

2. Marzo

Il “fragile” stato di astinenza da oppiacei

*Il peccato è una malattia,
il pentimento è un rimedio,
l'astinenza è una guarigione.*

Hazrat Ali

Premessa

Nel 1936, **H.H.B. Selye** dimostrò che la reazione di stress è indipendente dalla natura dello stimolo. Ricerche successive rafforzarono il concetto dimostrando che lo stress può essere attivato da fattori fisici, infettivi, psichici.

Indipendentemente dal tipo di agente stressante, si attiva una cascata chimica che libera ormoni e neurotrasmettitori dalle surrenali.

A metà degli anni Settanta del secolo scorso, **Hugo Besedovsky** dimostrò che la reazione di stress, con l'aumento della produzione del cortisolo da parte delle surrenali, causa una soppressione della risposta immunitaria.

Fu stabilito così il primo collegamento biologico tra cervello, stress e immunità. Nella seconda metà degli anni Ottanta **Edwin Blalock** dimostrò che i linfociti hanno recettori per gli ormoni e per i neurotrasmettitori prodotti dal cervello e che, al tempo stesso, producono ormoni e neurotrasmettitori del tutto simili a quelli cerebrali.

Oggi è noto che Cellule immunitarie attivate rilasciano prodotti, tipicamente citochine, che possono trasmettere informazioni al cervello sul tipo di risposte immunitarie periferiche in corso. Questa evidenza ha portato **Hugo Besedovsky immuno neuro fisiologo di Marburg**



A considerare il sistema immunitario come un altro sistema sensoriale che, dopo aver ricevuto queste informazioni, può emettere segnali neuroendocrini con funzioni immunoregatorie che possono anche resettare i meccanismi omeostatici.

Tra gli innumerevoli possibili meccanismi le citochine, come quelle della famiglia dell'interleuchina 1 (IL-1), possono ripristinare l'omeostasi energetica per bilanciare l'elevato fabbisogno di carburante del sistema immunitario e del cervello con il coinvolgimento astrocitario

Besedovsky HO. The immune system as a sensorial system that can modulate brain functions and reset homeostasis. Ann N Y Acad Sci. 2019 Feb;1437(1):5-14.

Il team della *National Biosafety Evidence Foundation della Southwest Jiaotong University, Chengdu* coordinato da **Zhu Y**



西安交通大学
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



ha dimostrato che l'uso di oppioidi induce la formazione di una popolazione di **cellule T regolatorie (Treg) fragili in grado di attraversare** la barriera emato-encefalica (BBB) e contribuire a indurre i sintomi caratteristici dell'astinenza.

Zhu Y et al. *Opioid-induced fragile-like regulatory T cells contribute to withdrawal.* Cell. 2023 Feb 2;186(3):591-606.e23.

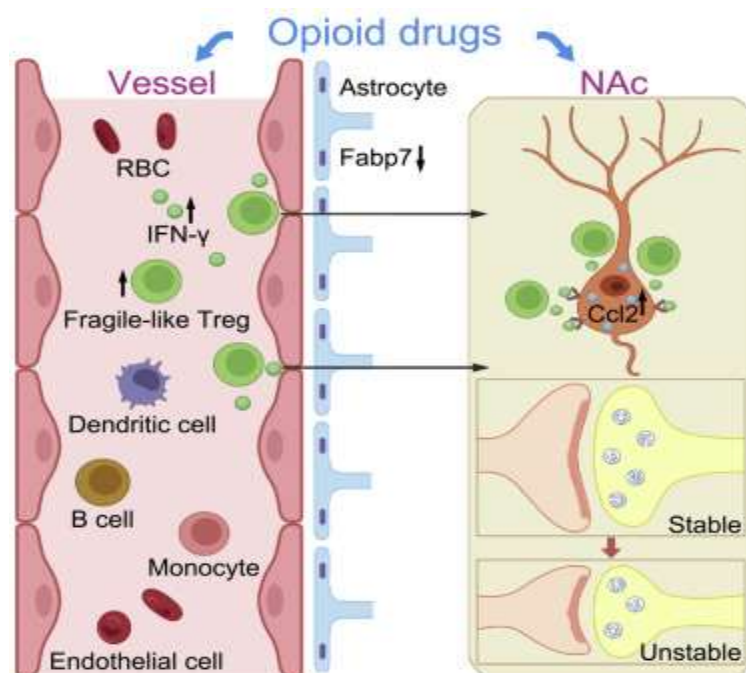
Le **cellule Treg fragili** sono positive per il **fattore di trascrizione Foxp3** ma hanno perso la funzione immunosoppressiva e il loro sviluppo è regolato dalla **citochina interferone- γ (IFN- γ)**.

Dai **pazienti** che presentano disturbi da uso di oppioidi, le **cellule Foxp3 + Treg** sono state espanse *in vitro* ed hanno mostrato aumenti nell'abbondanza di mRNA e proteine di **IFN- γ** e nell'espressione di **HIF1 α** , che codifica per un fattore di trascrizione indotto dall'ipossia.

Il trattamento con oppioidi ha provocato ipossia globale nei topi, che ha guidato la produzione di IFN- γ e lo sviluppo del fenotipo fragile nelle cellule Treg.

Nei topi trattati con oppioidi, le cellule **IFN- γ + Treg** si sono infiltrate nel **nucleo accumbens**, la regione del cervello che regola i comportamenti di dipendenza. (vedi allegato)

Il **trattamento con morfina** sia a breve che a lungo termine ha portato allo sviluppo della morfologia della colonna vertebrale nei neuroni nel **nucleo accumbens** che ha suggerito una funzione sinaptica eccitatoria indebolita.



Questo effetto è stato ridotto dalla somministrazione di un anticorpo neutralizzante **IFN- γ** o dalla delezione di **lfng** in **T regcellule**, che hanno anche ridotto i sintomi di astinenza.

Il **trattamento con morfina** ha aumentato la produzione della **chemochina CCL2** dai neuroni e la delezione del recettore **CCL2 CCR2** nelle **cellule T reg** ha ridotto l'infiltrazione delle cellule **T reg** e l'indebolimento sinaptico nel **nucleo accumbens** e i sintomi di astinenza.

Il trattamento con **morfina** è stato anche associato a una maggiore permeabilità della BEE e a una diminuzione dell'abbondanza della **proteina 7** legante gli acidi grassi (**Fabp7**) negli **astrociti nel nucleo accumbens**.

L'espressione forzata di **Fabp7** negli astrociti ha ripristinato la funzione di barriera del BBB e ha ridotto l'infiltrazione delle **cellule T reg**.

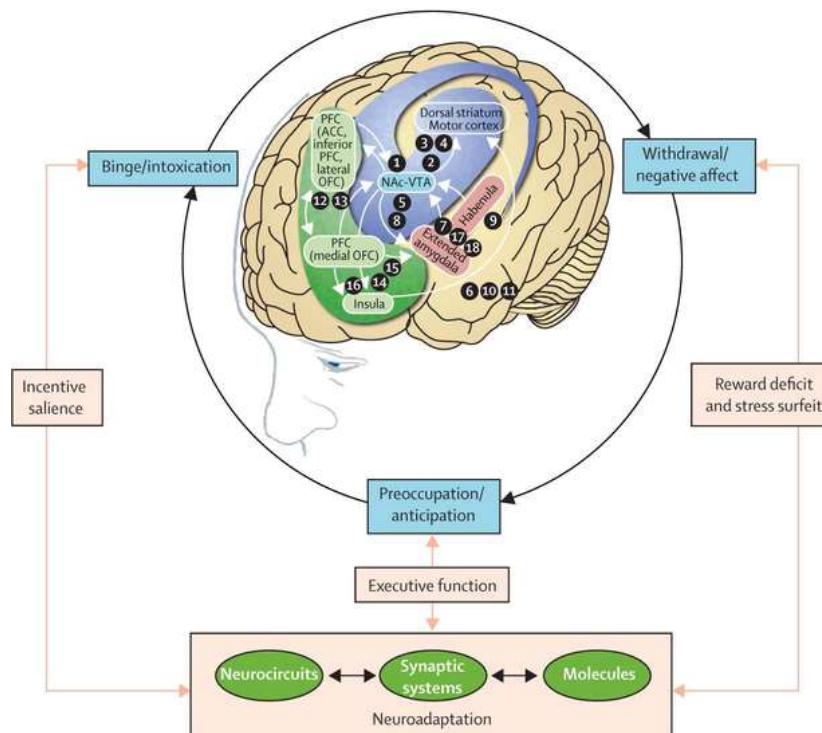
Pertanto, il trattamento con oppioidi stimola lo sviluppo e l'espansione delle **T reg cellule fragili** che si infiltrano nel **nucleo accumbens**, dove promuovono un rimodellamento sinaptico avverso che peggiora l'astinenza da oppiacei.

Allegato

Schema dei circuiti interagenti in cui le interruzioni contribuiscono a comportamenti di tipo compulsivo alla base della tossicodipendenza

I domini neurocircuitari complessivi corrispondono a tre domini funzionali:

- 1- **Abbuffata/intossicazione** (ricompensa e salienza incentivante: gangli della base **[blu]**)
- 2- **Ritiro/affetto negativo** (stati emotivi negativi e stress: **amigdala estesa e habenula [rosso]**)
- 3- **Preoccupazione/anticipazione** (**craving, impulsività e funzione esecutiva: PFC, insula e allocortex [verde]**).



Le frecce rappresentano le principali connessioni del circuito tra i domini e i numeri si riferiscono a percorsi neurochimici e specifici del neurocircuito noti per supportare i cambiamenti cerebrali che contribuiscono allo stato allostatico della dipendenza.

PFC=corteccia prefrontale.

ACC=corteccia cingolata anteriore.

OFC=corteccia orbitofrontale.

NAC-VTA=nucleo accumbens-area tegmentale ventrale.

Modificato da Koob e Volkow (2010) con il permesso di Nature Publishing Group.

Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry. 2016 Aug;3(8):760-773.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 Marzo 2022

Mentre arrivano le sanzioni del mondo scientifico i ricercatori ucraini si trasformano in combattenti della resistenza

Il 24 febbraio, mentre le truppe russe si riversavano oltre il confine in un'invasione non provocata dell'Ucraina, **Sergei Mosyakin**, direttore dell'Istituto di botanica di Kiev, si è messo in viaggio con alcuni membri del personale chiave per mettere al sicuro l'istituto e il suo erbario nazionale, che contiene più di 2 milioni di esemplari che rappresentano la ricchezza della diversità floreale e fungina dell'Ucraina. In tanto, diversi chilometri a sud, **Fedor Danevich** e sei colleghi dell'Istituto per la ricerca nucleare si erano uniti a un seminario online per un progetto multinazionale di fisica in Corea del Sud. La chiamata Zoom includeva anche i fisici russi. *"Uno ha detto che gli dispiace per la guerra"*, Gli altri russi tacevano. Nelle settimane precedenti l'invasione, molti scienziati ucraini avevano liquidato l'accumulo di forze armate russe al loro confine come una spavalderia di Putin. Ora, le loro vite sono state sconvolte mentre prendono decisioni fatali sull'opportunità di combattere o fuggire in altre nazioni europee che si sono già fatte avanti per offrire alloggi e prospettive di lavoro. La condanna dell'invasione è rimbalzata sulla stessa Russia e un coro crescente da più parti chiede all'Occidente di recidere i legami con gli scienziati russi. **Maksym Strikha**, fisico ed ex alto funzionario del Ministero della scienza ucraino in una intervista rilasciata a Science ha detto "Ora sono seduto con mia madre di 86 anni, che è un'importante biochimica, ad ascoltare i suoni della battaglia a circa 20 chilometri a ovest e in attesa del prossimo bombardamento, Potresti immaginare di chiedere a un fisico polacco, circondato e bombardato a Varsavia nel settembre 1939, se sarebbe giusto mantenere la diplomazia scientifica con gli scienziati nella Germania nazista?" Le ripercussioni nella scienza internazionale si fanno già sentire. **L'Agenzia spaziale europea (ESA)** ha annunciato il 28 febbraio che le sanzioni internazionali contro la Russia e "il contesto più ampio" potrebbero ritardare di almeno 2 anni il lancio di un rover su Marte, parte della missione di astrobiologia ExoMars sponsorizzata congiuntamente da Russia ed ESA. **Il Massachusetts Institute of Technology (MIT)** si sta ritirando da una collaborazione chiave con un'università russa, lo Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech), che il MIT aveva contribuito a fondare. Il Consiglio dei giovani scienziati del Ministero dell'Istruzione e della Scienza dell'Ucraina ha invitato la Commissione europea a "sospendere urgentemente ogni tipo di collaborazione internazionale con le istituzioni russe", inclusa la fine della partecipazione della Russia a Horizon Europe, il fondo di ricerca di punta. Hanno anche sollecitato l'espulsione della Russia da due importanti iniziative internazionali di ricerca e sviluppo: il reattore sperimentale a fusione ITER in Francia e il centro di ricerca nucleare del CERN in Svizzera.

Gli Stati Uniti hanno imposto nuove sanzioni sui trasferimenti di tecnologia alla Russia, che secondo l'agenzia spaziale russa potrebbero minacciare il funzionamento della Stazione Spaziale Internazionale. Il Ministero della ricerca tedesco ha ordinato la sospensione della collaborazione con la Russia, il **Max Planck Institute for Extraterrestrial Physics** ha spento lo strumento principale sul satellite di ricerca russo Spektr-RG: il telescopio per sondaggi a raggi X e Rosita, gestito dai tedeschi, destinato a sondare il grande telescopio dell'universo. Le Società di matematica in diversi paesi hanno annunciato la scorsa settimana che non parteciperanno al Congresso internazionale dei matematici, che era previsto per San Pietroburgo, in Russia, a luglio, ma ora prevede di diventare virtuale. All'interno della stessa Russia, alcuni scienziati hanno cercato di mostrare solidarietà all'Ucraina. Più di 4750 scienziati e giornalisti scientifici russi hanno firmato una lettera definendo la guerra "un passo verso il nulla" che trasformerà la Russia in un paria. L'invasione, si legge nella lettera del 24 febbraio «significa che noi scienziati non saremo più in grado di svolgere normalmente il nostro lavoro: del resto, condurre ricerca scientifica è impensabile senza la collaborazione con colleghi di altri Paesi». Pubblicata sul sito di notizie scientifiche indipendente TrV-Nauka, la lettera è in

parte un appello alla comunità internazionale **Mikhail Gelfand**, specialista di bioinformatica presso Skoltech "che qualsiasi azione per punire la Russia sia ponderata in modo tale da non punire proprio le persone che si oppongono a ciò che la Russia sta facendo, " L'Ufficio del procuratore generale russo ha dichiarato che chiunque venga sorpreso a fornire assistenza a una nazione o un'organizzazione che agisce contro la Federazione Russa potrebbe essere accusato di tradimento. Le autorità hanno arrestato centinaia di manifestanti di strada, tra cui il professore della Skoltech **Georgii Bazykin**, un importante genetista evoluzionista che è stato arrestato il 27 febbraio dopo aver tenuto in mano un cartello scritto a mano nel centro di Mosca che diceva: "Ferma la guerra oggi". Successivamente è stato rilasciato in attesa del processo. Bazykin in seguito ha twittato che la sua situazione è un "minore inconveniente rispetto a ciò che il popolo ucraino deve affrontare ora, o a ciò che il mondo, inclusa la Russia, dovrà affrontare" In Europa, numerose istituzioni hanno offerto rifugio a scienziati ucraini, alcuni dei quali si sono uniti all'esodo di oltre 500.000 persone dal paese assediato. **La Polish Young Academy, parte dell'Accademia polacca** delle scienze (PAN), ha messo in fila decine di istituti e università disposti ad ospitare scienziati rifugiati. "Vogliamo trovare loro un lavoro nelle loro competenze", afferma Jacek Kolanowski dell'Istituto di chimica bioorganica del PAN. Finora si sono assicurati posizioni per uno psicologo a Varsavia, un ricercatore sul cancro a Lublino e un professore di diritto a Poznań. In Germania, l'iniziativa Philipp Schwartz della Fondazione Alexander von Humboldt, che aiuta a trovare aiuto per gli studiosi a rischio, ha invitato gli scienziati ucraini a richiedere finanziamenti con partner tedeschi. "Il nostro laboratorio a Berlino sosterrà i ricercatori che hanno dovuto fuggire dall'Ucraina, Molti scienziati ucraini hanno promesso di restare e difendere la loro patria. "Praticamente l'intera popolazione ha preso le armi", afferma Oleg Krishtal, neurofisiologo del Bogomoletz Institute of Physiology, che si sta battendo a Kiev. Mosyakin dice che, sebbene sia un misto di almeno quattro nazionalità, "sono un ucraino, punto". E la maggior parte degli ucraini che sa "non hanno paura di morire per la loro terra natale". Il significato della lotta, il significato vero, totale, al di là dei vari significati ufficiali è una spinta di riscatto umano, elementare, anonimo, da tutte le nostre umiliazioni. Finché non trovi qualcosa per cui lottare ti accontenti di qualcosa contro cui lottare.