

Nuovi neuroni: che farne?

I neuroni prodotti da cellule staminali in alcune zone del cervello non riescono a sostituire le cellule perse, ma sono importanti nel mantenere la plasticità cerebrale.

Luca Bonfanti,

neurobiologo,

Neuroscience Institute

Cavalieri Ottolenghi
e Università di Torino

Raccontare gli studi sulla genesi di nuovi neuroni è un po' come parlare di fantascienza. Non solo per quell'aura surreale che accompagna le scoperte scientifiche più inattese, ma soprattutto per l'intreccio di opportunità e domande senza risposta scaturito da questo filone di ricerca. Per più di un secolo i neuroscienziati hanno considerato il cervello un organo incapace di rinnovarsi, diverso quindi da pelle e sangue che ricambiano le cellule quasi quotidianamente. Poi, vent'anni fa, si è scoperto che alcune aree cerebrali contengono cellule staminali in

L'organizzazione anatomica di un cervello adulto ha bisogno di stabilità, ma anche di un certo grado di flessibilità.

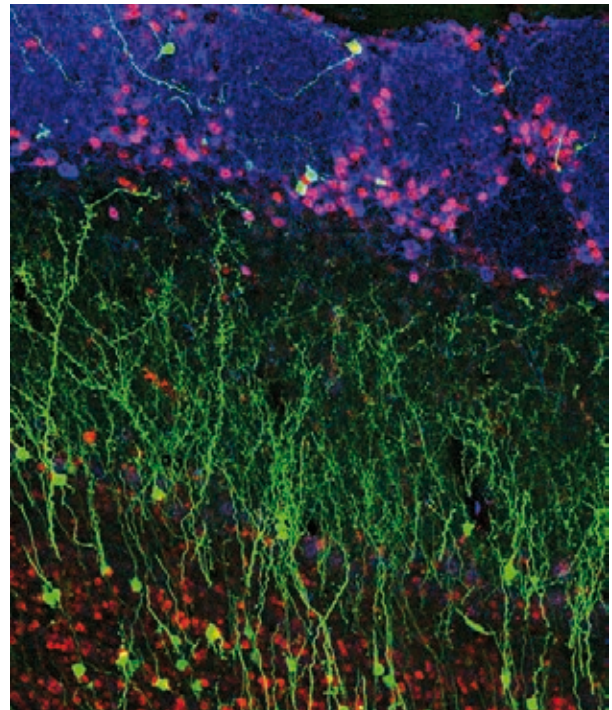
grado di generare nuovi neuroni che vanno a integrarsi nei circuiti nervosi [1]. Il fenomeno (*neurogenesi adulta*) è una forma di plasticità che può aggiungere o sostituire

cellule nervose, superando il dogma secondo cui il loro numero sarebbe fissato alla nascita e non potrebbe più cambiare, se non diminuendo.

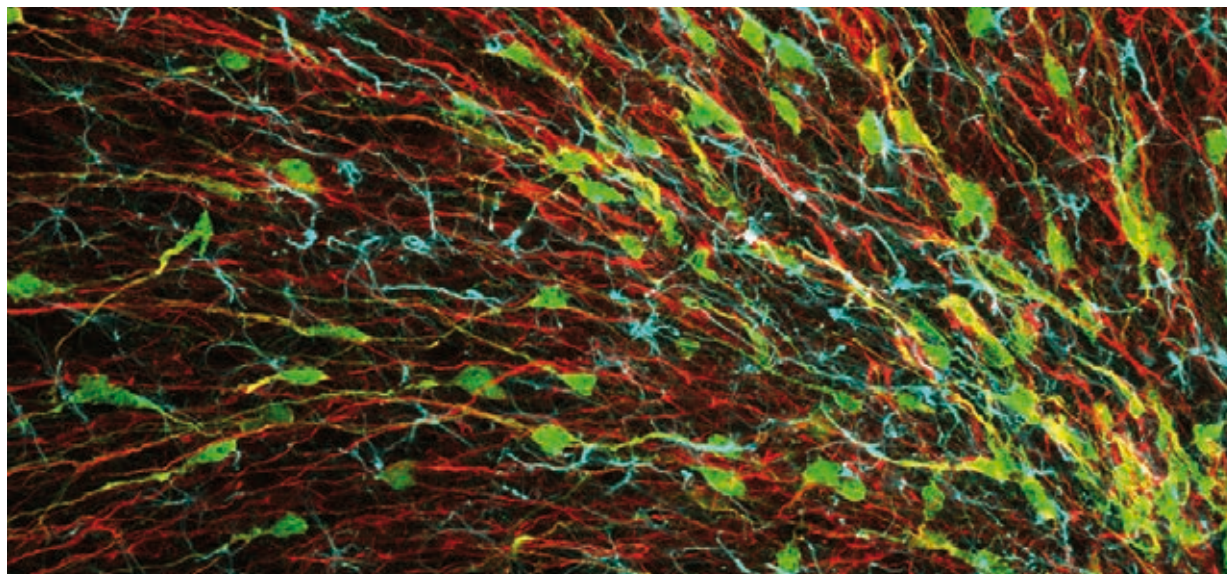
Sin dall'inizio, la neurogenesi adulta è stata vista dai ricercatori come una speranza terapeutica per patologie neurodegenerative come l'Alzheimer e il Parkinson, o danni vascolari come l'ictus, che portano inevitabilmente alla perdita dei neuroni e delle loro funzioni (movimento, memoria, capacità cognitive). Già da tempo si sapeva che

anfibi, pesci, rettili (vertebrati non mammiferi) rigenerano il tessuto nervoso grazie alle cellule staminali, una proprietà osservata

non senza invidia da chi sapeva invece di possedere un cervello "statico". Il fatto che alcuni neuroni possano essere prodotti anche in mammiferi come noi è sicuramente una buona notizia, ma non ha risolto il problema dei molti disordini neurologici tuttora incurabili. Proviamo a entrare con ordine in questo campo d'indagine enigmatico,



Neuroni neogenerati nel bulbo olfattivo di un topo (foto di Sara Bonzano).



Giovani neuroni in migrazione verso le regioni olfattive (foto di Sara Bonzano).

alla ricerca delle opportunità che ne potrebbero derivare e dei fattori che giocano contro un suo utilizzo terapeutico.

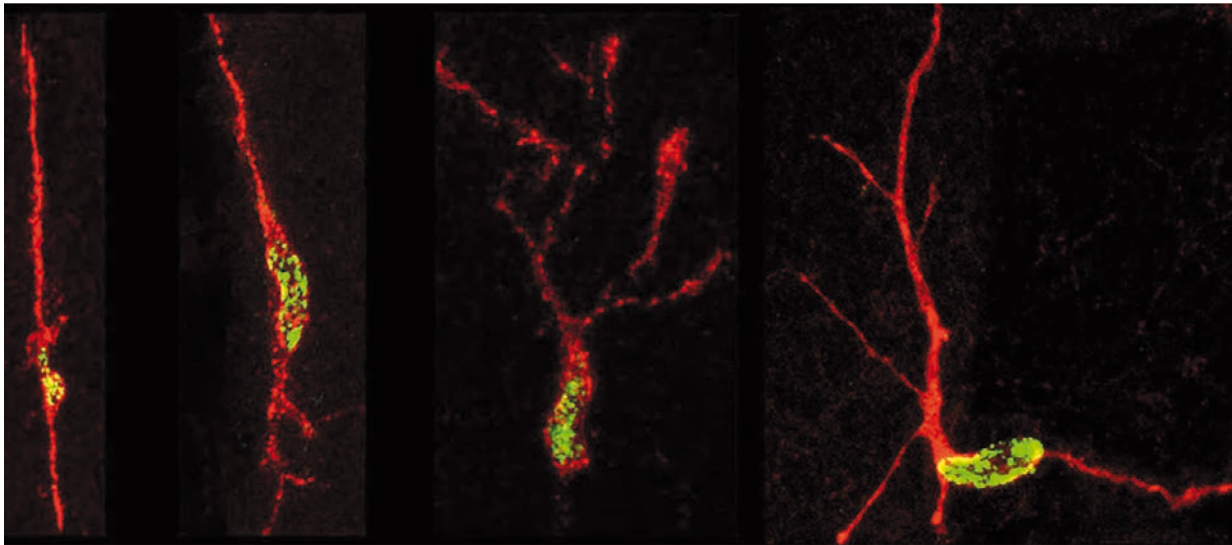
Nicchie staminali cerebrali tra vecchi e nuovi dogmi

Ragionando per intuito, è difficile immaginare che la sede del pensiero e dei ricordi venga continuamente rimaneggiata come avviene per le cellule dell'epidermide. Per la sua complessità strutturale il sistema nervoso ha bisogno soprattutto di *stabilità*. Sebbene non sia corretto paragonare il cervello a un computer, le relazioni spaziali dei circuiti nervosi devono essere precise come quelle tra i componenti di un hardware, e relativamente invariabili. In questo "relativamente" sta la differen-

za con il computer, poiché il cervello deve anche essere "flessibile", potendo così imparare dall'esperienza per adattare le procedure codificate geneticamente ai cambiamenti ambientali che l'individuo incontra vivendo. Questa capacità di adattamento è la *plasticità cerebrale* che, fino agli anni '90, si pensava limitata ai contatti tra i neuroni. Poi è stata aggiunta una variabile inaspettata: la genesi di nuovi neuroni.

Ma come è possibile che la magia delle cellule staminali si realizzi anche nel cervello? In realtà, le staminali "neurali" sono relegate in due piccolissime regioni: le pareti dei ventricoli laterali (cavità situate negli emisferi cerebrali) e l'ippocampo (dove si forma la memoria) [2]. La loro attività è regolata da un "microambiente" (*nicchia*) che mantiene caratteristiche embriona-

I COMPONENTI CELLULARI DEL CERVELLO. Il nostro cervello contiene quasi 100 miliardi di neuroni immersi in un numero più grande di cellule gliali e connessi da circa 1000 miliardi di sinapsi. Tale complessità è formata da 3 principali tipi di cellule: i neuroni, che con le loro ramificazioni conducono e trasmettono gli impulsi nervosi; le cellule gliali, come gli astrociti, che supportano i neuroni fisicamente, li nutrono e ne modulano la trasmissione a livello delle sinapsi; e gli oligodendrociti, che avvolgono le fibre nervose formando la mielina, una sorta di isolante elettrico. Un quarto tipo cellulare è detto microglia e consiste in "cellule spazzino" legate al sistema immunitario; esse ripuliscono e controllano il sistema nervoso, ma possono causare danni in caso di infiammazione. Tutte queste cellule sono fittamente ramificate e intrecciate fra loro (alcuni prolungamenti possono essere lunghi diverse decine di centimetri). Sommando queste ramificazioni con il numero di contatti sinaptici si ottiene una complessità difficilmente immaginabile e ostile alla rigenerazione. Negli ultimi decenni sono stati identificati anche diversi tipi di progenitori gliali e cellule staminali neurali in grado di proliferare, rendendo così la struttura cerebrale più dinamica e ancora più complessa.



Neuroni neogenenerati nel cervello di un mammifero (foto di Giovanna Ponti, *PlosOne* 2008).

li. Le nuove cellule abbandonano la nicchia sotto forma di giovani neuroni che progressivamente si “differenziano” fino ad acquisire la morfologia e le proprietà funzionali necessarie a integrarsi nei circuiti nervosi (quelle nate nei ventricoli migrano nelle regioni olfattive). La genesi di nuovi neuroni lascia intendere che l’organizzazione anatomica di un cervello adulto è definita da un equilibrio dinamico, con un certo grado di variabilità strutturale. Tuttavia, se il grado di “modificabilità” può essere esteso per la plasticità sinaptica, per la neurogenesi adulta è concentrato soltanto in specifiche aree, confermando che il cervello è diverso da altri organi come la pelle o il sangue.

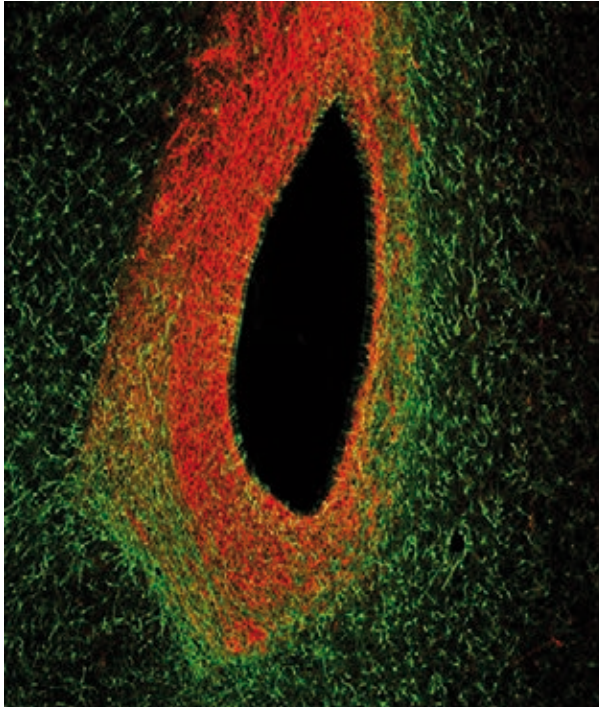
Il sistema nervoso nel suo complesso, quindi, non è poi così plastico. Ma come spesso avviene dopo il crollo di un dogma, sapere che non era neanche del tutto statico ha generato l’effetto opposto: si è cioè sopravvalutata la plasticità legata alla neurogenesi, inseguendo la chimera che i nostri neuroni potessero rigenerare facilmente. Poiché le cellule staminali garantiscono la rigenerazione in molti tessuti danneggiati (nei pesci anche nel cer-

vello), è plausibile immaginare un ruolo “riparativo” dei nuovi neuroni. In realtà, sebbene le nicchie staminali si “attivino” in varie situazioni di lesione o di malattia, le giovani cellule neo-prodotte non riescono a rigenerare i neuroni andati persi [3]. Anche i trapianti di cellule staminali isolate dal cervello o da altri organi e poi ricollocate nelle regioni colpite da malattie neurologiche o traumi non hanno dato i risultati sperati (prospettive concrete da cellule trapiantate esistono oggi solo nel Parkinson).

Qual è, allora, il vero motivo di tanta difficoltà a ricambiare cellule nel nostro cervello? Il problema è che non esiste un solo motivo, ma una

Il sogno della medicina rigenerativa, con le cellule staminali come pezzi di ricambio, non si adatta facilmente alla struttura e alle patologie del sistema nervoso.

LA PLASTICITÀ. Nei mammiferi, gran parte del cervello si forma durante lo sviluppo del feto. Dopo la nascita va ancora incontro a una fase di assemblaggio di lunghezza variabile (brevissima nel topo, circa 5 anni nell’uomo). In questo “periodo critico” i circuiti cerebrali si organizzano definitivamente sulla base di interazioni con l’ambiente (esperienza). La suscettibilità agli stimoli esterni, in senso sia positivo che negativo, è fondamentale per “scolpire” i circuiti cerebrali, adattandoli al mondo in cui l’individuo cresce e si muove. È questa la plasticità, una serie di cambiamenti funzionali e strutturali che in un cervello incapace di rinnovare le sue cellule sarà limitata al rafforzamento-indebolimento o alla formazione-eliminazione dei contatti tra i neuroni preesistenti (plasticità sinaptica).



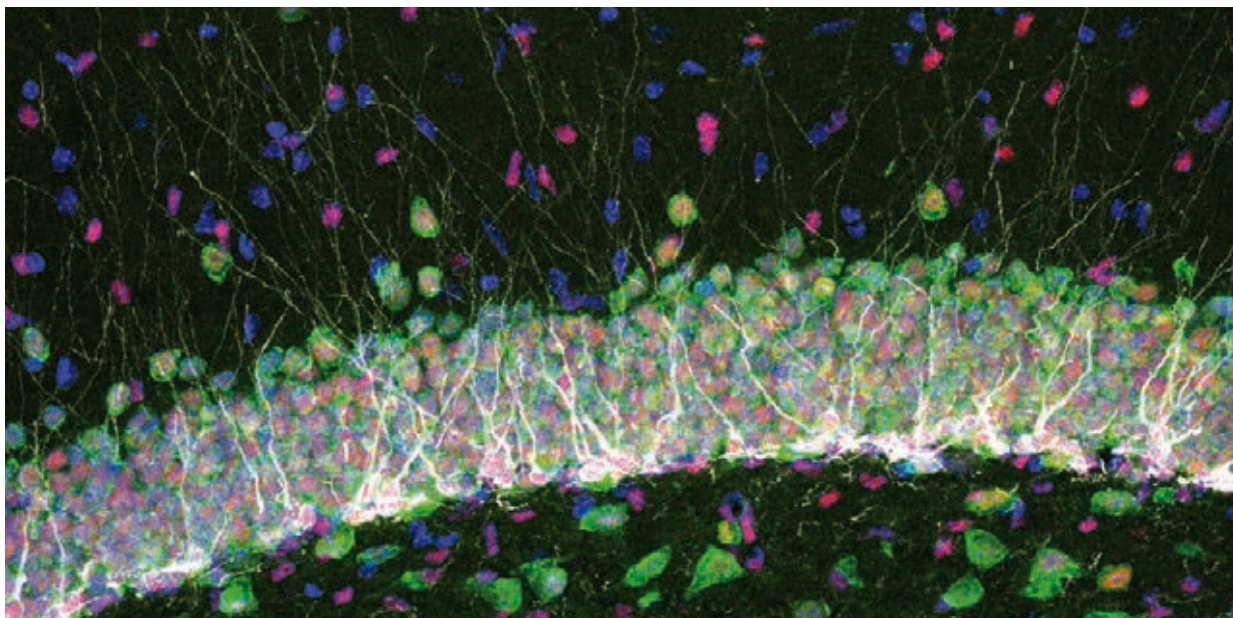
Nicchia staminale periventricolare (foto di Giovanna Ponti).

serie di ragioni legate a scelte evolutive: i nostri antenati vivevano meno di trent'anni e, probabilmente, riparare il cervello dopo l'età riproduttiva non era vantaggioso. Tra le cause possiamo citare la riduzione del numero di cellule e di nicchie staminali, l'incremento in complessità della neuroanatomia e una sorta di "refrattarietà" del tessuto alla riparazione. Noi tendiamo a circoscrivere i danni cerebrali isolandoli dal resto del tessuto (ostacolando così anche i tentativi di riparazione) e il nostro sistema immunitario crea reazioni infiammatorie che portano alla morte delle cellule nervose piuttosto che alla loro sostituzione. Tra gli "attori" che più si oppongono all'integrazione dei nuovi neuroni ci sono gli astrociti e la microglia, entrambi capaci di recitare il ruolo dei buoni e dei cattivi. Le ricerche sulla neurogenesi adulta, più di altre, hanno rimesso in discussione vecchie convinzioni. Tra i dogmi delle neuroscienze vi era certamente quello dei neuroni come unici protagonisti, relegando le cellule gliali al ruolo di comparse. La storia della neurogenesi ha ribaltato questa visione attribuendo ruoli da star proprio alle cellule gliali. Tanto per citare un esempio: le cellule staminali persistono nel cervello adulto in forma di astrociti [4]. È affascinante constatare come elementi staminali sia attivi che quiescenti si nascondano sotto le sembianze di cellule gliali, pur mantenendo la capacità di produrre neuroni.

A cosa servono i nuovi neuroni?

Dopo anni di studio, in cui il mito della rigenerazione cerebrale è stato ridimensionato (ma non abbandonato), ci si sta convincendo che il ruolo della neurogenesi adulta nei mammiferi potrebbe essere limitato alla funzione "normale" dei nuovi neuroni. Sin dall'inizio è apparsa chiara l'esistenza di una stretta relazione tra neurogenesi e fenomeni di apprendimento e memoria. Se pensiamo alle popolazioni animali in natura, l'ippocampo e le regioni olfattive sono cruciali per la sopravvivenza dell'individuo e della specie: memoria olfattiva e spaziale istruiscono l'organismo su come comportarsi al fine di trovare il cibo, fuggire dai predatori e riconoscere il partner per la riproduzione. È quindi logico pensare che un fenomeno biologico così dispendioso come la genesi di nuovi neuroni serva a questi scopi essenziali. Ma non è così semplice, perché l'apprendimento è utilizzato in modo diverso nella scala zoologica e anche il ruolo dell'olfatto nella sopravvivenza non è lo stesso nelle diverse specie animali. Infatti la neurogenesi nelle regioni olfattive si riduce precocemente nell'uomo (già a partire da 18 mesi) ed è praticamente assente in mammiferi sprovvisti di olfatto, come i delfini. Diverso è il discorso per l'ippocampo, il cui ruolo in memoria e apprendimento è più trasversale. Il fatto che in questa sede la neurogenesi sia facilmente modulabile ha affascinato i ricercatori, portandoli a dimostrare (negli animali da laboratorio) come l'esercizio fisico può far aumentare la produzione di nuovi neuroni, mentre l'apprendimento ne favorisce l'integrazione. Tuttavia, ancora una volta, a riportare gli scienziati con i piedi per terra sono state le ricerche condotte su altri mammiferi, come i pipistrelli, che pur capaci di volare al buio (in quanto dotati di ecolocalizzazione e grande memoria spaziale) hanno scarsissima neurogenesi! A complicare il quadro, studi recenti indicano un ruolo dei nuovi neuroni non solo nel ricordare ma anche nel dimenticare: un tasso elevato di integrazione neuronale nei circuiti favorisce al tempo stesso lo stoccaggio di nuove informazioni e la cancellazione di ricordi precedenti, come a dire che un ricambio equilibrato è preferibile all'aumento indiscriminato di nuove cellule.

Purtroppo non è possibile studiare i dettagli di questi fenomeni direttamente nel cervello umano, e molte analisi funzionali sono condotte su modelli animali. Col tempo è emerso che i topi



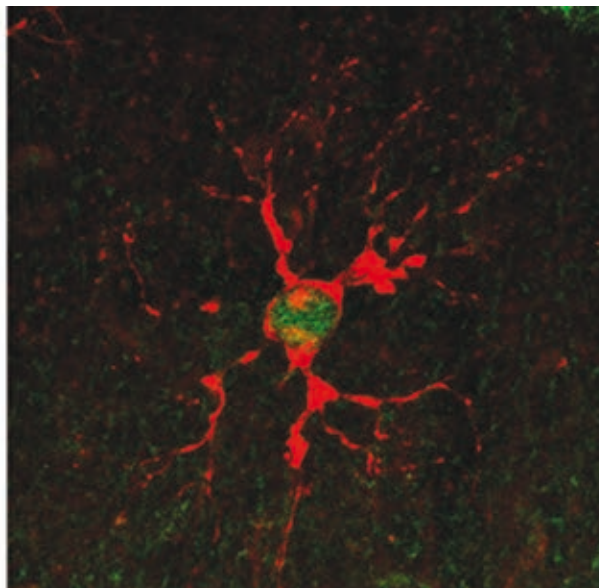
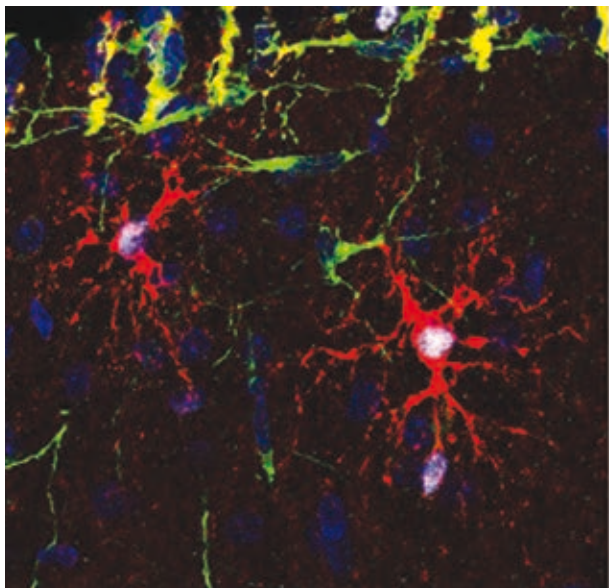
Nuovi neuroni nell'ippocampo (foto di Sara Bonzano).

e i ratti, rispetto a noi, hanno maggiori tassi di neurogenesi e rispondono più intensamente alle situazioni sperimentali in grado di modularla. Studiando i mammiferi selvatici ci si è accorti che la neurogenesi è legata in modo abbastanza stabile alla nicchia ecologica delle diverse specie più che alla vita dei singoli individui. Emerge quindi un quadro complesso in cui il ruolo dei nuovi neuroni rimane alquanto sfuggente, indicando che la neurogenesi, più che una “funzione” del cervello, andrebbe considerata come uno strumento al servizio di diverse funzioni.

Comunque, come spesso accade nella scienza, ricerche mirate a obiettivi ambiziosi (la rigenerazione cerebrale, nel nostro caso) aprono strade parallele non previste. Sono così emersi ruoli inaspettati dei nuovi neuroni, coinvolti in funzioni cerebrali legate all'interazione sociale e alla sfera riproduttiva, fino a essere implicati in stati di ansia e depressivi. In particolare, sarebbero legati alla “sottile capacità di distinguere situazioni simili ma non uguali”, per cui forse il ruolo della neurogenesi nella memoria è indiretto: non aiuterebbe tanto a ricordare di più ma a saper distinguere meglio tra diversi eventi già vissuti. Più in generale, influenzando la capacità di reagire a stimoli ambientali, può consentire all'individuo di affrontare al meglio le sfide esistenziali. Anche nella ricerca di ruoli riparativi è stato individuato un effetto a distanza dei neuroni generati come risposta a una lesione (cosiddetto *effetto bystan-*

der): pur non sostituendo le cellule danneggiate, tramite la liberazione di molecole immuno-modulatrici essi apporterebbero effetti benefici, riducendo l'entità dei danni e favorendo il recupero funzionale. Anche le cellule staminali trapiantate possono svolgere questo effetto, aprendo così la strada a nuovi approcci terapeutici in cui usarle come “veicoli di farmaci”.

Le intense indagini condotte sulla neurogenesi adulta hanno consentito lo sviluppo di tecniche più raffinate, come l'utilizzo di molecole per visualizzare le cellule nell'atto di dividersi o di vettori virali in grado di seguirle nel loro viaggio all'interno dei tessuti cerebrali. Ciò ha permesso di rivelare anche una continua produzione di cellule gliali nell'intero sistema nervoso, questa volta non limitata alle “ristrette” nicchie staminali. Oggi sappiamo che cellule gliali dotate di complesse ramificazioni sono ancora in grado di dividersi e di generare oligodendrociti, importanti nel mantenimento della guaina mielinica delle fibre nervose, e che, all'occorrenza, possono rimielinizzarle (in malattie come la sclerosi multipla). Spingendosi nelle aree cerebrali situate al di fuori delle due nicchie staminali, i ricercatori si sono imbattuti anche, qua e là, nella nascita spontanea di nuovi neuroni. Questa neurogenesi “anomala” varia a seconda delle specie animali secondo una logica evolutiva tuttora oscura, ma anche in questo caso i progenitori dei nuovi neuroni sono astrociti e possono attivarsi in seguito a lesione.



Cellule gliali in divisione nel cervello dei mammiferi (foto di Paola Crociara, *PlosOne* 2013).

Quale futuro per il nostro cervello?

Malattie e problemi sociali sono legati all'evoluzione biologica e culturale del genere umano (soprattutto alla seconda). Uno dei prodotti più visibili di tale evoluzione è l'aumento dell'aspettativa di vita, che ha visto un incremento rilevante a partire dalla Rivoluzione industriale. Ciò si accompagna a un generale aumento delle condizioni di malattia e disabilità negli individui anziani. Le demenze senili da problemi neurologici hanno ormai assunto rilevanza sanitaria e costi socioeconomici enormi (si

Le ricerche sulla neurogenesi adulta ci hanno regalato una visione completamente rinnovata del cervello e delle sue potenzialità.

stimano 40 milioni di casi nel mondo, destinati a raddoppiare prima del 2060). Nel futuro, con il progressivo aumento dell'età media della popolazione, l'incapacità del cervello di sostituire i neuroni sarà un problema sempre più sentito. L'acquisizione di maggiori conoscenze su struttura e funzioni cerebrali è un requisito essenziale per garantire la qualità della vita alle prossime generazioni. Le ricerche sulla neurogenesi adulta ci hanno regalato una visione completamente rinnovata del cervello e delle sue potenzialità, e

offrono prospettive di applicazione su livelli diversi: uno più immediato, che consente di pianificare comportamenti preventivi atti a sfruttare la plasticità spontanea del sistema nervoso (non solo per il benessere degli individui sani ma anche per ridurre o dilazionare la comparsa di deficit cognitivi) [5], e un altro, più ambizioso e a lungo termine, che mira allo sviluppo di terapie per sostituire i neuroni persi. Va da sé che accumulare le conoscenze necessarie a raggiungere tali obiettivi richiede investimenti notevoli e soprattutto tempo. Per dirlo con le parole di Serge Brussolo, scrittore di thriller fantascientifici: «Con il cervello tutto è possibile. È un tema che stiamo solo iniziando a esplorare. È come se percorressimo il cosmo a piedi. Ci vuole tempo».

offrono prospettive di applicazione su livelli diversi: uno più immediato, che consente di pianificare comportamenti preventivi atti a sfruttare la plasticità spontanea del sistema nervoso (non solo per il benessere degli individui sani ma anche per ridurre o dilazionare la comparsa di deficit cognitivi) [5], e un altro, più ambizioso e a lungo termine, che mira allo sviluppo di terapie per sostituire i neuroni persi. Va da sé che accumulare le conoscenze necessarie a raggiungere tali obiettivi richiede investimenti notevoli e soprattutto tempo. Per dirlo con le parole di Serge Brussolo, scrittore di thriller fantascientifici: «Con il cervello tutto è possibile. È un tema che stiamo solo iniziando a esplorare. È come se percorressimo il cosmo a piedi. Ci vuole tempo».

Riferimenti bibliografici

- [1] L. BONFANTI, *Le cellule invisibili. Il mistero delle staminali cerebrali*, Bollati-Boringhieri, Torino 2009.
- [2] F.H. GAGE, "Mammalian neural stem cells", *Science*, 287, 5457, 2000, pp. 1433-1438.
- [3] L. BONFANTI, P. PERETTO, "Adult neurogenesis in mammals: A theme with many variations", *The European Journal of Neuroscience*, 34, 6, 2011, pp. 930-950.
- [4] A. KRIEGSTEIN, A. ALVAREZ-BUYLLA, "The glial nature of embryonic and adult neural stem cells", *Annual Review of Neuroscience*, 32, 2009, pp. 149-184.
- [5] M.W. VOSS, C. VIVAR, A.F. KRAMER, H. VAN PRAAG, "Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity", *Trends in Cognitive Science*, 17, 10, 2013, pp. 525-544.