

Genetica, epigenetica e neuroscienze: dalle molecole alla vita psichica

Vincenzo MANNA

Medico, Psichiatra, Psicoterapeuta
Direttore f.f. UOC DSM ASL ROMA 6
vincenzo.manna@uniroma1.it
cell. +39 333 36 25 218

Un essere umano è parte di un intero chiamato universo. Egli sperimenta i suoi pensieri ed i suoi sentimenti come qualcosa di separato dal resto: una specie d'illusione ottica della coscienza. Quest'illusione è una specie di prigioniera. Il nostro compito deve essere quello di liberare noi stessi da questa prigioniera, attraverso l'allargamento del nostro circolo di conoscenza e di comprensione, sino ad includere tutte le creature viventi e l'interesse della natura nella sua bellezza.
Albert Einstein.

Genetica umana

La genetica è la branca della biologia, che studia i geni, l'ereditarietà e la variabilità genetica degli organismi. Nel XIX secolo, Gregor Mendel, un monaco ceco, pur non potendo sapere dell'esistenza dei cromosomi e della meiosi, attribuì ai "caratteri" ereditati in modo indipendente dai genitori, la proprietà di determinare il fenotipo dell'individuo. La genetica umana descrive lo studio della trasmissione ereditaria dei caratteri. Essa include diversi settori di studio e di interesse clinico tra cui: la citogenetica, la genetica molecolare, la genomica, la genetica delle popolazioni, la genetica clinica e la genetica di consultazione. Lo studio della genetica umana può permettere di rispondere a domande sulla natura umana, comprendendone le potenzialità di sviluppo, nonché di conoscerne il ruolo nelle diverse condizioni patologiche, permettendo il trattamento delle predisposizioni a molte diverse malattie, nonché alle condizioni cliniche, più propriamente o esclusivamente, ereditarie. Oggi sappiamo che l'informazione genetica degli organismi è fornita dalle sequenze di basi azotate delle molecole di DNA (acido desossiribonucleico). I "caratteri genetici" dell'individuo, come definiti da Mendel, corrispondono a sequenze di DNA, chiamate geni, presenti nel genoma in duplice copia (una nel cromosoma ereditato dal padre e una in quello ereditato dalla madre). I geni codificano l'informazione per produrre molecole di RNA e proteine che permettono lo sviluppo e la regolazione dei caratteri genetici, a cui sono correlati. Le proteine vengono prodotte mediante la trascrizione dell'informazione dal DNA al RNA messaggero, che viene trasportato fino ai ribosomi e, quindi, tradotto da questi in una sequenza di aminoacidi (una proteina). Il processo, appena descritto, è noto come "dogma centrale" della biologia molecolare. In realtà alcuni geni sono trascritti in RNA, ma non divengono proteine, assolvendo altre importanti funzioni biologiche. La genetica gioca un ruolo importante nel determinare l'aspetto e il comportamento dell'individuo, ma è soprattutto la sua interazione con l'ambiente a determinarne l'aspetto complessivo e le caratteristiche specifiche. Per questo motivo due gemelli omozigoti (identici), pur avendo lo stesso patrimonio genetico, possono avere diverse personalità.

La genetica classica

Le teorie di Mendel prevedevano l'assortimento indipendente dei caratteri. Esse furono ignorate fino all'inizio del XX secolo, quando vennero riscoperte da altri biologi. La parola "genetica" fu coniata da William Bateson (1907) nel corso della Terza Conferenza Internazionale sull'ibridazione delle Piante a Londra. Negli anni successivi si avviò una grande attività di ricerca volta a delucidare le basi molecolari dell'ereditarietà. Nel 1910 T. H. Morgan, in seguito ad esperimenti su *Drosophila* (il moscerino della frutta) per primo ipotizzò che i geni si potessero trovare sui cromosomi. Egli notò, infatti, che le mutazioni che generavano un colore bianco degli ommatidi erano trasmesse in modo differente tra individui di diverso sesso. Ciò poteva significare che il gene mutante si trovava sul cromosoma X. In seguito, C. B. Bridges, verificò, in vari esperimenti, la correttezza dell'ipotesi di Morgan. Nel 1913, alcuni studiosi verificarono le frequenze di ricombinazione associate al linkage genetico e le utilizzarono per mappare la disposizione lineare dei geni lungo il cromosoma (King et al., 2006).

La struttura chimica del DNA

All'inizio dello scorso secolo la comunità scientifica accettava ampiamente l'ipotesi che i cromosomi fossero il sito di localizzazione dei geni, ma non vi era ancora nessuna conoscenza sulla composizione molecolare dei geni stessi. I cromosomi, sono costituiti, infatti, sia di DNA sia di proteine, e molti studiosi propendevano per un ruolo rilevante delle proteine. Il lavoro scientifico di F. Griffith, nel 1928, sulla trasformazione batterica e i risultati sperimentali di Avery, McLeod e McCarty, nel 1944, identificarono il DNA come molecola responsabile della trasformazione stessa. Hershey-Chase, nel 1952, identificò il DNA come la molecola contenente il materiale genetico dei virus, ulteriore prova del fatto che il DNA fosse la molecola responsabile dell'ereditarietà (Crow & Crow, 2002). Nel 1953, attraverso la cristallografia a raggi X, J. Watson e F. Crick completarono la risoluzione del DNA, individuandone la struttura a doppia elica. Ogni nucleotide, posto su un filamento di DNA, formava legami con il nucleotide complementare sull'altro filamento. Tale struttura, chiariva come l'informazione fosse contenuta nelle sequenze di nucleotidi e suggerì il meccanismo chimico-fisico sotteso alla replicazione del DNA, che consiste nella separazione dei due filamenti dell'elica e nella ricostruzione di filamenti complementari ad entrambi. La scoperta della struttura del DNA ha permesso nei decenni successivi un'esplosiva espansione di studi. La scoperta e l'utilizzo di alcuni enzimi (di restrizione), capaci di sezionare in modo preciso la catena nucleotidica, ha aperto la via ad una gestione sempre più efficace del DNA. A partire dal 1977, le tecniche di sequenziamento del DNA hanno permesso la determinazione precisa delle sequenze nucleotidiche dei geni. La tecnica della reazione a catena della polimerasi (PCR) sviluppata nel 1983 da parte di Mullis ha reso possibile l'isolamento e l'amplificazione di specifiche sequenze di DNA. Nel 2001, per la prima volta nella storia, la Celera Genomics, mediante particolari metodi di biologia molecolare e d'ingegneria informatica, ha campionato la sequenza completa del genoma umano, che, secondo il Progetto Genoma Umano, doveva essere completata solo nel corso del primo decennio del duemila. Successivamente è stata completata e confermata la sequenza di basi azotate del genoma, in molti individui, di diversa origine etnica. Un analogo lavoro è stato svolto anche su molti batteri e virus e su altre specie animali, come topo, rana, pollo, scimpanzé, etc. Sono state estratte e determinate sequenze delle basi azotate anche da alcuni reperti biologici fossili e dall'uomo di Neanderthal. Questi risultati sono stati possibili grazie a particolari procedure, come la reazione a catena della polimerasi, che aumenta la quantità di DNA nei campioni da analizzare, permettendo di eseguire numerose prove sullo stesso tratto di DNA, ma anche grazie ad altri accorgimenti biologici e bio-informatici specifici. La sequenza del DNA umano è stata comparata con le sequenze genetiche di altre specie. Ciò ha permesso di identificare e descrivere delle particolari sequenze del genoma (denominate Human Accelerated Region), che corrispondono a geni specifici della specie Homo Sapiens dove si è avuta una mutazione "accelerata" particolare rispetto agli altri primati. Le mutazioni possono indurre variazioni del DNA dei nucleotidi facendo cambiare tutto un organismo in due modi, tramite le cellule somatiche o per effetto sulle cellule riproduttive. È stato possibile, così, accertare che solo 10 milioni di basi azotate (circa l'un per cento del DNA totale) differenziano il genoma umano da quello delle grandi scimmie antropomorfe, come bonobo, macaco o gorilla.

Genetica formale classica

Con il passare dei decenni, gli approcci della genetica si sono differenziati, generando differenti aree di ricerca. La genetica formale classica utilizza le tecniche e le metodologie precedenti l'avvento della biologia molecolare. In seguito alla scoperta del codice genetico i metodi di studio tipici della genetica formale sono stati superati dalle evidenze provenienti dalla genetica molecolare. Le leggi di Mendel sono decisamente predittive nell'ereditarietà dei caratteri monogenici. Esse sono insufficienti, invece, nell'analisi dei caratteri multi-genici o multi-fattoriali, in cui vanno utilizzati metodi di studio più fini e complessi, propri della genetica molecolare.

Genetica medica

La genetica medica comprende le applicazioni della genetica alla medicina. Il ruolo dei fattori genetici, nella predisposizione alle malattie umane e nella loro etio-patogenesi, è, infatti, molto rilevante. Molte malattie hanno fattori causali essenzialmente ereditari. Per altre patologie, le cause genetiche sono presenti, ma non sufficienti, per generare una condizione morbosa. La genetica clinica utilizza di frequente gli strumenti della citogenetica e della consulenza genetica. Una nuova recente applicazione delle conoscenze genetiche nella pratica medica è rappresentata dalla genetica personalizzata. Grazie al sequenziamento del genoma umano è, infatti, possibile eseguire studi predittivi sull'incidenza di una data patologia su un determinato individuo, rispetto alla popolazione generale.

Genetica delle popolazioni

Mediante specifici metodi matematici, propri del calcolo delle probabilità e della statistica, la genetica delle popolazioni analizza le caratteristiche genetiche delle popolazioni nel loro insieme. In particolare, questa disciplina studia la distribuzione e la variazione nelle frequenze alleliche dei geni, sotto l'effetto delle quattro forze che regolano l'evoluzione naturale:

1. la selezione naturale;
2. la deriva genetica;
3. le mutazioni;
4. le migrazioni.

Questa disciplina studia, perciò, fenomeni come l'adattamento e la speciazione. La genetica delle popolazioni include due sotto-discipline:

1. la genetica quantitativa, che tenta di predire la risposta alla selezione, in base ad informazioni sul fenotipo e sulle relazioni tra gli individui;
2. la genetica ecologica, che è più orientata ai temi relativi al rapporto con l'ambiente e studia prevalentemente le dinamiche delle popolazioni selvatiche.

Genomica

La più recente branca della genetica è la genomica, che studia le caratteristiche genetiche di interi genomi. Ciò è reso possibile dall'uso di grandi banche dati biologiche, come Ensembl, che raccoglie informazioni, su numerosi e diversi genomi, processate e elaborate con diversi ed efficaci strumenti di bioinformatica computazionale. Il confine tra genetica e discipline affini, come la biologia molecolare e la biochimica è probabilmente destinato ad essere sempre meno definito. Classicamente la biologia molecolare studiava, infatti, i processi molecolari di replicazione, trascrizione e traduzione del materiale genetico. Storicamente la biochimica aveva come campo d'interesse le sostanze chimiche ed il metabolismo degli esseri viventi. La genetica manteneva, sino a qualche decennio fa, un campo d'interesse limitato ai fenomeni dell'ereditarietà. A tutt'oggi molti studi di genetica molecolare si avvalgono di nozioni e metodi propri della biologia molecolare. Allo stesso tempo, lo studio attuale del metabolismo, solitamente oggetto di studio della biochimica classica, sta investigando i processi molecolari che lo controllano a livello genico. Queste tre discipline, che storicamente hanno investigato aspetti diversi della biologia, stanno confluendo in una "chimica biologica molecolare" con campi di studio largamente sovrapposti (Hartl & Jones, 2005).

Genetica comportamentale

La genetica comportamentale studia il controllo genetico del comportamento degli individui. La genetica comportamentale ha evidenziato aspetti di notevole interesse circa l'evoluzione del comportamento animale. Tra i suricati, per esempio, il ruolo di vedetta, contro i predatori, sembra essere geneticamente determinato. Le vedette hanno un'aspettativa di vita inferiore rispetto agli altri individui della stessa specie. Stando alle regole della selezione naturale, il comportamento di vedetta, geneticamente determinato, dovrebbe perdersi in poche generazioni. Ciò non avviene, invece, probabilmente perché esso risulta adattivo alla sopravvivenza del gruppo familiare ed alla trasmissione dei relativi geni.

Genetica molecolare

La genetica molecolare studia la struttura e la funzione dei geni a livello molecolare. Questa disciplina utilizza non solo le metodologie della genetica classica, ma soprattutto quelle della biologia molecolare. Un'importante branca, la genetica sistematica molecolare, analizza la filogenesi a livello molecolare e permette la corretta classificazione scientifica degli organismi. Lo studio dei caratteri ereditari non associati direttamente a variazioni nella sequenza nucleotidica del DNA sono il campo di studio dell'epigenetica.

Epigenetica

L'epigenetica studia i cambiamenti che influenzano il fenotipo senza modificare il genotipo. È una branca della genetica che ricerca, cioè, le modificazioni ereditabili, che variano l'espressione genica, pur non alterando la sequenza del DNA. Studia, perciò, i fenomeni ereditari, in cui il fenotipo è determinato non solo dal genotipo in sé, ma anche dagli effetti

esercitati sulla maggiore o minore accessibilità di specifici geni alla "trascrizione" del genotipo. Un qualsiasi cambiamento ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma ne altera la sua trascrivibilità (in RNA messaggero) e la sua traduzione (in proteine), è da considerarsi un fattore epigenetico significativo. Rappresenta, quindi, lo studio delle variazioni fenotipiche ereditabili nell'espressione di un gene, sia a livello cellulare sia a livello d'organismo. L'effettiva accessibilità dell'informazione genica può, infatti, variare senza che sia alterata, in realtà, la sequenza genomica. È come avere nella nostra biblioteca-DNA libri (geni) facilmente accessibili o difficilmente accessibili alla "lettura" (trascrizione-traduzione dell'informazione genica in proteine). L'epigenetica rappresenta, perciò, lo studio dei meccanismi molecolari mediante i quali l'ambiente altera il grado di attività dei geni, senza tuttavia modificare l'informazione in essi contenuta, ossia senza modificare le sequenze di DNA. L'epigenetica è stata definita da Riggs e colleghi (1996) come "lo studio dei cambiamenti mitotici e meiotici ereditabili che non possono essere spiegati da modifiche della sequenza di DNA".

Questi cambiamenti nell'accessibilità delle informazioni genetiche, definiti epi-mutazioni (per distinguerle dalle vere mutazioni che alterano irreversibilmente la sequenza del DNA) presentano alcune caratteristiche:

1. quando avvengono, possono durare per il resto della vita della cellula;
2. si possono trasmettere alle generazioni cellulari successive, attraverso le divisioni cellulari, senza che la sequenza di DNA sia mutata;
3. sono alla base della maggior parte dei processi di differenziamento cellulare;
4. sono fattori non-genomici che inducono una diversa espressione dei geni dell'organismo (Bird, 2007).

Diversi sono i meccanismi biochimici con effetti epigenetici tra cui:

1. metilazione della citosina, da parte delle metiltrasferasi, con modificazioni sulla molecola del DNA;
2. metilazione, acetilazione, ubiquitinazione, fosforilazione, sumoilazione delle proteine della cromatina, cioè, modificazioni post-traduzionali degli istoni (proteine poste in contiguità con la molecola di DNA);
3. inattivazione del cromosoma X;
4. silenziamento genico.

Questi processi, alterando l'accessibilità di specifici tratti del DNA, sui quali si legano normalmente proteine e enzimi deputati alla trascrizione genica, modificano sostanzialmente l'espressione del gene in questione (Russo et al. 1996). L'epigenetica ha basi molecolari complesse, legate a modifiche dell'attivazione di certi geni, senza variazioni nella struttura del DNA. Anche alcune variazioni a carico delle proteine della cromatina possono incidere sull'espressione di specifici geni. Ciò spiega come, in un organismo pluricellulare, le cellule differenziate, a partire da quelle staminali totipotenti, esprimono solo i geni necessari alla loro attività specifica. Un'epimutazione, che avvenga durante la meiosi, e che interessi, perciò, uno spermatozoo o un ovocellula, può indurre cambiamenti epigenetici ereditati dalla generazione successiva (Francis, 2011). I gemelli omozigoti nascono con lo stesso patrimonio genetico. Con lo sviluppo non è infrequente osservare significative differenze tra essi, legate significativamente all'ambiente, allo stile di vita, alle condizioni di stress vissuto, alle emozioni e alle sofferenze provate, che possono cambiare l'espressione di alcuni geni, attivandoli o disattivandoli. I cambiamenti epigenetici tendono a persistere nel patrimonio cellulare, nonostante le successive divisioni mitotiche, durante il corso della vita di un organismo (Nestler, 2012). Alcuni specifici processi epigenetici sono definiti anche paramutazioni: 1. imprinting genetico; 2. inattivazione del cromosoma X; 3. silenziamento genico; 4. book-marking; 5. effetto posizione; 6. riprogrammazione; 7. trans-versions; 8. modificazioni degli istoni; 9. modificazioni dell'eterocromatina (Chandler, 2007). L'imprinting genetico, in particolare, è un fenomeno caratteristico dei mammiferi, caratterizzato dal fatto che il padre e la madre sviluppano, nelle loro cellule germinali, per specifici loci genici, diversi modelli epigenetici successivamente trasferiti alla progenie (Wood & Oakey, 2006).

Epigenetica trans-generazionale

Nello studio di Pembrey e colleghi (2006) è stato evidenziato che i nipoti dei nonni paterni (non materni) svedesi, che durante la preadolescenza erano stati esposti alla carestia del diciannovesimo secolo, avevano minori probabilità di morte per patologie cardiovascolari. La mortalità causata dal diabete nei nipoti aumentava se il cibo era stato abbondante, allora. Ciò ha suggerito un'eredità epigenetica trans-generazionale. Un effetto opposto fu osservato nelle femmine. Le nipote dei nonni paterni (ma non materni) che subirono la carestia durante la gravidanza avevano un'aspettativa di vita più corta rispetto alla media (Pembrey et al., 2006).

Epigenetica e sviluppo

L'eredità epigenetica è molto importante nello sviluppo delle cellule del soma degli organismi eucarioti pluricellulari, in particolare attraverso la metilazione del DNA e il rimodellamento della cromatina. La sequenza del DNA è statica (con alcune notevoli eccezioni), ma le cellule dell'organismo si differenziano in tipi cellulari diversi (e tessuti diversi), svolgendo differenti funzioni e rispondono in modo diverso all'ambiente ed ai segnali intercellulari. Con lo sviluppo dell'organismo dall'embrione alla maturità, la morfogenesi attiva o silenzia alcuni geni, in modo epigeneticamente ereditato, di fatto, trasmettendo informazioni di memoria degli eventi. Nei mammiferi, solo le cellule staminali possono differenziarsi in diversi tipi cellulari ("totipotenza" e "multipotenza"). La maggior parte delle cellule, invece, sono differenziate in modo irreversibile e definitivo. Le cellule staminali possono produrre nuove cellule differenziate per tutta la vita. I mammiferi, però, non sono in grado di rigenerare tutti i tessuti o interi arti, come possono fare alcuni altri animali. Le cellule vegetali, al contrario, non sono differenziate in modo irreversibile. Restano totipotenti per tutta la vita con la possibilità, in condizioni opportune, di dare origine a una nuova intera pianta. I vegetali, nonostante ciò, utilizzano molti degli stessi meccanismi epigenetici degli animali, incluso il rimodellamento della cromatina. Essi sembrano, però, azzerare i loro modelli di espressione genica a ogni divisione cellulare, senza mantenere una "memoria" epigenetica, come gli animali pluricellulari (Costa, 2006).

Medicina epigenetica

Le informazioni epigenetiche sembrano essere per loro natura multi-dimensionali e svolgere un ruolo specifico nello sviluppo di diversi quadri patologici, in medicina (Chahwan et al., 2011). Molte patologie genetiche sono congenite e ben conosciute. Nella loro etio-patogenesi risulta sempre più chiaro il ruolo che può svolgere l'epigenetica, come per esempio nel caso della sindrome di Angelman e di Prader-Willi. Questi quadri patologici sono normali malattie genetiche causate dalla delezione o inattivazione di specifici geni. Esse sono, però, notevolmente frequenti perché gli individui sono sostanzialmente emizigoti per effetto dell'imprinting genomico. Un singolo gene knock out (inefficace sul piano funzionale specifico) è sufficiente a provocare la malattia, che normalmente richiederebbe che entrambe le copie di geni fossero knocked out, con meccanismo epigenetico.

Epigenetica ed evoluzione della specie

Negli organismi pluricellulari l'epigenetica svolge un ruolo fondamentale nella differenziazione cellulare, ma ci sono dati scientifici che hanno evidenziato anche una sorta di eredità epigenetica transgenerazionale. Di solito, però, la maggior parte di questi tratti epigenetici transgenerazionali tendono a perdersi nell'arco di più generazioni. Resta, comunque, la possibilità che l'epigenetica transgenerazionale possa svolgere un suo ruolo sull'evoluzione della vita. Fattori epigenetici possono essere alla base dell'adattamento a breve termine della specie, consentendo, così, una sorta di reversibile variabilità fenotipica dell'individuo. Il variare nel tempo delle caratteristiche epigenetiche, associate a una porzione di codice genetico, può consentire agli organismi, nell'arco di più generazioni, di esprimere o non esprimere un particolare gene in funzione di determinate condizioni ambientali (Rando & Verstrepen, 2007). La sequenza di DNA della regione in questione non è mutata, non si è, quindi, di fronte ad una vera mutazione genetica, essendo l'espressione del gene regolata in senso epigenetico e, perciò, in modo reversibile. Alcuni studiosi hanno ipotizzato che gli organismi presentino tassi di mutazione, propriamente detta, correlati alle caratteristiche epigenetiche (Chahwan et al., 2010). Molte evidenze scientifiche sono state raccolte circa i fenomeni di eredità epigenetica transgenerazionale in una vasta gamma di organismi, incluse piante e animali. I cambiamenti epigenetici sembrano verificarsi soprattutto in risposta a fattori ambientali, tra cui un ruolo preminente sembra essere svolto dal nutrimento, non solo durante la gestazione (Cooney et al., 2002; Waterland & Jirtle, 2003; Jablonka & Gal, 2009).

Neuroscienze

Il termine "neuroscienze" indica l'insieme delle scienze che studia struttura, funzione, sviluppo, biochimica, fisiologia, farmacologia e patologia del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP). Lo studio del cervello è un campo interdisciplinare che avviene a diversi livelli, da quello molecolare, a quello neuronale, dal livello dei circuiti neurali semplici, a quelli più complessi che mediano funzioni complesse (p.es. la percezione visiva), dalle grandi strutture cerebrali come la corteccia cerebrale, i nuclei della base o il cervelletto, ai livelli più elevati di rapporto tra sistema nervoso e vita soggettiva nel mondo (linguaggio, cognitività, emotività, etc.). A quest'ultimo livello, le neuroscienze si confrontano con discipline più antiche quali la neurolinguistica, la psicologia sperimentale e le altre scienze cognitive, generando il campo delle neuroscienze cognitive. Alcuni studiosi hanno suggerito che le neuroscienze cognitive forniscano un approccio "dal particolare al generale" per investigare la mente e la coscienza. Partendo dai dati obiettivi,

acquisiti con strumenti scientifici, si arriva a definire una legge generale, con metodo induttivo. Questo metodo è sostanzialmente opposto all'approccio classico della psicologia tradizionale, in cui si parte, invece, da una teoria a priori e si procede con metodo deduttivo, "dal generale al particolare". I principali campi di ricerca delle neuroscienze includono: il ruolo della genetica nello sviluppo neurale; la biochimica energetica neurale; la biochimica neuro-trasmittitoriale delle sinapsi; i meccanismi biologici sottesi all'apprendimento; la struttura ed il funzionamento dei circuiti neurali complessi coinvolti nella percezione, nella memoria, nel linguaggio, nell'espressione delle emozioni e di controllo del comportamento. Discipline connesse alle neuroscienze sono: la neurologia, la neuropsicologia, la neurolinguistica, la neuro-psico-farmacologia, le scienze cognitive, le neuroscienze computazionali, l'intelligenza artificiale e la filosofia della mente (Manna, 2008).

Neuro plasticità

La scoperta più interessante degli ultimi anni nell'ambito delle neuroscienze è stata sicuramente la dimostrazione che il pensiero, l'apprendimento e le esperienze di vita, in genere, sono in grado di apportare delle modifiche strutturali e funzionali al cervello agendo direttamente sull'espressione genica. La plasticità neurale è il risultato di due fenomeni principali: lo sprouting (gemmazione) e la neurogenesi. Lo sprouting si riferisce allo sviluppo di nuove connessioni sinaptiche tra neuroni. La neurogenesi, invece, implica la possibilità che si possano formare nuove cellule nervose a partire da cellule staminali neurali silenti. Il concetto di neuroplasticità è di recente introduzione nelle neuroscienze. Con esso si indica la capacità del sistema nervoso di modificare la sua struttura funzionale in risposta a una varietà di fattori interni o esterni. Il sistema nervoso è, infatti, dotato di capacità d'adattamento a situazioni di stress o francamente patologiche (traumi, ictus, etc.) mediante variazioni dei rapporti sinaptici, con la creazione di nuove connessioni o l'attivazione di connessioni sinaptiche prima meno attive, grazie al fenomeno della gemmazione dendritica o assonica (fenomeno dello sprouting). Il termine inglese "sprouting", traducibile in italiano con "gemmazione" o "germogliazione", è stato all'inizio coniato per descrivere il fenomeno di sviluppo assonale, collaterale, ramificato, derivato dalla innervazione terminale o dalla placca motoria terminale, di unità motorie contigue a muscoli denervati. Degenerato il motoneurone periferico d'innervazione di una specifica fibra muscolare, dalle fibre viciniori si assiste, infatti, ad una gemmazione di fibre che tendono a re-innervare le unità motorie denervate. Lo sprouting intramuscolare avviene naturalmente nei nervi motori ed è un'espressione tipica della plasticità neuronale e delle sue potenzialità anche in altre strutture neuronali non motorie. Nelle prime fasi dello sviluppo neuro-embrionale si ha un eccesso di terminali nervosi per ogni fibra muscolare. Le ramificazioni meno funzionali successivamente degenerano per dar luogo nell'adulto al persistere di una sola fibra nervosa per ogni fibra muscolare. Lo sprouting avviene tra una fibra nervosa normale situata in prossimità di una fibra nervosa, in fase di denervazione, per qualsiasi tipo d'insulto. Il nervo o il muscolo, in fase di degenerazione, induce lo sprouting nei neuroni viciniori sani. La fibra nervosa normale, infatti, emette normalmente numerosi sprouting collaterali lungo il suo decorso. I meccanismi molecolari sottesi ai processi di sprouting assonale non sono ancora del tutto conosciuti. Alcune evidenze sostengono che la rigenerazione assonale sia mediata dal rilascio di fattori neurotrofici da parte dei neuroni degenerati. Altri studi hanno postulato una reazione al ridotto trasporto retrogrado di fattori neurotrofici dal muscolo. Aspetti di neuroplasticità sono rappresentati, però, anche dall'attivazione di aree potenzialmente in grado di assumere funzione vicaria rispetto a quella danneggiata. Una forma ulteriore di neuroplasticità può essere considerata, inoltre, l'assunzione di funzioni suppletive da parte di strutture indenni rispetto a quelle danneggiate. A tutt'oggi questi fenomeni di neuro plasticità sono ancora oggetto di studi, discussioni e controversie. La plasticità sinaptica è, in ultima analisi, la capacità del sistema nervoso di modificare sul piano della struttura e delle relative funzioni le connessioni tra neuroni (sinapsi), di sviluppare nuove sinapsi, ove necessario, e di eliminare quelle inutili o disfunzionali. Questa proprietà permette al sistema nervoso di modificare la sua struttura e la sua funzionalità in modo più o meno persistente, in rapporto agli eventi incidenti o ricorrenti, ad esempio, l'esperienza. La plasticità neuronale è verosimilmente alla base della memoria e dell'apprendimento. Gli effetti neurofisiologici principali della plasticità sinaptica si traducono in un aumento o in una riduzione dell'efficienza di trasmissione di una sinapsi, come potenziamento a lungo termine (Long Term Potentiation o LTP) o depressione a lungo termine (Long Term Depression o LTD). La plasticità sinaptica, la plasticità neuronale intrinseca (che include modificazioni della struttura dei singoli neuroni, inclusi dendriti e assoni) e la plasticità strutturale di rete (che è correlata a modificazioni delle reti neuronali, inclusa la formazione di nuovi neuroni o neurogenesi) sono i fenomeni più rilevanti sottesi alla neuroplasticità (Berlucchi & Buchtel, 2009; Manna, 2013). Kandel fu il primo a dimostrare che quando impariamo qualcosa di nuovo i nostri neuroni modificano la loro struttura creando nuove connessioni sinaptiche. In particolare i cambiamenti a breve termine avverrebbero semplicemente attraverso modificazioni biochimiche temporanee a livello delle terminazioni sinaptiche, mentre i cambiamenti a lungo termine implicherebbero un processo decisamente più complesso in cui la protein-chinasi A dal corpo della cellula passerebbe all'interno del nucleo favorendo l'espressione di alcuni geni. I geni attivati produrrebbero a loro volta altre proteine che, modificando la struttura, favorirebbero la crescita di nuove connessioni. Recentemente è stato dimostrato l'effetto indotto dalla somministrazione cronica di alcuni psicofarmaci sui fattori neurotrofici e sulla neurogenesi. Tra i fattori neurotrofici particolare interesse è stato rivolto al Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) presente soprattutto a livello

dell'ippocampo e della corteccia frontale e implicato nei processi di apprendimento e memoria e nei meccanismi di controllo del comportamento. Tale fattore è ridotto in patologie quali la schizofrenia e il disturbo bipolare con perdita di spine dendritiche e aumento della vulnerabilità neuronale. Il trattamento cronico con antipsicotici di seconda generazione come la clozapina, l'olanzapina e la quetiapina si è dimostrato in grado di normalizzare i livelli di BDNF in modelli animali (Luo et al., 2004). Questi e altri farmaci come gli antidepressivi serotoninergici (fluoxetina) e gli stabilizzatori dell'umore, come il litio e l'acido valproico, sembrano stimolare la neurogenesi e correggere le alterazioni morfo-funzionali osservate nell'ippocampo e nella corteccia frontale di pazienti con gravi patologie psichiatriche, aumentando l'espressione dei fattori neurotrofici come il BDNF (Malberg & Duman, 2003; Hao et al., 2004). Oggi sappiamo, che lungi dall'essere "camicie di forza chimiche", come sono stati definiti da frange politicizzate e poco obiettive del secolo scorso, gli psicofarmaci, correttamente utilizzati, hanno veri effetti curativi, sono propriamente terapeutici, agendo sulle basi neuro biologiche delle malattie mentali. Il rifiuto aprioristico di questi dati obiettivi e sperimentali, da parte di alcuni professionisti della cura, in questo ambito di trattamento, lascia molto perplessi e, talvolta, lascia intravedere, purtroppo, un loro contatto con la realtà quanto meno problematico. Nel 1998 Eric Kandel ha sostenuto che: "la modificabilità dell'espressione genica dovuta all'apprendimento è particolarmente efficace, tanto che ha portato a un nuovo tipo di evoluzione: l'evoluzione culturale...". Sulla base di queste affermazioni, la psicoterapia, intesa come l'influenza esercitata dall'ambiente sul comportamento è a pieno titolo una forma di apprendimento che, in quanto tale, è in grado di produrre neuroplasticità cerebrale. La psicoterapia può avere effetti neuro plastici. A questo proposito, dobbiamo ricordare che fu proprio Freud (1895), grande neurofisiologo, il primo a suggerire che l'apprendimento modifica le "barriere di contatto" tra le cellule nervose (LTP = Long Term Potentiation), anticipando a quei tempi i concetti di sinapsi, di neuroplasticità e il principio conosciuto come "legge di Hebb" secondo cui i neuroni che si attivano in rete sequenziale tendono a formare un circuito neurale che manterrà nel tempo una più bassa soglia di attivazione. "Quando un assone della cellula A è vicino abbastanza da eccitare una cellula B e ripetutamente e persistentemente prende parte nella sua scarica, si verificano alcuni processi di crescita o modificazioni metaboliche, in una o entrambi le cellule, cosicché l'efficienza di A di far scaricare la cellula B è aumentata." (Hebb, 1949). Studi di follow-up effettuati soprattutto su soggetti affetti da depressione, DOC, fobie e disturbo borderline di personalità, sottoposti a psicoterapia cognitivo-comportamentale o dinamica, hanno evidenziato la normalizzazione di aree quali il talamo e le regioni frontali, in rapporto ad un trattamento psicofarmacologico contemporaneo alla psicoterapia, ma anche in assenza di alcun supporto psicofarmacologico. In conclusione, i dati scientifici più recenti confermano che le strutture biologiche dell'organismo umano, in particolare i neuroni, ma anche lo stesso patrimonio genetico, lungi dall'essere strutture rigide e stabili nel tempo risultano sostanzialmente plastiche, sino al punto di essere più o meno stabilmente modificate dagli eventi di vita. L'ambiente può svolgere, così, un effetto plastico in immediato, sulle strutture cerebrali, ma anche può avere effetti epigenetici trasmissibili persino in senso transgenerazionale.

Localizzazionismo cerebrale

La neuro plasticità fa riferimento al cambiamento che si verifica nel SNC in rapporto ad una esperienza di vita e che implica il trasferimento di determinate funzioni ad aree cerebrali diverse da quelle originariamente ad esse destinate. Per comprendere la profonda rivoluzione copernicana sottesa al termine dobbiamo fare un passo indietro e illustrare qual'era la visione del cervello comunemente accettata fino a qualche decennio fa. In passato i neuroscienziati ritenevano che le diverse aree del cervello umano fossero predefinite e immutabili e che la produzione di neuroni cessasse dopo l'età dello sviluppo. Ciò faceva del cervello un organo che, una volta raggiunto il suo pieno sviluppo, restava statico e incapace di svilupparsi ulteriormente ed era, perciò, condannato a un lento e inesorabile declino. La nozione di plasticità era limitata al così detto periodo critico, ossia il periodo dell'infanzia, corrispondente alla fase pre-puberale, in cui il cervello è particolarmente capace di apprendere con uno sforzo minimo nuove abilità come, ad esempio, imparare una seconda lingua oltre a quella materna (Doidge, 2007). Questo concetto di plasticità negli ultimi vent'anni è stato esteso a tutte le funzioni cerebrali e a tutte le età dell'individuo. Oggi le ricerche neuro scientifiche dimostrano che nel SNC avvengono dei cambiamenti sostanziali e che l'apprendimento, il pensiero e l'azione trasformano profondamente le circuitazioni neurali sul piano funzionale e anatomico. Il modello dominante è stato rappresentato per molti decenni dal localizzazionismo, secondo cui la corteccia cerebrale era composta di regioni distinte, destinate a funzioni specifiche: aree del linguaggio, aree della visione, aree dell'udito, etc. Il precursore di questa idea fu il neuro anatomista Franz Joseph Gall (1758-1828), fondatore della frenologia, che ipotizzò che la corteccia cerebrale fosse suddivisa in zone corrispondenti alle 27 facoltà mentali riconosciute dalla psicologia dell'epoca. Malgrado la sua teoria appaia oggi piuttosto ingenua, nell'epoca in cui fu formulata suscitò grande clamore. Per la prima volta, infatti, un neuro scienziato avanzava l'idea che i processi mentali potessero derivare dall'attività cerebrale, in contrasto con la concezione dominante dell'epoca, basata sul dualismo cartesiano, che distingueva *res cogitans* e *res extensa* operando una scissione ontologica tra mente e corpo. La mente era considerata un'entità spirituale e come tale non conoscibile né investigabile. La teoria di Gall, oltre a suscitare scandalo nel mondo religioso, che non accettava che la mente potesse avere una base neuro biologica, innescò una serie di polemiche anche tra i neuro scienziati dell'epoca. Il fisiologo Pierre-

Jean-Marie Flourens (1794-1867) fu uno dei principali sostenitori della ipotesi opposta, che vedeva nel cervello un organo indifferenziato, giungendo alla conclusione che, poiché nella corteccia cerebrale tutte le regioni sono in grado di svolgere qualsiasi funzione, tutte le nostre percezioni sono riconducibili a un'unica facoltà. Broca e Wernicke, che ebbero modo di esaminare i danni cerebrali subiti da individui colpiti da forme di afasia, per primi ipotizzarono la diversa specializzazione dei due emisferi cerebrali. I loro studi hanno dato luogo al modello attuale, che assegna differenti funzioni a differenti aree cerebrali. I lobi frontali presiedono alle attività di giudizio e programmazione, all'elaborazione di concetti, all'organizzazione e al controllo dei movimenti. I lobi parietali elaborano le informazioni somatiche e sensoriali primarie, ossia quelle provenienti da cute, muscoli, articolazioni e organi interni. I lobi temporali raccolgono ed elaborano le informazioni uditive. I lobi occipitali elaborano le informazioni visive primarie. Gli studi di Paul Broca (1824-1880) si basavano sull'esame di pazienti che presentavano un tipo di afasia non fluente che li rendeva incapaci di esprimere un linguaggio verbale comprensibile e che, tuttavia, erano ancora in grado di comprenderlo. Le autopsie effettuate da Broca evidenziarono lesioni localizzate nel lobo frontale dell'emisfero sinistro, cosa che convinse lo scienziato d'aver individuato la sede della funzione del linguaggio (area di Broca). Gli studi successivi compiuti da Carl Wernicke (1848-1905) permisero di localizzare un'altra area che sembrava responsabile, in modo diverso, della funzione linguistica. Wernicke si occupò di pazienti colpiti da un altro tipo di afasia, quella fluente, che provoca in loro l'incapacità di comprendere il significato di parole e frasi, e riscontrò che le lesioni erano sempre situate nell'emisfero sinistro, ma stavolta nel lobo temporale (area di Wernicke). Gli studi di Broca e Wernicke hanno solo apparentemente sostenuto l'ipotesi localizzazionista di Gall. Secondo questo modello del cervello, l'emisfero destro ha il compito di elaborare le informazioni in modo globale e percettivo-spaziale, mentre l'emisfero sinistro presiede alle capacità logico-matematiche e al ragionamento simbolico, oltre a presentare i centri di produzione e comprensione del linguaggio. Negli anni seguenti la rappresentazione del cervello è stata modificata sulla base di studi che hanno dimostrato che le lesioni che interessano determinate parti del cervello portano alla perdita di specifiche funzioni; questi studi hanno consentito di ricostruire una mappa della corteccia cerebrale, della quale è stata proposta anche una raffigurazione grafica (il così detto homunculus). La visione localizzazionista è arrivata a ipotizzare un modello neuropsicologico nel quale ciascuna regione cerebrale regola una determinata funzione, in modo autonomo e senza interagire con le altre regioni. L'ipotesi localizzazionista presuppone che la struttura del cervello sia fissa e immutabile, come se il cervello fosse una macchina, in cui ciascun componente svolge una funzione fissa e geneticamente predeterminata. Una delle conseguenze logiche di questi assunti è che se uno di questi componenti è danneggiato, non è possibile sostituirlo. In questa visione ogni danno morfo-funzionale del cervello è, perciò, considerato sostanzialmente irreversibile.

Plasticità del sistema nervoso centrale

Negli ultimi decenni, ha iniziato a diffondersi, suffragata da dati sperimentali, l'idea che il cervello è un organo plastico, capace di riorganizzarsi al bisogno anche in età adulta, e che i segnali sensoriali possono essere elaborati in aree diverse da quella a essi destinata. Ad esempio, chi ha subito danni dei centri del linguaggio dell'emisfero sinistro ha la possibilità di riacquistare la capacità di parlare normalmente grazie alla ristrutturazione delle aree cerebrali. I segnali tattili, a loro volta, possono essere elaborati nella corteccia visiva e convertiti in immagini, come dimostrano alcuni esperimenti. Viene calcolato che il cervello perda circa 100.000 neuroni ogni giorno e che tale perdita sia irreversibile. In realtà sono i neuroni di grandi dimensioni a diminuire di numero, mentre quelli di piccole dimensioni possono anche aumentare di numero. Il concetto di neuro plasticità è fondamentale come approccio ai programmi terapeutici di riabilitazione. In realtà, il cervello umano non ha circuiti neurali fissi e immutabili. La rete sinaptica cerebrale e le strutture correlate, inclusa la corteccia cerebrale, si riorganizzano attivamente grazie all'esperienza e alla pratica. La neuroplasticità è correlata anche alla neurogenesi. I neuroni danneggiati possono essere sostituiti grazie alle cellule staminali, che sono cellule non specializzate capaci di trasformarsi in qualunque tipo di cellula. Le cellule staminali si riproducono dando origine a copie esatte di se stesse, in maniera continua e senza segni d'invecchiamento. Il processo di neurogenesi è fortemente presente in fase embrionale ma si protrae in modo ininterrotto per tutta la vita, fino alla morte dell'individuo. È, perciò, evidente come la scoperta delle cellule staminali neuronali sia stata determinante per dimostrare che il cervello non smette mai di produrre nuovi neuroni, in specifiche aree cerebrali, neppure in età avanzata. Attualmente è allo studio la possibilità di riparare i tessuti cerebrali danneggiati da malattie degenerative o da lesioni cerebrali (Manna, 2013). Una delle teorie basate sul concetto di neuro plasticità è il darwinismo neuronale (o teoria della selezione dei gruppi neuronali), proposta dallo scienziato Gerald Edelman alla fine degli anni '70 del secolo scorso. Questo modello evuzionistico considera le mappe cerebrali non completamente predeterminate a livello genetico ma dipendenti anche dall'esperienza individuale e dall'interazione con l'ambiente. Le funzioni cerebrali superiori sono il risultato di una selezione che si attua sia a livello della specie (genetica) sia a livello funzionale e anatomico del singolo individuo (neuroplasticità). I neuroni, presenti fin dalla nascita, si organizzano e si aggregano, e a seconda del loro effettivo utilizzo vanno in apoptosi o necrosi, comunque muoiono, oppure sopravvivono e si rafforzano. Secondo il darwinismo neurale la selezione si esercita sui neuroni e sulle reti neurali. Quella di Edelman è una vera e propria teoria evolutiva in cui il cervello ridefinisce la propria struttura attraverso l'esperienza, modificando il numero di neuroni

(neurogenesi) e le reti neurali (sprouting e neuro plasticità sinaptica). Il darwinismo neuronale si è sviluppato ulteriormente con la dimostrazione sperimentale che se una circuitazione neurale non riceve più stimoli può essere utilizzata per altre funzioni, generalmente funzioni localizzate in aree ad essa adiacenti, dando luogo a fenomeni di riorganizzazione della corteccia cerebrale.

Impara l'arte ma non metterla da parte

La neuro plasticità è legata al concetto di attivazione delle reti neurali. Se smettiamo di esercitare le nostre facoltà mentali non solo le perdiamo, ma la circuitazione neurale corrispondente può essere lentamente assegnata ad altre funzioni, che continuiamo a svolgere. In un certo senso l'attivazione delle reti neurali, abituale e automatica, spiega perché è così difficile "disapprendere" qualcosa. Se abbiamo acquisito un comportamento che è divenuto dominante occupando una complessa circuitazione cerebrale, esso offre resistenza ai tentativi di sostituirlo con un comportamento diverso, impedendo che quella stessa circuitazione neurale sia occupata da altre funzioni. Spiega anche la difficoltà di abbandonare le cattive abitudini e la difficoltà a modificare il comportamento appreso nell'infanzia, quando le strutture cerebrali sono nella loro massima plasticità e in via di strutturazione. La struttura del cervello e le sue funzioni possono essere modificate con interventi psicofarmacologici e psicoterapeutici appropriati.

Bibliografia

- Bateson W. (1907). Ed. Wilks, W. "The Progress of Genetic Research". Report of the Third 1906 International Conference on Genetics: Hybridization (the cross-breeding of genera or species), the cross-breeding of varieties, and general plant breeding. London: Royal Horticultural Society.
- Berlusconi G. & Buchtel H. A. (2009). Neuronal plasticity: historical roots and evolution of meaning. *Exp Brain Res.*, 192: 307-319.
- Bird A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447, 7143: 396- 398.
- Chahwan R., Wontakal S. N., Roa S. (2010). Crosstalk between genetic and epigenetic information through cytosine deamination. *Trends in Genetics*, 26, 10: 443- 448.
- Chahwan R., Wontakal S. N., Roa S. (2011). The multidimensional nature of epigenetic information and its role in disease. *Discovery Medicine*, 11, 58: 233- 243.
- Chandler V. L. (2007). Paramutation: From Maize to Mice. *Cell*, 128, 4: 641- 645.
- Cooney C. A., Dave A. A., Wolff G. L. (2002). Maternal Methyl Supplements in Mice Affect Epigenetic Variation and DNA Methylation of Offspring. *Journal of Nutrition*, 132, Suppl. 8: 2393S- 2400S.
- Costa S. (2006). 'Open Minded' cells: how cells can change fate. *Trends in Cell Biology*, 17, 3: 101- 106.
- Crow E. W. & Crow J. F. (2002). 100 Years Ago: Walter Sutton and the Chromosome Theory of Heredity. *Genetics*, 160: 1- 4.
- Doidge N. (2007). Il cervello infinito. Alle frontiere della neuroscienza: storie di persone che hanno cambiato il proprio cervello. Milano: Ponte alle Grazie.
- Francis R. C. (2011). L'ultimo mistero dell'ereditarietà. Roma: Le Scienze.
- Freud S. (1980). Progetto di una psicologia(1895), OSF II, Torino: Boringhieri. Hao Y., Creson T., Zhang L. et al. (2004). Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. *J. Neurosci.*, 24: 6590- 6599.
- Hartl D. & Jones E. (2005). *Genetics: Analysis of Genes and Genomes*, 6th edition. London: Jones & Bartlett. Hebb D.O. (1949). *The organization of behaviour: a neuropsychological theory*. New York: Wiley. Jablonka E. & Gal R. (2009). Transgenerational Epigenetic Inheritance: Prevalence, Mechanisms, and Implications for the Study of Heredity and Evolution. *The Quarterly Review of Biology*, 84, 2: 131- 176.
- Kandel E. R. (1998). *American Journal of Psychiatry*, 155: 457- 469.
- King R. C., Stansfield W. D., Mulligan P. K. (2006). *A Dictionary of Genetics*, 7th edition. Oxford: University Press.
- Luo C., Xu H., Li X. M. (2004). Post-stress changes in BDNF and Bcl-2 immuno-reactivities in hippocampal neurons: effect of chronic administration of olanzapine. *Brain Res.*, 1025: 194- 202.
- Malberg J. E. & Duman R. S. (2003). Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 28: 1562- 1571.
- Manna V. (2008). *Mente, cervello, coscienza: verso una nuova sintesi scientifica?* Giornale Italiano di Psicopatologia, 14:

279-292.

Manna V. (2013). [www.salus.it / neurologia / neurogenesi e attività motoria](http://www.salus.it/neurologia/neurogenesi_e_attivita_motoria).

Nestler E. J. (2012). Il codice epigenetico della mente. *Le Scienze*, 522: 65- 71.

Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G. et al. (2006). Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur. J. Hum. Genet.*, 14: 159- 166.

Rando O. J. & Verstrepen K. J. (2007). Timescales of Genetic and Epigenetic Inheritance. *Cell*, 128, 4: 655- 668.

Riggs A. D., Russo V. E. A., Martienssen R. A. (1996). *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Russo V. E. A., Martienssen R. A., Riggs A. D. (1996). *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Waterland R. A. & Jirtle R. L. (2003). Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*, 23, 15: 5293- 5300.

Watson J. D., Crick F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171, 4356: 737- 738.

Wood A. J. & Oakey A. J. (2006). Genomic imprinting in mammals: Emerging themes and established theories. *PLOS Genetics*, 2, 11: 1677- 1685.