

Dott. Ferrari Alberto

Attività scientifica svolta nel 1° anno di Dottorato, Anno Accademico 2011/2012

L'anedonia è un sintomo chiave della depressione, e si definisce come l'incapacità di trarre piacere da eventi gradevoli o il disinteresse verso la ricerca del piacere. Nell'anedonia è implicata l'incapacità di attribuire un valore incentivo a uno stimolo ambientale gradevole facendone un "reinforcer". Si ritiene che nel meccanismo di attribuzione del valore incentivo un ruolo fondamentale sia quello dell'incremento fasico della dopamina nel sistema mesolimbico.

Nei modelli animali, il cibo palatabile può essere utilizzato come reinforcer, ed essere utilizzato per studiare le risposte comportamentali e neurochimiche agli stimoli edonici.

L'attività di ricerca da me sinora svolta verte appunto sulle risposte comportamentali e neurochimiche in modelli animali di anedonia, e sull'effetto di alcuni trattamenti farmacologici su di esse.

Il modello di anedonia utilizzato è costituito da ratti sottoposti a un protocollo di stress cronico come descritto in Gambarana et al., 2001 [1]. Gli animali di controllo alimentati ad libitum sono in grado di acquisire un comportamento strumentale a procurarsi il cibo palatabile e mostrano incremento fasico della dopamina nello shell dell'accumbens. Il protocollo di stress cronico utilizzato è in grado di cancellare questi effetti.

Per misurare la capacità degli animali di attribuire valore edonico al cibo palatabile sono state utilizzate delle gabbie di Skinner e tre protocolli distinti di self administration. Nel primo protocollo, "FR1", ad ogni pressione di una delle due leve corrisponde una somministrazione di un pellet di saccarosio; la sessione termina dopo mezz'ora e si misura il numero di pellet somministrati. Il protocollo "FR5" è uguale a FR1, ma la somministrazione avviene ogni cinque pressioni della leva. Infine, il protocollo PR, Progressive Ratio, prevede che con ogni somministrazione il numero di pressioni della leva necessarie ad ottenere la successiva aumenti di tre. Le sessioni di PR non hanno una durata fissa, ma terminano quando l'animale cessa di usare le leve per dieci minuti consecutivi.

In tutti e tre i protocolli i ratti sottoposti a stress cronico mostrano performance ridotte. Si è voluto verificare se il trattamento con alcuni psicofarmaci di uso comune sia in grado o meno di eliminare questo effetto, in particolare sono stati utilizzati gli stabilizzanti dell'umore litio e lamotrigina e l'antidepressivo fluoxetina. A seguito di dieci giorni di trattamento, i primi due farmaci si sono dimostrati efficaci, riportando le performance dei ratti anedonici su livelli paragonabili agli animali di controllo; non altrettanto si può dire per la fluoxetina, che nel periodo di tempo analizzato non ha mostrato effetti significativi sulla performance.

Parallelamente, il trattamento si è rivelato in grado di recuperare almeno parzialmente un altro deficit che si presenta negli animali sottoposti a stress cronico, quello nei test di fuga, in cui l'animale deve sottrarsi a un fattore di stress (una breve scossa elettrica) spostandosi da una sezione all'altra di un'apposita gabbia. Questo risultato sembra indicare che mentre l'efficacia della fluoxetina come antidepressivo non è in discussione, sia tuttavia dubbia la sua capacità di trattare i sintomi anedonici, per lo meno in brevi periodi di trattamento.

1. Gambarana, C., et al., *Animal models for the study of antidepressant activity*. Brain Res Brain Res Protoc, 2001. 7(1): p. 11-20.