

Astroцити e ansia: come le cellule «custodi» del cervello controllano le nostre emozioni

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:

Kim E, Du H, Tan Y, Brown BL, Chang Y, Díaz-Castro B, Sweedler JV, Yu X.

Prefrontal cortex astrocytes modulate distinct neuronal populations to control anxiety-like behavior

Nat Commun. 2025 Aug 21;16(1):7819. doi: 10.1038/s41467-025-63131-9. PMID: 40841557; PMCID: PMC12371101

L'ansia è un'emozione fondamentale per la sopravvivenza: essa funziona infatti come un sistema d'allarme naturale che ci avverte dei pericoli e ci aiuta a reagire alle incertezze del mondo circostante. Quando però questo allarme diventa troppo sensibile o suona continuamente a vuoto, l'ansia si trasforma in **una condizione cronica e invalidante** che condiziona pesantemente la qualità della vita, il benessere psicofisico e le relazioni.

Per decenni la medicina e le neuroscienze hanno cercato le radici dell'ansia quasi esclusivamente nei neuroni. Un recente e innovativo studio condotto da un team di ricercatori statunitensi della University of Illinois at Urbana-Champaign ha però cambiato questa prospettiva, portando alla ribalta un gruppo di cellule cerebrali a lungo considerate solo di "supporto": gli **astroцити**.

Lo studio si è concentrato in particolare sulla **corteccia prefrontale mediale** (mPFC), un'area del cervello fondamentale per l'elaborazione delle emozioni, la valutazione dei rischi e l'assunzione delle decisioni.

Che cosa sono gli astroцити e perché sono importanti

Nel nostro cervello non vivono soltanto i neuroni, responsabili della trasmissione degli impulsi elettrici. Esiste anche un ricchissimo mondo di cellule non neuronali, dette **cellule gliali**. Fra queste, gli **astroцити** (così chiamati per la loro caratteristica forma a stella) sono le più numerose e affascinanti. Essi sono infatti:

custodi delle sinapsi: un singolo astroцита avvolge con i suoi prolungamenti migliaia di connessioni nervose, monitorando costantemente l'attività cerebrale;**un linguaggio chimico:** gli astroцити non generano scariche elettriche come i neuroni, ma comunicano attraverso variazioni nei livelli interni di calcio intracellulare (Ca²⁺), che funzionano come un vero e proprio codice di segnalazione e risposta all'ambiente;**direttori d'orchestra del cervello:** lungi dall'essere semplice "collante", gli astroцити nutrono i neuroni, ripuliscono l'ambiente dai neurotrasmettitori in eccesso e coordinano i circuiti emotivi e decisionali.

La scoperta: gli astroцити si accendono di fronte alla paura

I ricercatori hanno osservato il comportamento e l'attività cerebrale di ratti da laboratorio lasciati liberi di esplorare percorsi con **zone protette** (chiuse e buie) e **zone aperte**, sopraelevate e potenzialmente rischiose.

Quando gli animali si avventuravano nelle aree aperte – dove l'ansia aumentava – i segnali di

calcio negli astrociti della corteccia prefrontale aumentavano in modo immediato e significativo. Al contrario, nelle zone chiuse e sicure, gli astrociti rimanevano tranquilli.

Inoltre:

mentre l'intera popolazione dei neuroni non mostrava una reazione d'insieme netta fra zone aperte e chiuse, gli astrociti rispondevano in modo corale e specifico agli indizi ansiogeni;questo fenomeno non si verificava durante compiti di pura memoria di lavoro spaziale, a conferma del fatto che il segnale degli astrociti è specificamente legato all'elaborazione dell'ansia.

Cosa accade quando gli astrociti vengono silenziati

Per capire se gli astrociti fossero una causa o una conseguenza dell'ansia, gli scienziati hanno utilizzato uno strumento genetico d'avanguardia chiamato **CalEx**. Questa "pompa molecolare" rimuove il calcio dall'interno degli astrociti, spegnendo la loro capacità di comunicare, senza danneggiarli o infiammarli.

I risultati comportamentali sono stati chiarissimi:

esplosione dell'ansia: i ratti con astrociti silenziati mostravano un forte incremento dei comportamenti ansiosi. Evitavano quasi del tutto le zone aperte e il centro delle arene, rimanendo rintanati lungo i bordi o nelle aree chiuse;**nessun blocco motorio:** gli animali si muovevano normalmente, a dimostrazione che non si trattava di pigrizia o difficoltà fisiche, ma di puro timore;**specificità per l'ansia:** lo spegnimento degli astrociti non ha indotto sintomi depressivi (come l'anedonia, cioè l'incapacità di provare piacere con l'acqua zuccherata), né ha compromesso la memoria o causato comportamenti ossessivi. Allo stesso tempo, l'attivazione artificiale degli astrociti non è bastata da sola a ridurre l'ansia sotto i livelli basali: ciò dimostra che gli astrociti agiscono come **un freno fisiologico indispensabile** per impedire che l'ansia prenda il sopravvento, ma non come un banale interruttore «on/off».

L'effetto "altalena" sui neuroni: l'equilibrio spezzato

Per comprendere il meccanismo alla base di questo aumento dell'ansia, i ricercatori hanno esaminato come reagivano i neuroni vicini agli astrociti silenziati. Il funzionamento armonico del nostro cervello si basa sul bilanciamento tra due grandi forze:

i neuroni eccitatori (glutammatergici): funzionano come un acceleratore del sistema nervoso;**i neuroni inibitori (GABAergici):** agiscono come un freno, calmando l'attività cerebrale. Quando gli astrociti della corteccia prefrontale sono stati silenziati, si è verificato un pericoloso sbilanciamento:

acceleratore bloccato: i neuroni eccitatori sono diventati iperattivi e il numero delle loro sinapsi eccitatorie è aumentato in modo anomalo;**freno indebolito:** i neuroni inibitori hanno ridotto drasticamente la loro attività e la densità delle sinapsi inibitorie è calata. Questo doppio fenomeno crea un circuito prefrontale ipereccitato e instabile, incapace di gestire le situazioni stressanti in modo equilibrato.

La perdita della bussola decisionale

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda le cosiddette **zone di transizione**, ovvero i punti liminari in cui il soggetto deve decidere se uscire dal rifugio sicuro per esplorare lo spazio aperto. Nei ratti sani, specifici gruppi di neuroni codificavano con precisione questo passaggio,

consentendo una scelta ponderata fra prudenza e curiosità. Nei ratti con astrociti silenziati, i neuroni eccitatori perdevano la capacità di distinguere la soglia di pericolo: l'informazione spaziale ed emotiva risultava confusa, portando l'animale a un blocco dettato da iper-ansia.

Il viaggio molecolare: le proteine dell'ansia e delle connessioni

Grazie a una tecnica all'avanguardia di mappatura proteica (**TurboID** e **split-TurboID**), i ricercatori sono riusciti a "fotografare" le proteine presenti all'interno degli astrociti e nello spazio microscopico di contatto diretto tra astrociti e neuroni.

Questa analisi ha rivelato che il silenziamento degli astrociti altera profondamente la composizione molecolare delle sinapsi:

perdita di proteine protettive: negli astrociti silenziati si riduce la presenza di proteine come MEGF10 e MERTK, molecole spazzino con cui l'astrocita elimina le sinapsi in eccesso per mantenere ordine nei circuiti. Allo stesso tempo, si perde la proteina LIS1 all'interfaccia con i neuroni, un elemento chiave per mantenere attivi i circuiti inibitori;

aumento di proteine che stimolano l'eccitazione: è stato registrato un incremento di molecole di adesione come le neurolighine (NLGN2) e la proteina DP13A (APPL1), che favoriscono la moltiplicazione disordinata dei contatti eccitatori.

crisi energetica locale: è stata osservata una riduzione dell'enzima LDHA (coinvolto nella produzione di lattato), suggerendo che gli astrociti silenziati faticano a rifornire i neuroni della giusta energia metabolica durante i momenti di stress.

Molte delle proteine alterate in questo modello murino corrispondono esattamente a geni già noti nella medicina umana per il fatto di essere collegati a disturbi d'ansia, depressione maggiore, disturbo post-traumatico da stress, schizofrenia e patologie neurodegenerative.

Conclusioni: verso nuove terapie per la salute umana

Questo studio segna **un punto di svolta concettuale** nella neurobiologia delle emozioni. L'ansia non è soltanto un "cortocircuito" fra neuroni, ma la conseguenza di una mancata cooperazione tra i neuroni e le loro cellule custodi, gli astrociti.

Gli astrociti della corteccia prefrontale operano come veri e propri **regolatori attivi dell'ansia**, capaci di proteggere il cervello da un'eccessiva eccitazione e di favorire decisioni calme e adattative.

Quando la loro segnalazione interna viene meno, **il delicato equilibrio tra "freno" e "acceleratore" si spezza**, scatenando uno stato di allarme patologico.

Comprendere il ruolo degli astrociti apre **scenari terapeutici inediti**: i farmaci ansiolitici del futuro potrebbero non mirare unicamente ai recettori neuronali, ma puntare a ripristinare la salute, l'energia e la corretta segnalazione degli astrociti, offrendo risposte più efficaci e mirate a chi convive ogni giorno con il peso dell'ansia.