

31 gennaio

L'uomo "alfa" se sconfitto dall'uomo "beta" precipita nella depressione? Ovvero i tormenti della *habenula laterale*

Maschio alfa:
ci sono almeno altre 20 lettere nell'alfabeto...

Quando due topi maschi si incontrano in uno spazio ristretto, le regole di ingaggio sono chiare: il topo di rango inferiore deve cedere. Ma se invertiamo il contesto organizzando un ambiente che favorisce il debole, il maschio di rango superiore precipita in una micidiale spirale depressiva

Questa è la conclusione di un recente studio di neuroimaging che rivela come risponde il cervello di un topo ad una inattesa perdita di *status sociale*, condizione questa che ha dimostrato di essere un analogo fattore di rischio per la depressione negli esseri umani, in particolare negli uomini detti *alfa*.

Gruppi di topi vivono in gerarchie, sia in laboratorio che in natura. In laboratorio, però, i maschi di grado più alto (**alfa o dominante**) Impongono regimi particolarmente dispotici. Uno o più "**topi alfa**" **dominanti** hanno accesso privilegiato al cibo e alle femmine. Possono fare pipì dove vogliono, piuttosto che nell'angolo designato predisposto per i **topi subordinati** all'interno della mouse location.

Hailan Hu, neuroscienziata della Scuola di Medicina dell'Università di Zhejiang,



si è domandata cosa sarebbe successo nel cervello di questi *topi muckety-muck* quando il loro ordine gerarchico fosse stato ribaltato dagli sperimentatori.

Lei ed il suo team hanno ideato una stabulazione perfida progettata per evitare qualsiasi vero combattimento o spargimento di sangue all'interno della popolazione murina.

Dieci volte al giorno, per 4 giorni, i ricercatori hanno messo un **topo dominante** faccia a faccia con un **topo subordinato** in un tubo trasparente e stretto ;quindi hanno bloccato l'uscita del **subordinato** roditore, non lasciandogli altra scelta che avanzare nello spazio superiore normalmente interdetto.

All'inizio, i **topi dominanti** hanno resistito all'arrivo dei **subordinati** ed hanno mantenuto la loro posizione. Ma al quarto giorno iniziavano ad allontanarsi volontariamente dai loro avversari dopo solo pochi secondi.

In tal modo, anche i **topi dominanti** sono decaduti dalla posizione sociale ed hanno perso i loro Privilegi di alto rango, incluso l'accesso VIP a un caldo nido nell'angolo.

Quando i ricercatori hanno sconvolto l'ordine sociale dei roditori, **i topi dominanti** hanno iniziato a mostrare **sintomi e comportamenti depressivi**.

Le loro voglie per l'acqua zuccherata diminuirono. In un test ampiamente utilizzato sulla **"disperazione"** dei roditori, in cui gli scienziati lasciano cadere i topi in una vasca d'acqua per misurare quanto tempo combattono per rimanere a galla, hanno rinunciato a molto prima a desistere.

Una volta raggiunta questa condizione per valutare l'attività neuronale dei roditori il team ha utilizzato la **fotometria a fibre**, una tecnica di **imaging cerebrale** per monitorare il controllo mentale murino.

*E' stato impiantata una fibra ottica nel cervello dei roditori in grado di osservare la **luce fluorescente** proiettata dai neuroni che sono stati geneticamente modificati per esprimere **proteine fluorescenti** quando sono in attività. E' possibile così illuminare neuroni specifici, aumentare o diminuire la loro attività attraverso manipolazione optogenica.*

In particolare i ricercatori si sono concentrati sulla **habenula laterale (LHb)** regione vicino al tronco cerebrale che si ritiene equivalere al **"centro della delusione"** del cervello umano, centro che si attiva quando gli accadimenti della vita non riescono a soddisfare le nostre aspettative, quando veniamo rifiutati per un lavoro, o scopriamo che qualcuno ha già mangiato il gelato che hai lasciato nel congelatore.

La delusione è un sentimento che non delude mai. (Francois Mauriac) e la "realtà" è il nome che noi diamo alle nostre delusioni.

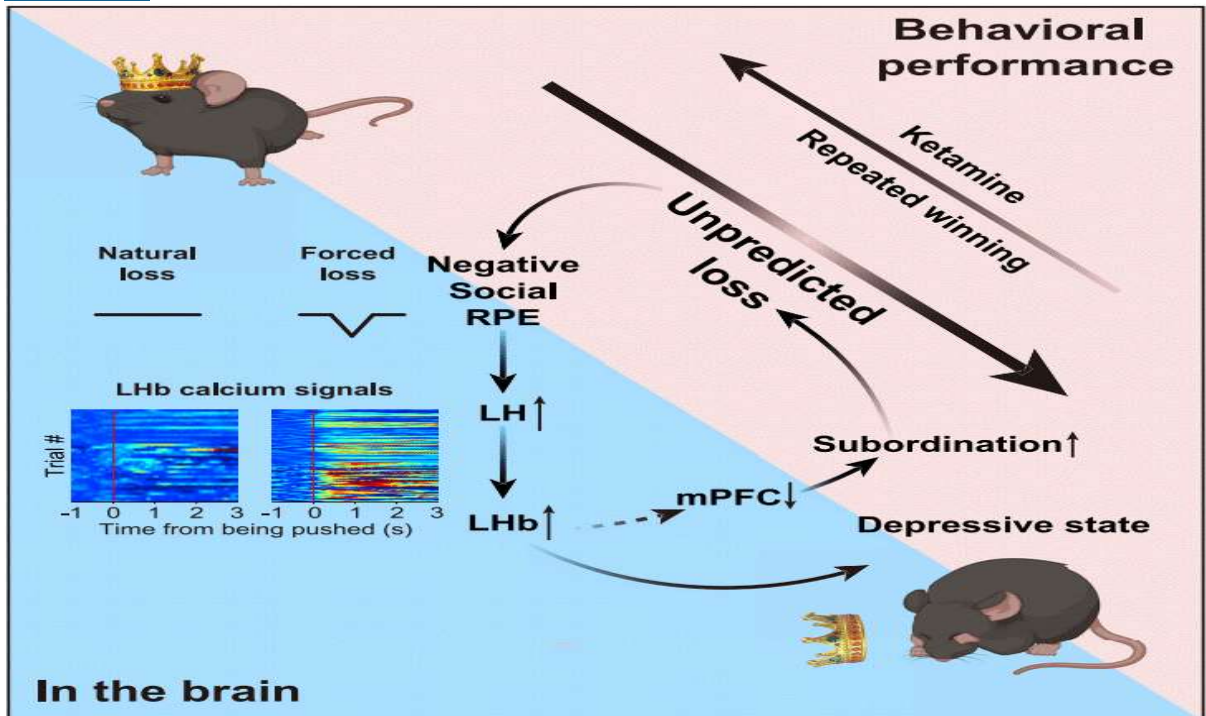
E' interessante sottolineare come i dati di imaging confermino che la **regione habenulare** è spesso iperattiva nelle persone depresse.

Quando i **topi dominanti** sono stati costretti a ritirarsi, i neuroni delle loro **habenule** hanno iniziato a "sparare" con modalità simili a quanto osservato modelli osservati nella **depressione umana**. Quando si attenuava questa attività neurale con la luce, o somministrando una dose antidepressiva di **ketamina**, l'umore dei **dominanti non solo** migliorava ma riacquistavano il loro precedente status sociale.

Questi risultati suggeriscono che, almeno nei topi, l'insorgenza ed il mantenimento dei sintomi dei sintomi depressivi dipende dall'interruzione di un circolo vizioso. Quando incontriamo una discrepanza tra le nostre aspettative e la realtà tra difendere il proprio territorio o perdere terreno, nei topi detronizzati questa discrepanza manda in tilt i **neuroni habenulari**.

L' **habenula** blocca i percorsi neurali coinvolti nel processo decisionale e nel controllo emotivo, "indebolendo la nostra grinta" e rendendo ancora più difficile soddisfare le nostre stesse aspettative. Man mano che le frustrazioni e i fallimenti aumentano, **l'attività habenulare** continua progressivamente ad aumentare. Nel corso del tempo il ciclo inizia ad assomigliare incredibilmente alla depressione.

Neural mechanism underlying depressive-like state associated with social status loss



Fan et Cell 186. 1-17.
February 2.2023

[Neir Eschel](#) [neuropsichiatria di Stanford](#) che utilizza approcci optogenetici, elettrofisiologici, di neuroimaging e comportamentali per sondare i circuiti neurali dell'elaborazione della ricompensa, del processo decisionale e del comportamento sociale.



ritiene che per capire se questi risultati si applicano alla depressione nelle persone è molto più complicato.

In particolare il trucco della “competizione truccata” funziona solo nei maschi, perché alle femmine di topo si applicano regole sociali diverse. Gli scienziati stanno ancora cercando nei roditori modelli analoghi per comparare la depressione indotta dallo stress sociale nelle donne. C'è una grande spinta per capire cosa possiamo fare nei topi femmina, dato che le donne hanno il doppio delle probabilità di essere diagnosticate con la depressione.

Tuttavia giudica questo studio “intelligente e potente” perché contiene aspetti potenzialmente utili per gli esseri umani ed inoltre racchiude un messaggio : cerca di non abituarti troppo a vincere sempre .

Sono necessari e indispensabili ulteriori dati per estendere questi risultati a *homo sapiens* : work in progress.

A proposito della Habenula Laterale

L'habenula laterale (LHb) è una regione chiave del cervello implicata nella patologia del disturbo depressivo maggiore (MDD).

In particolare, è noto che i **neuroni eccitatori LHb** sono iperattivi nella MDD, determinando così una maggiore produzione eccitatoria principalmente per i neuroni inibitori a valle nel nucleo tegmentale rostromediale.

Ciò probabilmente si traduce nella soppressione dei neuroni **dell'area tegmentale ventrale dopaminergica** a valle, con conseguente riduzione complessiva della segnalazione di ricompensa.

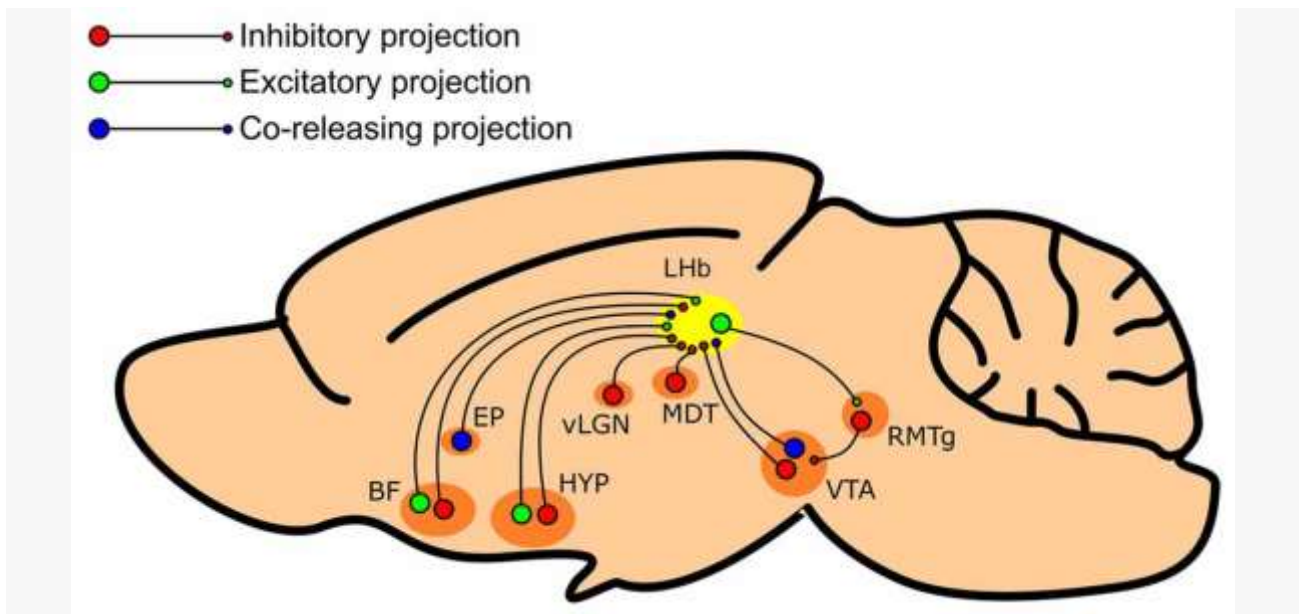
In linea con questo, prove crescenti implicano la segnalazione inibitoria aberrante sui **neuroni LHb** come fattore co-causale nella MDD, probabilmente a causa della disinibizione dei neuroni eccitatori.

Coerentemente, prove crescenti ora suggeriscono che la normalizzazione della segnalazione inibitoria all'interno dell'LHb potrebbe essere una potenziale strategia terapeutica per la MDD.

Nonostante questi recenti progressi, tuttavia, gli esatti meccanismi del circuito farmacologico e neurale che controllano la segnalazione inibitoria all'interno dell'LHb sono ancora incompletamente compresi.

Lo schema riassume le regioni che forniscono input inibitorio all'LHb.

L'LHb (**mostrato in giallo**) riceve input inibitori da varie regioni come il nucleo entopeduncolare (EP), il prosencefalo basale (BF), l'area preottica laterale e l'ipotalamo laterale dell'ipotalamo (HYP), il nucleo genicolato laterale ventrale/intergenicolato complesso delle foglioline del talamo (vLGN), del talamo mediodorsale (MDT) e dell'area tegmentale ventrale (VTA).



Queste strutture afferenti possono presentare popolazioni neuronali sia inibitorie (mostrate in rosso) che eccitatorie (mostrate in verde), principalmente popolazioni inibitorie o neuroni co-rilascianti GABA/glutammato (mostrati in blu).

In sintesi, man mano che i meccanismi mediante i quali viene elaborata la segnalazione inibitoria all'interno dell'LHb diventano più chiari, anche le potenziali strategie con cui questo può essere sfruttato come strategia terapeutica nella MDD diventano più chiari.

La coerenza tra la modulazione pre e postsinaptica dei neuroni LHb in relazione al comportamento depressivo è sorprendente: le afferenze inibitorie promuovono stati simili alla ricompensa, mentre le afferenze eccitatorie promuovono l'avversione e l'attivazione coerente dei recettori GABA e glicina inibitori postsinaptici sembra avere un effetto antidepressivo, così come il blocco dei recettori eccitatori AMPA e NMDA.

Pertanto, nuove terapie per MDD possono tentare di capitalizzare questa conoscenza mirando a modulare selettivamente tali percorsi.

