

Riassunto

Il sistema ORXergico è considerato uno dei principali fattori che intervengono nell'esecuzione di numerosi processi biologici quali il *feeding*, il metabolismo energetico, il ciclo sonno-veglia, il motor-behavior e gli stati d'ansia nei Mammiferi. E' ormai noto che molte delle attività svolte da tale sistema sono mediate dalle interazioni con altri specifici sistemi di neurotrasmissione tra cui il GABA, principale sistema neuronale inibitorio ed il glutammato, sistema neuronale eccitatorio. In questo studio si è cercato di definire attraverso la somministrazione intracerebroventricolare di agonisti ORXergici e GABA/Gluergici, il ruolo dei nuclei BLA e Ce dell'amigdala nella regolazione di attività neurofisiologiche in *Mesocricetus auratus*.

Da un primo studio comportamentale è emerso il coinvolgimento del sistema ORXergico all'interno dei nuclei amigdalari BLA e Ce, nel controllo del feeding-behaviors e degli stati ansiosi. Successivamente è stato constatato che, il sistema ORXergico, venga modulato dall'azione del recettore GABA_A ed in particolare dalla subunità α_1 , mentre, sembrerebbe che il sistema Gluergico (NMDA) intervenga a livello amigdalare attraverso un'interazione sinergica con le ORXs. I risultati ottenuti nella fase di ibernazione, mettono in evidenza come il cross-talking tra i sistemi ORXergico e GABA/Gluergico a livello amigdalare, tenda a regolare il metabolismo energetico ed il ciclo sonno-veglia. In questo lavoro ci siamo, inoltre, proposti di valutare gli effetti ansiogenici/ansiolitici indotti dalle interazioni ORXergiche con la subunità α_2 del GABA_AR nell'amigdala di *Mesocricetus auratus*. A questo scopo, microiniezioni di ORX-A e -B \pm flunitrazepam, un agonista della subunità recettoriale α_2 del GABA_AR, sono state effettuate nel nucleo Ce dell'amigdala mediante strumento stereotassico. Dopo 30 minuti dall'inizio del trattamento gli animali sono stati sottoposti a osservazioni comportamentali mediante il light-dark box test e l'elevated plus-maze. Attraverso questa analisi comportamentale abbiamo verificato che soprattutto l'ORX-B, è in grado di indurre un significativo incremento ($p < 0.001$) dell'attività locomotoria esercitando dunque un effetto ansiogenico. E' interessante notare che l'azione ORXergica è antagonizzata dall'influenza inibitoria del sistema GABAergico, che mediante il flunitrazepam è in grado di ridurre l'attività locomotoria producendo un effetto ansiolitico.

E' stato in seguito osservato, mediante la tecnica dell'ibridazione *in situ*, che tale regolazione è modulata dal controllo negativo effettuato dal sistema GABAergico su quello ORXergico (ORX2R) prevalentemente in regioni ipotalamiche ed amigdalari, a differenza di quanto osservato nelle regioni corticali le quali sembrano positivamente modulate dal sistema Gluergico. In un simile contesto, questa modifica trascrizionale

sarebbe il risultato di meccanismi molecolari essenziali per l'attivazione di fenomeni altamente eccitatori attraverso sofisticati processi di feedback tra un sistema inibitorio ed uno eccitatorio. Fenomeno questo, che per l'ibernazione, diventa un sistema adatto per l'esplicazione di eventi neuroprotettivi soprattutto in alcune fasi critiche come quella di arousal. Partendo da queste valutazioni, i nostri dati suggeriscono un importante coinvolgimento del Ce nella modulazione degli stati ansiosi in seguito alla stimolazione dei recettori ORXergici, confermando l'azione modulatoria del GABA_A sui meccanismi di coordinazione di stimoli emotivi in risposta allo stress.