale, tipico dell'emicrania. Negli ultimi anni, data la doppia localizzazione (centrale e vascolare), ha acquisito importanza come bersaglio farmacologico particolarmente interessante per lo sviluppo di nuove terapie antimigraniche, potenzialmente più sicure rispetto ai triptani di vecchia generazione che agiscono anche sui recettori vascolari causando vasocostrizione coronarica. Al contrario, agonisti selettivi del recettore 5-HT_{1F} sembrano in grado di alleviare l'emicrania senza indurre effetti vasocostrittivi significativi.

A differenza di tutti gli altri recettori della serotonina, che sono GPCR, il recettore 5-HT₃ è un canale ionico selettivo per cationi appartenente alla famiglia dei canali ionici attivati da ligando. L'attivazione del recettore da parte della serotonina apre il canale ionico, permettendo l'ingresso di cationi e generando una corrente rapida seguita da desensibilizzazione. Nel sistema nervoso centrale, i recettori 5-HT₃ sono espressi principalmente nelle aree coinvolte nel riflesso del vomito, come il nucleo del tratto solitario e l'area postrema. Proprio per queste caratteristiche, dal punto di vista terapeutico, gli antagonisti del recettore 5-HT₃ sono ampiamente utilizzati nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia e nella sindrome dell'intestino irritabile con diarrea ^[67].

Nel contesto della modulazione del dolore nel SNC, i ricercatori hanno evidenziato come la 5-HT (rilasciata a seguito della PAG) ecciti gli interneuroni inibitori, determinando l'inibizione dei neuroni del corno dorsale. In questo processo sono stati implicati i recettori 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₃. Ci si aspettava che l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) producesse un effetto analgesico centrale mediato dalla 5-HT, ma questi si sono rivelati meno efficaci come analgesici rispetto agli antidepressivi triciclici, che presentano un'inibizione mista della ricaptazione di 5-HT e noradrenalina (NA).

A livello periferico, invece, la serotonina è considerata un mediatore infiammatorio; affinché possa esercitare un effetto eccitatorio, è necessario che sia presente (o aumentata) nei tessuti e che siano espressi i suoi recettori sulle fibre nervose. Le principali fonti di 5-HT nei tessuti periferici sono le piastrine e i mastociti, che la rilasciano in seguito a lesione. Diversi studi hanno dimostrato che, dopo un danno, che sia esso cutaneo o nervoso, e nei processi infiammatori, i livelli di serotonina aumentano nel tessuto lesionato. Nell'uomo, livelli elevati di 5-HT sono stati associati a maggiore dolore ed allodinia, ad esempio nei muscoli o nell'articolazione temporo-mandibolare. Tuttavia, il suo effetto più rilevante non è tanto quello di provocare dolore da sola, quanto quello di potenziare l'azione di altri mediatori infiammatori, come bradichinina, prostaglandine ed istamina. Infatti, in presenza di infiammazione, le fibre nervose diventano più sensibili alla serotonina: le risposte sono più intense e perdurano per un periodo più lungo. In conclusione, la serotonina rilasciata nei tessuti danneggiati o infiammati non è tanto un potente stimolo doloroso di per sé, quanto piuttosto un importante modulatore che amplifica e mantiene il dolore attraverso la sensibilizzazione delle fibre nervose periferiche [68].

Per quanto riguarda la risposta allo stress, la serotonina è profondamente coinvolta, sia a livello endocrino sia a livello emotivo. In particolare, i neuroni serotoninergici che originano nei nuclei del rafe, in particolare nel nucleo del rafe dorsale (DRN) e mediano (MRN), sono fondamentali in questo contesto perché proiettano verso numerose aree coinvolte nella risposta allo stress, come corteccia frontale, amigdala, ipotalamo ed ippocampo. Questi nuclei ricevono a loro volta segnali da circuiti legati allo stress, inclusi quelli mediati dal CRF, suggerendo che durante lo stress l'attività serotoninergica sia fortemente modulata da queste reti. Un aspetto importante riguarda il rilascio: i livelli extracellulari di 5-HT possono aumentare durante lo stress ma i risultati prodotti dipendono dal tipo di stressore e dalla regione considerata. Ad esempio, alcuni stressori aumentano la serotonina nel MRN ma non nel DRN, mentre altri producono l'effetto opposto. Questo suggerisce che i diversi circuiti serotoninergici rispondano in modo selettivo alle diverse condizioni di stress (metabolico, emotivo o cardiovascolare), per cui la risposta serotoninergica allo stress è complessa e non uniforme: dipende dal tipo di stressore, dalla regione cerebrale coinvolta e dallo stato funzionale dei circuiti. Più che una risposta unica, esistono molteplici adattamenti della serotonina che contribuiscono sia alla gestione fisiologica dello stress sia allo sviluppo di condizioni patologiche quando questi meccanismi diventano disfunzionali [69].

Noradrenalina e dopamina

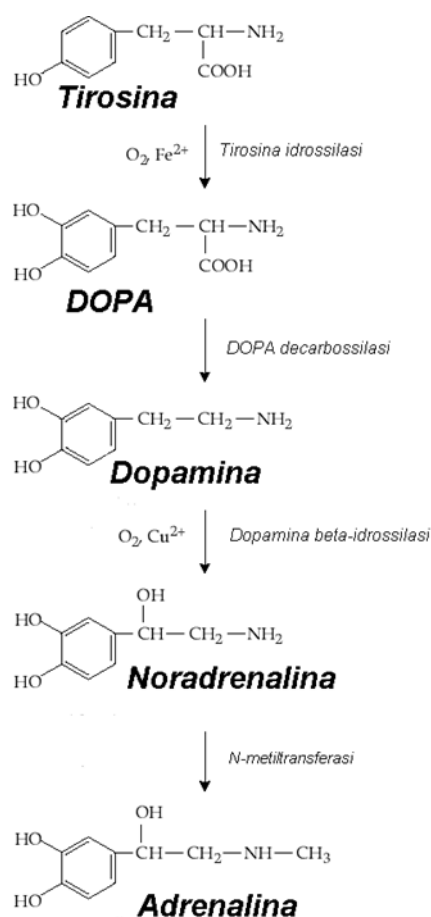


Figura 6 - Schema della biosintesi delle catecolamine a partire dalla tirosina, con formazione sequenziale di DOPA, dopamina, noradrenalina e adrenalina ^[70]

La noradrenalina, chiamata anche norepinefrina, e la dopamina sono neurotrasmettitori appartenenti alla classe delle catecolamine, molecole caratterizzate dalla presenza di un nucleo catecolico e di una catena laterale amminica. La loro biosintesi avviene a partire dall'amminoacido tirosina attraverso una via metabolica sequenziale ed altamente regolata (Figura 4). In una prima fase, la tirosina viene convertita in L-DOPA grazie all'azione dell'enzima tirosina idrossilasi, questo viene considerato lo step limitante della via. Successivamente, la L-DOPA viene decarbossilata dalla DOPA-decarbossilasi con formazione di dopamina. Quest'ultima può fungere direttamente da neurotrasmettitore oppure essere ulteriormente trasformata in noradrenalina tramite l'azione dell'enzima dopamina β -idrossilasi. Infine, in specifici neuroni e cellule della midollare del surrene, la noradrenalina può essere metilata dalla feniletanolamina N-metiltransferasi (PNMT), portando alla formazione dell'adrenalina ^[71].

Noradrenalina

La noradrenalina viene rilasciata soprattutto dai neuroni del locus coeruleus, un piccolo nucleo situato nel ponte del tronco encefalico, dove esercita un ruolo fondamentale nel modulare lo stato di vigilanza, l'attenzione, la reattività agli stimoli e l'elaborazione delle informazioni emotive. Per operare, e consentire tali effetti, si lega ai recettori α - e β -adrenergici, appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G, distribuiti in numerose regioni cerebrali.

Nel sistema del dolore, la noradrenalina svolge un ruolo centrale nei meccanismi di modulazione discendente, ossia in quell'insieme di circuiti neurali che, a partire da strutture sovraspinali, regolano l'intensità dei segnali nocicettivi a livello del midollo spinale. Le principali vie noradrenergiche originano, come precedentemente sopraindicato, da nuclei del tronco encefalico (in particolare dal locus coeruleus) e proiettano verso il corno dorsale del midollo spinale, che rappresenta la prima stazione di integrazione delle informazioni dolorifiche provenienti dalla periferia. Una volta raggiunto il midollo spinale, la noradrenalina rilasciata esercita un effetto prevalentemente inibitorio sulla trasmissione nocicettiva. Tale azione è mediata principalmente dai recettori α_2 -adrenergici, espressi sia sulle terminazioni presinaptiche delle fibre afferenti primarie, più specificatamente nelle fibre nocicettive di tipo C e A δ , sia sui neuroni postsinaptici del secondo ordine localizzati nel corno dorsale. L'attivazione di questi recettori, a livello presinaptico, determina una riduzione dell'ingresso di calcio nelle terminazioni nervose attraverso l'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. Questo comporta una riduzione nel rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, come glutammato, sostanza P e peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP); conseguentemente diminuisce l'attività dei neuroni coinvolti nella trasmissione dolorifica per cui il segnale che giunge al midollo viene attenuato già nella sua fase iniziale di trasmissione sinaptica. A livello postsinaptico, l'attivazione degli stessi recettori induce invece un aumento della conduttanza al potassio, con conseguente iperpolarizzazione della membrana dei neuroni spinali; questo rende i neuroni meno eccitabili e riduce la probabilità che generino potenziali d'azione. Parallelamente, la noradrenalina può modulare l'attività degli interneuroni inibitori spinali, potenziando ulteriormente i meccanismi locali di controllo del dolore, anche attraverso l'interazione con altri sistemi neurotrasmettitoriali come quello GABAergico e oppioidergico [72].

Nel contesto della risposta allo stress, la noradrenalina rappresenta uno dei principali mediatori della componente più rapida ed immediata della risposta ed adattamento dell'organismo agli stimoli stressanti. In presenza di uno stimolo potenzialmente minaccioso, l'attivazione del locus coeruleus (sede principe), determina un aumento nel rilascio di noradrenalina in numerose regioni cerebrali. Questo promuove uno stato di allerta generalizzato, facilitando l'attenzione selettiva verso gli stimoli rilevanti e potenziando l'elaborazione delle informazioni emotivamente salienti, in particolare a livello dell'amigdala. A livello periferico, la noradrenalina agisce come neurotrasmettitore del sistema nervoso simpatico, contribuendo alle classiche manifestazioni fisiologiche dello stress acuto, tra cui

l'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della disponibilità energetica. Oltre alla sua azione diretta, la noradrenalina è strettamente interconnessa con l'asse HPA, contribuendo a regolare anche la componente più prolungata della risposta allo stress. I neuroni noradrenergici proiettano verso l'ipotalamo, dove stimolano il rilascio del CRH; tale evento innesca una cascata endocrina che porta alla secrezione dell'ormone ACTH da parte dell'ipofisi e, successivamente, al rilascio di glucocorticoidi (come il cortisolo) dalla corteccia surrenalica.

Tuttavia, quando lo stress diventa cronico o eccessivo, la persistente iperattivazione del sistema noradrenergico può determinare alterazioni funzionali e strutturali di circuiti quali corteccia prefrontale, amigdala ed ippocampo. In particolare, si osserva una riduzione dell'efficienza della corteccia prefrontale, associata a deficit nelle funzioni esecutive e nel controllo cognitivo, e un'iperattivazione dell'amigdala, correlata a una maggiore reattività emotiva ed ansiosa. Si è studiato come l'iperattivazione cronica dei sistemi noradrenergici sia implicata nello sviluppo di disturbi d'ansia, depressione e disfunzioni cognitive. Questo evidenzia come un sistema inizialmente protettivo possa, se deregolato, contribuire all'insorgenza di disfunzioni emotive e cognitive, rappresentando un elemento chiave nella transizione da una risposta adattativa ad una patologica ^[73].

Dopamina

La dopamina è ampiamente distribuita nel sistema nervoso centrale, dove viene sintetizzata e rilasciata da specifiche popolazioni neuronali localizzate prevalentemente nel mesencefalo. Nello specifico, i principali nuclei dopaminergici comprendono: la sostanza nera pars compacta, regione situata alla base del mesencefalo, e l'area tegmentale ventrale (VTA), posizionata sul pavimento del mesencefalo ed adiacente alla precedente. La via nigrostriatale proietta dalla sostanza nera pars compacta allo striato ed è coinvolta nel controllo del movimento volontario. La via mesolimbica e mesocorticale, dirette rispettivamente verso il nucleo accumbens (struttura cerebrale situata nel proencefalo basale) e corteccia prefrontale, svolgono un ruolo chiave nei processi di ricompensa, motivazione e rinforzo, pianificazione e controllo esecutivo. A livello sinaptico, la dopamina rilasciata agisce legandosi a specifici recettori dopaminergici, appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G. Questi recettori si suddividono in due principali famiglie funzionali: i recettori di tipo D1-like (D1 e D5), generalmente accoppiati a proteine Gs, e i recettori di tipo D2-like (D2, D3 e D4), accoppiati a proteine Gi/o. Queste due famiglie recettoriali mediano in maniera opposta l'attività intracellulare: mentre i primi stimolano l'attività dell'adenilato ciclasi, aumentando i livelli intracellulari di cAMP, i secondi inibiscono l'adenilato ciclasi, riducendo la produzione di cAMP. Come già riscontrato, il cAMP rappresenta un segnale intracellulare fondamentale poiché traduce un segnale extracellulare in una risposta intracellulare amplificata e regolata. Oltre alla sua localizzazione nel sistema nervoso centrale, la dopamina è presente anche a livello periferico, dove agisce come modulatore della funzione cardiovascolare, renale ed endocrina ^[74].

Alterazioni della trasmissione dopaminergica sono implicate in numerose condizioni patologiche, tra cui: il morbo di Parkinson, caratterizzato da degenerazione dei neuroni della via nigrostriatale; la schizofrenia, associata a una disregolazione delle vie mesolimbiche e mesocorticali; i disturbi da dipendenza, nei quali un'iperattivazione del sistema della ricompensa gioca un ruolo centrale.

Nel contesto del dolore, la dopamina è coinvolta prevalentemente nella componente affettivo-motivazionale dell'esperienza dolorosa, piuttosto che nella trasmissione nocicettiva diretta primaria. Fondamentalmente, i circuiti dopaminergici mesolimbici svolgono un ruolo chiave nella modulazione della dimensione emotiva del dolore, contribuendo a determinare quanto uno stimolo doloroso venga percepito come avversivo, influenzando la motivazione ad evitarlo e le risposte comportamentali ad esso associate. In condizioni fisiologiche, dunque, il sistema dopaminergico contribuisce a bilanciare l'esperienza del dolore con quella del piacere. Tuttavia, in condizioni di dolore cronico, si osservano alterazioni significative della trasmissione dopaminergica, in particolare una riduzione dell'attività nei circuiti mesolimbici. Questo fenomeno è associato ad una disfunzione dei meccanismi di ricompensa, che può tradursi in una diminuzione della motivazione, perdita di interesse per attività gratificanti e maggiore focalizzazione sul dolore stesso. Tali cambiamenti contribuiscono alla cronicizzazione del dolore ed al suo impatto negativo sulla qualità della vita ^[75].

Per quanto riguarda lo stress, l'attivazione dei circuiti dopaminergici, in particolare quelli mesolimbici e mesocorticali, svolge un ruolo rilevante soprattutto nelle fasi iniziali della risposta adattativa, favorendo l'attenzione, la motivazione e la capacità di affrontare situazioni nuove o potenzialmente impegnative o pericolose. Tuttavia, quando lo stress diventa cronico o eccessivo, si verificano alterazioni nei circuiti dopaminergici, soprattutto a livello della corteccia prefrontale e del sistema mesolimbico. Si osserva spesso, come nel caso del dolore, una riduzione della trasmissione dopaminergica, associata a modificazioni nella sensibilità dei recettori e nella disponibilità del neurotrasmettitore. Questi eventi possono portare alla comparsa di sintomi quali anedonia, perdita di motivazione, ridotta capacità di provare piacere e disturbi dell'umore. Inoltre, la disfunzione dopaminergica può contribuire ad una maggiore vulnerabilità allo sviluppo di condizioni patologiche quali depressione e disturbi d'ansia ^[76].

3.2.4 Sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide, anche noto come ECS, è un complesso sistema di comunicazione e segnalazione tra le cellule: un sistema neuromodulatore che svolge ruoli importanti nello sviluppo del sistema nervoso centrale e nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo in seguito ad insulti o fattori stressanti, sia interni che esterni. In tal senso, il sistema endocannabinoide interviene in numerosi processi fisiologici, tra cui la percezione del dolore, la risposta allo stress, il tono dell'umore, l'appetito e la memoria ^[77]. Un altro ruolo importante del sistema riguarda i processi dello sviluppo neurologico, influenzando la plasticità sinaptica e consentendo al sistema nervoso di modificare le connessioni tra neuroni e crearne di nuove. Oltre a ciò, il sistema endocannabinoide contribuisce, nel suo insieme, al corretto funzionamento del sistema cardiovascolare, del sistema digestivo e del metabolismo, ma anche alla funzionalità epatica, nervosa e del sistema riproduttivo. A queste si aggiungono la regolazione dell'umore, dei meccanismi di apprendimento e memorizzazione e dei cicli sonno-veglia. Ultima, ma non meno importante, il sistema endocannabinoide è strettamente collegato alla reazione del corpo contro l'infiammazione e il dolore cronico.

L'ECS è composto da tre elementi fondamentali: i cannabinoidi endogeni (chiamati anche endocannabinoidi), i recettori e gli enzimi responsabili della sintesi e degradazione degli endocannabinoidi stessi.

Chimicamente, gli endocannabinoidi sono eicosanoidi (acidi grassi a 20 atomi di carbonio), piccole molecole di natura lipidica prodotte dall'organismo per svolgere una funzione neuromodulatoria a livello del sistema nervoso centrale. Come riportato nel paragrafo 1.5.3 del Capitolo 1, i due endocannabinoidi più noti sono il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e l'anandamide o arachidonoiletanolammide (AEA), prodotti in quantità differenti a seconda delle necessità. A differenza dei neurotrasmettitori classici e tradizionali, i quali sono sintetizzati anticipatamente ed immagazzinati in vescicole sinaptiche, gli endocannabinoidi vengono sintetizzati "su richiesta" a partire da precursori situati nelle membrane lipidiche, tipicamente in seguito all'attivazione di determinate proteine (GPCRs) oppure mediante depolarizzazione. Inoltre, gli endocannabinoidi sono gli unici neurotrasmettitori che prendono parte alla segnaletica "retrograda", una forma di comunicazione intracellulare definita "al contrario" in cui la stimolazione parte dal neurone post-sinaptico e si esplicita sul neurone presinaptico.

Il 2-AG è un agonista ad alta efficacia per i recettori cannabinoidi CB1 e CB2, mentre l'AEA è un agonista a bassa efficacia per i recettori CB1 e un agonista ad efficacia molto bassa per i recettori CB2. In sistemi con bassa espressione recettoriale o quando i recettori accoppiati alle vie di segnalazione mostrano un accoppiamento debole, l'AEA può antagonizzare gli effetti di agonisti più efficaci. Nonostante le somiglianze nella struttura chimica, il 2-AG e l'AEA sono sintetizzati e degradati da percorsi enzimatici distinti, che conferiscono ruoli fisiologici e patofisiologici differenti.

La maggior parte dell'AEA sembra essere prodotta dalla N-arachidonoil fosfatidil etanolamina (NAPE), mentre il 2-AG è prodotto da fosfolipidi contenenti 2-arachidonoile, principalmente il fosfatidilinositolo bifosfato contenente arachidonile. Inoltre, il 2-AG, in aggiunta alla principale funzione di ligando endogeno per i recettori cannabinoidi, è un importante intermedio metabolico nella sintesi dei lipidi, rappresentando la fonte principale di acido arachidonico nella sintesi delle prostaglandine in diversi distretti corporei, tra cui cervello, fegato e polmone [77].

I recettori cannabinoidi sono tra i più numerosi sistemi recettoriali presenti nel nostro organismo. Presenti in tutto il corpo (Figura 7), sono incorporati nelle membrane cellulari e classificati in due principali categorie: CB1 e CB2. La cascata di segnali, indotta da tali recettori, modula: il dolore, l'infiammazione, l'appetito e la motilità intestinale, il metabolismo del glucosio, i cicli sonno-veglia e l'umore.

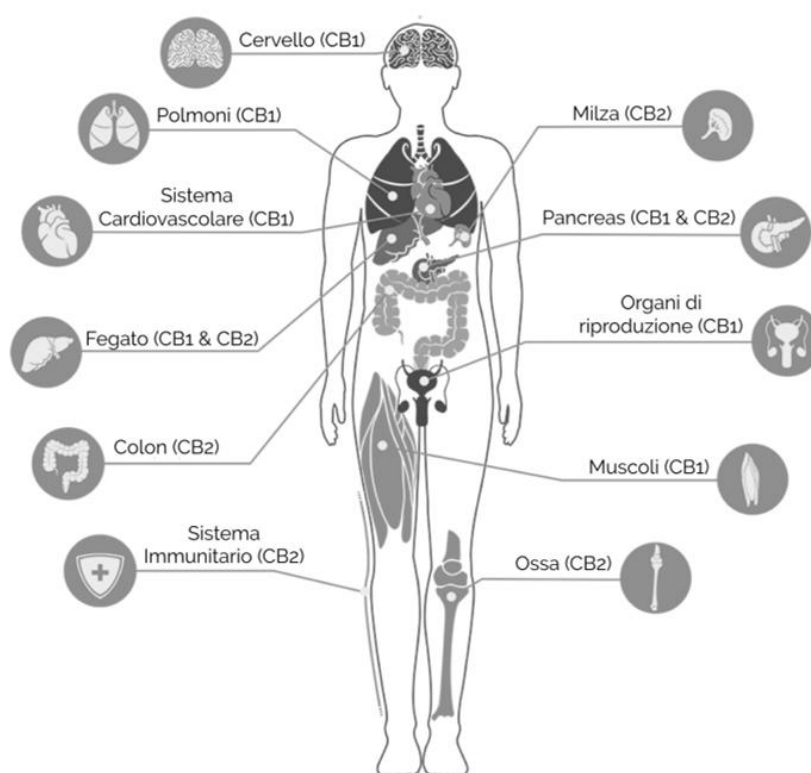


Figura 7 - Localizzazione principale dei recettori CB1 e CB2 [78]

I recettori CB1 sono prevalentemente espressi a livello del sistema nervoso centrale, in particolare nella corteccia, nei gangli della base, nell'ippocampo e nel cervelletto, responsabili del movimento, delle funzioni cognitive complesse, dell'apprendimento, della memoria e delle emozioni. Si localizzano, anche se in densità minore, nelle cellule di polmoni, muscoli, organi riproduttivi, fegato e nel sistema cardiovascolare. Questa ampia distribuzione spiega il ruolo cruciale del sistema endocannabinoide nella regolazione della trasmissione sinaptica e dei circuiti neuronali. I recettori CB2, invece, sono principalmente espressi ad alta densità sulle cellule del sistema periferico, in particolare il sistema immunitario a livello di ossa, milza, colon e pancreas.

Entrambe le classi recettoriali sono accoppiate principalmente a proteine G inibitorie delle classi Gi e G0. Una volta attivati, entrambi causano inibizione dell'enzima adenil-ciclasa e, conseguentemente, riduzione di cAMP. Nello specifico, il CB1 impedisce l'ingresso di calcio nel neurone presinaptico, impedendo il rilascio di neurotrasmettitori come glutammato e GABA. Questo porta ad una diminuzione o blocco della trasmissione segnale all'interno della cellula. Il CB2, invece, inattiva l'enzima protein chinasi A (PKA), impedendo l'attivazione di fattori di trascrizione del DNA, come gli interferoni, diminuendo e bloccando segnali pro-infiammatori a livello del sistema immunitario [77].

In sintesi, i recettori dei cannabinoidi hanno il compito di regolare il rilascio di altri messaggeri: i CB1 interferiscono con i neurotrasmettitori, per proteggere il SNC dalla sovrastimolazione, mentre i CB2 regolano l'attività del sistema immunitario.

Gli endocannabinoidi AEA e 2-AG hanno un effetto locale e una breve biodisponibilità. Infatti, la loro azione è rapidamente terminata da specifici enzimi di degradazione, terzo elemento che caratterizza il sistema endocannabinoide. La degradazione dell'AEA avviene principalmente tramite l'enzima ammididrolasi dell'acido grasso (FAAH), mentre la degradazione del 2-AG è principalmente dovuta alla monoacilglicerolo lipasi (MAGL), localizzato principalmente nei terminali sinaptici. Questi enzimi hanno il compito di scomporre i cannabinoidi endogeni, una volta svolta la loro funzione, evitandone un accumulo all'interno dell'organismo.

Una condizione di disfunzione del sistema endocannabinoide può risultare o da una riduzione del numero di recettori o dalla diminuzione delle concentrazioni di AEA e/o 2-AG, come conseguenza di una dieta di scarsa qualità, di mancanza di esercizio fisico, di tossine dell'ambiente o fattori genetici. Il deficit da endocannabinoidi, indipendentemente dalla causa che l'ha determinato, si traduce in una ridotta capacità o ad una totale incapacità all'adattarsi a stress di natura cronica. In particolare, il neurologo Ethan Russo ha studiato ed ipotizzato che la deficienza clinica da endocannabinoidi sia alla base di diverse patologie, tra cui emicrania, fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile (IBS) ed infiammazioni croniche dell'intestino (MICI) [79].

Dal punto di vista fisiopatologico, il sistema endocannabinoide svolge un ruolo cruciale nella regolazione dell'asse HPA, contribuendo a limitare l'attivazione eccessiva della risposta allo stress e favorendo il ritorno all'equilibrio omeostatico. Tuttavia, l'esposizione prolungata a stress cronico può determinare una disfunzione di questo sistema, caratterizzata da una riduzione dei livelli di endocannabinoidi e da alterazioni dell'espressione dei recettori CB1, in particolare in aree cerebrali coinvolte nella regolazione emotiva, come amigdala e ippocampo. Risposte neurochimiche e neuroendocrine non sufficienti allo stress sono associate ad un'aumentata suscettibilità a disturbi dell'umore, tra cui ansia e depressione, ed una maggior percezione del dolore. Studi preclinici su modelli animali hanno fornito importanti evidenze sul ruolo del sistema endocannabinoide nella modulazione dei comportamenti legati all'ansia e alla paura.

In particolare, studi su topi geneticamente modificati privi del recettore CB1 hanno evidenziato un aumento dei comportamenti ansiosi in diversi test sperimentali, suggerendo che la segnalazione endocannabinoide mediata da questo recettore eserciti un effetto ansiolitico. Analogamente, l'inibizione della degradazione dell'AEA, mediante blocco dell'enzima FAAH, è stata associata a una riduzione dell'ansia, effetto che risulta dipendente dall'attivazione dei recettori CB1. Tuttavia, la modulazione del sistema endocannabinoide risulta complessa. L'AEA, ad esempio, può esercitare effetti sia ansiolitici che ansiogeni a seconda della dose e può attivare, oltre ai recettori CB1, anche il recettore vanilloide TRPV1, coinvolto anch'esso nella regolazione delle risposte emotive. Inoltre, il sistema endocannabinoide è coinvolto nella modulazione della paura condizionata e nei processi di estinzione delle memorie avversive. Evidenze sperimentali indicano che l'attivazione dei recettori CB1 facilita l'estinzione della paura, mentre la loro assenza o inibizione compromette tale processo, aspetto particolarmente rilevante nel PTSD e nelle fobie, disturbi caratterizzati da un'alterata elaborazione delle memorie di paura ^[80].

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che il sistema endocannabinoide svolge un ruolo fondamentale nella regolazione adattativa delle risposte allo stress, sia a livello neuroendocrino che comportamentale. Alterazioni di questo sistema, come quelle osservabili in condizioni di deficit endocannabinoide o di stress cronico, possono compromettere tali meccanismi adattativi, contribuendo allo sviluppo di disturbi psichiatrici, dolore cronico e altre condizioni patologiche.

I componenti del sistema endocannabinoide, descritti precedentemente, sono espressi in modo quasi ubiquitario lungo le vie nocicettive; pertanto, il loro targeting tramite ligandi cannabinoidi esogeni o il potenziamento della segnalazione endogena può modulare la trasmissione nocicettiva sia a livello periferico, nel corno dorsale del midollo spinale, sia a livello centrale, nelle regioni cerebrali sopraspinali. Come già presentato, nelle reti neurali, gli endocannabinoidi (in particolare il 2-AG) agiscono come “interruttori di circuito” a breve termine: si comportano come trasmettitori retrogradi sui recettori, con una durata limitata a causa della loro rapida degradazione enzimatica. Gli endocannabinoidi svolgono un ruolo chiave nella risoluzione degli stati di dolore acuto e risultano aumentati in diversi punti delle vie nocicettive nel dolore cronico, evidenziando il loro ruolo come analgesici endogeni. Nel suo insieme, il sistema endocannabinoide esercita un'importante azione analgesica sia a livello periferico sia centrale. In particolare, l'attivazione dei recettori CB1 nelle aree cerebrali coinvolte nella modulazione del dolore riduce la percezione nocicettiva, mentre i recettori CB2 intervengono prevalentemente nella regolazione della componente infiammatoria del dolore, attraverso la modulazione dell'attività delle cellule immunitarie e del rilascio di citochine ^[81].

Questi meccanismi, complessivamente, evidenziano come il sistema endocannabinoide rappresenti un modulatore chiave nel dolore e nei disturbi correlati allo stress.

Dal punto di vista terapeutico, il sistema costituisce un promettente target per lo sviluppo di nuovi approcci nel trattamento del dolore cronico e dei disturbi correlati allo stress. A differenza degli oppioidi, la modulazione di questo sistema potrebbe offrire benefici analgesici con un profilo di sicurezza potenzialmente migliore, soprattutto se si considerano strategie indirette, come l'inibizione degli enzimi di degradazione degli endocannabinoidi (FAAH e MAGL).

Tutti gli aspetti inerenti alle possibili strategie terapeutiche ed al loro utilizzo in approcci innovativi saranno discussi ed approfonditi nel dettaglio nel capitolo successivo.

3.3 Effetti sull'organismo

Nella relazione bidirezionale tra dolore e stress, particolare rilevanza assume l'analisi degli effetti che la loro cronicizzazione comporta a livello neurobiologico e sistemico, per individuare possibili strategie terapeutiche mirate.

Lo stress cronico e il dolore neuropatico, come approfondito nei capitoli precedenti, condividono numerosi meccanismi fisiopatologici e possono instaurare un circolo vizioso in grado di amplificare e mantenere entrambe le condizioni costanti nel tempo, sfociando nella cronicizzazione. Tra i principali effetti si annoverano i fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale, responsabili di un'aumentata responsività del sistema nervoso agli stimoli nocicettivi, che si traduce in una percezione del dolore più intensa e persistente. Parallelamente, tali condizioni esercitano un impatto significativo sulla sfera psico-emotiva, favorendo l'insorgenza di disturbi dell'umore, come ansia e depressione, che a loro volta contribuiscono alla modulazione negativa della percezione del dolore. Infine, d'interesse soprattutto negli ultimi anni, è stata rivolta una particolare attenzione al ruolo dell'asse intestino-cervello, un sistema complesso di comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale e tratto gastrointestinale, il cui equilibrio può essere alterato sia dallo stress cronico sia dal dolore persistente, influenzando ulteriormente i processi infiammatori, neurochimici e comportamentali.

3.3.1 Sensibilizzazione centrale e periferica

La sensibilizzazione periferica e centrale rappresentano due meccanismi fondamentali nella fisiopatologia del dolore cronico, in particolare di quello neuropatico, e costituiscono il motivo neurobiologico principale dell'amplificazione e della persistenza della percezione dolorosa, anche in assenza di uno stimolo nocivo.

La sensibilizzazione periferica rappresenta un aumento della reattività agli stimoli accompagnata ad una riduzione della soglia di attivazione nei nocicettori periferici, in seguito a danno tissutale o a uno stato infiammatorio persistente. A livello clinico, i sintomi principali percepiti sono l'iperalgesia primaria, ossia quando uno stimolo è percepito più doloroso del solito, ed allodinia, nel caso in cui uno stimolo normalmente non doloroso sia percepito come tale.

I nocicettori rappresentano le terminazioni nervose primarie deputate alla rilevazione degli stimoli nocivi. Nello specifico sono fibre nervose polimodali, ovvero hanno la possibilità di scaricare l'impulso elettrico in seguito a una stimolazione sopra-soglia da parte di diversi tipi di stimoli: chimici, meccanici o termici. Nell'ambiente dove si verifica il danno sono rilasciati dei neurotrasmettitori che, raggiungendo i loro specifici recettori, permettono l'apertura dei canali ionici e consentono l'entrata di ioni sodio all'interno del neurone, consentendo così la propagazione del potenziale d'azione che raggiunge il corno dorsale del midollo spinale. Ricordiamo che i canali ionici possono essere in tre stati: chiusi, aperti ed attivi oppure refrattari. Se i canali ionici sono refrattari, non sono responsivi e devono essere in qualche modo attivati. La sensibilizzazione periferica agisce proprio in tal senso: attiva i canali ionici refrattari e rende i canali ionici già attivi ancora più responsivi, diminuendo la soglia d'attivazione. Per determinare una riduzione della soglia di attivazione delle fibre vengono rilasciate sostanze chimiche quali prostaglandine, bradichinina, adenosina trifosfato (ATP) e citochine pro-infiammatorie che modulano l'attività di canali ionici e recettori presenti sulle fibre nocicettive, rendendole più eccitabili. In tale contesto, anche i sistemi neurotrasmettitoriali, come glutammato e GABA, possono contribuire all'attivazione e alla sensibilizzazione dei nocicettori; in tal senso, lo stress gioca un ruolo determinante nel favorire e mantenere questi processi. In particolare, l'attivazione prolungata dell'asse HPA e il rilascio di glucocorticoidi possono indurre modificazioni neuroplastiche che aumentano la vulnerabilità alla sensibilizzazione centrale. Inoltre, anche sistemi come quello oppioide endogeno ed endocannabinoide, normalmente implicati nella modulazione inibitoria del dolore, possono andare incontro a disfunzioni, perdendo parte della loro efficacia e contribuendo così al mantenimento dello stato iperalgesico ^[82].

Quando la stimolazione nocicettiva persiste, si instaurano modificazioni più profonde a livello del sistema nervoso centrale, dando origine alla sensibilizzazione centrale che coinvolge il midollo spinale e le strutture sovraspinali. Questo, comunemente, viene inteso come un fenomeno con un inquadramento prettamente patologico; al contrario, la sensibilizzazione centrale è un normale meccanismo adattativo con il compito di proteggerci da un danno in atto o potenziale, allertando l'intero sistema. In condizioni normali questo processo è assolutamente reversibile: al cessare dello stimolo periferico, sia il nocicettore che il neurone centrale tornano alla normalità. Tuttavia, può succedere che, se sono presenti stimoli nocicettivi intensi, duraturi e ripetuti, il neurone centrale non ritorni allo stato iniziale, rimanendo sensibilizzato anche dopo la cessazione dello stimolo che l'ha attivato. In questo caso, allora, la sensibilizzazione centrale si configura come un fenomeno non più adattativo ma patologico, sostenuto da cambiamenti neuroplastici. Più nel dettaglio, dal punto di vista molecolare, aumenta il numero dei canali del sodio a livello sinaptico e con essi la facilità con cui sono disposti ad aprirsi. Quando il nervo diventa più responsivo, succede che un singolo stimolo possa attivare più recettori con soglie di attivazione più basse. Tutto ciò è fisiologico ma, a parità di stimoli in entrata, se il neurone periferico è sensibilizzato, manderà un messaggio aumentato per il neurone spinale, ovvero il neurone di II ordine rimane sensibilizzato al cessare dello stimolo proveniente dal neurone di I ordine.

Un contributo rilevante alla sensibilizzazione centrale è dato dalla neuroinfiammazione. L'attivazione delle cellule gliali da parte del glutammato, in particolare microglia e astrociti, porta alla produzione di citochine pro-infiammatorie, chemochine e fattori neurotrofici che determinano apoptosi neuronale e perdita di interneuroni inibitori. I mediatori della infiammazione nello spazio perisinaptico inducono anche attivazione diretta degli astrociti. Ne consegue un danno neuronale con lisi della fosfatidilcolina ad acido lisofosfatidico (LPA) e riduzione del re-uptake del glutammato da parte del primo neurone e pertanto una grande quantità di glutammato nella sinapsi ^[83]. Oltre alle citochine, a livello del corno dorsale del midollo spinale, la ripetuta attivazione delle fibre afferenti C e A δ induce un potenziamento sinaptico simile ai processi di plasticità a lungo termine (LTP), con un ruolo cruciale svolto dai recettori NMDA e dall'aumentato rilascio di glutammato. A questo punto, iniziano ad instaurarsi dei veri e propri cambiamenti strutturali a livello dell'ippocampo e della corteccia pre-frontale ^[84].

La sensibilizzazione delle fibre si manifesta principalmente con l'iperalgisia secondaria, ossia un'aumentata risposta a stimoli dolorosi al di fuori della zona di lesione e/o infiammazione. Questo si traduce con un dolore spesso discontinuo, non prevedibile e non coerente tra stimolo e risposta. A livello fenotipico, la sindrome da sensibilizzazione centrale può assumere diverse forme: fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile, cefalea tensiva, disturbi temporomandibolari, artrite reumatoide ed osteoartrosi. Nel complesso, la transizione dalla sensibilizzazione periferica a quella centrale rappresenta un passaggio cruciale nella cronicizzazione del dolore: attraverso fenomeni di plasticità neuronale, neuroinfiammazione ed alterazioni dei sistemi di modulazione discendente, il sistema nervoso evolve verso uno stato di ipereccitabilità persistente, in cui il dolore assume le caratteristiche di una vera e propria patologia autonoma.

3.3.2 Disturbi dell'umore

Come già precedentemente descritto, da un punto di vista fisiopatologico, lo stress cronico determina una persistente attivazione dell'asse HPA, con conseguente aumento dei livelli di cortisolo ed alterazioni nella regolazione dei sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare serotonina, noradrenalina e dopamina. Questi neurotrasmettitori svolgono un ruolo cruciale sia nella regolazione dell'umore sia nei meccanismi di modulazione del dolore; parallelamente, anche il dolore cronico può indurre modificazioni strutturali e funzionali in specifiche aree cerebrali, come l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia prefrontale, tutte aree coinvolte nella regolazione emotiva, favorendo lo sviluppo di disturbi dell'umore.

Tutti questi meccanismi si traducono in una vasta gamma di manifestazioni, tra cui umore depresso, perdita di interesse o piacere (definita anedonia), disturbi del sonno ed ansia. Si deduce, dunque, che i disturbi dell'umore rappresentano una delle principali conseguenze della cronicizzazione dello stress e del dolore neuropatico, rappresentando condizioni concomitanti ma, soprattutto, elementi coinvolti nel mantenimento e nell'amplificazione del quadro patologico complessivo. In particolare, ansia e depressione risultano frequentemente associate al dolore cronico, con cui condividono numerosi meccanismi neurobiologici e vie di modulazione.

L'ansia è una risposta emotiva fisiologica che si attiva di fronte a situazioni percepite come minacciose o incerte. In condizioni normali rappresenta un meccanismo adattativo utile alla sopravvivenza, poiché prepara l'organismo alla reazione di "attacco o fuga"; tuttavia, quando l'attivazione diventa eccessiva, persistente o sproporzionata rispetto allo stimolo, può trasformarsi in un disturbo d'ansia. L'instaurarsi dell'ansia dipende dall'interazione tra fattori genetici, ambientali e psicologici; eventi stressanti, traumi o condizioni di stress cronico possono alterare i circuiti cerebrali. Nello specifico, l'amigdala, deputata al riconoscimento del pericolo, diventa iperattiva mentre la corteccia prefrontale, responsabile del controllo razionale e dell'inibizione della risposta emotiva, mostra una ridotta capacità regolatoria. Inoltre, vengono coinvolti numeri sistemi neurotrasmettitoriali, come serotonina, GABA e noradrenalina che concorrono alla comparsa dei sintomi ansiosi. Tutto questo viene percepito a livello mentale e somatico dal nostro organismo e si manifesta con una sensazione di preoccupazione costante, difficoltà di concentrazione, tachicardia, sudorazione, tensione muscolare, tremori, dispnea e disturbi gastrointestinali. Questi sintomi derivano dall'attivazione del sistema nervoso autonomo e dalla continua stimolazione dei circuiti cerebrali della paura e dello stress ^[85].

La depressione è un disturbo dell'umore caratterizzato da una persistente sensazione di tristezza accompagnata da una perdita di interesse o piacere e riduzione dell'energia che, a differenza delle normali fluttuazioni dell'umore, presentano una durata prolungata. Anche l'instaurarsi della depressione, come visto per l'ansia, deriva dall'interazione tra vulnerabilità genetica, fattori ambientali e condizioni psicologiche, osservando una disfunzione nella comunicazione tra corteccia prefrontale, amigdala e ippocampo.

Dal punto di vista biologico, uno dei modelli più studiati è quello monoaminergico, secondo cui la depressione è associata a una ridotta disponibilità di neurotrasmettitori come serotonina, noradrenalina e dopamina, a cui si aggiunge l'iperattivazione dell'asse HPA, con aumento dei livelli di cortisolo ^[86].

In sintesi, ansia e depressione rappresentano due condizioni strettamente interconnesse, accomunate da alterazioni nei circuiti neurobiologici e, soprattutto, nei sistemi di risposta allo stress.

3.3.3 Alterazione del microbiota intestinale

L'asse intestino-cervello rappresenta una rete di comunicazione bidirezionale che collega il sistema nervoso centrale e il tratto gastrointestinale attraverso più componenti. In particolare, la comunicazione tra questi due sistemi avviene attraverso: il sistema nervoso autonomo tramite il nervo vago, il sistema endocrino tramite l'asse HPA ed, infine, il sistema immunitario. Il ruolo cruciale e centrale è svolto dal microbiota intestinale, costituito da trilioni di microrganismi, prevalentemente batteri, ma anche virus, funghi ed archeobatteri, che colonizzano il tratto gastrointestinale umano, formando un ecosistema complesso e dinamico in stretta relazione con l'ospite. Questo sistema microbico svolge funzioni essenziali per il mantenimento dello stato di salute e per il corretto funzionamento dell'intero organismo, tra cui: la fermentazione dei nutrienti non digeribili, la sintesi di vitamine, la modulazione del sistema immunitario e la protezione contro patogeni. Negli ultimi anni, il microbiota è stato riconosciuto, grazie all'asse intestino-cervello, come un vero e proprio "organo metabolico e neuroendocrino", in grado di influenzare (direttamente o indirettamente) i processi sistemici ben oltre il tratto intestinale, inclusi quelli che coinvolgono il sistema nervoso centrale ^[87]. Difatti, oltre alle funzioni sopra descritte, il microbiota intestinale è in grado di produrre e modulare numerose molecole neuroattive, tra cui neurotrasmettitori, quali GABA, serotonina e dopamina, acidi grassi a corta catena (SCFA) e metaboliti derivati dal triptofano. Inoltre, modulando la permeabilità intestinale. Aumentando la permeabilità intestinale, viene favorito il passaggio di endotossine e molecole pro-infiammatorie nel circolo sistemico, con conseguente attivazione del sistema immunitario e sviluppo di infiammazione cronica a basso grado ^[88].

Stress e dolore, soprattutto se cronici, possono alterare profondamente la composizione (qualitativa e quantitativa) e la funzionalità del microbiota, determinando una condizione definita disbiosi. Questa condizione comporta una riduzione dei microrganismi benefici e dei loro metaboliti, come gli SCFA, fondamentali per il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e per la modulazione della risposta immunitaria. Un aspetto particolarmente rilevante è che i segnali provenienti dall'intestino possono modulare l'attività delle strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore, come l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia prefrontale ^[88]. Tutto questo si traduce con una sintomatologia abbastanza ricorrente, che comprende: dolore addominale, gonfiore e alterazioni dell'alvo, spesso associati a condizioni quali la IBS. L'interazione tra disbiosi, infiammazione e sensibilizzazione del sistema nervoso contribuisce all'amplificazione e persistenza del dolore ^[89].

Nel complesso, l'asse intestino-cervello rappresenta un elemento chiave nella comprensione della relazione tra stress e dolore cronico, evidenziando come fattori neurobiologici, immunitari e microbiologici siano profondamente interconnessi. Questo ha portato a un vero e proprio cambiamento, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche basate sulla modulazione del microbiota, sull'alimentazione e su approcci integrati mente-corpo. In tal senso, il microbiota intestinale emerge come possibile target terapeutico nella gestione del dolore e dei disturbi correlati allo stress.

CAPITOLO IV

4. STRESS E DOLORE: POSSIBILI STRATEGIE FARMACOLOGICHE

Il presente capitolo andrà ad esaminare le principali strategie farmacologiche e terapeutiche attualmente impiegate nella gestione del dolore associato allo stress, con particolare riferimento al dolore neuropatico. In una prima sezione verranno analizzate le terapie convenzionali, comprendenti analgesici, antidepressivi ed anticonvulsivanti, evidenziandone meccanismi d'azione e limiti clinici. Successivamente, saranno approfondite le più recenti prospettive terapeutiche, che integrano approcci farmacologici e non farmacologici, quali la terapia cognitivo-comportamentale, l'impiego dei cannabinoidi e la modulazione del microbiota intestinale.

4.1 Terapie tradizionali per la gestione del dolore neuropatico

Le terapie convenzionali rappresentano il primo approccio nella gestione del dolore neuropatico (e non) e si basano principalmente sull'impiego di farmaci con comprovata efficacia clinica. Questi trattamenti mirano a modulare i meccanismi neurochimici alla base della trasmissione del dolore, intervenendo su diversi target del sistema nervoso centrale e periferico. Nonostante la loro ampia diffusione, presentano alcune criticità, soprattutto se si esamina la componente stress-correlata del dolore.

4.1.1 Analgesici (FANS ed oppioidi)

Il termine “analgesico” deriva dal greco an- (assenza) e algos (dolore).

Si definiscono analgesici, comunemente chiamati anche antidolorifici, un'ampia classe di medicinali in grado di attenuare o sopprimere il dolore, senza necessariamente indurre perdita di coscienza. Tali farmaci possono essere somministrati per molteplici e differenti vie: via orale, rettale, transdermica e per iniezione intramuscolare, endovenosa o sottocutanea e rappresentano la terapia di prima linea per il trattamento del dolore.

A seconda del tipo di analgesico, il meccanismo d'azione è differente. In generale, per la maggior parte dei farmaci appartenenti a questa classe, consiste nell'inibire la trasmissione dello stimolo doloroso (agendo sui nervi a livello periferico) o nel modulare la sua percezione (agendo a livello centrale). Tuttavia, è fondamentale sottolineare che la riduzione o la scomparsa del dolore non implica la risoluzione della causa sottostante, al contrario, gli analgesici agiscono prevalentemente sul sintomo, attenuandolo o eliminandolo, senza intervenire direttamente sul processo patologico che lo ha originato ^[90].

Gli antidolorifici, dunque, fanno infatti parte di una terapia sintomatica, non risolutiva.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (o FANS)

I farmaci antinfiammatori non steroidei, conosciuti anche con l'acronimo di FANS, rappresentano un gruppo eterogeneo di composti con un comune meccanismo d'azione ma strutture chimiche differenti. La definizione "non steroidei" specifica che hanno una struttura e un meccanismo di azione differente rispetto ai corticosteroidi, a base di cortisone. Infatti, mentre questi ultimi agiscono anche bloccando la risposta del sistema immunitario e creano quindi un'immunodepressione, i FANS agiscono esclusivamente sull'infiammazione.

Il principale meccanismo dei FANS è rappresentato dall'inibizione dell'enzima chiamato ciclossigenasi (COX), responsabile della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine. In questo modo essi vanno a ridurre la produzione stessa di prostaglandine, ossia i principali mediatori coinvolti nei processi di infiammazione, dolore e regolazione della temperatura corporea ^[91].

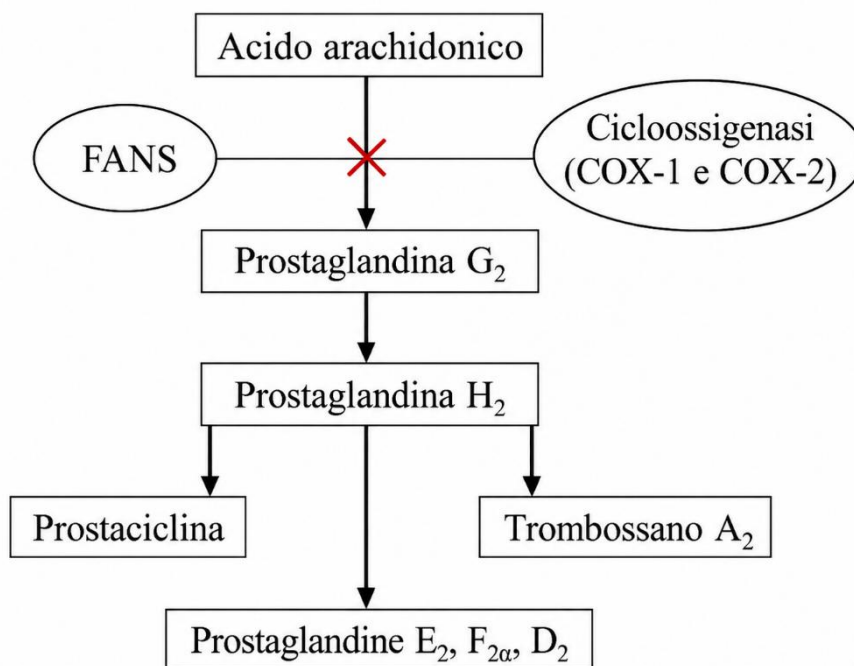


Figura 8 - Rappresentazione schematica meccanismo d'azione FANS ^[92]

Dal punto di vista biochimico, esistono due forme strutturalmente distinte dell'enzima ciclossigenasi: COX-1 e COX-2. La COX-1 è costitutivamente espressa nelle cellule normali, quindi sempre presente e coinvolta nella produzione di prostaglandine definibili "fisiologiche". La COX-2, al contrario, è inducibile ed espressa nelle cellule coinvolte nei processi infiammatori. L'inibizione dell'attività della COX-2 rappresenta il meccanismo più probabile alla base dell'effetto analgesico dei FANS, mentre il rapporto tra l'inibizione della COX-1 e della COX-2 determina verosimilmente la probabilità di effetti avversi ^[93]. Proprio per tali ragioni, ricordiamo che le prostaglandine non sono solo mediatori del processo infiammatorio ma svolgono anche importanti funzioni fisiologiche, tra cui: la protezione della mucosa gastrica, il mantenimento della funzionalità renale e la

regolazione dell'aggregazione piastrinica. Pertanto, la loro inibizione, soprattutto se mediata (solo o in misura maggiore) dalla COX-1 può determinare, oltre agli effetti terapeutici, anche effetti indesiderati.

Non ci sono significative differenze di efficacia tra i vari FANS, tuttavia, si possono trovare differenze in quella che è la tollerabilità, rischio di effetti indesiderati, ma soprattutto nella durata dell'effetto, ossia il tempo in cui il farmaco è presente nell'organismo. Questo ha una ricaduta sul numero di dosi giornaliere e sul dosaggio necessario per ottenere un determinato effetto sull'infiammazione e il dolore. Gli effetti collaterali più frequenti riguardano il tratto gastrointestinale, comprendendo sintomi che spaziano tra il bruciore di stomaco, nausea, mal di pancia, diarrea. Questo è dettato dal fatto che, andando a bloccare la produzione di prostaglandine, la parete dello stomaco è più vulnerabile all'azione dannosa dell'acido cloridrico che viene prodotto per facilitare la digestione dei cibi. Questa maggiore vulnerabilità si traduce in possibile formazione di ulcere, soprattutto se l'uso dei farmaci si protrae nel tempo. Inoltre, le prostaglandine sono coinvolte nell'aggregazione delle piastrine e una ridotta produzione può diminuire la capacità delle piastrine di formare un "tappo" in caso di ferite. Questo significa che, oltre a un rischio maggiore di ulcera aumenta anche la probabilità che quest'ultima sanguini.

Per cercare di ridurre i rischi di effetti indesiderati e di migliorare la tollerabilità di questi medicinali, sono stati sviluppati FANS che inibiscono in modo selettivo l'isoforma 2 dell'enzima COX, vale a dire quella che viene prodotta specificatamente quando c'è un'inflammatione, risparmiando la COX-1, deputata alla produzione delle prostaglandine per mantenere i processi fisiologici dell'organismo. Questi farmaci sono noti con l'acronimo "*-coxib*", utilizzato come suffisso nel nome dei principi attivi (per esempio celecoxib, etoricoxib). Questa sottocategoria di antinfiammatori non steroidei potrebbe comportare un minor rischio di problemi allo stomaco, come l'ulcera, anche se ancora non ci sono dati scientifici conclusivi su quanto sia rilevante il beneficio clinico associato all'uso di questi medicinali rispetto ai classici FANS ^[91].

Tradizionalmente, l'azione analgesica dei FANS è stata spiegata sulla base della loro capacità di inibire gli enzimi responsabili della sintesi delle prostaglandine a livello periferico; tuttavia, evidenze e studi più recenti dimostrano che questi farmaci agiscono mediante una varietà di altri meccanismi, sia periferici che centrali. A livello periferico, oltre all'inibizione della COX, alcuni FANS possono interferire anche con la via della lipossigenasi (LOX), enzimi deputati alla trasformazione degli acidi grassi polinsaturi in eicosanoidi, molecole che svolgono spesso attività pro-infiammatoria. Le cascate enzimatiche che coinvolgono le LOX portano a derivati dell'acido docosaesaenoico (DHA) e dell'acido arachidonico (ARA) quali neuroprostani, leucotrieni e prostaglandine, coinvolti in crescita, segnalazione, difesa ed infiammazione. Inoltre, è stata descritta un'interferenza con la trasduzione del segnale mediata da proteine G, che rappresenta un ulteriore meccanismo analgesico indipendente dalle prostaglandine.

Per quanto riguarda il meccanismo centrale, sempre più studi suggeriscono che i FANS siano in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e modulare la percezione del dolore a livello del sistema nervoso centrale. Nello specifico, essi possono inibire la sintesi di prostaglandine anche a livello centrale, contribuendo alla riduzione della sensibilizzazione neuronale. Inoltre, l'effetto analgesico centrale potrebbe essere mediato dall'interazione con sistemi neurotrasmettitoriali, come l'attivazione dei peptidi oppioidi endogeni o la modulazione del rilascio di 5-HT. Ulteriori meccanismi proposti includono l'inibizione degli amminoacidi eccitatori e la modulazione dei recettori NMDA, coinvolti nei processi di trasmissione e amplificazione del segnale doloroso ^[93].

Questa complessità meccanicistica trova riscontro nel dolore neuropatico, in cui il ruolo dei FANS appare ancora oggetto di dibattito. Studi recenti evidenziano come i pazienti con dolore neuropatico utilizzino i FANS con una frequenza comparabile, o talvolta superiore, rispetto a farmaci con efficacia consolidata. Ad esempio, in pazienti con neuropatia periferica diabetica dolorosa, una percentuale significativa riferisce l'uso di FANS sia prescritti sia da banco (il 46,7% ha riferito l'uso di FANS prescritti mentre il 43,5% ha assunto ibuprofene o naprossene da banco e il 27,8% aspirina). Tale impiego diffuso può essere spiegato da diversi fattori: alcune forme lievi di dolore neuropatico potrebbero rispondere ai FANS, mentre quelle moderate-gravi risultano generalmente meno sensibili. È da sottolineare come la presenza di comorbidità dolorose croniche possa contribuire al loro utilizzo, indipendentemente dalla componente neuropatica ^[94].

Dal punto di vista fisiopatologico, nei modelli animali il danno ai nervi periferici è associato a una risposta infiammatoria caratterizzata da un aumento della produzione di prostaglandine, che amplificano i segnali nocicettivi sia a livello periferico sia centrale. In questo contesto, i FANS, attraverso l'inibizione delle COX, possono ridurre tale produzione ed attenuare la sensibilizzazione associata al danno nervoso, mostrando una riduzione dell'ipersensibilità meccanica e termica, sebbene con risultati variabili in funzione del farmaco, della modalità di somministrazione e del timing del trattamento. Sono da considerare, però, i dati clinici ottenuti nei diversi studi: alcuni riportano una riduzione significativa dei sintomi neuropatici con FANS (come ibuprofene e sulindac), mentre altri non evidenziano differenze rispetto al placebo; analogamente, anche gli inibitori selettivi della COX-2 hanno prodotto risultati non univoci. Sebbene i dati derivanti da modelli animali e da alcuni studi clinici suggeriscano un possibile beneficio, essi non sono sufficienti per trarre conclusioni definitive, soprattutto se di grado medio-grave. Pertanto, ulteriori studi risultano necessari per chiarire il ruolo di questi farmaci, in particolare nelle fasi precoci del dolore neuropatico o nelle condizioni caratterizzate da una componente mista infiammatoria e neuropatica ^[94].

Infine, i FANS sono stati proposti anche come possibili agenti preventivi nella Malattia di Alzheimer e in altre patologie neurodegenerative, sulla base del coinvolgimento della neuroinfiammazione nei processi patogenetici. Tuttavia, le evidenze scientifiche disponibili risultano controverse e, ad oggi, non forniscono prove convincenti circa la loro efficacia. Questo può essere in parte attribuito al fatto che tali farmaci vengono generalmente somministrati quando la malattia è già

in fase avanzata, oltre che alla complessità della patogenesi dell'Alzheimer, che non si limita alla sola componente infiammatoria ma include anche meccanismi quali l'accumulo di placche di β -amiloide.

Nel complesso, l'azione dei FANS risulta quindi più complessa di quanto inizialmente ipotizzato, coinvolgendo una rete integrata di meccanismi periferici e centrali.

Farmaci oppioidi

“Oppiaceo” è un termine che si riferisce a numerose sostanze ricavate dal papavero da oppio e alle relative varianti sintetiche e semi-sintetiche. Gli oppioidi sono, dunque, una classe di farmaci usati per alleviare il dolore, soprattutto in caso di dolore grave cronico. Il capostipite è rappresentato dalla morfina che rappresenta il punto di riferimento nella valutazione dell'attività analgesica degli altri derivati oppiacei, come ossicodone, metadone, fentanil. Tali farmaci si comportano come le endorfine (sostanze normalmente prodotte dal nostro organismo), legandosi ai recettori del dolore e, così facendo, bloccano la trasmissione dell'impulso doloroso. La loro potente attività analgesica è dovuta all'interazione con i recettori degli oppioidi localizzati in alcune zone del SNC e periferico, in particolare con i recettori μ -oppioidi. Questi recettori appartengono alla famiglia dei recettori GPCR e sono densamente concentrati in: sostanza grigia periacqueduttale, talamo, corteccia cingolata e insula (zone cerebrali per percezione ed elaborazione del dolore), amigdala ed area tegmentale ventrale (zone deputate rispettivamente all'elaborazione emotiva e alla percezione di piacere e benessere).

Dal punto di vista biochimico, come trattato nei tre precedenti capitoli (in particolare il paragrafo 1.5.3 e 3.1.3), il legame di un oppioide al recettore μ determina l'attivazione di una proteina G di tipo inibitorio (Gi/o). Questo evento innesca una cascata di segnali intracellulari che porta, in primo luogo, all'inibizione dell'enzima adenilato ciclasi, con conseguente riduzione dei livelli intracellulari di cAMP. La diminuzione di cAMP comporta una ridotta attivazione della protein chinasi A (PKA), con un impatto diretto sulla fosforilazione di numerose proteine coinvolte nella trasmissione del segnale neuronale. Il risultato complessivo è una riduzione dell'eccitabilità del neurone. Parallelamente, l'attivazione dei recettori oppioidi provoca una modulazione diretta dei canali ionici. A livello presinaptico, si osserva la chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, che limita l'ingresso di Ca^{2+} nel terminale nervoso, essenziale per la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana e per il rilascio dei neurotrasmettitori. Questo comporta una diminuzione della liberazione neurotrasmettitori eccitatori, come glutammato e sostanza P; a livello postsinaptico, invece, essi determinano un'iperpolarizzazione della membrana neuronale attraverso l'apertura di canali del potassio, con conseguente iperpolarizzazione della membrana. Questo stato rende più difficile il raggiungimento della soglia necessaria per la generazione del potenziale d'azione, non rendendo possibile la propagazione e trasmissione del segnale nocicettivo.

Inoltre, essi modulano i sistemi discendenti inibitori del dolore, potenziando i circuiti endogeni che limitano la percezione dolorosa ^[54]. Il risultato complessivo è una riduzione della trasmissione del segnale nocicettivo lungo le vie del dolore.

I farmaci oppioidi variano per quanto riguarda la loro affinità e selettività per il recettore μ -oppiode, poiché alcuni si legano anche ai recettori κ o δ oppure ad altri recettori e trasportatori dei neurotrasmettitori. Esiste inoltre una notevole variabilità tra i diversi farmaci in termini di farmacocinetica e biodisponibilità; la combinazione questi fattori influenza la rapidità d'azione, la potenza e la durata sia degli effetti analgesici sia di quelli piacevoli degli oppioidi.

Nonostante la loro elevata efficacia analgesica, l'uso degli oppioidi è associato a numerosi effetti collaterali. Tra i più comuni si annoverano sedazione, nausea e stipsi (quest'ultima particolarmente frequente), tolleranza e dipendenza (soprattutto fisica). La tolleranza si sviluppa in seguito a somministrazioni prolungate e comporta una riduzione della potenza degli oppioidi, con conseguente necessità di aumentare progressivamente le dosi per ottenere lo stesso effetto analgesico, talvolta fino a 10 volte la dose iniziale con dosi giornaliere fino a 800 equivalenti di milligrammi di morfina (MME - fattore di conversione utilizzato per confrontare la potenza tra oppioidi). La dipendenza fisica è legata a modificazioni neuro-adattative che coinvolgono i circuiti della ricompensa, responsabili della comparsa dei sintomi di astinenza in caso di sospensione improvvisa degli oppioidi. I sintomi tipici dell'astinenza, tra cui brividi, insonnia, diarrea, nausea, vomito e dolori muscolari, variano notevolmente per gravità e durata in base al tipo di oppioide, alla dose e alla durata della terapia. Si manifestano anche solo 4 ore dopo l'ultima assunzione dell'oppiode e in genere raggiungono il picco entro 48-72 ore. Caratteristica fondamentale della dipendenza è il desiderio irrefrenabile di assumere il farmaco (definito con la parola "craving"), accompagnato da pensieri ossessivi riguardanti e rivolti al farmaco che si traducono in un'assunzione compulsiva dello stesso ^[95].

Gli effetti gratificanti degli oppioidi sono maggiormente accentuati quando il farmaco raggiunge rapidamente ed oltrepassa la barriera ematoencefalica, quindi quando quest'ultimo viene iniettato. Ciò spiega perché la Food and Drug Administration (FDA) ha incoraggiato ed approvato formulazioni deterrenti all'abuso, come quella orale, progettate per prevenire l'iniezione degli stessi ^[96].

Gli effetti collaterali più gravi includono la depressione respiratoria e la sindrome serotoninergica. La depressione respiratoria è una grave condizione che provoca una riduzione della frequenza e della profondità respiratoria a causa della presenza di recettori μ -oppioidi a livello dei centri del respiro lungo il tronco cerebrale. La sindrome serotoninergica (definita anche "intossicazione da serotonina") è una sindrome potenzialmente letale che si verifica soprattutto quando i farmaci oppioidi sono somministrati in concomitanza ad altri farmaci ad azione serotoninergica. È caratterizzata da aumento della frequenza cardiaca e della temperatura corporea, dilatazione delle pupille (midriasi), spasmi muscolari involontari, sudorazione eccessiva, agitazione e uno stato generale di shock.

Nella gestione del dolore cronico, la sospensione degli oppioidi richiede una riduzione graduale della dose per prevenire la comparsa di tali sintomi. Un aspetto di crescente interesse riguarda il ruolo degli oppioidi nella relazione tra dolore e stress. Il sistema oppioide endogeno è infatti strettamente coinvolto nella modulazione della risposta allo stress. In condizioni acute, gli oppioidi possono contribuire a ridurre la percezione del dolore e dello stress; tuttavia, l'uso cronico può alterare tale equilibrio, determinando una disfunzione dei sistemi neuroendocrini e un aumento della vulnerabilità allo stress. Inoltre, l'esposizione prolungata agli oppioidi può paradossalmente indurre fenomeni di iperalgesia oppioide-indotta, caratterizzati da un'aumentata sensibilità al dolore, ed euforia; tali fenomeni sono dovuti al fatto che alcuni recettori μ -oppioidi sono presenti sia a livello di zone centrali coinvolte nella percezione del dolore, sia in zone deputate al piacere e benessere.

4.1.2 Farmaci antidepressivi

Gli antidepressivi sono un gruppo esteso di farmaci utilizzato principalmente nel trattamento dei disturbi dell'umore, come la depressione e il disturbo bipolare. La depressione viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come *“un disturbo caratterizzato da una tristezza persistente e dalla perdita di interesse nelle attività solitamente piacevoli, accompagnata da una difficoltà nello svolgere le attività quotidiane, che perdura per almeno due settimane”*.

Oggigiorno, in verità, l'utilizzo degli antidepressivi si è esteso anche nel trattamento di condizioni cliniche, tra cui i disturbi ossessivo-compulsivi (DOC), dolore cronico, in particolare di tipo neuropatico, e nei programmi terapeutici per la disassuefazione dal fumo.

Dal punto di vista farmacologico, gli antidepressivi agiscono principalmente modulando la trasmissione sinaptica di due neurotrasmettitori monoaminergici: serotonina e noradrenalina. Tali mediatori sono coinvolti non solo nella regolazione del tono dell'umore, ma anche nella modulazione del dolore, del sonno e della risposta allo stress. Come trattato e discusso all'interno del paragrafo 3.2.3, la serotonina è un'amina sintetizzata a partire dal triptofano ed è ampiamente distribuita nell'uomo, soprattutto nel tratto gastrointestinale (95%). I suoi neuroni originano principalmente nei nuclei del rafe del tronco encefalico, da cui proiettano diffusamente al sistema nervoso centrale. La serotonina esercita i propri effetti attraverso diversi sottotipi recettoriali, per la maggior parte legati alle proteine G, ad eccezione fatta del recettore 5-HT₃ che va a costituire un canale ionico. La noradrenalina (chiamata anche norepinefrina), invece, è sintetizzata a partire dalla tirosina ed è coinvolta nel sistema dopaminergico, anche definito di “lotta o fuga”. I suoi neuroni originano nel locus coeruleus e proiettano a numerose aree cerebrali. Gli effetti della noradrenalina sono mediati da recettori adrenergici, distinti in α e β . In particolare, i recettori α_2 presinaptici svolgono un ruolo di autoregolazione mediante meccanismo a feedback negativo andando ad inibire il rilascio del neurotrasmettitore, mentre i recettori α_1 e β postsinaptici sono coinvolti nella regolazione dell'attenzione, della vigilanza e della risposta allo stress ^[97].

In base al meccanismo d'azione i diversi antidepressivi sono suddivisi in differenti classi:

- **Antidepressivi triciclici – TCA**

Gli antidepressivi triciclici rappresentano la prima classe di farmaci sviluppata per il trattamento della depressione e costituiscono pertanto la categoria più antica.

I TCA, come l'amitriptilina, sono farmaci che vanno ad inibire il reuptake sia della serotonina che della noradrenalina, legandosi ai recettori deputati al loro reuptake, ovvero il SERT (Serotonin Trasporter) e il NET (Norepinephrine Trasporter), all'interno della terminazione nervosa presinaptica. Questo meccanismo determina un aumento della concentrazione di questi neurotrasmettitori nello spazio sinaptico. Rappresentando una primissima generazione di antidepressivi, i TCA non sono selettivi e interagiscono anche con altri sistemi recettoriali, tra cui quelli

muscarinici, istaminergici e adrenergici, determinando un'elevata incidenza di effetti collaterali. Questa interazione, non desiderata, porta ad effetti quali: sedazione, secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica e alterazioni della conduzione cardiaca ^[98].

- **Antidepressivi inibitori delle monoamminossidasi – IMAO**

Gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) sono farmaci che mediano la loro azione andando a bloccare l'enzima monoamino ossidasi (MAO), un enzima responsabile del metabolismo dei neurotrasmettitori monoaminergici. Tale enzima è presente in due isoforme: MAO-A, coinvolta principalmente nella degradazione di serotonina e noradrenalina, e MAO-B, che metabolizza prevalentemente la dopamina. Bloccando l'attività della MAO, si favorisce un aumento della concentrazione di questi neurotrasmettitori nel cervello, migliorando quindi il tono dell'umore e i sintomi ansiosi.

Parallelamente, però, l'inibizione della MAO può comportare un accumulo di tiramina con conseguente aumento del rilascio di noradrenalina. Tale meccanismo è responsabile della cosiddetta “crisi ipertensiva da tiramina”, principale effetto collaterale degli IMAO, causata da un accumulo eccessivo di amine alimentari non adeguatamente metabolizzate. Per questo motivo, i pazienti trattati con questi farmaci devono evitare cibi ricchi in tiramina ^[98].

- **Antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina – SSRI**

Gli SSRI, come fluoxetina, sertralina, citlopram ed escitalopram, agiscono selettivamente legandosi al SERT, impedendone il riassorbimento nel neurone presinaptico. Questo causa un aumento iniziale della serotonina nell'area somatodendritica, ma non ancora nei terminali sinaptici. Nelle regioni somatodendritiche sono presenti degli autorecettori 5-HT_{1A} deputati al controllo e regolazione del rilascio di serotonina. L'aumento della serotonina in tali regioni induce una progressiva desensibilizzazione di questi autorecettori, fenomeno alla base del ritardo nell'effetto terapeutico degli SSRI. Con la desensibilizzazione dei recettori 5-HT_{1A}, il neurone inizia a trasmettere più impulsi elettrici, aumentando la serotonina nei terminali sinaptici, con conseguente miglioramento dell'umore e riduzione dei sintomi depressivi. Nel tempo, anche i recettori postsinaptici vanno incontro a fenomeni adattativi, contribuendo alla stabilizzazione dell'effetto terapeutico ^[98].

A differenza dei TCA, gli SSRI presentano una maggiore selettività d'azione e non interferiscono significativamente con recettori muscarinici, adrenergici e istaminergici, risultando pertanto meglio tollerati e privi di significativa cardiotoxicità.

- **Antidepressivi inibitori del reuptake di noradrenalina e serotonina – NSRI**

Gli NSRI, come duloxetina e venlafaxina, sono farmaci antidepressivi che inibiscono la ricaptazione sia della serotonina sia della noradrenalina attraverso il blocco dei trasportatori SERT e NET. Sebbene il loro meccanismo d'azione sia simile a quello dei TCA, questi farmaci presentano una maggiore selettività e non mostrano un'affinità significativa per altri recettori, con conseguente miglior profilo di tollerabilità e minor insorgenza di effetti collaterali. La loro duplice azione sui sistemi serotoninergico e noradrenergico li rende particolarmente efficaci non solo nel trattamento dei disturbi depressivi, ma anche nel dolore cronico, soprattutto di tipo neuropatico e muscoloscheletrico ^[98].

Indipendentemente dalla classe farmacologica considerata, l'effetto immediato degli antidepressivi consiste nell'aumento della disponibilità sinaptica di serotonina e/o noradrenalina. Tuttavia, la risposta clinica non è altrettanto immediata, ma richiede generalmente alcune settimane per manifestarsi, suggerendo il coinvolgimento di meccanismi adattativi neuronali più complessi.

In passato, l'impiego degli antidepressivi nel trattamento del dolore è stato interpretato prevalentemente come un supporto nella gestione delle componenti psicologiche ed emotive associate alle patologie croniche. Si riteneva, infatti, che il loro effetto analgesico fosse essenzialmente indiretto, mediato dalla modulazione della dimensione affettiva del dolore. Le recenti acquisizioni sperimentali, al contrario, mettono in evidenza come gli antidepressivi esercitino effetti analgesici diretti, indipendenti dalla loro azione sull'umore e non esclusivamente mediati dal sistema delle endorfine. Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che, a livello del midollo spinale, l'attivazione concomitante dei recettori serotoninergici e noradrenergici è in grado di indurre un effetto analgesico significativo. Ancora più rilevante è l'osservazione di una stretta interazione funzionale tra i sistemi serotoninergico e noradrenergico anche a livello periferico, contribuendo al controllo della trasmissione nocicettiva ^[99]. Un modello sperimentale particolarmente rilevante, proposto da Giovanni Biggio, supporta l'ipotesi che, in condizioni di stress cronico, parte dell'effetto analgesico degli antidepressivi sia attribuibile a un'azione compensatoria nei confronti della deplezione dei neurotrasmettitori monoaminergici, in particolare noradrenalina e serotonina, associata a una stimolazione prolungata ^[100]. Tale stato di deplezione può indurre, a livello postsinaptico, un fenomeno di up-regulation recettoriale che determina una condizione di ipersensibilità che si traduce in una risposta amplificata, con manifestazioni cliniche a livello sia vegetativo che neuroendocrino.

In tale contesto, un ruolo centrale è svolto dai processi di neuroplasticità. Numerose evidenze indicano che gli antidepressivi sono in grado di aumentare l'espressione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor), una proteina fondamentale per la sopravvivenza, la crescita e la differenziazione dei neuroni.

Inoltre, il BDNF promuove la formazione e il rimodellamento delle sinapsi, contribuendo alla plasticità sinaptica e alla resilienza neuronale. L'aumento è particolarmente rilevante in aree cerebrali chiave per la regolazione dell'umore, come l'ippocampo e la corteccia prefrontale, dove condizioni di stress cronico e depressione sono associate a una riduzione dei livelli di BDNF e a fenomeni di atrofia neuronale ^[101].

Parallelamente, serotonina e noradrenalina svolgono un ruolo cruciale nelle vie discendenti inibitorie del dolore, che originano nel tronco encefalico e modulano la trasmissione nocicettiva a livello del midollo spinale. Questo meccanismo assume particolare rilevanza nel dolore cronico e, in particolare, nel dolore stress-correlato. Inoltre, gli antidepressivi contribuiscono alla normalizzazione dell'iperattivazione dell'asse HPA, frequentemente osservata nei pazienti con stress cronico e depressione. La regolazione di tale asse comporta una riduzione dei livelli di cortisolo e un miglioramento della capacità dell'organismo di rispondere agli stimoli stressanti.

Nel complesso, tali evidenze sottolineano come l'azione analgesica degli antidepressivi sia il risultato di meccanismi complessi e multifattoriali, che coinvolgono non solo la modulazione dei sistemi monoaminergici centrali, ma anche effetti diretti sulla trasmissione nocicettiva periferica e sui processi di adattamento neurobiologico allo stress cronico.

4.1.3 Farmaci anticonvulsivanti

I farmaci anticonvulsivanti, noti anche come antiepilettici, sono medicinali utilizzati per prevenire e controllare le crisi epilettiche. Le epilessie sono manifestazioni ricorrenti ed improvvise, dovute ad una scarica simultanea ed eccessiva di neuroni cerebrali. Questi farmaci, attraverso diversi meccanismi, modulano l'eccitabilità neuronale, stabilizzando l'attività elettrica cerebrale e riducendo la propagazione dell'attività elettrica anomala nel sistema nervoso centrale.

Dal punto di vista farmacodinamico, gli anticonvulsivanti agiscono attraverso una molteplicità di meccanismi, tutti volti alla riduzione dell'eccitabilità neuronale. Alcuni farmaci, come la carbamazepina e la lamotrigina, esercitano il loro effetto principalmente attraverso il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti in stato inattivato, stabilizzando la membrana neuronale e limitando la generazione e la propagazione di potenziali d'azione ad alta frequenza. Altri farmaci, tra cui gabapentin e pregabalin, agiscono legandosi selettivamente alla subunità $\alpha 2\delta$ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N e P/Q, localizzati a livello presinaptico. Tale interazione determina una riduzione dell'ingresso di calcio nelle terminazioni nervose e, di conseguenza, una diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori come glutammato, sostanza P e noradrenalina, implicati nella trasmissione e amplificazione dello stimolo nocicettivo. Molti antiepilettici moderni agiscono su multipli meccanismi contemporaneamente per garantire efficacia superiore. L'azione combinata su diversi target aumenta l'efficacia nel controllare vari tipi di crisi epilettiche con caratteristiche elettriche diverse. Ulteriori meccanismi comprendono il potenziamento della trasmissione inibitoria mediata dal GABA, attraverso l'aumento della sintesi o il rallentamento della degradazione di questo neurotrasmettitore, come osservato per il valproato [97].

Negli ultimi decenni, l'impiego degli anticonvulsivanti si è esteso anche ad altre condizioni cliniche, tra cui il dolore cronico, in particolare di tipo neuropatico, e alcune sindromi associate a disfunzioni della trasmissione nocicettiva. Questo è stato reso possibile dal momento in cui epilessia e dolore cronico condividono alcuni meccanismi fisiopatologici; difatti, entrambi sono caratterizzati da fenomeni di ipereccitabilità neuronale e sensibilizzazione centrale. In merito al dolore cronico, come ampiamente già discusso, si è osservato che la sensibilizzazione centrale è associata a un incremento dell'attività dei neurotrasmettitori eccitatori e a una riduzione dei sistemi inibitori. Nel dolore stress-correlato, tali meccanismi assumono un'importanza ancora maggiore. Lo stress cronico è infatti in grado di indurre alterazioni neuroplastiche e neurochimiche, tra cui l'iperattivazione dei circuiti glutamatergici, la disfunzione dei sistemi GABAergici e l'aumento della sensibilizzazione centrale.

Tra i farmaci più utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico e stress-correlato si annoverano gabapentin e pregabalin, i quali hanno dimostrato efficacia clinica nel ridurre l'intensità del dolore, soprattutto in merito alla polineuropatia diabetica e nevralgia postherpetica [102]. Nonostante la struttura chimica sia molto simile a quella del GABA, il loro effetto è attribuibile principalmente alla modulazione dei

canali del calcio voltaggio-dipendenti (VGCC) localizzati a livello presinaptico. Questo meccanismo diminuisce la quantità di calcio che entra nel neurone che, conseguentemente, si traduce in una riduzione nel rilascio di neurotrasmettitori eccitatori.

In sintesi, l'efficacia degli anticonvulsivanti nel trattamento del dolore cronico, in particolare di quello stress-correlato, è attribuibile alla loro capacità di modulare i processi di ipereccitabilità neuronale e di sensibilizzazione centrale, configurandosi come una valida strategia terapeutica e come supporto alle terapie tradizionali in quei pazienti particolarmente refrattari.

4.2 Trattamenti innovativi e nuove prospettive nel controllo del dolore da stress

Negli ultimi decenni, l'attenzione verso la gestione del dolore stress-correlato ha portato ad un crescente interesse verso approcci innovativi e multidisciplinari, che spesso affiancano le tradizionali terapie farmacologiche, precedentemente discusse. In tal senso, strategie non convenzionali come la terapia cognitivo-comportamentale, l'impiego di cannabinoidi e la modulazione dell'asse intestino-cervello stanno emergendo come promettenti strumenti terapeutici.

Questi approcci non sono solo volti al controllo del sintomo doloroso, ma anche alla regolazione dei meccanismi neurobiologici e psico-fisiologici sottostanti.

4.2.1 Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)

La terapia cognitivo-comportamentale (Cognitive-Behaviour Therapy, CBT) rappresenta uno degli interventi psicologici più efficaci nella modulazione del dolore, in particolare quando esso è influenzato da fattori emotivi e stress-correlati. Ad oggi si configura come uno dei più affidabili ed efficaci modelli per la comprensione ed il trattamento dei disturbi psicopatologici. Viene utilizzata per affrontare un'ampia gamma di problemi, con protocolli adattati alla diagnosi e alle esigenze del paziente, rendendola una terapia personalizzata.

Tale efficacia si inserisce all'interno del modello bio-psico-sociale del dolore, secondo cui l'esperienza dolorosa non è semplicemente il risultato di uno stimolo nocicettivo periferico, ma deriva dall'integrazione dinamica tra componenti sensoriali, cognitive ed emotive, mediate da specifici circuiti cerebrali, sottolineando una complessa relazione tra emozioni, pensieri, comportamenti e meccanismi di mantenimento.

Nata e sviluppata attorno agli anni '60 e '70 grazie al lavoro di Aaron T. Beck e Albert Ellis; in particolare, Aaron Beck osservò che i pazienti affetti da depressione tendevano a formulare pensieri sistematicamente distorti e privi di fondamento realistico. Tali osservazioni portarono lo psichiatra e psicoterapeuta Beck ad intendere la depressione come disturbo di natura cognitiva e non più come un semplice disturbo dell'umore. A partire da queste evidenze, sviluppò una nuova teoria cognitiva della depressione, che trovò formalizzazione nella pubblicazione "Cognitive Therapy for Depression" (1979), preceduta da studi che ne dimostravano l'efficacia. Successivamente, numerosi clinici e ricercatori approfondirono ed ampliarono questo approccio, contribuendo alla definizione di protocolli terapeutici specifici e alla verifica della loro efficacia ^[103].

L'assunto fondamentale di questa terapia è che le rappresentazioni mentali del paziente, quindi credenze, pensieri e schemi cognitivi, permettono di spiegare, con un minimo d'inferenza, l'origine del disagio psicologico e il suo perpetrarsi nel tempo. Secondo la CBT, non è la situazione in sé a determinare le emozioni che le persone provano, ma è piuttosto il modo in cui essa viene interpretata.

L'interpretazione degli eventi è mediata da schemi cognitivi sottostanti, ovvero modalità attive di organizzazione dei dati che generano il significato degli eventi insieme alla componente emotiva ^[104]. Ad esempio, il “pensiero dicotomico” consiste nel valutare le situazioni in termini estremi, come completamente positive o completamente negative, senza considerare possibili sfumature intermedie. La “sovragereneralizzazione”, invece, si riferisce alla tendenza a trarre conclusioni ampie e generalizzate a partire da un numero limitato di esperienze. L'identificazione di tali distorsioni consente di applicare la ristrutturazione cognitiva, un processo volto a favorire modalità di pensiero più equilibrate, incoraggiando il paziente a prendere in considerazione interpretazioni alternative, più funzionali e meno influenzate da ansia, stress o qualunque altro disturbo. In modo complementare, gli esperimenti comportamentali rappresentano uno strumento utile per promuovere questo cambiamento cognitivo ^[105].

All'origine dei disturbi vi è, dunque, un modo disfunzionale di pensare ed agire, che risulta inefficace rispetto al raggiungimento degli obiettivi personali e rappresenta una fonte di sofferenza, influenzando negativamente l'umore e le condotte dell'individuo.

A livello neurobiologico, il dolore è elaborato attraverso una complessa rete di strutture corticali e sottocorticali, tra cui la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata anteriore, l'insula e l'amigdala. Queste aree non solo codificano l'intensità dello stimolo nocicettivo, ma contribuiscono in modo determinante alla sua valutazione affettiva e cognitiva. Condizioni di stress cronico e stati ansiosi determinano un'iperattivazione dei circuiti limbici, in particolare dell'amigdala, e una riduzione del controllo inibitorio esercitato dalla corteccia prefrontale. Questo squilibrio favorisce una maggiore attenzione selettiva verso il dolore, fenomeni di catastrofizzazione e un'amplificazione della percezione dolorosa, contribuendo al mantenimento del dolore stesso.

In questo contesto, la CBT interviene modulando tali circuiti attraverso due meccanismi principali: la ristrutturazione degli schemi cognitivi-comportamentali e la regolazione delle risposte emotive. Nei pazienti con dolore cronico o stress-correlato, è frequente osservare strategie disfunzionali, come l'evitamento, la passività o la catastrofizzazione, le quali contribuiscono a protrarre il dolore percepito. In tal senso, la CBT promuove forme di “coping attivo”, orientate direttamente alla risoluzione, spesso tramite l'esposizione graduale agli stimoli temuti, favorendo un aumento del senso di autoefficacia e una riduzione dei comportamenti di evitamento. Parallelamente, la CBT agisce sulla regolazione emotiva attraverso tecniche quali la ristrutturazione cognitiva, che consente di identificare e modificare schemi di pensiero disfunzionali ed acquisendo strategie di gestione dello stress. Studi di neuroimaging hanno evidenziato che tali cambiamenti comportamentali sono associati, a livello neurobiologico, a una diminuzione dell'attività dell'amigdala e della corteccia cingolata anteriore, nonché a un aumento dell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale, implicata nei processi di controllo cognitivo e regolazione top-down delle emozioni. Attraverso la riduzione dello stress e il miglioramento della regolazione emotiva, la CBT contribuisce a ristabilire l'equilibrio dei circuiti neurotrasmettitoriali

serotoninergici e noradrenergici, favorendo una diminuzione della ipersensibilità al dolore e migliorando la capacità dell'organismo di modulare gli input nocicettivi [106].

Nel complesso, la CBT non agisce direttamente sulle cause organiche del dolore, ma interviene sui processi cognitivi ed emotivi che ne influenzano la percezione ed il mantenimento. Attualmente, la rappresenta una delle psicoterapie più studiate e validate, solitamente di breve durata, in cui l'obiettivo principale consiste nella valutazione e modificazione dei significati personali e dei comportamenti disfunzionali. Può essere utilizzata come trattamento autonomo oppure combinata con farmaci comunemente impiegati, quali psicofarmaci, per ottenere risultati migliori. Ha assunto il ruolo di trattamento d'elezione per la maggior parte dei disturbi psicologici, quali ansia, depressione, disturbi correlati allo stress (ad esempio i DOC), così come dimostrato ed attestato da studi scientifici controllati e recenti documenti diffusi dall'OMS e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

4.2.2 Cannabinoidi

Nel contesto della complessa interazione tra dolore e stress, un ruolo di crescente interesse è rivestito dal sistema endocannabinoide, un sistema di modulazione endogeno già ampiamente discusso nei precedenti capitoli.

Brevemente, il sistema endocannabinoide è costituito da tre componenti principali: recettori cannabinoidi (CB1 e CB2), i ligandi endogeni e gli enzimi coinvolti nella loro degradazione. I recettori CB1, presenti soprattutto nel sistema nervoso centrale, modulano la trasmissione sinaptica regolando il rilascio di neurotrasmettitori. I recettori CB2, invece, si trovano principalmente a livello periferico nelle cellule immunitarie svolgendo un forte ruolo antinfiammatorio ed immunomodulatore. I due principali ligandi endocannabinoidi, AEA e 2-AG, sono prodotti naturalmente dal nostro organismo ed entrambi svolgono la funzione di neurotrasmettitori lipidici. Infine, troviamo gli enzimi, deputati alla loro degradazione: FAAH, a livello pre-sinaptico per la degradazione AEA, e MAGL, a livello post-sinaptico, per la degradazione del 2-AG ^[22]. Attraverso questa rete di segnali, il sistema endocannabinoide contribuisce in modo significativo al mantenimento dell'omeostasi, intervenendo nella regolazione di numerosi processi fisiologici, tra cui la percezione del dolore, la risposta allo stress e il controllo delle emozioni. Alla luce di tali funzioni, negli ultimi anni si è sviluppato un forte interesse verso i cannabinoidi, una categoria di composti che rappresenta una promettente strategia terapeutica nel trattamento del dolore stress-correlato, una condizione caratterizzata da una stretta interconnessione tra componenti fisiche ed emotive.

I cannabinoidi rappresentano una classe di composti la cui scoperta è strettamente legata allo studio della pianta di *Cannabis Sativa*, utilizzata dall'uomo da millenni per rituali, scopi terapeutici e/o ricreativi. Tuttavia, l'interesse scientifico moderno nei confronti di queste molecole ha avuto inizio nel XX secolo, nello specifico nei primi anni '60, grazie al lavoro svolto dal chimico e biologo Raphael Mechoulam: fu il primo a rivelare la struttura del cannabidiolo (CBD) e del delta Δ 9-tetraidrocannabinolo (Δ 9-THC o semplicemente THC), i principali componenti della *Cannabis*. Inoltre, il professor Mechoulam e il suo gruppo di ricerca furono i primi ad identificare il sistema endocannabinoide. Ad oggi è ampiamente riconosciuto che questo sistema regola diversi processi cognitivi, fisiologici e fisiopatologici, tra cui l'attività del sistema immunitario, la memoria, l'umore e il dolore ^[107].

Il termine “cannabis” indica le piante appartenenti al genere *Cannabis*, mentre la parola “marijuana” viene utilizzata in modo non tecnico per riferirsi alle varietà di cannabis coltivate principalmente per i loro effetti psicoattivi, generalmente caratterizzate da elevate concentrazioni di THC. Al contrario, con il termine “canapa” si identificano le varietà di cannabis definite legalmente negli Stati Uniti come contenenti non più dello 0,3% di THC sul peso secco, impiegate soprattutto in ambito industriale e commerciale secondo quanto stabilito dall'Agriculture Improvement Act del 2018 ^[108].

Parallelamente, lo studio dei cannabinoidi naturali ha favorito lo sviluppo di composti sintetici, progettati per mimare o modulare selettivamente l'attività dei cannabinoidi endogeni e dei fitocannabinoidi. Tra i preparati a base di cannabinoidi, alcuni composti isolati dalla pianta o composti sintetici hanno ottenuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA), tra cui il CBD, il dronabinol e il nabilone ^[109].

Tutti i cannabinoidi derivano dall'acido cannabigerolico (CBGA), per tale motivo definito "cannabinoidi madre" e precursore di più di 120 varietà di cannabinoidi nella pianta di Cannabis, come il CBD, il THC, il cannabichromene (CBC) e naturalmente il cannabigerolo (CBG). Il CBGA proviene dai tricomi, escrescenze sottili e delicate che rivestono la pianta di cannabis dai primi momenti della fioritura; a livello di queste strutture delicate avviene quella che viene chiamata la "biosintesi dei cannabinoidi": la molecola CBGA viene trasformata attraverso processi biologici in cannabinoidi psicoattivi e non, contribuendo alla creazione del diverso profilo chimico della Cannabis. I cannabinoidi sono prodotti dalla pianta di marijuana in forma acida (rappresentati da una "A" alla fine del nome); solo se riscaldati, tali composti vengono convertiti nella loro forma neutra mediante un processo chimico chiamato decarbossilazione, durante il quale si viene a perdere un gruppo carbossilico. La forma neutra è quella che maggiormente interagisce con il nostro sistema endocannabinoide ^[110].

Esattamente come avviene con gli endocannabinoidi endogeni, l'ECS (sistema endocannabinoide) si attiva anche in presenza di cannabinoidi non endogeni (come THC e CBD). È proprio questa interazione a rendere la pianta una preziosa risorsa terapeutica che riesce ad arrivare dove molte altre soluzioni non arrivano. L'interesse crescente verso i fitocannabinoidi ha aperto nuove prospettive nella modulazione di questo sistema.

I primi composti identificati furono i cosiddetti fitocannabinoidi, sostanze naturali prodotte dalla Cannabis. Tra questi, i più studiati sono il THC e il CBD. Accanto a questi, sono stati identificati numerosi altri fitocannabinoidi, tra cui il CBG e il cannabinolo (CBN), che contribuiscono agli effetti complessivi della pianta.

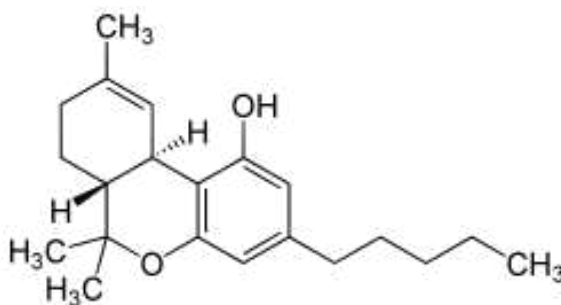


Figura 9 - Struttura Δ9-tetraidrocannabinolo (Δ9-THC) ^[111]

Il Δ^9 -tetraidrocannabinolo rappresenta il principale costituente psicoattivo della Cannabis. Dal punto di vista chimico, il THC è un composto lipofilo appartenente alla classe dei terpenofenoli, presentando un'elevata affinità per le membrane lipidiche, condizione che ne facilita la diffusione attraverso la barriera ematoencefalica e l'accumulo nei tessuti ricchi di lipidi, determinando una lunga emivita terminale e la possibilità di rilevazione anche a distanza di giorni o settimane dall'assunzione. Questo comportamento contribuisce alla variabilità interindividuale degli effetti e alla complessità del suo profilo farmacocinetico.

La struttura è importante per la sua attività biologica: agisce come agonista parziale dei recettori cannabinoidi, con maggiore affinità per CB1. Una volta in circolo, il THC si lega ampiamente alle proteine plasmatiche e si distribuisce nei tessuti ad alta perfusione, in particolare nel cervello. Il legame del THC ai recettori CB1 attiva proteine G di tipo Gi/o, determinando una inibizione dell'adenilato ciclasi e una conseguente riduzione dei livelli intracellulari di cAMP. Questo comporta una modulazione dei canali ionici, con inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e attivazione dei canali del potassio, portando a una diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori; il risultato complessivo è una modulazione della trasmissione sinaptica, che si traduce in effetti analgesici centrali e periferici (agendo come agonista parziale dei recettori CB2), ma anche effetti psicoattivi che si traducono in alterazioni cognitive e percettive ^[112]. Il metabolismo del THC avviene principalmente nel fegato attraverso enzimi del citocromo P450, in particolare CYP2C9 e CYP3A4, con formazione in primis di un metabolita attivo, 11-idrossi-THC, dotato di potenza psicoattiva comparabile o superiore al composto originario. Successivamente, questo viene ulteriormente ossidato a 11-nor-9-carbossi-THC, inattivo, che viene eliminato prevalentemente per via fecale e urinaria.

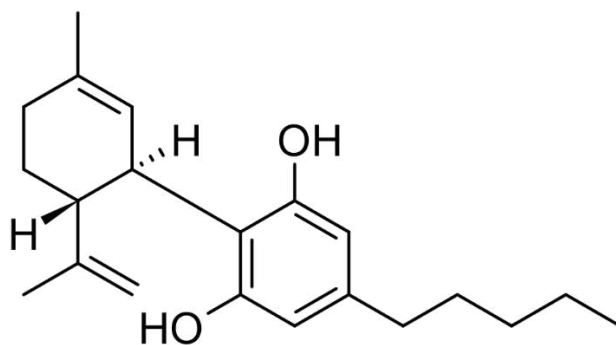


Figura 10 - Struttura cannabidiolo (CBD) ^[113]

Il cannabidiolo è il secondo fitocannabinoloide più abbondante nella Cannabis sativa ma, a differenza del THC, non presenta effetti psicoattivi significativi. È una molecola altamente lipofila, caratteristica che ne facilita l'assorbimento attraverso le membrane biologiche e la distribuzione nei tessuti ricchi di lipidi, incluso il sistema nervoso centrale.

Come per il THC, anche il CBD viene metabolizzato a livello epatico attraverso gli enzimi del citocromo P450, in particolare CYP3A4 e CYP2C19, però, a differenza del THC, si vengono a generare sin da subito numerosi metaboliti inattivi che vengono eliminati prevalentemente attraverso le feci e, in misura minore, tramite le urine.

Dal punto di vista chimico, il CBD è un composto terpenofenolico e, differenza del THC, non possiede una struttura tricyclica chiusa, elemento che contribuisce in modo rilevante alle sue differenti proprietà farmacologiche. Questo composto agisce infatti come modulatore indiretto del sistema endocannabinoide: molteplici studi hanno dimostrato che il CBD presenta una bassa affinità per CB1 e CB2, ma è in grado di influenzarne indirettamente l'attività, ad esempio attraverso l'inibizione della degradazione dell'endocannabinoide AEA, aumentandone così i livelli endogeni. Inoltre, il CBD interagisce con numerosi altri target molecolari, tra cui i recettori serotoninergici 5-HT1A, i canali TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), contribuendo ai suoi effetti ansiolitici, antinfiammatori e analgesici. Nello specifico, i canali TRPV1 sono canali ionici, espressi principalmente nei neuroni sensoriali primari, non selettivi e permeabili al calcio, coinvolti nella trasduzione degli stimoli nocicettivi e termici. Il CBD agisce come agonista funzionale dei TRPV1, determinandone un'attivazione iniziale che comporta un maggiore ingresso di ioni calcio nella cellula; questo induce successivamente un fenomeno di desensibilizzazione del canale, caratterizzato da una ridotta responsività agli stimoli successivi. Tale desensibilizzazione si traduce in una riduzione della trasmissione nocicettiva a livello periferico e centrale, con conseguente attenuazione dell'iperalgisia e dell'allodinia, condizioni tipiche degli stati infiammatori cronici e del dolore neuropatico. Inoltre, la modulazione del flusso di calcio può influenzare indirettamente il rilascio di mediatori pro-infiammatori e neuropeptidi coinvolti nei processi di neuroinfiammazione ^[114].

In uno studio pionieristico, condotto e promosso dal chimico e biologo Mechoulam, fu ipotizzato per la prima volta che il CBD possedesse proprietà anticonvulsivanti negli animali (1973) e, successivamente, anche nell'uomo (1980). Questa evidenza rappresentò una svolta importante, poiché fornì le prime prove sperimentali della sua efficacia, in un periodo in cui il CBD era ancora considerato un cannabinoide privo di attività farmacologica rilevante ^[107]. Successivi studi preclinici hanno approfondito il ruolo del CBD nella modulazione della risposta allo stress e dei comportamenti ansiosi, utilizzando modelli animali validati. In particolare, tali ricerche si sono concentrate sull'analisi integrata degli effetti comportamentali e neurobiologici del CBD, evidenziando come la sua somministrazione sia in grado di ridurre in maniera significativa i comportamenti ansiosi e simil-depressivi indotti da condizioni di stress, sia acuto sia cronico. In particolare, è stata evidenziata un'interazione rilevante con il sistema serotoninergico, tramite i recettori 5-HT1A, noti per il loro ruolo nei meccanismi ansiolitici ed antidepressivi. Parallelamente, è stato osservato un effetto modulatore sull'asse HPA, principale sistema neuroendocrino responsabile della risposta allo stress. Nello specifico, il CBD è in grado di attenuare l'iperattivazione di tale asse, riducendo i livelli di stress fisiologico e limitando l'eccessiva attivazione di strutture limbiche come amigdala

ed ippocampo, con ruolo cruciale nell'elaborazione delle emozioni e nella memoria emotiva ^[115].

Nel complesso, le evidenze fornite da questi studi suggeriscono che il CBD possieda proprietà ansiolitiche e regolatorie dello stress mediate da meccanismi neurochimici e neuroendocrini complessi ed integrati. Tali risultati assumono particolare rilevanza nel contesto del dolore cronico e stress-correlato, in quanto indicano un potenziale ruolo del CBD nella modulazione della componente affettiva del dolore. Infatti, riducendo l'ansia e la reattività allo stress, il CBD può contribuire a limitare quei processi di amplificazione centrale che aumentano la percezione soggettiva del dolore, configurandosi come un possibile strumento terapeutico complementare nella gestione di condizioni caratterizzate da una forte interazione tra dolore ed emozioni.

4.2.3 Alimentazione e ruolo del microbiota intestinale: dieta, probiotici e prebiotici, trapianto di microbiota fecale (FMT)

Interventi volti a modulare la composizione e la funzionalità del microbiota, come l'uso di probiotici e prebiotici, modifiche dietetiche o trapianto di microbiota fecale (FMT), stanno mostrando risultati incoraggianti nel migliorare sintomi sia gastrointestinali sia neuropsichiatrici. Sebbene molte di queste strategie siano ancora oggetto di studi clinici nell'uomo, esse aprono nuove prospettive per approcci terapeutici integrati, in grado di agire non solo sui sintomi, ma anche sui meccanismi patogenetici alla base dell'interazione tra stress, dolore e disfunzione neurobiologica.

Come discusso all'interno dei paragrafi 1.5.4 e 3.3.3, il microbiota intestinale è l'insieme dei microrganismi che vivono nel tratto gastrointestinale umano e contribuiscono a mantenerlo sano e in equilibrio. Si stima che il tratto gastrointestinale umano sia abitato da circa 1×10^{14} microrganismi. Le stime relative alla biodiversità del microbiota intestinale umano risultano variabili, ma è generalmente riconosciuto che nell'adulto esso comprenda oltre 1.000 specie e più di 7.000 ceppi distinti. La colonizzazione del microbiota intestinale è un processo che ha inizio dopo la nascita: durante il parto vaginale, infatti, il neonato entra in contatto con una comunità microbica complessa di origine materna. Questa prima impronta evolve progressivamente e, entro il primo anno di vita, si struttura in un ecosistema più stabile e simile a quello dell'adulto. Nonostante l'elevata variabilità interindividuale e l'influenza parziale dei fattori genetici, è stato proposto che il microbiota intestinale possa essere suddiviso in tre principali configurazioni, definite enterotipi. Ciascun enterotipo è caratterizzato dalla predominanza relativa di specifici generi batterici, in particolare *Bacteroides*, *Prevotella* oppure *Ruminococcus*. I *Bacteroides* sono batteri anaerobi Gram-negativi e sono tra i microrganismi più abbondanti nell'intestino umano e si distinguono per la loro elevata capacità di degradare polisaccaridi e carboidrati complessi in metaboliti più semplici, come gli acidi grassi a corta catena, che rappresentano una fonte energetica importante. La loro prevalenza è spesso associata a regimi alimentari ricchi di proteine animali e grassi, tipici delle diete occidentali. Diversamente, i *Prevotella* sono maggiormente rappresentati in individui che seguono un'alimentazione ricca di fibre e carboidrati di origine vegetale. Questi batteri, anch'essi Gram-negativi, sono particolarmente efficienti nella degradazione dei polisaccaridi vegetali. Infine, i *Ruminococcus*, appartenenti al phylum Firmicutes, svolgono un ruolo cruciale nella degradazione di substrati particolarmente resistenti, come la cellulosa, e nella trasformazione di componenti della mucina intestinale, in particolare il butirrato, un acido grasso a corta catena fondamentale per il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e del colon ^[116].

È ormai riconosciuta l'esistenza di una stretta comunicazione tra il microbiota intestinale e il SNC, che avviene attraverso una rete complessa di vie interconnesse. Tra i principali sistemi coinvolti rientrano l'asse neuroendocrino, il sistema neuroimmunitario, le componenti simpatica e parasimpatica del sistema nervoso autonomo e il sistema nervoso enterico. Tale comunicazione risulta essere di tipo bidirezionale: da un lato, il microbiota è in grado di influenzare la funzione del sistema nervoso centrale; dall'altro, il SNC può modulare la composizione e l'attività del microbiota attraverso i suoi effetti sul tratto gastrointestinale. In particolare, studi effettuati su animali privi di microbiota (definiti germ-free) hanno mostrato una risposta eccessiva dell'HPA quando sottoposti a stress, evidenziando come si verificano alterazioni dell'ansia, della memoria, dell'attività locomotoria e dell'espressione di neurotrasmettitori. Questi risultati suggeriscono che la presenza del microbiota durante le prime fasi della vita sia necessaria per il corretto sviluppo dei meccanismi neuroendocrini che controllano lo stress e il comportamento. Eventi stressanti precoci, come la separazione materna per 3 ore al giorno tra il secondo e il dodicesimo giorno postnatale, ha evidenziato alterazioni significative del microbiota rispetto ai controlli. Effetti simili sono stati osservati anche in età adulta in condizioni di stress cronico da immobilizzazione (stressor di tipo fisico), determinando alterazioni significative delle popolazioni batteriche intestinali diverse rispetto agli animali non stressati ^[117]. Oltre agli effetti sulla composizione microbica, lo stress cronico compromette anche l'integrità della barriera intestinale, aumentandone la permeabilità, favorendo processi infiammatori quali l'IBS e le malattie infiammatorie intestinali.

La dieta rappresenta uno dei principali fattori in grado di influenzare significativamente la composizione del microbiota. Come già evidenziato, una dieta ricca in carboidrati complessi piuttosto che fibre alimentari influenza significativamente sulla composizione, sia qualitativa sia quantitativa, dei microrganismi che costituiscono il microbiota intestinale. In questo contesto, anche un adeguato apporto quotidiano di micronutrienti, quali amminoacidi, vitamine e sali minerali, insieme alla riduzione del consumo di alimenti altamente processati, può contribuire in modo favorevole al mantenimento dell'equilibrio del microbiota e, più in generale, della salute intestinale. Regimi dietetici come il digiuno intermittente o la restrizione calorica sono promettenti, sebbene siano necessari ulteriori studi per ottimizzare i protocolli in base alla storia clinica del paziente, all'età e al sesso ^[118].

Un'ulteriore strategia per mantenere un microbiota sano ed in equilibrio è l'assunzione di probiotici, ossia microrganismi vivi che, se ingeriti in quantità adeguate, esercitano un beneficio per la salute dell'ospite. Recentemente, uno studio ha evidenziato che la somministrazione combinata di *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* è in grado di ridurre comportamenti ansiosi e simil-depressivi nei modelli animali, oltre a produrre effetti psicologici benefici e a diminuire i livelli sierici di cortisolo nell'uomo ^[116]. Sebbene i meccanismi alla base di tali effetti non siano ancora del tutto chiariti, è stato ipotizzato che essi possano

derivare dalla riduzione dell'attività delle citochine pro-infiammatorie e dello stress ossidativo, nonché da modificazioni dello stato nutrizionale dell'ospite.

Un aspetto rilevante è il possibile coinvolgimento del nervo vago, decimo nervo cranico. Questo rappresenta una componente chiave dell'asse intestino–cervello, poiché costituisce la principale via parasimpatica di comunicazione bidirezionale tra intestino e sistema nervoso centrale: attraverso le sue fibre afferenti ed efferenti, il nervo vago è in grado di trasmettere segnali provenienti dal microbiota e dalla mucosa intestinale verso le strutture cerebrali, modulando al contempo la risposta neuroendocrina, immunitaria e comportamentale. In questo modo, esso funge da importante mediatore, suggerendo che le alterazioni del microbiota possano influenzare la funzione cerebrale proprio attraverso questa via neuroanatomica.

Infine, una strategia terapeutica molto recente ed ancora in fase di studio è rappresentata dal trapianto di microbiota fecale (fecal microbiota transplantation, FMT), noto anche come Human Microbiota Transplant (HMT). Tale procedura consiste nel prelevare i batteri intestinali da un donatore sano e reintrodurli nel paziente malato, in modo da consentire il ripopolamento di microrganismi sani nell'intestino di quest'ultimo. La somministrazione avviene, prevalentemente, per via endoscopica ed è comunemente associata a reazioni indesiderate temporanee e di lieve entità, quali dolore o gonfiore addominale, possibile diarrea e nausea. A seconda dell'individuo da trattare e delle sue condizioni fisio-patologiche, è possibile che prima del trattamento sia necessario seguire una particolare dieta e/o una pulizia intestinale. Generalmente la procedura richiede dalle 5 alle 10 dosi per ottenere un effetto evidente. Il trapianto di microbiota fecale è stato sperimentato principalmente nel trattamento delle infezioni ricorrenti da *Clostridioides difficile*, mostrando tassi di successo superiori al 90%. Questo microrganismo è un batterio anaerobio Gram-positivo normalmente presente nel microbiota intestinale in forma quiescente; tuttavia, in condizioni di disbiosi può proliferare in modo eccessivo, diventando patogeno. Una condizione favorevole per la sua proliferazione è rappresentata dall'uso prolungato di antibiotici, uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di tale infezione, poiché altera l'equilibrio della flora intestinale e ne riduce l'effetto di resistenza alla colonizzazione ^[119].

Nel 2018 il Ministero della Salute ha avviato il “Programma Nazionale sul Trapianto di Microbiota Fecale umano”, con l'intento di rispondere alla crescente necessità di raccogliere dati strutturati e uniformi sull'utilizzo di questa procedura sul territorio italiano, in particolare nel trattamento delle infezioni ricorrenti da *Clostridioides difficile*. La gestione e il coordinamento del programma sono stati affidati al Centro Nazionale Trapianti (CNT), il quale si occupa della raccolta sistematica dei dati relativi alle procedure eseguite, della loro registrazione in un database nazionale e del monitoraggio continuo delle attività svolte dai centri autorizzati. In questo modo è possibile ottenere una visione complessiva e aggiornata, favorendo al contempo l'omogeneità delle pratiche cliniche, che includono: la selezione accurata dei donatori, lo screening microbiologico e infettivologico, le modalità di preparazione e somministrazione del materiale fecale e il successivo follow-up dei pazienti. Attualmente, in Italia il suo impiego è limitato

principalmente alle infezioni ricorrenti da *C. difficile* non responsivo alle terapie antibiotiche convenzionali ^[120].

Al di fuori di questa indicazione, l'impiego del FMT in patologie come le malattie infiammatorie intestinali (IBD) e l'IBS è ancora oggetto di studio e non risulta ad oggi pienamente consolidato in ambito clinico ^[121].

CAPITOLO V

5. CONCLUSIONE

Il presente elaborato ha approfondito la complessa relazione tra stress cronico e modulazione del dolore, soffermandosi in particolare modo sul dolore stress-correlato. È stato evidenziato come questi due fenomeni siano strettamente interconnessi e si influenzino reciprocamente attraverso molteplici meccanismi (biologici e neurofisiologici). Sebbene la risposta allo stress costituisca, inizialmente, un processo fisiologico e adattativo, finalizzato al mantenimento dell'omeostasi, la sua persistenza nel tempo può determinare profonde alterazioni, favorendo l'instaurarsi di condizioni patologiche, tra cui la cronicizzazione del dolore.

L'analisi dei meccanismi coinvolti ha messo in luce il ruolo centrale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, delle strutture limbiche e dei principali sistemi neurotrasmettitoriali, tra cui glutammato, GABA, serotonina, noradrenalina, dopamina, sistema oppioide endogeno ed endocannabinoide.

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la gestione del dolore associato allo stress cronico richieda un approccio terapeutico multidimensionale, in grado di integrare i trattamenti farmacologici convenzionali con strategie innovative volte a modulare non soltanto la componente sensoriale del dolore, ma anche gli aspetti emotivi, cognitivi e comportamentali che influenzano fortemente l'esperienza soggettiva. In tal senso, interventi quali la terapia cognitivo-comportamentale, l'impiego dei cannabinoidi e le strategie mirate al mantenimento dell'equilibrio del microbiota intestinale rappresentano prospettive promettenti, sebbene siano necessari ulteriori studi per definirne pienamente efficacia e la possibile applicabilità.

In conclusione, una maggiore e più approfondita comprensione delle interazioni tra stress cronico e dolore potrebbe favorire lo sviluppo di strategie terapeutiche sempre più personalizzate ed efficaci, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da sindromi dolorose croniche, in particolar modo stress-correlate.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

1. *International Association for the study of Pain (IASP). IASP Terminology.*
2. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain (2020).*
3. Ushida T. “Chronic Pain: Definition/Conception/Classification of Pain”. *Brain Nerve (2023).*
4. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. *The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? Scand J Pain (2018).*
5. Bonezzi C, Ventriglia G, Lora Aprile P, et al. *La diagnosi di dolore: il metodo SIMG. Rivista SIMG (2021).*
6. Merskey, H., & Bogduk, N. (Eds.). *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain (1986).*
7. Jungquist, Carla R. PhD, RN, ANP-BC, FAAN; Vallerand, April Hazard PhD, RN, FAAN; Sicoutris, Corinna MSN, CRNP, FCCM; Kwon, Kyung N. MSN, CRNP, CCRP; Polomano, Rosemary C. PhD, RN, FAAN. *Assessing and Managing Acute Pain: A Call to Action. AJN, American Journal of Nursing (2017).*
8. *World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2019).*
9. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. *A classification of chronic pain for ICD-11. Pain (2019).*
10. Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, Frasnelli J, Freiherr J, Lundström JN. *Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. Pain (2016).*
11. Kang, D. H., Son, J. H., & Kim, Y. C. *Neuroimaging studies of chronic pain. The Korean journal of pain (2010).*
12. Kitahata L. M. *Pain pathways and transmission. The Yale journal of biology and medicine, (1993).*
13. Dhital et al., *Physiology of pain—a narrative review on pain pathway and its modulation, D-Mech Rev (2022).*

14. Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. *General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. International journal of molecular sciences*, (2018).
15. Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D.: *Cellular and molecular mechanisms of pain*, (2009).
16. Gonzalez-Hermosillo, D. C., Gonzalez-Hermosillo, L. M., Villaseñor-Almaraz, M., Ballesteros-Herrera, D., Moreno-Jimenez, S., Corona-Cedillo, R., Velasco-Campos, F., Carrillo-Ruiz, J. D., & Roldan-Valadez, E. (2023). *Current concepts of pain pathways: a brief review of anatomy, physiology, and medical imaging*.
17. Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). *Descending pain modulation and chronification of pain. Current opinion in supportive and palliative care*.
18. Vanderah T. W. (2007). *Pathophysiology of pain. The Medical clinics of North America*.
19. Bannister K, Dickenson AH. *What do monoamines do in pain modulation? Curr Opin Support Palliat Care* (2016).
20. Kirkpatrick, D. R., McEntire, D. M., Hambsch, Z. J., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Reisbig, M. D., Youngblood, C. F., & Agrawal, D. K. (2015). *Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. Clinical and translational science*.
21. Triester R, Pud D, Eisenberg E. *The dopamine agonist apomorphine enhances conditioned pain modulation in healthy humans. Neurosci* (2013).
22. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol (Rev. 2002)*.
23. Atwood BK, Mackie K. *CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. Br J Pharmacol*, (2010).
24. Fields HL. *State-dependent opioid control of pain. Nat Rev Neurosci* (2004).
25. Human Microbiome Project Consortium. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature* (2012).
26. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. *An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota* (2012).
27. Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., & Chrousos, G. P. (2020) *Stress: Endocrine physiology and pathophysiology, NCBI Bookshelf*.
28. Selye H. *Stress and the General Adaptation Syndrome Br Med J* (1950).

29. Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). *A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications*. *Frontiers in behavioral neuroscience*.
30. Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). *The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress*.
31. McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2015). *Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex*.
32. Vitale, I. (2020, 2 gennaio). *Stress: definizione di Selye*.
33. Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., Awosika, A. O., & Ayers, D. (2024). *Physiology, Stress Reaction*.
34. Bienertova-Vasku, J., Lenart, P., & Scheringer, M. (2020). *Eustress and Distress: Neither Good Nor Bad, but Rather the Same? BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*
35. James, K. A., Stromin, J. I., Steenkamp, N., & Combrinck, M. I. (2023). *Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition*. *Frontiers in endocrinology*.
36. McEwen, B. S. (2010). *Central role of the brain in stress and adaptation*. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
37. Mifflin, K. A., & Kerr, B. J. (2014). *The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact*. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*.
38. Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., Jr, & Schatzberg, A. F. (2017). *HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition*. *Molecular psychiatry*.
39. Sherin, J. E., & Nemeroff, C. B. (2011). *Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma*. *Dialogues in clinical neuroscience*.
40. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). *Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response*. *Comprehensive Physiology*
41. Rostamkhani, F., Zardooz, H., Zahediasl, S., & Farrokhi, B. (2012). *Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats*. *Journal of Zhejiang University Science*.
42. Blackburn-Munro, G., & Blackburn-Munro, R. E. (2001). *Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence?* *Journal of neuroendocrinology*.

43. Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*.
44. Eller-Smith, O. C., Nicol, A. L., & Christianson, J. A. (2018). Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Frontiers in cellular neuroscience*
45. Sic, A., Bogicevic, M., Brezic, N., Nemr, C., & Knezevic, N. N. (2025). Chronic Stress and Headaches: The Role of the HPA Axis and Autonomic Nervous System. *Biomedicines*
46. Nicol, A. L., Sieberg, C. B., Clauw, D. J., Hassett, A. L., Moser, S. E., & Brummett, C. M. (2016). The Association Between a History of Lifetime Traumatic Events and Pain Severity, Physical Function, and Affective Distress in Patients With Chronic Pain. *The journal of pain*
47. Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature reviews. Neuroscience*.
48. Vachon-Preseu E., Roy M., Martel M.-O., et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain* (2013).
49. Borsook D., Maleki N., Becerra L., McEwen B. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron* (2012).
50. Ji G., Sun H., Fu Y., et al. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *The Journal of Neuroscience* (2010).
51. Cardoso-Cruz H., Lima D., Galhardo V. Impaired spatial memory performance in a rat model of neuropathic pain is associated with reduced hippocampus-prefrontal cortex connectivity. *The Journal of Neuroscience* (2013).
52. Mehnaz Ferdousi, David P. Finn, Chapter 4 - Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. Editor(s): Shane O'Mara, *Progress in Brain Research, Elsevier, Volume 239, 2018*.
53. Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior.
54. Stein C. (2016). Opioid Receptors. *Annual review of medicine*.
55. Navratilova, E., Atcherley, C. W., & Porreca, F. (2015). Brain Circuits Encoding Reward from Pain Relief. *Trends in neurosciences*.
56. Di Francesca F. (2017): Neurotrasmettitori. State of Mind, testata giornalistica (<https://www.stateofmind.it/2017/10/neurotrasmettitori/>)
57. [Figura 3]: Chimica-online. (n.d.). Acido glutammico (Disponibile a: <https://www.chimica-online.it/composti-organici/acido-glutammico.htm>)

58. Meldrum B. S. (2000). *Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. The Journal of nutrition.*
59. Wozniak, K. M., Rojas, C., Wu, Y., & Shusher, B. S. (2012). *The role of glutamate signaling in pain processes and its regulation by GCP II inhibition. Current medicinal chemistry.*
60. Bleakman, D., Alt, A., & Nisenbaum, E. S. (2006). *Glutamate receptors and pain. Seminars in cell & developmental biology.*
61. [Figura 4]: Chimica-online. (n.d.). GABA – acido gamma-amminobutirrico (Disponibile a: <https://www.chimica-online.it/composti-organici/gaba.htm>)
62. Zeilhofer, H. U., Wildner, H., & Yévenes, G. E. (2012). *Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. Physiological reviews.*
63. Zhang, Q., Zhu, L., Li, H., Chen, Q., Li, N., Li, J., Zhao, Z., Xiao, D., Tang, T., Bi, C., Zhang, Y., Zhang, H., Zhang, G., Li, M., Zhu, Y., Zhang, J., & Kong, J. (2024). *Insights and progress on the biosynthesis, metabolism, and physiological functions of gamma-aminobutyric acid (GABA): a review.*
64. Rudolph, U., & Möhler, H. (2006). *GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions. Current opinion in pharmacology.*
65. Oketch-Rabah, H. A., Madden, E. F., Roe, A. L., & Betz, J. M. (2021). *United States Pharmacopeia (USP) Safety Review of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA).*
66. Fogaça, M. V., & Duman, R. S. (2019). *Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. Frontiers in cellular neuroscience.*
67. Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). *Serotonin receptors. Chemical reviews.*
68. Sommer C. (2004). *Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. Molecular neurobiology.*
69. Chaouloff F. (2000). *Serotonin, stress and corticoids. Journal of psychopharmacology.*
70. [Figura 6]: Wikimedia Commons: Catecolamine. Licenza Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported. (Disponibile a: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Catecolamine.GIF>)
71. Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). *The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain research reviews.*

72. Pertovaara A. (2006). *Noradrenergic pain modulation. Progress in neurobiology.*
73. Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. (2008). *Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. European journal of pharmacology.*
74. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2018). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education.*
75. Taylor, A. M. W., Becker, S., Schweinhardt, P., & Cahill, C. (2016). *Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction. Pain.*
76. Pani, L., Porcella, A., & Gessa, G. L. (2000). *The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. Molecular psychiatry.*
77. Lu, H. C., & Mackie, K. (2016). *An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. Biological psychiatry.*
78. [Figura 7]: *Cannabiscienza. (n.d.). Sistema endocannabinoide. (Disponibile al: <https://cannabiscienza.it/sapere-sistema-endocannabinoide/>)*
79. Russo E. B. (2008). *Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? Neuro endocrinology letters*
80. Finn D. P. (2010). *Endocannabinoid-mediated modulation of stress responses: physiological and pathophysiological significance. Immunobiology.*
81. Woodhams, S. G., Chapman, V., Finn, D. P., Hohmann, A. G., & Neugebauer, V. (2017). *The cannabinoid system and pain. Neuroparmacology.*
82. Heinricher M.M., Tavares I., Leith J.L., Lumb B.M., “Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity”. *Brain Research Reviews* (2009).
83. Ji R.R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W., “Neuroinflammation and central sensitization in chronic pain”. *Journal of Neurochemistry* (2018).
84. Latremoliere A., Woolf C.J., “Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity”. *Journal of Pain* (2009).
85. Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). *The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.*

86. Marx, W., Penninx, B. W. J. H., Solmi, M., Furukawa, T. A., Firth, J., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*.
87. Cryan J.F., Dinan T.G., "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour". *Nature Reviews Neuroscience* (2012).
88. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., Cryan J.F., Tillisch K., "Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience". *Journal of Neuroscience* (2014).
89. Dinan T.G., Cryan J.F., "The microbiome–gut–brain axis in health and disease". *Gastroenterology Clinics of North America* (2017).
90. Benedicenti, A. (1929). *Analgesici*. In *Enciclopedia Italiana*. Istituto della Enciclopedia Italiana Treccani.
(Disponibile al: https://www.treccani.it/enciclopedia/analgesici_%28Enciclopedia-Italiana%29/)
91. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. (2023, 6 novembre). "Farmaci antinfiammatori: cosa sono e a che cosa servono".
92. [Figura 8]: *Medicina e Informazione*. (2016, 12 luglio). *Cardiopatici e dolore: quali analgesici usare? Progetto CardioPain dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore*.
(Disponibile al: <https://www.medicinaeinformazione.com/news/cardiopatici-e-dolore-quali-analgesisci-usare-progetto-cardiopain-dellassociazione-italiana-per-lo-studio-del-dolore>)
93. Cashman J. N. (1996). *The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia*.
94. Vo, Thuonga; Rice, Andrew S.C.b; Dworkin, Robert H.c. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: How do we explain continued widespread use?". *Pain*.
95. Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). "Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies." *The New England journal of medicine*.
96. U.S. Food and Drug Administration. "Opioid analgesic risk evaluation and mitigation strategy (REMS)."
(Disponibile al: <https://www.fda.gov/drugs/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-remis/opioid-analgesic-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-remis>)
97. Orso, G. (2024-2025) *Materiale didattico del corso di Farmacoterapia II*. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova.

98. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2019). *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia* (13^a ed.). Zanichelli.
99. Sawynok J, Reid A. "Intereactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception." *Behav Brain Res*, 1996.
100. Biggio G. "Gli antidepressivi per il trattamento di depressione e di disturbi d'ansia: basi biologiche e razionale farmacologico". *Corso di Perfezionamento della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia* 2002.
101. Palma, A., & Pancheri, P. (2004). "Terapia del dolore con farmaci antidepressivi: focus sulla venlafaxina." *Journal of Psychopathology*.
102. Agenzia Italiana del Farmaco. (2005). *Uso degli anticonvulsivanti nel dolore neuropatico. Bollettino d'Informazione sui Farmaci*.
(Consultabile al: <https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/bif0504152.pdf>)
103. Chand, S. P., Kuckel, D. P., & Huecker, M. R. (2023). *Cognitive Behavior Therapy*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
104. Centro di psicoterapia cognitivo comportamentale DBT Padova: CBT DBT Padova, referente Dott.ssa Elena Prunetti. *La terapia cognitivo-comportamentale (CBT)*.
(Disponibile al: <https://www.cbtdbtpadova.it/la-terapia-cognitivo-comportamentale-cbt>)
105. Curtiss, J. E., Levine, D. S., Ander, I., & Baker, A. W. (2021). "Cognitive-Behavioral Treatments for Anxiety and Stress-Related Disorders." *Focus* (American Psychiatric Publishing).
106. Keefe, F. J., Abernethy, A. P., & C Campbell, L. (2005). "Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain." *Annual review of psychology*.
107. Crippa, J. A. S., Guimarães, F. S., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. C. (2023). "Dr. Raphael Mechoulam, cannabis and cannabinoids research pioneer and his legacy for Brazilian pharmacology." *Brazilian Journal of Psychiatry*.
108. Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. (2018, December 20). Public Law 115–334: Agriculture Improvement Act of 2018. U.S. Government Publishing Office.
109. StatPearls Publishing. (2023). "Cannabis and cannabinoid-based therapies." In StatPearls. National Center for Biotechnology Information.
110. Burelo, M. (2023, 4 settembre). CBGA: Che cos'è e quali sono i suoi effetti? Cannactiva.

111. [Figura 9]: Tetrahydrocannabinol structure di Yikrazuul. Wikimedia Commons, licenza Creative Commons.
(Disponibile al:
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tetrahydrocannabinol.svg>)
112. Pertwee, R.G. "Pharmacological and therapeutic targets for Δ^9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol." *Euphytica* (Volume 140, pages 73–82, 2004).
113. [Figura 10]: Cannabidiol structure di Harbin. Wikimedia Commons, licenza Creative Commons.
(Disponibile al:
<https://it.wikipedia.org/wiki/Cannabidiolo#/media/File:Cannabidiol.svg>)
114. Ibeas Bih, C., Chen, T., Nunn, A. V., Bazelot, M., Dallas, M., & Whalley, B. J. (2015). "Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders." *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*.
115. De Gregorio, D., McLaughlin, R. J., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., Enns, J., Lopez-Canul, M., Aboud, M., Maione, S., Comai, S., & Gobbi, G. (2019). "Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain." *Pain*.
116. Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." *Nature reviews. Neuroscience*.
117. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). "Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome." *Nature*.
118. Costa, A., & Lucarini, E. (2025). "Treating chronic stress and chronic pain by manipulating gut microbiota with diet: can we kill two birds with one stone?" *Nutritional neuroscience*.
119. Elendu, C., Omeludike, E. K., Aregbesola, E. T., Mordi, P., Blewusi, G. S., Ogidan, A. O., Okeke, N. G., Obidigbo, B. T., Asini, A. O., Ubi, E. S., Etakewen, P. O., Amahalu, C. A., Foncham, R. F., Gana, L. T., Onwe, C. J., Ojeabuo, O. F., Ojo, A. O., Ikeaba, C. S., & Opara, N. C. (2025). "Fecal microbiota transplantation as a therapeutic modality for recurrent *Clostridioides difficile* infection: reviewing efficacy, safety, mechanisms of action, and outcomes." *Annals of medicine and surgery* (2012).

120. Centro Nazionale Trapianti. (2025) - <https://www.trapianti.salute.gov.it/>.
*Programma nazionale sul trapianto di microbiota fecale umano (FMT):
Aspetti regolatori, clinici e organizzativi.*
(Disponibile al: https://www.trapianti.salute.gov.it/sites/default/files/202506/C_17_cntPubblicazioni_655_allegato.pdf)
121. Gweon T. G. (2025). "Is Fecal Microbiota Transplantation Applicable for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome? Time for Precision Medicine." *Journal of neurogastroenterology and motility*

RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo percorso di studi, desidero esprimere la mia sincera gratitudine a tutte le persone che, in modi diversi, hanno contribuito alla realizzazione di questo traguardo. Vorrei dunque spendere qualche parola per chi mi ha sostenuta e per le persone che ho incontrato durante questo mio percorso.

Innanzitutto, ringrazio il mio relatore, il Professore Stefano Comai per la disponibilità, la pazienza e gentilezza mostratomi durante la stesura della tesi.

Un sentito ringraziamento va alla mia famiglia, che mi ha sostenuta senza riserve durante tutto il percorso universitario, rendendo possibile questo mio traguardo. Grazie mamma e papà per aver contribuito, economicamente senza dubbio, ma anche psicologicamente a tutto ciò. Grazie per avermi permesso di intraprendere la strada che desideravo, senza farmi pressioni, senza mai pretendere troppo e lasciandomi la libertà di sbagliare, qui e nella vita. Grazie per avermi resa la persona che sono: se oggi sono così, con i miei pregi e difetti, il merito è anche vostro. So di esser il vostro “*Giaonzelo*” preferito (nonché “vespa” per chi non fosse avvezzo al dialetto veneto) ma oggi mi sento un po’ più dolce del solito e per questo vi dico grazie: questo traguardo è anche vostro.

Un grazie speciale va a Martina, la mia sorellona, colei che mi ha aiutata in tutto perché, diciamolo, “lei sa già come si fa!”. Grazie per esserci sempre stata, per avermi assicurata quando ne avevo più bisogno, per aver condiviso con me i piccoli e grandi traguardi di questo percorso, ma anche le difficoltà, senza mai farmi sentire sola. Grazie per avermi offerto la tua spalla nei momenti in cui avevo bisogno di piangere e per aver gioito con me nei momenti felici. Grazie per essere la sorella che tutti vorrebbero e, anche se non te lo dico spesso con queste parole, ti voglio bene.

Grazie Gianluca, il mio fratellino, che ormai tanto “piccolo” non è più. Grazie per avermi accompagnata in questo percorso e scusa per tutte le volte in cui ti ho assillato con i miei “quando hai tempo mi fai delle domande?”, per prepararmi (soprattutto psicologicamente) agli esami. So che non lo ammetterai mai, ma è stata una bella rottura di scatole, quindi, possiamo dire che anche questo traguardo è in parte merito tuo!!

Grazie per avermi aiutata, insieme a Martina, a rialzarmi nei momenti in cui credevo di non farcela.

Grazie nonna Giuliana per avermi fatto comprendere appieno il significato della parola “pazienza”, perché, diciamocelo, con te ce ne vuole tanta! Grazie per aver sempre mandato qualche preghierina prima di ogni esame, sono sicura che quelle sono state di fondamentale importanza e senza quelle probabilmente qualcosa sarebbe andato diversamente.

Un grazie di cuore va anche alle mie tre stelle in cielo: nonno Gelsino, nonno Asti e nonna Vanda. So che non siete fisicamente qui con me, ma vi sento sempre al mio fianco, ovunque io vada, e so che mi guardate e proteggete da lassù. Sperando di avervi resi orgogliosi e fieri di me. Vi voglio bene.

Vorrei spendere qualche parola per ringraziare Luigi, il mio compagno di vita. Grazie per sopportarmi e supportarmi da 11 anni a questa parte, in particolare in questo ultimo periodo della mia vita, accademica e non. Condividiamo ogni gioia, difficoltà e traguardo, assieme. Mi sei sempre stato accanto, sostenendomi ed incoraggiandomi con costanza, credendo in me e nelle mie capacità anche nei momenti in cui io stessa faticavo a farlo. Mi hai dato la spinta necessaria per affrontare le piccole e grandi cose, dimostrandomi il mio miglior tifoso! Sei stato, sei e continuerai ad esser una parte fondamentale della mia vita. Grazie per essere una costante. In te riesco a trovare la mia parte migliore e non posso che essere curiosa e felice di scoprire ciò che la vita avrà in serbo per noi. Ti amo.

Un ringraziamento speciale va anche ai miei amici, tutti inclusi. Grazie a chi è rimasto, a chi si è fatto sentire anche solo nei momenti giusti e a chi ha condiviso con me risate, sfoghi e pause necessarie per non impazzire del tutto. Un pensiero particolare va alle mie compagne di studio e di “sclero” pre e post esame: Denise, Giulia, Stefani e Giorgia. Vi ringrazio per aver gli appunti, le sbobine, i consigli e per reso ogni sessione un mix perfetto di ansia e supporto reciproco, rendendo il tutto meno pesante e più “sopportabile”.

Un ringraziamento sentito, degno di nota, va a Marianna, amica dall’antica epoca (si fa per scherzare) delle superiori. Grazie per essermi rimasta a fianco in questi anni, nonostante i cambiamenti, i diversi percorsi, senza mai far mancare la tua presenza. Grazie per aver condiviso con me dai momenti più belli ai più brutti; spesso senza nemmeno il bisogno di chiedertelo, tu c’eri, tra risate e confidenze, passando per infiniti audio e pause caffè, sushi e “giusto un paio” di aperitivi. Sarai sempre la mia “Partner in crime”.

Vorrei spendere qualche parola anche per alcune persone che ho incontrato più recentemente, ma che si sono rivelate essere quasi come una seconda famiglia, nonché i miei futuri colleghi: la famiglia delle Farmacie San Pio S.A.S. Grazie per la disponibilità e la fiducia dimostratami, facendomi sentire parte del gruppo sin da subito.

Un grazie a Davide, per aver creduto in me e aver avuto la pazienza di aspettare la conclusione del mio percorso universitario prima di accogliermi definitivamente all’interno del team.

Grazie, Valeria, per avermi preso sotto la tua ala fin dal primo giorno e per avermi insegnato gran parte di ciò che so oggi. Grazie per essere stata una collega straordinaria e per essere diventata una bellissima amica.

Grazie, Fabio, per essere stato il mio tutor durante il tirocinio, per aver risposto, insieme a Valeria, con pazienza alle mie infinite domande e per avermi trasmesso le conoscenze che porto con me. Grazie anche per la tua ironia e per riuscire sempre a strappare un sorriso, anche quando sarebbe più facile strapparsi i capelli! Grazie a Milena e Lara, per avermi sempre supportata ed aiutata, soprattutto durante le giornate trascorse a Cinto.

Un grazie anche ad Elisa, Annamaria e Stefano, anche se con voi trascorro meno tempo e, con Granze, non ho avuto l'occasione di interfacciarmi, non mi avete mai fatta sentire fuori posto.

Questo anno passato con tutti voi ha rappresentato per me un importante momento di crescita, soprattutto professionale ma anche personale. Sono davvero felice e orgogliosa di poter condividere con voi questo nuovo capitolo della mia vita. Grazie di cuore ragazzi.

Infine, ma non meno importante, vorrei ringraziare me stessa. Per la determinazione, la costanza e la forza con cui ho affrontato questo percorso, anche nei momenti di maggiore difficoltà. Per non aver mollato e per aver creduto (non senza qualche intoppo), passo dopo passo, nella possibilità di arrivare fin qui. Questo traguardo rappresenta il risultato del mio impegno. Sii fiera di te stessa, piccola Giadina.

