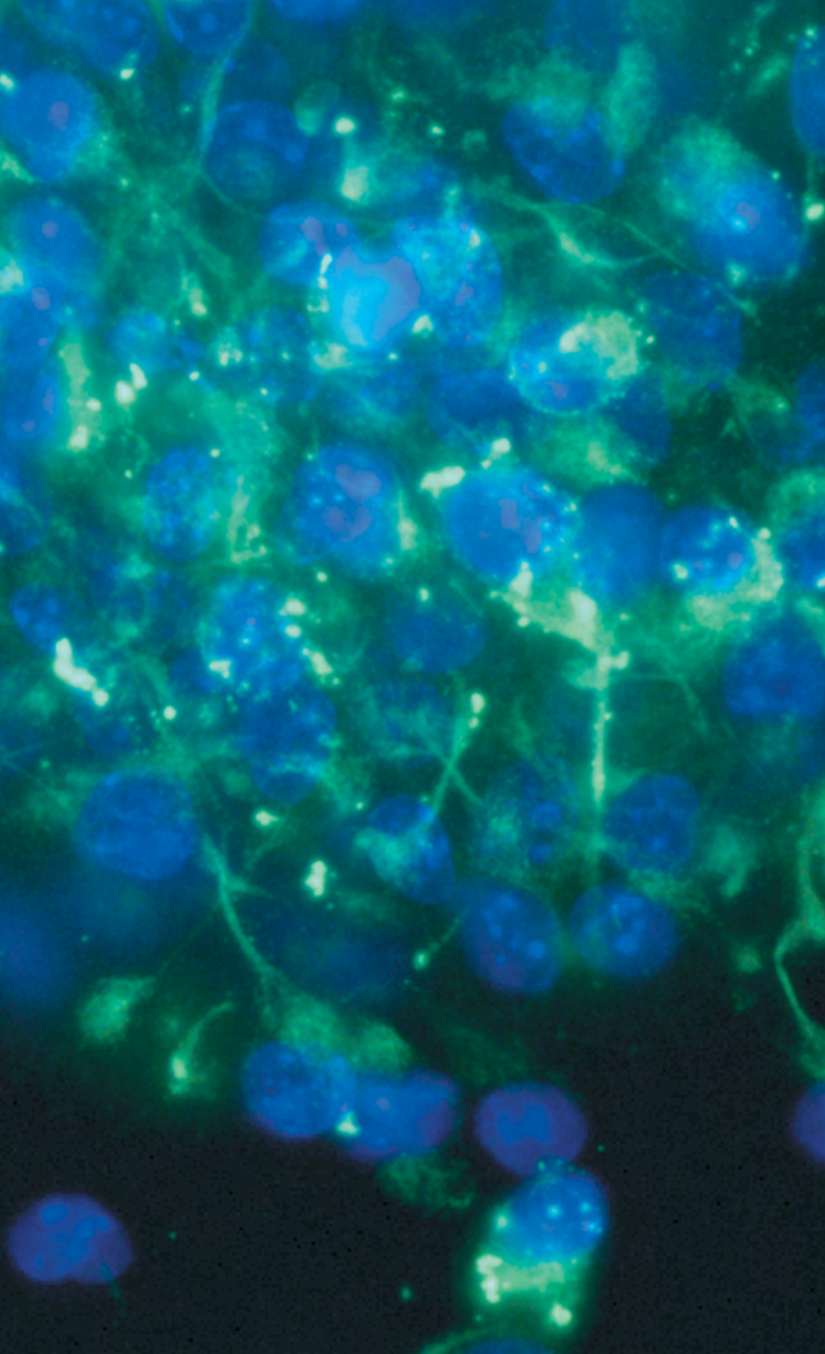




Aggiornamento 2004



The European
Dana Alliance
for the Brain

Un rapporto sui recenti progressi della scienza che studia il cervello

Cervello e Immunità



**The European
Dana Alliance
for the Brain**

Un rapporto sui recenti progressi della scienza
che studia il cervello

Cervello e Immunità

Aggiornamento 2004

THE EUROPEAN DANA ALLIANCE FOR THE BRAIN EXECUTIVE COMMITTEE

William Safire, *Chairman*

Edward F. Rover, *President*

Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS, *Vice Chairman*

Pierre J. Magistretti, MD, PhD, *Vice Chairman*

Carlos Belmonte, MD, PhD

Anders Björklund, MD, PhD

Joël Bockaert, PhD

Albert Gjedde, MD, FRSC

Sten Grillner, MD, PhD

Malgorzata Kossut, MSc, PhD

Richard Morris, Dphil, FRSE, FRS

Dominique Poulain, MD, DSc

Wolf Singer, MD, PhD

Piergiorgio Strata, MD, PhD

Eva Syková, MD, PhD, DSc

Executive Committee

Barbara E. Gill, *Executive Director*

La European Dana Alliance for the Brain (EDAB) riunisce circa 140 tra i più grandi specialisti delle neuroscienze di 27 paesi, compresi 5 premi Nobel, che si sono dati come obiettivo di sensibilizzare il pubblico sull'importanza della ricerca sul cervello. Fondata nel 1997, questa organizzazione è attiva a vari livelli dal laboratorio di ricerca fino al pubblico.

Per ulteriori informazioni :

The European Dana Alliance for the Brain

Dr.^{essa} Béatrice Roth, PhD

Centre de Neurosciences Psychiatriques

Site de Cery

1008 Prilly

e-mail : Contact.Edab@hospvd.ch

**Visioni del cervello:
un rapporto sui recenti progressi
della scienza che studia il cervello**

Aggiornamento 2004 Cervello e Immunità

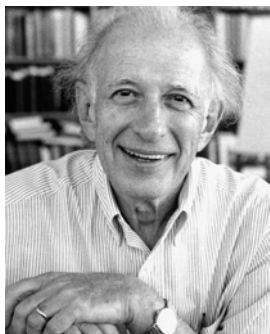
- 5 Introduzione
 di Eric R. Kandel, MD
- 11 Neuroimmunologia: due sistemi in interazione
 di Guy M. McKhann, MD, e Carolyn Asbury, PhD

Progressi della ricerca sul cervello nel 2003

- 21 I disturbi neuroimmunologici
- 27 Le patologie che appaiono nel corso dell'infanzia
- 34 I disturbi del movimento
- 41 Le lesioni del sistema nervoso
- 49 Neuroetica
- 55 Il dolore
- 61 I disturbi psichiatrici e le dipendenze
- 67 I disturbi sensoriali e delle funzioni corporali
- 75 Cellule staminali e neurogenesi
- 81 I disturbi del pensiero e della memoria
- 89 Referenze
- 97 **Immaginate un mondo...**

Introduzione

di Eric R. Kandel, MD



Esaminando i progressi della ricerca sul cervello presentati nell'aggiornamento 2003, sono colpito dai cambiamenti sopraggiunti in questo campo da quando, quattro decenni fa, iniziai le mie attività come ricercatore dopo avere conseguito il dottorato. Nel 1956 la maggior parte degli scienziati riteneva che l'abisso esistente tra le malattie neurologiche o psichiatriche e la loro comprensione su un piano puramente cellulare o molecolare fosse incolmabile. Il pregevole aggiornamento 2003

dimostra che oggi la situazione è cambiata. La ricerca fondamentale e la scienza clinica si stanno viepiù avvicinando e le ricerche più interessanti delle neuroscienze attualmente sono in rapporto diretto con i problemi riscontrati da neurologi e psichiatri.

Le grosse sfide della neurologia moderna sono le seguenti: come interagisce la risposta immunitaria con le malattie neurologiche? Esistono delle caratteristiche fisiopatologiche comuni nelle malattie neurodegenerative? Dopo un trauma cranico, una lesione del midollo spinale o dei nervi periferici, è possibile ottenere una rigenerazione cellulare clinicamente significativa?

Dalla prospettiva psichiatrica invece, le questioni si pongono nei seguenti termini: quali sono esattamente i sistemi cerebrali che mediano le funzioni cognitive superiori? Come sono alterate queste funzioni in patologie come l'autismo, la schizofrenia e la depressione? Quali geni contribuiscono alla nascita di tali malattie? Quali sono i fattori biologici che sottintendono i disturbi mentali multigenici complessi e qual è invece l'effetto dell'ambiente?

Queste ed altre questioni sono indirizzate alla ricerca fondamentale, ne consegue che la ricerca di traslazione non è più all'appannaggio dei camici bianchi, ma orienta gran parte delle ricerche condotte dai neuroscienziati. Gli anni 1990, battezzati *il decennio del cervello*, hanno fatto di noi dei ricercatori di traslazione. Queste nuove scoperte trasformeranno la prima decade del 21° secolo nel *decennio della terapeutica*. Una delle conse-

guenze dirette di quest'evoluzione è che la psichiatria e la neurologia si accostano l'una all'altra. Ben presto i medici delle due discipline seguiranno un anno di formazione comune, così come avviene in medicina interna per i futuri cardiologi e i gastroenterologi. Personalmente non raccomandando la fusione tra le due specialità che sono di fatto molto differenti dal punto di vista delle responsabilità riguardo ai pazienti e ai trattamenti, è tuttavia palese che la neurologia e la psichiatria si occupano di anomalie originate dallo stesso organo, il cervello.

L'interessante aggiornamento che segue, riepiloga i progressi realizzati in molti ambiti. Per quello che mi concerne, mi limiterò a segnalare alcuni esempi che illustrano la diversificazione e la profondità delle conoscenze acquisite.

Il rapporto incomincia con una bella riflessione sulla neuroimmunologia di Guy McKhann e Carolyn Asbury, che ricorda come il sistema nervoso e il sistema immunitario, i due grandi sistemi integratori dell'organismo umano, hanno tre caratteristiche comuni: (1) un elevato grado di complessità, (2) la facoltà di memorizzare delle informazioni, (3) la capacità di recuperare ed utilizzare queste informazioni per rispondere in modo adeguato agli stimoli esterni. La novità presentata dagli scienziati è che i due sistemi hanno una logica comune ed interagiscono in molteplici modi.

La ricerca ha evidenziato nel cervello delle molecole di cui non si supponeva l'esistenza e che svolgono un ruolo importante nel sistema immunitario. Queste stesse molecole sono essenziali per il funzionamento cerebrale. Una serie d'importanti esperienze ha permesso a Carla Shatz di dimostrare che il gene del MHC della classe I (complesso maggiore d'istocompatibilità) implicato nel riconoscimento cellulare degli antigeni è espresso dai neuroni, così come gli altri elementi della via di segnalazione nella quale sono implicate le molecole MHC della classe I. Lavorando su topi transgenici, Carla Shatz ha constatato che la proteina del MHC della classe I è indispensabile durante il periodo di eliminazione delle sinapsi e per la precisa regolazione delle connessioni sinaptiche del nucleo genicolare laterale. In assenza di questa proteina la visione non può svilupparsi normalmente. Gli immunologi hanno dapprima accolto questi risultati con sospetto, ora sono concordi nel considerarli un contributo fondamentale per la comprensione della funzione delle molecole immunologicamente importanti nella fine regolazione delle connessioni sinaptiche nel cervello durante lo sviluppo.

Il sistema immunitario non è legato al cervello soltanto con la partecipazione d'importanti molecole. Alcuni dati indicano chiaramente che le alterazioni della risposta immunitaria possono svolgere un ruolo decisivo in certe malattie del cervello. Un esempio evidente sono i disturbi neurologici paraneoplastici. Jerome Posner ha descritto l'esistenza simultanea di una sindrome neurodegenerativa con una malignità sistemica in assenza di metastasi. Lo studio di Posner dimostra come per mimetismo molecolare un tumore può indurre la degenerazione di determinate regioni cerebrali. Un particolare antigene delle cellule tumorali stimola la produzione d'anticorpi che generano una risposta immunitaria diretta contro il tumore ma anche contro le strutture specifiche del cervello che esprimono questo stesso antigene, provocandone la degenerazione. Studiando i fenomeni della degenerazione cerebellare, osservati talvolta in concomitanza con neoplasie ovariche e dell'utero, Posner ha riscontrato elevati tassi di un anticorpo specifico, diretto contro un antigene neuronale espresso selettivamente dalle cellule di Purkinje, situate nella corteccia cerebellare. Estendendo queste ricerche ad altri tumori, Posner ha constatato che le cellule tumorali esprimevano una proteina bersaglio identica all'antigene attaccato nei neuroni. Dato che i pazienti che presentano dei disturbi neurologici paraneoplastici contrappongono un'efficace risposta immunitaria al tumore e rispondono meglio ai trattamenti antitumorali, queste scoperte contribuiscono all'uso di strategie immunitarie nelle terapie contro il cancro.

Anche in assenza di tumore, ci sono risposte specifiche contro il sé, come accade nella sclerosi multipla dove si osserva un attacco autoimmune contro la guaina mielinica. L'influenza è reciproca, il sistema immunitario presente nel cervello può provocare delle patologie, ma come dimostrato da Janice Kiecolt-Glaser, anche dei fenomeni generati dal cervello come lo stress cronico, possono provocare un invecchiamento del sistema immunitario.

Sono stati realizzati anche sensibili progressi sulla comprensione di alcune delle anomalie più insolubili della funzione cognitiva, l'autismo e la dislessia da una parte e la depressione e la schizofrenia dall'altra. In questi casi è la genetica a fornire qualche chiave di lettura.

Le statistiche sull'autismo, che sembrano assumere le dimensioni di un'epidemia, sono molto preoccupanti. Caratterizzata da un ripiegamento su se stessi, da stereotipie gestuali e da importanti problemi di socializzazione, questa grave anomalia dello sviluppo sembra essere dieci volte più

frequente oggi rispetto a venti anni fa. Stephane Jamain ha identificato sul cromosoma X due geni candidati dell'autismo. In due coppie di fratelli i geni mutati codificano per una proteina denominata neuroligina. La neuroligina-1 è situata sulla cellula postsinaptica e recluta la neurexina beta nel neurone presinaptico; l'interazione tra le due proteine permette di organizzare la zona attiva della presinapsi e la formazione delle vescicole sinaptiche.

Contrariamente ai disturbi neurologici come la corea di Huntington o la sindrome del cromosoma X fragile, che sono delle affezioni monogeniche, la maggior parte delle malattie psichiatriche gravi sono poligeniche. La loro eredità è complessa e subiscono l'influenza del contesto ambientale. Per esempio, certi studi recenti sulla depressione mostrano chiaramente la complessa interazione tra geni e ambiente. Il gene 5-HTT codifica per una proteina che rimuove la serotonina dallo spazio sinaptico. Questo gene ha un promotore che esiste sotto due forme alleliche, una lunga e una corta. La forma lunga è in grado di produrre dei quantitativi maggiori di trasportatore rispetto a quella corta, di conseguenza assicura una migliore rimozione della serotonina. In un importante studio A. Caspi ha dimostrato che le persone che possiedono due copie di alleli corte tendono ad essere maggiormente soggette all'ansia rispetto agli individui che possiedono due copie lunghe dell'allele o la versione eterozigote. Contrariamente alle persone che possiedono due copie lunghe degli alleli che sono in un certo modo protette, gli individui con la versione corta degli alleli sono sottoposti ad un rischio maggiore di depressione secondaria allo stress.

Incuriosito da questo studio A. R. Hariri si è chiesto se il modo in cui il cervello elabora gli stimoli ambientali differisse in funzione della presenza di una o dell'altra forma del gene del trasportatore della serotonina. Sottomettendo le persone a degli stimoli di terrore, egli ha constatato che l'attività neuronale dell'amigdala, la regione del cervello che svolge un ruolo chiave nella risposta al pericolo, è più intensa nelle persone con gli alleli corti rispetto a quelle con gli alleli lunghi. Questo ed altri studi sul contributo genetico alle malattie mentali, dimostrano che il rischio che eventi stressanti della vita provochino dei sintomi di depressione o dei tentativi di suicidio sono strettamente legati alle variazioni genetiche. Altri studi precedenti realizzati dal laboratorio di Caspi mostrano ancora una volta le possibili interazioni tra geni e ambiente. In questi studi i ricercatori hanno analizzato le varianti del gene che codifica per la monoaminoossidasi A. Solo una forma di questo gene, predispone i bambini maltrattati a divenire degli adulti violenti.

In alcuni ambiti come quelli delle dipendenze e della malattia di Alzheimer si sono fatti notevoli progressi. Solo dieci anni fa le conoscenze erano molte limitate. Le nuove acquisizioni ottenute sulla patogenesi, sull'epidemiologia e sulla biologia molecolare, oggi sono il presupposto indispensabile per i nuovi progressi terapeutici.

Sappiamo ora che fra le droghe alle quali siamo più frequentemente esposti, la nicotina è forse quella che crea maggiore dipendenza. I ratti sottoposti alla nicotina nel corso dell'adolescenza si mostrano molto più avidi rispetto a quelli sottoposti all'età adulta e continuano a consumare delle dosi importanti durante tutta la vita. Secondo questi studi, l'importante consumo nell'adolescenza prepara il terreno ad una dipendenza alla nicotina. Queste conclusioni convalidano precedenti risultati che evidenziano l'importanza di «un portale» nello sviluppo di una dipendenza. Riprendendo l'idea che la ricaduta è una forma d'apprendimento, ipotesi che Berke e Hyman hanno difeso nella loro review in *Neuron*, U.E. Ghitza ha addestrato dei ratti ad associare l'auto-somministrazione di cocaina ad un determinato suono. Le registrazioni effettuate a livello dei singoli neuroni alla presenza di questo suono, mostrano un'importante attività nelle aree del cervello implicate nelle dipendenze, come il nucleo accumbens, anche dopo un lungo periodo d'astinenza.

L'aggiornamento 2003 dimostra che la ricerca fondamentale sta ottenendo delle conoscenze che avranno un interesse terapeutico, a poco a poco si realizza il desiderio espresso dalla Dana Foundation e da David Mahoney.

Referenze

- Berke, J.D. and Hyman, S.E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000; 25: 515-532.
- Boulanger, L.M., Huh, G.S., and Shatz, C.J. Neuronal plasticity and cellular immunity: Common molecular mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001; 11: 568-578.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Taylor, A., and Poulton, R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851-854.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., and Poulton, R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 30: 291-293.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., and Poulton, R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT genes. *Science* 2003; 30: 386-389.

- Ghitza, U.E., Fabbriatore, A.T., Prokopenko, V., Pawlak, A.P., and West, M.O. Persistent cue-evoked activity of accumbens neurons after prolonged abstinence from self-administered cocaine. *J. Neurosci.* 2003; 23: 7239-7245.
- Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., and Bourgeron, T. Mutations of the X-linked genes encoding neurulins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.* 2003; 34: 27-29.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M.F., and Weinberger, D.R. Serotonin transporter gene variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400-403.
- Huh, G.S., Du, H., Boulanger, L.M., Riquelme, P., Brotz, T.M., and Shatz, C.J. Functional requirement for Class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 2000; 290: 2155-2159.
- Levin, E.D., Resvani, A.H., Montoya, D., Rose, J.E., and Swartzwelder, H.S. Adolescent-onset nicotine self-administration modeled in female rats. *Psychopharmacol. (Berl.)* 2003; 169: 141-149.
- Perlmutter, J.S. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 2003; 61: 816-821.
- Posner, J.B. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia, PA, F.A. Davis, 1995.
- Yianni, J., Bain, P., Giladi, N., Auca, M., Gregory, R., Joint, C., Nandi, D., Stein, J., Scott, R., and Aziz, T. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov. Disord.* 2003; 18: 436-424.

Neuroimmunologia: due sistemi in interazione

Guy M. McKhann, MD e Carolyn Asbury, PhD



Il 2003 ha visto emergere un crescente interesse per una delle discipline delle neuroscienze che da numerosi anni si sta sviluppando in secondo piano: la neuroimmunologia.

L'idea di studiare l'interdipendenza tra la neurologia e l'immunologia non è di certo nuova. Da oltre 25 anni gli scienziati stanno per esempio indagando i possibili legami tra le malattie autoimmuni e alcune patologie neurologiche, come la sclerosi multipla. Gli straordinari sviluppi delle tecniche di visualizzazione molecolare e i progressi della genetica permettono di studiare le basi immunologiche di differenti malattie neurologiche e quindi di affrontare con una nuova prospettiva l'influenza che il sistema nervoso e il sistema immunitario esercitano l'uno sull'altro in condizione di salute e di malattia. Queste piste aprono nuove e promettenti prospettive per la cura di malattie con basi biologiche apparentemente molto differenti, come la malattia di Alzheimer o l'artrite reumatoide.

Gli esempi che seguono dimostrano che la neuroimmunologia merita il crescente interesse che suscita.

Il sistema nervoso e quello immunitario sono tra i sistemi più complessi e vitali del corpo umano. Per anni gli scienziati sono stati colpiti da quello che sembrava essere l'unico punto in comune: la complessità. Dal punto di vista funzionale e biochimico sono invece sempre stati considerati indipendenti

l'uno dall'altro. Al sistema nervoso era attribuita una struttura d'interconnessioni più solida, mentre al sistema immunitario una maggiore reattività. Oggi i ricercatori hanno scoperto dei rapporti inimmaginabili a livello biochimico e cellulare.

Per quale ragione non si è capito prima che era necessaria la collaborazione tra gli scienziati dei due ambiti per progredire? Una parziale risposta è che i progressi tecnologici hanno rivelato solo ora nuove piste che per essere comprese richiedono gli strumenti e le conoscenze di entrambi le specialità. Occorre inoltre aggiungere che questa collaborazione ha costretto i ricercatori dei due ambiti a rimettere in questione dei concetti considerati delle certezze immutabili. La neuroimmunologia richiede una convergenza di prospettive.

Per esempio, da oltre un secolo è noto che le cellule del sistema nervoso comunicano tra loro grazie a delle giunzioni denominate sinapsi. Ora sappiamo che anche le cellule del sistema immunitario comunicano tra loro attraverso aree di giunzione con caratteristiche e molecole comuni alle sinapsi. Nuove scoperte sembrano indicare che le sinapsi tra le cellule nervose sono influenzate dalle reazioni immunitarie che si producono nel cervello.

Un'altra scoperta è che le molecole che partecipano al riconoscimento intercellulare nel sistema immunitario svolgono un ruolo di primo piano nel processo di «cablaggio» del cervello. Queste molecole sono definite «complesso maggiore d'istocompatibilità» (MHC). In caso d'invasione dell'organismo da parte di un agente patogeno, il loro ruolo è quello di carpire un frammento peptidico e presentarlo alle cellule immunitarie affinché imparino a riconoscerlo e ad attaccarlo. Carla Shatz e suoi colleghi della Harvard Medical School, hanno dimostrato che le molecole del MHC sono essenziali per lo sviluppo del sistema nervoso, in assenza di queste molecole infatti i neuroni non saprebbero a quali altri neuroni connettersi per costituire il «cablaggio» del cervello. Questi dati suggeriscono che la stessa famiglia di geni può essere implicata nel procedimento di riconoscimento cellulare in entrambi i sistemi.

Sono sempre più numerosi gli esempi di molecole che si credevano specifiche del sistema nervoso e che invece esistono anche nel sistema immunitario. Oltre alle molecole del MHC, esiste infatti una molecola denominata semaforina, implicata nella guida dei processi di certe cellule del sistema

nervoso autonomo. La semaforina è presente abbondantemente anche sulla superficie di certe cellule immunitarie, ma se ne ignora la funzione. Citiamo ugualmente le «neurotrofine», che sono prodotte dalle cellule nervose e che potrebbero intervenire nella regolazione delle molecole del MHC. Questi ed altri esempi riguardanti le interazioni biochimiche e cellulari tra i due sistemi suscitano l'interesse dei ricercatori, che cercano di comprendere come i sistemi s'influenzino reciprocamente.

Alcuni dati fondamentali sul sistema immunitario

Per esplorare le implicazioni di questa costante interazione cellulare, è utile descrivere brevemente gli elementi fondamentali del sistema immunitario che interagiscono direttamente con il cervello.

Il sistema immunitario ha una componente innata e una acquisita. La componente innata è la prima linea di difesa dell'organismo, essa induce una risposta immediata e generalizzata ma effimera contro gli agenti patogeni (batteri, virus, parassiti e micosi). I principali tipi di cellule che costituiscono la componente innata sono i macrofagi, particolarmente dotati nel riconoscere i batteri; i granulociti, che riconoscono i batteri e i parassiti; le cellule dendritiche, specializzate nel riconoscere i virus; le cellule killer, che partecipano a riconoscere i virus e le cellule tumorali; e i mastociti che sono implicati nella risposta allergica. Nell'infiammazione per esempio, i macrofagi innati quando incontrano dei batteri liberano delle sostanze denominate citochine e chemiochine, che aiutano i granulociti a migrare verso il luogo dell'infezione e ad attaccare l'invasore. Da questa risposta scaturisce il tipico rossore, l'edema, la sensazione di calore e di dolore associati all'infezione. I macrofagi chiamano in aiuto la seconda linea di difesa dell'organismo, quella delle cellule immunitarie acquisite.

Una delle funzioni maggiori dei macrofagi e delle cellule dendritiche del sistema immunitario innato consiste nell'esplorare il corpo, quando reperiscono degli intrusi allertano la seconda linea di difesa costituita dalle cellule immunitarie acquisite, i linfociti. Esistono due tipi di linfociti, i linfociti B e i T. Queste cellule svolgono attacchi mirati e precisi, contro gli intrusi. In generale gli intrusi situati al di fuori delle cellule sono l'obiettivo di un linfocita B specifico, quelli che penetrano all'interno delle cellule sono l'obiettivo di uno specifico linfocita T.

I linfociti B secernono delle molecole denominate anticorpi, che raggiungono attraverso il sangue il luogo dove si trova l'intruso e l'attaccano.

I linfociti T, sono suddivisi in due tipi principali con funzioni differenti. I linfociti T citotossici attaccano direttamente l'intruso mentre i linfociti T helper stimolano l'attacco da parte dei linfociti B e dei macrofagi. Una volta sconfitto l'intruso, una parte dei linfociti B e T ne manterranno in memoria le caratteristiche. La memoria immunitaria permetterà di attivare più rapidamente una risposta specifica in caso di una seconda intrusione.

Le cellule immunitarie del cervello

Il cervello è considerato un luogo «immunologicamente privilegiato». Di fatto nel cervello è presente un solo tipo di cellula immunitaria: le cellule microgliali, simili ai macrofagi innati presenti nelle altre parti del corpo. Per analogia con quanto avviene al di fuori del sistema nervoso centrale potremmo concludere che le cellule microgliali abbiano come funzione unicamente quella di riconoscere gli eventuali invasori, come i batteri o i virus. Apparentemente la microglia non sembra suscitare una risposta immunitaria molto attiva e in certi casi sembra possedere un effetto nocivo sul cervello. Per cercare di capire il ruolo delle cellule microgliali, Ralph Steinman, immunologo alla Rockefeller University, ha suggerito ai neuroimmunologi di sviluppare dei metodi che permettano di monitorare giorno per giorno queste cellule nel cervello in assenza di infezione. Le ricerche stanno quindi sviluppando nuove tecniche di marcatura e di visualizzazione allo scopo di esplorare le loro funzioni.

Nel cervello, oltre alle cellule microgliali del sistema immunitario innato, si trovano delle cellule immunitarie acquisite: sono i linfociti che riescono ad entrare ed uscire dall'encefalo alla ricerca di intrusi. Queste pattuglie di frontiera generalmente restano alla superficie del cervello e attaccano i virus e i batteri che cercano di penetrarvi. Tuttavia la loro presenza all'interno dei tessuti cerebrali è stata ipotizzata a più riprese ed è un'ipotesi che gli scienziati considerano sempre più seriamente.

Come interagiscono le cellule nervose e le cellule immunitarie nel cervello? Secondo Michael Dustin, dell'Università di New York, e David Colman, della McGill University, le cellule immunitarie per comunicare tra loro utilizzano delle aree di giunzione simili alle sinapsi che uniscono tra loro le cellule nervose. Kevin Tracey e i suoi colleghi del North Shore Long Island Jewish Hospital, evidenziano che tra le cellule nervose e le cellule immunitarie esiste una base molecolare comune per la comunicazione: le cellule di un sistema utilizzano i recettori dell'altro per trasmettere i segnali

nei due sensi. Se questi dati fossero confermati si aprirebbero nuove vie di esplorazione sulle interazioni tra i due sistemi.

Michael Dustin e un suo collaboratore dell'Università di New York, Wen-Biao Gan, hanno trovato degli indizi secondo i quali le sinapsi delle cellule cerebrali sarebbero influenzate dalle reazioni immunitarie che si producono nel cervello. Questi studi dimostrano a quale punto la neuroimmunologia può rivoluzionare le nostre conoscenze e può offrire nuove vie per trasformare i risultati in strumenti terapeutici o preventivi.

Delle implicazioni per una moltitudine di malattie e il loro trattamento

Il fatto che il cervello sia un luogo immunologicamente privilegiato è particolarmente evidente nella drammatica e inesorabile crescita di un tumore cerebrale. Gli attuali trattamenti si basano essenzialmente sulla chemioterapia e sull'irradiazione, che impediscono alle cellule tumorali di dividersi e proliferare. Tuttavia questi trattamenti sono imprecisi e talvolta uccidono involontariamente le cellule sane risparmiando quelle cancerogene. Le recidive si susseguono e le terapie proposte cambiano solo raramente la prognosi della malattia. Sembra tuttavia che sia possibile rinforzare la risposta immunitaria, oltre i limiti del cervello. Alcuni scienziati stanno studiando in laboratorio un metodo per insegnare alle cellule immunitarie acquisite a riconoscere le cellule tumorali e permettere alle cellule immunitarie modificate di penetrare più facilmente nel cervello per attaccare il tumore.

Robert Martuza, ricercatore in neurochirurgia a Harvard, utilizza contro i tumori del cervello una terapia genica mirata su precise molecole. Un'altra ricercatrice di Harvard, Jennifer Allport valuta la possibilità di inserire un agente antitumorale dentro una cellula progenitrice neuronale (che diventerà in seguito una cellula cerebrale), che lo trasporterebbe fino nel cervello. Sono allo studio anche dei vaccini «terapeutici» contro i tumori cerebrali, vaccini che contrariamente a quelli preventivi che proteggono contro certe malattie, stimolano il sistema immunitario affinché reagisca più vigorosamente ad una patologia già conclamata, come ad esempio un tumore cerebrale o la malattia di Alzheimer.

La malattia di Alzheimer è caratterizzata dall'accumulo nel cervello di depositi di proteina beta amiloide e di grovigli neurofibrillari accompagnati da fenomeni infiammatori. Non è ancora chiaro se i depositi di sostanza

amiloide abbiano una tossicità diretta per il cervello oppure se il danno sia conseguente alla risposta infiammatoria indotta dai depositi. In altre parole s'ignora, se i fenomeni infiammatori osservati nel cervello facciano parte della malattia o se ne siano la conseguenza. Occorre segnalare, tra gli approcci più innovativi, l'uso di vaccini terapeutici che inducono l'organismo a fabbricare degli anticorpi diretti contro la sostanza beta amiloide. Questo metodo sembra effettivamente ridurre i depositi, tuttavia i ricercatori hanno interrotto un test clinico perché certi pazienti hanno sviluppato un'eccessiva reazione infiammatoria al vaccino. Per ulteriori dettagli sulle speranze e sui problemi del vaccino terapeutico potete leggere il capitolo «I disturbi neuroimmunologici», pagina 21 e «I disturbi del pensiero e della memoria», pagina 80 di questo aggiornamento.

L'infiammazione è il risultato della risposta che i macrofagi del sistema immunitario innato oppongono agli intrusi, come ad esempio i batteri. I macrofagi liberano delle sostanze chiamate «citochine», che aumentano la permeabilità dei vasi sanguigni. Essi secernono anche delle «chemochine», il cui ruolo è quello di dirigere alcune cellule del sistema immunitario innato (i «neutrofili») verso il luogo dell'infezione. Il rossore, l'edema, e la sensazione di dolore sono i sintomi caratteristici dell'infiammazione dovuti all'accumulo di liquido e di neutrofili. I macrofagi richiamano anche gli anticorpi del sistema immunitario acquisito, ma questo tipo di risposta impiega più giorni. L'infiammazione presente nella malattia di Alzheimer, avviene anche in altre patologie che colpiscono il sistema nervoso. Una di queste malattie infiammatorie, che coinvolgono sorprendentemente anche il sistema nervoso centrale, è l'artrite reumatoide.

L'artrite reumatoide è una delle numerose malattie «autoimmuni». In questo tipo di patologia le cellule immunitarie considerano le cellule del proprio organismo come elementi «estranei» e le attaccano secondo un meccanismo che non è ancora stato completamente delucidato. Nel caso dell'artrite reumatoide autoimmune, parte del problema potrebbe risultare dal sistema nervoso centrale e più specificamente da un neurotrasmettitore chiamato glutammato. Secondo Terry McNearney, ricercatore all'Università del Texas-Galveston, le terminazioni dei nervi sensoriali periferici liberano nelle articolazioni il glutammato che potrebbe provocare una risposta infiammatoria la cui persistenza danneggia il tessuto delle articolazioni.

L'autoimmunità è all'origine di molte malattie del sistema nervoso. L'esempio più noto è quello della sclerosi multipla. In questa patologia le cellule

immunitarie attaccano la guaina mielinica che avvolge le cellule nervose del cervello e del midollo spinale; la sua distruzione rende incapaci le cellule di comunicare tra loro. Per Charles Janeway Jr. e il suo collega Michael Carrithers (Yale University), la via utilizzata dai linfociti per entrare ed uscire dalla superficie del cervello presenta un difetto e i linfociti, che hanno appreso per errore ad attaccare la mielina, penetrano nel cervello attraverso questa falla e distruggono la mielina.

Secondo Thomas Misgeld e Martin Kerschensteiner, ricercatori della Washington University, anche le cellule microgliali del sistema immunitario innato che si trovano nel cervello potrebbero ledere gli assoni dei neuroni. La questione cruciale alla quale gli scienziati dovranno rispondere è come prevenire le malattie autoimmuni del cervello senza ridurre la capacità del sistema immunitario.

Metodi identici per studiare le cellule del cervello e quelle del sistema immunitario

I metodi utilizzati per studiare le terapie immunologiche per le patologie cerebrali come la malattia di Alzheimer fanno progredire non solamente le nostre conoscenze sul cervello, ma anche quelle del ruolo del sistema immunitario in quest'organo. Molti metodi concepiti inizialmente per lo studio di uno solo dei due sistemi sono ora utilizzati per entrambi oppure per esplorarne le interazioni. Un esempio è la visualizzazione cellulare e molecolare: dapprima impiegata nella ricerca immunologica connessa al cancro, oggi trova delle applicazioni in neuroimmunologia e permette di visualizzare delle singole cellule nervose e immunitarie, oltre che le loro interazioni. Certe tecniche di visualizzazione cellulare permettono di osservare in tempo reale quanto avviene in una singola cellula.

Gli specialisti delle neuroscienze utilizzano da parecchio tempo l'elettrofisiologia che permette di studiare il modo in cui le pompe e i canali permettono alle differenti sostanze biologiche di penetrare ed uscire dalle cellule nervose. I dati ottenuti in questo modo hanno permesso di acquisire nuove conoscenze sul sistema nervoso. Gli immunologi utilizzano queste tecniche per studiare le dinamiche delle cellule immunitarie. Così come si osservano delle similitudini tra il sistema nervoso e il sistema immunitario, in alcuni casi si cominciano ad utilizzare gli stessi metodi per studiare il funzionamento cellulare di uno e dell'altro sistema. Grazie a questo metodo e alla collaborazione che s'instaura tra neuroscienziati e immunologi, le questioni e le sfide di oggi diverranno il progresso di domani.

*Progressi
della ricerca
sul cervello
nel 2003*

I disturbi neuroimmunologici

Nuove terapie per la sclerosi multipla	22
Conferma del nesso neuroimmunitario	24
Un vaccino per la malattia di Alzheimer?	25

Nel 2003 sono stati realizzati alcuni importanti progressi nell'ambito della neuroimmunologia. Sono infatti state scoperte nuove e promettenti opportunità per il trattamento della sclerosi multipla, altre ricerche hanno confermato l'ipotesi secondo la quale il sistema immunitario è implicato nello sviluppo di alcune malattie neurologiche. I ricercatori hanno dimostrato l'esistenza di una influenza in senso inverso: il sistema nervoso può agire sul sistema immunitario. Questi risultati potrebbero spiegare in che modo lo stress cronico indebolisce la risposta immunitaria e si ripercuote sullo stato di salute. Potrebbe esistere anche una connessione tra le cellule immunitarie ed il dolore (vedi il capitolo «Il dolore», alla pagina 55). Infine, gli sforzi per lo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace contro la malattia di Alzheimer sono stati ricompensati da alcuni risultati incoraggianti.

Nuove terapie per la sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurologica cronica e progressiva che colpisce circa un milione di persone nel mondo¹. Sebbene non sia perfettamente conosciuto il meccanismo che la provoca, la sclerosi multipla si manifesta in seguito ad un'aggressione del sistema nervoso centrale (SNC) da parte del sistema immunitario. L'aggressione comporta la distruzione progressiva della guaina mielinica che avvolge le cellule nervose, rendendo impossibile la comunicazione tra i neuroni.

Attualmente non disponiamo di terapie per guarire la SM, il trattamento consiste nella somministrazione di farmaci immunosoppressori che hanno però un'efficacia limitata e numerosi effetti collaterali. Si spera che l'unione delle conoscenze e degli sforzi ad un livello internazionale possano, in un futuro non troppo remoto, cambiare questa situazione per offrire alle persone che ne sono affette nuovi trattamenti.

Una nuova strategia metodologica per fronteggiare la SM, consiste nel trapiantare delle cellule staminali nelle zone lese del sistema nervoso centrale. Dopo essersi differenziate in cellule mature le cellule staminali riescono a ricostituire il tessuto mielinico distrutto dalla malattia. Un gruppo di ricerca dell'Ospedale San Raffaele di Milano, Italia, diretto da Gianvito Martino, ha iniettato delle cellule staminali prodotte in coltura nella circolazione sanguigna e direttamente nel sistema nervoso centrale di topi affetti da una forma sperimentale di encefalomielite autoimmune, un modello animale della sclerosi multipla². Trenta giorni più tardi una parte significativa delle cellule introdotte nel sangue o nel SNC sono migrate

verso le zone lese del cervello e si sono differenziate in neuroni maturi, attivi nel riparare la mielina danneggiata.

Gli scienziati non sanno se questo metodo potrà essere applicato anche all'uomo, per ora i risultati ottenuti sul topo sono promettenti: i disturbi funzionali generati dall'encefalopatia autoimmune sono quasi scomparsi nei topi trapiantati. La tappa seguente consisterà nello sperimentare questa tecnica rivoluzionaria nei primati non ominidi, come ad esempio i wistiti.

Un gruppo dell'Università della facoltà di medicina di Lodz, Polonia, diretto da Marcin Mycko, ha identificato e poi «disattivato» un gruppo di geni associati alla SM, utilizzando una tecnica relativamente recente denominata analisi a DNA microarray³.

In un'altra ricerca degli scienziati hanno analizzato dei campioni di tessuto cerebrale prelevato da persone affette da SM, meno di otto ore dopo il decesso. I ricercatori hanno paragonato i modelli d'attivazione dei geni ai margini e al centro delle lesioni, allo scopo di identificare quali sono i geni implicati (e presumibilmente anche la causa) nella progressiva distruzione delle cellule. Studi realizzati in precedenza avevano indicato che i geni «causali» erano attivati ai margini e non al centro delle lesioni. Basandosi su queste informazioni e utilizzando la tecnica del microarray (che permette l'analisi dell'espressione di molti geni simultaneamente), gli scienziati hanno identificato quattordici geni che potrebbero avere un ruolo determinante nello sviluppo della SM. Secondo i ricercatori la loro disattivazione potrebbe prevenire la progressione della malattia.

Anche un altro gruppo di ricerca diretto da Lawrence Steinman ha utilizzato i microarray per stabilire il profilo dell'evoluzione degli autoanticorpi nei topi portatori di un'encefalopatia autoimmune sperimentale e per sviluppare sulla base di questo modello dei cosiddetti «DNA tolerizing vaccines», che potrebbero essere efficaci per la SM⁴. Questo tipo di vaccino potrebbe indurre il sistema immunitario a tollerare la mielina evitando in questo modo che continui a considerarla un agente esterno. Il principio è quello della desensibilizzazione: attraverso questo metodo si tenta di rendere insensibile l'organismo ad una sostanza, che sebbene innocua provoca nel soggetto una reazione allergica.

Il concetto di vaccino che crea tolleranza non è una novità, tuttavia i vaccini a base di DNA sviluppati da Steinman e dal suo gruppo, inducono contem-

poraneamente la tolleranza immunitaria a molte proteine mieliniche, fenomeno che non può essere indotto dalle terapie analoghe già esistenti basate sui peptidi e le proteine.

Il grande vantaggio di questi vaccini a DNA, consiste nel fatto che possono essere elaborati su misura per ogni paziente e per ogni malattia. Il microarray messo a punto dal gruppo di Steinman può essere utilizzato anche per valutare la gravità della malattia. Secondo gli scienziati i microarray potrebbero rivoluzionare la diagnosi e il trattamento non unicamente della SM, ma anche di altre malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e il diabete di tipo 1.

Conferma del nesso neuroimmunitario

Nel corso del 2003 sono stati scoperti nuovi elementi che confermano il coinvolgimento del sistema immunitario in molti disturbi neuroimmunologici. In un articolo pubblicato nei resoconti dell'Accademia nazionale delle scienze (*Proceedings of the National Academy of Sciences*), Timothy Vartanian, professore aggiunto della Harvard Medical School e il suo gruppo, hanno dimostrato che l'attivazione della microglia (cellule appartenenti al sistema immunitario del cervello e che lo proteggono dalle infezioni) induce dei fenomeni che potrebbero provocare la distruzione delle cellule del SNC⁵.

Gli scienziati per 30 minuti hanno fatto respirare a dei topi dell'aria con dei livelli anormalmente bassi di ossigeno (7,7%). Normalmente gli animali si riprendono senza conseguenze ma se la stessa esperienza è realizzata dopo avere attivato il sistema immunitario, gli animali presentano delle lesioni cerebrali irreversibili. Gli scienziati ne hanno dedotto che l'attivazione del sistema immunitario contribuisce alla distruzione delle cellule del sistema nervoso centrale. Questi risultati potrebbero spiegare la ragione per la quale le infezioni sistemiche aggravano i fenomeni neurodegenerativi osservati in un certo numero di disturbi neurologici.

Altri studi recenti hanno dimostrato che gli inibitori della HMG-CoA riduttasi, meglio conosciuti come statine, sembrano avere un effetto benefico su alcuni disturbi neurologici. Somministrate normalmente per ridurre l'ipercolesterolemia, le statine sono dotate di un effetto antinfiammatorio che potrebbe chiarire il beneficio di questi farmaci osservato in molte altre patologie tra le quali la malattia di Alzheimer (MA).

Magnus Sjogren dell'Università di Göteborg (Svezia), e i suoi colleghi hanno dimostrato che la simvastatina somministrata in 19 pazienti affetti

dalla MA, rallenta la formazione delle placche di sostanza amiloide implicate nella malattia⁶. Secondo gli autori, questo studio fornisce la prova diretta che le statine rallentano la progressione della malattia di Alzheimer, presumibilmente grazie alla loro proprietà antinfiammatoria.

Le ricerche appena citate convalidano l'ipotesi che il sistema immunitario sia responsabile di certi disturbi neurologici, tuttavia sembrerebbe esistere anche una forte influenza in senso opposto. Nuovi risultati hanno infatti dimostrato che il sistema nervoso può avere un effetto sul sistema immunitario. Un gruppo di scienziati dell'Università dello stato dell'Ohio diretto da Janice Kiecolt-Glaser, ha scoperto che lo stress cronico induce l'iperproduzione dell'interleuchina 6 (IL-6). Questa molecola prodotta dal sistema immunitario favorisce l'infiammazione ed interviene in un certo numero di patologie connesse all'età, tra le quali le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi, l'artrite, il diabete di tipo 2 e certi tumori. In uno studio pubblicato sui resoconti dell'Accademia nazionale delle scienze (*Proceedings of the National Academy of Sciences*), gli scienziati hanno dimostrato un incremento indicativo di IL-6 nelle persone anziane che si occupano del loro congiunto malato rispetto a persone della stessa età che non hanno quest'incombenza⁷. Dato che l'IL-6 è associata a molte patologie legate all'età, i risultati di questo studio potrebbero spiegare in quale modo lo stress cronico (come ad esempio occuparsi di un congiunto affetto dalla malattia di Alzheimer) genera delle malattie.

Un vaccino per la malattia di Alzheimer?

Una delle possibilità per curare la malattia di Alzheimer è l'uso di un vaccino terapeutico (vedere anche «I disturbi del pensiero e della memoria» alla pagina 83). L'ipotesi è che vaccinando i pazienti affetti dalla MA con il peptide beta-amiloide, ritenuto il principale responsabile di questa patologia, si induce il sistema immunitario ad attaccare e distruggere le placche di sostanza amiloide accumulate nel cervello. I ricercatori del laboratorio di Elan Pharmaceuticals (California), avevano già valutato quest'ipotesi nel 1999, sul modello murino della MA. Incoraggiati dai risultati, avevano iniziato dei test clinici nel 2001 interrompendoli all'inizio del 2002, quando uno dei partecipanti era stato colpito da meningoencefalite (l'infiammazione del cervello e delle membrane che l'avvolgono).

Studiando i dati raccolti dal ristretto numero di pazienti che ha partecipato allo studio, dopo l'interruzione delle prove cliniche, Christoph Hock e i

suoi colleghi dell'Università di Zurigo (Svizzera), hanno dimostrato che la vaccinazione era riuscita ad indurre il sistema immunitario a fare sintetizzare degli anticorpi contro la sostanza beta-amiloide. La presenza di questi anticorpi è stata associata ad una riduzione del declino cognitivo⁸.

I risultati di uno studio realizzato da JoAnne McLaurin e il suo gruppo dell'Università di Toronto (Canada), hanno permesso di osservare con più ottimismo la possibilità di sviluppare un vaccino per la malattia di Alzheimer privo di rischi infiammatori per il cervello⁹. Grazie ad una serie di esperimenti realizzati sul topo, i ricercatori hanno identificato la regione antigenica specifica della molecola responsabile della reazione infiammatoria che ha costretto i ricercatori ad interrompere i test del primo vaccino sull'uomo. Gli scienziati sperano che eliminando questa regione, sia possibile sviluppare un vaccino efficace e sicuro.

Le patologie che appaiono nel corso dell'infanzia

Nuovi dati sulle basi cerebrali dell'autismo	28
La visualizzazione cerebrale evidenzia le basi neuronali della lettura e della dislessia	30
Verso una migliore comprensione del ritardo mentale	31
La fine del mito dell'infermità motoria cerebrale	32

Le patologie cerebrali che si manifestano durante l'infanzia sono spesso conseguenti a delle anomalie dello sviluppo. Nel 2003 i ricercatori hanno continuato a studiare l'origine molecolare e genetica di questi disturbi, i loro sforzi hanno permesso di migliorare le conoscenze sull'autismo, sulla dislessia e su differenti forme di ritardo mentale.

Nuovi dati sulle basi cerebrali dell'autismo

L'autismo è un'anomalia dello sviluppo molto grave che si manifesta con un ripiego su se stessi, con stereotipie gestuali e gravi difficoltà di comunicazione. Secondo le ultime statistiche, le diagnosi di autismo sono in aumento. Uno studio pubblicato nel gennaio del 2003 nel *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, Marshalyne Yeargin-Allsopp e i suoi colleghi dei Centers for Disease Control and Prevention, indicano che nel 1996 la prevalenza dell'autismo nella zona urbana di Atlanta era di 3,4 casi per 1000 abitanti. Queste cifre sono dieci volte superiori ai dati apparsi in tre studi americani realizzati tra la fine degli anni 1980 e l'inizio degli anni 1990, ma simili ai risultati riportati da uno studio realizzato nel 2001 nel New Jersey e a studi più recenti realizzati in Europa¹⁰. È però necessario verificare se la prevalenza dei casi di autismo è effettivamente in crescita oppure se l'aumento delle diagnosi è la conseguenza di una migliore consapevolezza del pubblico associata all'opportunità di disporre di strumenti diagnostici più precisi.

L'origine dell'autismo è ancora sconosciuta. L'ipotesi dell'incriminazione dei vaccini, respinta dalla maggior parte degli scienziati, non ha trovato conferme. Anche se tutto sembra indicare il contrario, certi gruppi continuano ad affermare che il timerosal, un eccipiente a base di mercurio che era presente ancora di recente nei vaccini destinati ai bambini, provoca l'autismo. Nel 2003 due studi pubblicati nella rivista *Pediatrics* hanno scagionato il timerosal da ogni sospetto. Karin B. Nelson e Margaret L. Bauman, hanno esaminato in marzo i dati scientifici a disposizione, concludendo che il timerosal non provoca l'autismo¹¹. Uno studio realizzato in Danimarca da Kreesten M. Madsen e dai suoi colleghi, riporta che le diagnosi di autismo sono aumentate di fatto dopo 1992, anno nel quale in questo paese sono stati vietati i vaccini contenenti il timerosal¹². In un altro studio danese, pubblicato in ottobre dalla rivista *JAMA*, Anders Hviid e il suo gruppo hanno analizzato i dossier medici di tutti i bambini nati in Danimarca tra il 1990 e il 1996 e hanno paragonato lo stato di salute dei bambini vaccinati con i prodotti contenenti il timerosal a quello dei bambini che erano stati immunizzati con i prodotti che ne erano esenti¹³. L'incidenza

dell'autismo è simile nei due gruppi, risultato che conferma una volta di più che il timorosal non accresce il rischio di sviluppare questa malattia.

I dati scientifici a disposizione indicano che l'autismo è probabilmente provocato dall'interazione di differenti geni. I ricercatori hanno esaminato delle famiglie con più di un bambino affetto da autismo, nella speranza di riuscire a stabilire una relazione con determinati cromosomi, ma senza ottenere grandi risultati. Dati promettenti sono però stati presentati sulla rivista *Nature Genetics* dal gruppo francese diretto da Stéphane Jamain. I ricercatori hanno identificato due geni sul cromosoma X che potrebbero avere un ruolo in alcune forme di autismo¹⁴. È indicativo che si tratti proprio del cromosoma X, infatti l'autismo colpisce i maschi quattro volte più delle femmine, uno squilibrio tipico delle anomalie localizzate sul cromosoma X. Gli scienziati hanno ricercato queste mutazioni genetiche in 158 persone appartenenti a famiglie con antecedenti di autismo oppure della sindrome di Asperger, una patologia di tipo autistico caratterizzata da un livello di intelligenza normale o superiore alla media, ma accompagnata da gravi problemi di socializzazione. Essi hanno scoperto la mutazione del gene NLGN3 in due bambini autistici membri della stessa famiglia e una mutazione del gene NLGN4 in due fratelli di un'altra famiglia. In entrambi i casi, le mutazioni non sono state riscontrate nei soggetti di controllo. I geni NLGN3 e NLGN4 codificano per delle proteine denominate neurologine che facilitano la comunicazione tra i neuroni. Le neurologine sono molecole «incollanti», che partecipano all'adesione cellulare. Grazie a queste proteine i neuroni identificano le loro cellule bersaglio e formano delle sinapsi funzionali. Le mutazioni genetiche identificate in questo studio alterano la forma della proteina, impedendo la formazione delle sinapsi. L'anomalia della comunicazione interneuronale che ne risulta potrebbe spiegare i disturbi del comportamento osservati nell'autismo. Se i risultati ottenuti in questo studio fossero confermati, il NLGN3 e il NLGN4 saranno i primi geni ad essere associati all'autismo.

Un articolo apparso nel numero di luglio della rivista *JAMA* convalida la tesi secondo la quale l'autismo potrebbe essere la conseguenza di un'anomalia precoce dello sviluppo cérébrale¹⁵. Eric Courchesne e i suoi colleghi dell'Università della California, San Diego, hanno esaminato gli incarti medici di 48 bambini autistici d'età prescolare e li hanno confrontati con quelli di coetanei in buona salute. I ricercatori hanno evidenziato che la circonferenza cranica dei bambini affetti da autismo era inferiore alla media alla nascita, per poi subire un improvviso e drammatico aumento nel corso dei

primi dodici mesi di vita. La circonferenza cranica dei bambini affetti da autismo è passata dall'età di 6 a 14 mesi dal percentile 25 al 84. L'aumento è stato rigorosamente correlato con il volume cerebrale, misurato con la MRI quando i bambini avevano tra 2 e 5 anni. Gli autori affermano che se queste osservazioni dovessero essere confermate, la misura della circonferenza cranica potrebbe diventare un metodo semplice per identificare i bambini a rischio e migliorare la diagnosi. In un editoriale apparso nello stesso numero della *JAMA*, Janet E. Lainhart, de l'Università dello Utah, valuta che in questo modo sarebbe possibile identificare solamente 10 bambini affetti da autismo sui 10000 esaminati, secondo l'autore dell'articolo questo parametro sarà più utile per i ricercatori che non per i clinici¹⁶.

La visualizzazione cerebrale evidenzia le basi neurali della lettura e della dislessia

La dislessia, che colpisce da 5 a 10% degli americani, rende difficile l'acquisizione della lettura e l'apprendimento scolastico in generale. Utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI), una tecnica di visualizzazione cerebrale in «tempo reale», due ricerche pubblicate nel 2003, hanno determinato le basi neurali e le anomalie che interferiscono con la lettura.

In uno studio pubblicato nel numero di luglio di *Nature Neuroscience*, Guinevere Eden e i suoi colleghi, hanno utilizzato la fMRI per conoscere le aree cerebrali attivate nella lettura e per verificare se i modelli di attivazione cambiano quando la lettura diventa scorrevole¹⁷. Gli scienziati hanno esaminato 41 bambini e giovani adulti tra 6 e 22 anni, correlando i dati forniti dalla fMRI con i risultati degli esercizi di lettura. Quando i bambini imparano a leggere attivano le aree del linguaggio localizzate nell'emisfero sinistro, con il progredire della capacità di lettura è progressivamente soppressa dall'emisfero destro l'attività delle funzioni visive. La moderna tecnologia conferma quello che Samuel Orton, grande specialista della dislessia, teorizzava già nel 1925. Egli affermava infatti, che i soggetti normali quando leggevano imparano a reprimere le immagini visive del cervello destro che potrebbero interferire con il cervello sinistro nel trattamento delle parole. I ricercatori di Georgetown hanno dimostrato per la prima volta che i differenti tipi di trattamenti fonologici sono in relazione con distinti circuiti neurali. Grazie a questi dati è possibile ipotizzare la presenza di differenti sottotipi di dislessie secondarie a delle insufficienze specifiche dei diversi circuiti neurali che intervengono nel processo fonologico.

Sempre nel corso del mese di luglio, Sally E. Shaywitz e i suoi colleghi della Yale University hanno dimostrato in *Biological Psychiatry* che le persone affette da dislessia con adeguate capacità di lettura non utilizzano il cervello allo stesso modo degli individui nei quali il problema della lettura persiste tutta la vita. Inoltre questi due gruppi differiscono ulteriormente dalle persone che leggono normalmente¹⁸. Utilizzando la fMRI i ricercatori hanno esaminato tre gruppi di persone: le persone che leggono normalmente, le persone affette da dislessia con buone competenze di lettura e gli individui dislessici che rimangono cattivi lettori. Nel cervello delle persone dislessiche che hanno imparato a leggere correttamente non è attivata la rete neurale utilizzata normalmente per trattare i suoni e il linguaggio, quest'anomalia è compensata con il reclutamento di altre regioni cerebrali. In età adulta, queste persone leggono lentamente ma possiedono una buona comprensione del testo. Nel gruppo degli individui che restano dei cattivi lettori, i ricercatori hanno constatato la presenza dei circuiti neuronali per il trattamento dei suoni e del linguaggio, ma invece di attivarli come le persone che leggono con facilità, questi individui facevano riferimento alla memoria per comprendere il significato delle parole. La pesantezza e l'inefficacia di questo sistema spiegherebbero le loro difficoltà di comprensione del testo. Lo studio appena descritto permette di comprendere meglio le anomalie cerebrali responsabili della dislessia, inoltre dimostra l'esistenza di basi neuronali che permettono di migliorare la lettura. Di fatto questo studio rivela indirettamente l'importanza delle misure scolastiche che incoraggiano i bambini affetti da anomalie congenite a sviluppare delle strategie di compensazione.

Verso una migliore comprensione del ritardo mentale

Il termine ritardo mentale, sempre più conosciuto come ritardo globale dello sviluppo, è una denominazione generica che ricopre un migliaio di anomalie che influenzano le capacità cognitive e lo sviluppo¹⁹ – spesso di gravità differenti e accompagnate da complicazioni mediche. L'American Academy of Neurology e la Child Neurology Society ha pubblicato nel 2003 delle nuove linee guida, allo scopo di aiutare i pediatri nella diagnosi differenziale delle differenti anomalie, ma anche per richiedere i test appropriati per convalidare la diagnosi, per valutare la prognosi e per pianificare gli interventi e la gestione delle complicanze²⁰.

Gli scienziati sono sempre alla ricerca delle cause del ritardo mentale, molti studi pubblicati nel corso dell'anno indicano nuove piste seguite dalla ricerca. Invece di considerare i differenti tipi di ritardo mentale come delle anomalie cromosomiche più o meno ben definite (come la trisomia 21 o la

sindrome del cromosoma X fragile) gli scienziati s'interessano a specifiche anomalie molecolari scoprendo analogie tra patologie apparentemente senza nessi. Sulla rivista *Pediatric Research* Michael V. Johnston e il suo gruppo della Johns Hopkins University hanno analizzato una serie di studi riguardanti differenti patologie con ritardo mentale. Dall'analisi è emersa l'esistenza di anomalie molecolari comuni in patologie differenti come la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Rett e in differenti sindromi di ritardo mentale collegate al cromosoma X²¹. Gli autori hanno scoperto che nei tre casi citati si osserva una parziale disorganizzazione della sequenza delle tappe molecolari implicate nella memoria, conosciuta con il termine scientifico di «via di segnalazione». Per imparare è necessario che il cervello trasformi il ricordo a corto termine in conoscenza a lungo termine. Sul piano biologico questo presuppone una serie di segnali molecolari tra le sinapsi dei neuroni e il loro nucleo. Tale meccanismo permette l'irrobustimento di certe sinapsi specializzate, che rende possibile sia la conservazione del ricordo a lungo termine sia il richiamo dei dati appresi. Diversi tipi di ritardo mentale sono generati da errori genetici che impediscono a questo sistema di funzionare correttamente. Per il momento i ricercatori stanno studiando i meccanismi coinvolti ancora ad un livello fondamentale, e sperano di riuscire ad identificare alcune anomalie specifiche che potrebbero eventualmente divenire degli obiettivi terapeutici.

L'approccio molecolare ha permesso di comprendere meglio una comune forma ereditaria di ritardo mentale, la sindrome del cromosoma X fragile. Da oltre una decina di anni i ricercatori sanno che l'origine di questo disturbo è un difetto genetico che impedisce ai neuroni di sintetizzare la proteina X-Fragile (FMRP), ma non è ancora chiaro in quale modo l'assenza di questa molecola provochi disturbi cognitivi e le difficoltà di attenzione. In un'analisi della letteratura apparsa in marzo in *Trends in Biochemical Science*²², Stephen T. Warren e Peng Jin, della Emory University, evidenziano che la proteina FMRP svolge un ruolo importante nella formazione delle connessioni sinaptiche del cervello. L'assenza di questa proteina sembra interferire con la plasticità sinaptica necessaria all'apprendimento. Gli scienziati dopo avere identificato la cascata di eventi molecolari che inducono la produzione della FMRP, cercano dei farmaci che potrebbero influenzarla così da disporre di nuovi strumenti terapeutici.

La fine del mito dell'infermità motoria cerebrale

L'origine delle lesioni cerebrali neonatali, inclusa l'infermità motoria cerebrale, è attribuita da molte persone tra le quali molti medici, all'ipossia,

termine scientifico che definisce un'ossigenazione insufficiente del cervello. Uno studio pubblicato nel mese di gennaio 2003 dall'American College of Obstetricians and Gynecologists e dall'American Academy of Pediatrics sfata questo mito, dimostrando che solamente il 10% delle encefalopatie neonatali sono secondarie all'ipossia. Gli autori concludono che la maggior parte delle lesioni cerebrali neonatali sono provocate da anomalie genetiche, disturbi metabolici, infezioni, traumi, disturbi vascolari prenatali o da una combinazione di fattori intrauterini anteriori all'inizio del travaglio²³. Essi concludono che l'anomalia del ritmo cardiaco fetale utilizzato come indicatore per evidenziare una possibile ipossia neonatale, non è provocata solo dal distress respiratorio ma anche da altri fattori e quindi non costituisce uno strumento utile per rilevare o prevenire l'insufficiente ossigenazione. Sebbene le encefalopatie neonatali non si possano prevenire, gli scienziati sperano che questo studio aiuterà i ricercatori a determinare con più precisione in quali circostanze sopraggiungano delle lesioni cerebrali dovute all'ipossia e quali siano i segni specifici che le evidenziano.

I disturbi del movimento

Un interesse crescente per i fattori di crescita	36
Successi e insuccessi	38
Delle notizie stimolanti	39

I disturbi del movimento sono presenti in numerose malattie, dalle patologie neurologiche classiche come la malattia di Parkinson, alle affezioni neurodegenerative che alterano il movimento a livello del midollo spinale come la sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Ci può essere una difficoltà nel controllare o un'incapacità ad iniziare un movimento preciso oppure si osserva un ostacolo nel contenere i movimenti involontari. Le nuove scoperte in questo campo rispecchiano le dinamiche che si osservano costantemente nel lungo cammino verso il progresso terapeutico: gli entusiasmi per i nuovi risultati provenienti dalla ricerca fondamentale sono accompagnati dalla delusione dei successivi insuccessi ottenuti nei test clinici. Alcuni reali successi e la comprensione degli insuccessi determinano il lento progresso.

Un interesse crescente per i fattori di crescita

La difficoltà di passare dai trattamenti sperimentali ottenuti con la ricerca fondamentale alle soluzioni cliniche è ben illustrata nella malattia di Parkinson. In questo caso i ricercatori conoscevano l'origine dei disturbi motori: la malattia di Parkinson è causata dalla progressiva morte dei neuroni della sostanza nigra, una piccola zona ben definita del cervello. I neuroni della sostanza nigra sono collegati alle regioni cerebrali che controllano il movimento e utilizzano per comunicare un particolare neurotrasmettitore, la dopamina. La complessità del cervello è tale tuttavia che anche conoscendo le cause della malattia è stato finora impossibile trovare una terapia capace di arrestare o rallentare la distruzione dei neuroni della sostanza nigra. I farmaci attuali, compresa la levodopa (L-dopa) e i suoi analoghi provocano un miglioramento dei sintomi che si mantiene talvolta per più anni, ma non arrestano o guariscono la malattia.

L'obiettivo della maggior parte dei farmaci antiparkinsoniani, già in commercio oppure in fase di sperimentazione, è compensare la perdita di dopamina secondaria alla degenerazione dei neuroni della sostanza nigra. Una collaborazione scientifica transatlantica sta tuttavia apportando nuove ed interessanti prospettive terapeutiche. L'intento dei ricercatori, già presentato nel nostro aggiornamento del 2003 sulla base di dati preliminari, è preservare i neuroni dalla degenerazione. Nel corso del progetto di ricerca, il clinico Steven Gill del Frenchay Hospital di Bristol (Regno Unito) e il ricercatore fondamentale Clive Svendsen dell'Università del Wisconsin, hanno somministrato a dei pazienti un fattore di crescita introducendolo direttamente nelle regioni del cervello prive di dopamina. Nel numero di maggio di *Nature Medicine*, gli scienziati hanno

dimostrato che questa procedura migliora i sintomi motori, creando minimi effetti collaterali²⁴.

I fattori di crescita sono sostanze necessarie alla maturazione e alla sopravvivenza dei neuroni. Nel modello animale, il fattore trofico GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) è in grado di proteggere i neuroni della sostanza nigra dalla degenerazione, ma i primi tentativi intrapresi per testare questa terapia nell'uomo non hanno dato i risultati sperati. Uno dei problemi da affrontare è come dirigere il GDNF verso le aree cerebrali lese. Una tecnica per introdurre il GDNF direttamente nei ventricoli cerebrali non ha permesso di raggiungere le regioni interessate, provocando degli effetti collaterali a causa della diffusione in altre parti del cervello.

Optando per un approccio più diretto, il gruppo di Gill e Svendsen ha inserito una sottile cannula flessibile direttamente nel putamen, la regione motoria particolarmente toccata dal deficit di dopamina. Questo dispositivo è connesso ad una pompa trapiantata nell'addome che assicura un flusso continuo di GDNF. L'ipotesi che sembra essere confermata dai risultati, è che il GDNF è assorbito dalle fibre nervose che dalla sostanza nigra vanno verso il putamen. Il fattore di crescita trasportato lungo queste fibre nutre e protegge i neuroni dopaminergici. Si tratta di studi importanti ma preliminari e realizzati solamente su 5 pazienti, non sono randomizzati e non possiedono un campione controllo. Più significativa del miglioramento clinico è l'assenza di effetti secondari. Altri test dovranno confermare in futuro l'efficacia e la sicurezza di questo trattamento.

Sebbene la ricerca sia ad uno stadio precoce, i fattori trofici offrono delle opportunità anche per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Le terapie a disposizione non sono infatti in grado di rallentare la rapida degenerazione dei neuroni motori localizzati nel midollo spinale che controllano l'attività muscolare. Le speranze riposte nella creatina, un integratore dietetico venduto liberamente, sono state rese vane nel corso del 2003 da uno studio in doppio cieco controllato con placebo. Diretto da Leonard H. van den Berg, del centro medico universitario di Utrecht (Olanda), questo studio non ha dimostrato alcun miglioramento significativo nei pazienti affetti da SLA che assumono dei supplementi di creatina²⁵.

Sono allo studio dei test clinici per introdurre i fattori trofici nei neuroni motori del midollo spinale con la terapia genica (vedere il capitolo «Lesioni del sistema nervoso», pagina 41). Nel numero del 8 agosto di *Science*,

Fred Gage e i suoi colleghi del Salk Institute di La Jolla in California, hanno descritto un nuovo metodo per superare la barriera ematoencefalica, una struttura impermeabile che protegge il cervello e il midollo spinale dalle tossine veicolate dal sangue. Questa barriera costituisce anche uno degli ostacoli più importanti nei trattamenti delle malattie del sistema nervoso poiché la maggior parte dei farmaci non riesce ad oltrepassarla. Fred Gage e i suoi collaboratori hanno scoperto che alcuni virus riescono ad introdursi nei neuroni motori del midollo spinale passando attraverso i muscoli. Inserendo il gene che codifica per l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) in un virus inoffensivo, i ricercatori sono riusciti a trasportare il gene ai neuroni motori di topi portatori di un'anomalia simile alla SLA. In seguito al trattamento, i neuroni hanno cominciato a sintetizzare il fattore di crescita e la durata di vita dei topi è quasi raddoppiata²⁶. Un test clinico sull'uomo è attualmente allo studio.

Successi e insuccessi

Il meeting annuale sui Disturbi del Movimento ha avuto luogo a Miami alla fine del 2002, quando l'aggiornamento dell'anno scorso era già in stampa. Anche se si tratta di risultati del 2002 ne segnaliamo in questa edizione alcuni attesi con impazienza che si riferiscono a due test clinici effettuati con persone affette dalla malattia di Parkinson. Le conclusioni sono eterogenee. La buona notizia è stata data da Stanley Fahn, della Columbia University, su richiesta del Parkinson's Study Group. Lo studio da lui diretto, denominato ELLDOPA, ha dimostrato che la somministrazione precoce della L-dopa non contribuisce ad accelerare la progressione della malattia, anche se temporaneamente maschera alcuni sintomi²⁷.

I risultati dei trapianti di cellule fetali riportati da Warren Olanow, della Mount Sinai School of Medicine di New York, e ripresi nel numero di settembre del 2003 degli *Annals of Neurology*, sono meno incoraggianti. Olanow e i suoi colleghi hanno confermato le conclusioni di uno studio realizzato due anni fa: i neuroni dopaminergici fetali trapiantati per sostituire quelli distrutti dalla malattia danno più effetti collaterali che benefici.

Come per il precedente studio, i ricercatori hanno voluto rivedere alcuni dubbi metodologici generati dai trapianti di cellule i cui risultati erano stati positivi. Nello studio controllato in doppio cieco, realizzato da Olanow e dal suo gruppo, i ricercatori hanno trapiantato delle cellule fetali ad una parte di pazienti mentre ad altri hanno praticato una pseudochirurgia, né i pazienti né i medici che li seguivano nella fase post-operatoria, sapevano a

quale gruppo appartenevano. Certi pazienti hanno beneficiato di un miglioramento di alcuni sintomi, ma altri hanno sviluppato un problema motorio non presente prima della chirurgia, che può essere attribuibile al trapianto²⁸.

Sebbene i test proseguiranno su modelli animali, molti medici ritengono che per ora non si deve procedere a nuove sperimentazioni cliniche sull'uomo.

Delle notizie stimolanti

Una delle ragioni per la quale certi medici sono scettici sui trapianti, è che esiste un'altra possibilità per il trattamento della malattia di Parkinson e di altri disturbi neurologici: la stimolazione cerebrale profonda (SCP), il cosiddetto «pacemaker cerebrale» che sta ottenendo risultati promettenti. Il pacemaker, situato nell'addome, è collegato a degli elettrodi impiantati nelle regioni cerebrali che controllano i movimenti. Il pacemaker genera piccoli impulsi regolari che migliorano alcuni sintomi come il tremore, la rigidità, la lentezza dei gesti, la difficoltà della marcia e la rigidità della mimica del viso. S'ignorano i meccanismi responsabili di questo fenomeno, ma la stimolazione elettrica modifica l'attività dei circuiti cerebrali contribuendo al controllo dei movimenti.

Nel corso del 2003 numerosi gruppi di ricerca hanno pubblicato delle ricerche riguardanti i circuiti neuronali implicati nella SCP. Quattro differenti gruppi di ricercatori, diretti rispettivamente da Marjorie E. Anderson della University of Washington a Seattle (USA), Jerrold L. Vitek, della Emory University ad Atlanta (Georgia, USA); Marc Savasta, della Université Joseph Fourier a Grenoble (Francia) e Joel S. Perlmutter della Washington University a St. Louis (Missouri, USA), hanno utilizzato differenti approcci per capire il funzionamento della SCP; le indagini svolte sono state rispettivamente la registrazione dell'attività elettrica delle regioni cerebrali situate lungo i circuiti^{29, 30}, il dosaggio dei neurotrasmettitori³¹ e lo studio del cambiamento del flusso sanguigno in queste regioni³². Questi nuovi dati sul funzionamento della SPC aiuteranno i ricercatori a determinare quali aree cerebrali occorre stimolare per ottenere il miglioramento di un determinato sintomo.

I benefici di questa tecnica non si limitano alla malattia di Parkinson, ma si estendono anche ad altre malattie. Da molti anni i medici sperimentano questo metodo nei pazienti affetti da distonia. La distonia è un disturbo

caratterizzato da contrazioni muscolari prolungate, che vanno dal semplice crampo dello scrivano ai fenomeni di torsione che colpiscono il corpo intero e che condannano le persone alla sedia a rotelle. Certe forme di distonia sono secondarie a delle lesioni in zone del cervello che reagiscono ai movimenti, mentre altre forme che appaiono spesso nel corso dell'infanzia e che peggiorano con l'età, sono di origine genetica.

Secondo dati aneddotici la SPC induce notevoli miglioramenti nelle persone affette da distonia. È noto che gli scienziati accolgono con scetticismo i dati aneddotici, molte persone saranno quindi contente di apprendere che questi miglioramenti sono stati confermati dal primo grande studio retrospettivo consacrato alla SPC e alle distonie dell'adulto. Tipu Aziz, neurochirurgo alla Radcliffe Infirmary d'Oxford (Gran Bretagna), e i suoi colleghi hanno raccolto i dati di 25 pazienti distonici trattati con la SPC descrivendo benefici a lungo termine per la maggior parte di loro. Un dato interessante che dovrà essere confermato è che lo stato di salute di certi pazienti sembra migliorare in seguito all'intervento. Se questo fatto fosse confermato, la stimolazione cerebrale profonda oltre che compensare i circuiti del movimento danneggiati, potrebbe favorire anche un parziale recupero^{33, 34}.

Le lesioni del sistema nervoso

La rigenerazione delle fibre nervose	42
I progressi della terapia genica	43
Le cellule staminali	44
Neuroprotezione	45
Il trattamento acuto degli eventi ischemici	46
Rischi e prevenzione delle malattie cerebrovascolari	47

Nel corso del 2003 i ricercatori si sono ulteriormente avvicinati all'obiettivo che perseguono da tempo: riuscire a rigenerare e riparare il tessuto nervoso leso da eventi traumatici come i fenomeni ischemici o i traumi midollari. Sono stati scoperti nuovi trattamenti per indurre la ricrescita degli assoni ed ottenere in questo modo un recupero funzionale dopo una lesione del tessuto nervoso. Gli assoni sono i prolungamenti del corpo del neurone, essi conducono i segnali verso le altre cellule nervose. Riuscire a stimolarne la ricrescita dopo una lesione è la più grande speranza terapeutica della medicina rigenerativa.

La rigenerazione delle fibre nervose

Uno dei principali ostacoli al recupero funzionale dopo un trauma midollare consiste nell'incapacità degli assoni di rigenerare e ristabilire le connessioni tra le fibre nervose del midollo spinale e il cervello. Recenti studi hanno evidenziato come alcune proteine della mielina (la guaina di protezione che avvolge gli assoni), ne impediscono oppure ne favoriscono la rigenerazione, fornendo alla ricerca nuovi obiettivi terapeutici.

In quest'ambito continuano a suscitare un grande interesse le proteine del gruppo Nogo, che esercitano un potente effetto inibitore sulla rigenerazione assonale. Tre diversi gruppi di ricerca, diretti rispettivamente da Martin Schwab dell'Università di Zurigo, Stephen Strittmatter della Yale Medical School e Marc Tessier-Lavigne della Stanford University, hanno contemporaneamente reso noto sulla rivista *Neuron* del 24 aprile 2003 di essere riusciti a sviluppare delle linee di topi «knockout» sprovviste di alcuni sottotipi della proteina Nogo. I risultati però non concordano: Strittmatter dopo la lesione del midollo spinale ha evidenziato un'importante gemmazione assonale associata al miglioramento della funzione motoria³⁵, Schwab ha osservato una rigenerazione leggera³⁶ e Tessier-Lavigne nulla³⁷. S'ignora la ragione della discordanza dei risultati, che potrebbe essere attribuita alle differenze nelle tecniche di produzione degli animali, che avrebbero potuto interferire con l'espressione di altre proteine. Nello stesso numero di *Neuron*, un altro gruppo di Stanford, diretto da Chris Garcia, ha descritto la struttura molecolare del recettore della proteina Nogo. Queste conoscenze potranno essere sicuramente utili per capire meglio il ruolo e la modalità d'azione della Nogo³⁸. Il gruppo di Schwab ha dimostrato inoltre che la proteina Nogo-A controlla tre luoghi d'azione, ciascuno regola aspetti distinti dell'inibizione assonale³⁹.

Utilizzare le conoscenze sulla Nogo per sviluppare nuove terapie è un obiettivo verso il quale la scienza si dirige a grandi passi. Basandosi sul lavoro di Schwab che dimostra che l'inibizione della Nogo favorisce la rigenerazione degli assoni, Strittmatter e Shuxin Li hanno dimostrato utilizzando un antagonista del recettore della Nogo (il peptide NEP1-40), una ricrescita importante degli assoni, una riformazione di sinapsi e un netto recupero delle funzioni motorie nei ratti con lesioni midollari. I risultati sono stati ottenuti trattando i topi una settimana dopo la lesione, una fine-stra terapeutica clinicamente più utile rispetto ai trattamenti che richiedono una somministrazione immediata o nelle prime ore dopo la lesione⁴⁰.

Recentemente è stata scoperta una proteina che stimola lo sviluppo degli assoni, denominata semaforina-7, essa possiede proprietà opposte non solo alla proteina Nogo, ma anche alla famiglia alla quale appartiene. Un gruppo di ricerca del Johns Hopkins diretto da Jeroen Pasterkamp ha scoperto che i nervi di ratto coltivati in laboratorio sviluppavano degli assoni più lunghi se posti nelle vicinanze della semaforina-7a, le fibre nervose dei topi privi di questa proteina non riuscivano a raggiungere il loro obiettivo⁴¹. I ricercatori cercano ora di identificare i meccanismi d'azione di questa proteina per capire come utilizzare le sue proprietà a fini terapeutici.

I progressi della terapia genica

Alcuni ricercatori dell'Istituto olandese della Ricerca sul Cervello stanno studiando una terapia genica per indurre la rigenerazione degli assoni nelle persone vittime di lesioni del midollo spinale cervicale. Diretti da Joost Verhaagen, i ricercatori hanno dapprima modificato geneticamente delle particolari cellule gliali (olfactory ensheathing glia) presenti attorno al nervo olfattivo, affinché esprimessero dei livelli superiori del fattore di crescita nervoso BDNF, dopodiché hanno trapiantato queste cellule a dei topi portatori di lesioni midollari sperimentali. I ratti trattati hanno beneficiato di un recupero funzionale più marcato rispetto agli animali non trattati. L'ipotesi degli autori è che le cellule geneticamente modificate promuovono la ricrescita assonale proteggendo il tessuto midollare dalla distruzione post-traumatica⁴². Fred Gage e i suoi colleghi del Salk Institute hanno utilizzato uno specifico virus (adeno-associated virus) come veicolo terapeutico per trasportare delle molecole dal tessuto muscolare al midollo spinale (vedi al capitolo «I disturbi del movimento» alla pagina 34). Sebbene lo studio fosse focalizzato su un modello murino della sclerosi laterale amiotrofica, i risultati indicano che questa tecnica potrebbe essere utilizzata in modo

sicuro ed efficace per il trasporto dei fattori di crescita al midollo spinale leso da trauma⁴³.

Riuscire a vincere il meccanismo inibitore della rigenerazione assonale è solo un frammento di un problema che appare molto più complesso. Un altro ostacolo è per esempio quello del tessuto cicatriziale che si forma in seguito ad un trauma. Dopo una lesione gli astrociti, le cellule a forma di stella che nutrono i neuroni e costituiscono il tessuto di sostegno, formano un serrato intreccio di cellule nel luogo della lesione. Questa «cicatrice gliale» impedisce la ricrescita degli assoni. Un gruppo di ricerca francese diretto da Véronique Menet, ha constatato nei topi transgenici sprovvisti delle proteine indispensabili all'integrità architettonica degli astrociti (la glial fibrillary acidic protein, GFAP, e la vimentina) un recupero anatomico e funzionale dopo la sezione parziale del midollo spinale⁴⁴. In un articolo pubblicato in agosto, Malika Boukhefifa e i suoi colleghi dell'Università del Carolina del Nord, hanno associato la formazione del tessuto cicatriziale ad un'altra proteina, la palladina. Dopo un trauma midollare, la palladina è rapidamente attivata, questo meccanismo modifica la morfologia degli astrociti ed è responsabile della costituzione della cicatrice⁴⁵.

Le cellule staminali

I ricercatori del Salk Institute hanno concepito il primo progetto per trasformare le cellule staminali embrionali in motoneuroni. Questa scoperta potrebbe avere delle implicazioni non solo per la cura dei disturbi motori ma anche per le lesioni traumatiche. Lavorando su embrioni di pollo, Soo-Kyung Lee e Samuel L. Pfaff hanno descritto un modello dettagliato sulla regolazione delle cellule staminali e sulla modalità con la quale si differenziano per divenire dei precursori di cellule nervose specializzate che permettono al corpo di muoversi. I ricercatori hanno tracciato due vie (denominate bHLH e LIM-D) che con la loro interazione dirigono la specializzazione in cellule nervose, aprendo la possibilità di riprodurre questo meccanismo a fini terapeutici⁴⁶.

La modulazione del livello di ossido nitrico nel cervello potrebbe essere una strategia efficace per sostituire i neuroni distrutti da eventi vascolari o malattie. Dei ricercatori del Cold Spring Harbor Laboratory diretti da Michael Packer, hanno scoperto che l'ossido nitrico è un regolatore naturale molto importante della neurogenesi nel cervello adulto. Bloccare la produzione di ossido nitrico stimola la proliferazione delle cellule staminali

nervose e aumenta in modo spettacolare il numero di neuroni generati nel cervello adulto dei ratti⁴⁷.

Per concretizzare nella clinica le speranze offerte dalle cellule staminali per il trattamento delle malattie cerebrovascolari, la ricerca pre-clinica utilizza il modello animale di ictus per capire quali siano i potenziali benefici e quali i rischi dei trapianti di cellule staminali. Un gruppo di ricerca diretto da Michael Chopp, del Henry Ford Health Sciences Center di Detroit, ha dimostrato che le cellule progenitrici della regione sottoventricolare (presunta fonte delle cellule staminali nervose) trapiantate agli animali, migrano spontaneamente verso le zone lese del cervello migliorando i risultati dei test funzionali⁴⁸. Separatamente, lo stesso gruppo ha trapiantato ai topi altre cellule staminali, le cellule progenitrici endoteliali, che differenziandosi costituiscono la membrana interna del cuore e dei vasi sanguigni. I ricercatori hanno constatato che queste cellule limitano l'estensione del danno attorno alla lesione e promuovono la crescita di nuovi vasi sanguigni⁴⁹.

Dei ricercatori dell'Università della Florida del sud studiano fonti alternative di cellule staminali. Samuel Saporta e i suoi colleghi hanno iniettato delle cellule staminali provenienti dal sangue del cordone ombelicale umano a dei ratti portatori di lesioni midollari sperimentali. Le cellule in questione migrano verso il luogo della lesione generando un parziale recupero della funzione motoria degli animali⁵⁰. Un gruppo della stessa Università diretto da Alison Willing, s'interessa a cellule staminali progenitrici del sangue ottenute a partire dal sangue umano. Dopo iniezione intravenosa delle cellule, gli scienziati hanno constatato un «miglioramento significativo del comportamento» dei ratti affetti da una grave forma sperimentale di ictus⁵¹.

Neuroprotezione

La ricerca di terapie e sostanze neuroprotettrici non ha fornito i risultati attesi. L'obiettivo di queste ricerche è produrre sostanze capaci di arginare i danni generati dagli eventi ischemici o da altre lesioni traumatiche del cervello. Alcune sostanze che avevano dato buoni risultati nella sperimentazione su animali, sono state deludenti dopo sperimentazione sull'uomo su vasta scala. Qualche ricerca positiva è stata tuttavia pubblicata. Durante l'International Stroke Conference in febbraio, dei ricercatori hanno clinicamente dimostrato l'effetto neuroprotettore dell'ipotermia, la riduzione della temperatura del cervello. Sebbene quest'idea abbia oltre 70 anni, la protezione del tessuto nervoso con l'ausilio di basse temperature, ha

riacquistato interesse negli ultimi anni. Il gruppo di ricerca diretto da Fritz Sterz dell'Università di Vienna, ha dimostrato che nei test neurologici realizzati in seguito ad un arresto cardiaco, il 59% delle persone trattate con l'ipotermia ha ottenuto un «buon risultato», in rapporto al 39% del gruppo controllo. Questo trattamento è attualmente oggetto di test clinici in fase I⁵².

Degli scienziati del Burnham Institute, un'organizzazione a scopo benefico con base in California, sulla rivista *Nature* hanno evidenziato che una piccola proteina denominata humanina, scoperta recentemente nell'ambito degli studi sulla malattia di Alzheimer, potrebbe avere delle importanti proprietà neuroprotettive. L'humanina sopprime l'attivazione del gene Bax, che innesca la distruzione programmata delle cellule (apoptosi). Questo meccanismo è stato osservato in un determinato numero di malattie tra le quali l'ictus cerebrale. Secondo i risultati ottenuti da Bin Guo e dai suoi colleghi, una soluzione iniettabile di humanin potrebbe essere utile nella fase acuta di un ictus e di certe malattie cardiache, oppure potrebbe essere utilizzata nella terapia genica⁵³.

Il trattamento acuto degli eventi ischemici

L'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) è da qualche anno la pietra angolare del trattamento acuto delle malattie cerebrovascolari. La sua utilità clinica, già dimostrata in passato, si scontra con due grossi limiti: i potenziali effetti collaterali che in alcuni casi possono essere mortali e la necessità di somministrare il trattamento nelle ore che seguono l'episodio acuto. All'inizio del 2003, Gabriel T. Liberatore e i suoi colleghi della Monash University in Australia, hanno annunciato che un altro fibrinolitico molto potente, estratto originariamente dalla saliva del pipistrello vampiro, permette di triplicare l'intervallo di tempo durante il quale gli anticoagulanti possono essere somministrati senza aumentare il rischio di danni cerebrali supplementari. Questo enzima, denominato desmoteplase (DSPA) geneticamente collegato al tPA è molto più potente⁵⁴. Da parte loro Juan-Carlos Murciano e i suoi collaboratori dell'Università della Pensilvania, hanno messo a punto una tecnica che permette d'impregnare i globuli rossi di tPA, moltiplicandone di dieci volte la disponibilità sanguigna. Il trattamento permette di ridurre considerevolmente il pericolo d'emorragia che rappresenta il più grave effetto collaterale del trattamento con il t-PA. I ricercatori ritengono che questa tecnica, sviluppata inizialmente per prevenire la formazione di trombosi post-operatorie, potrebbe essere utilizzata nel trattamento acuto degli eventi ischemici e delle crisi cardiache⁵⁵.

Rischi e prevenzione delle malattie cerebrovascolari

Alcuni studi hanno cercato di definire accuratamente i rischi di ictus, così da potere utilizzare meglio le misure preventive. I nuovi dati della Women's Health Initiative, su uno studio finanziato dalle istituzioni pubbliche che verteva su 16608 donne in post-menopausa d'età compresa tra 50 e 79 anni (età media 63 anni), hanno alimentato il dibattito che è sempre attuale, sulle terapie di sostituzione ormonale (HRT: Hormone replacement therapy). La controversia è scoppiata quando i ricercatori hanno dovuto improvvisamente interrompere uno studio poiché hanno osservato nelle donne che assumevano estrogeni e progestativi (E+P), la forma più frequente di HRT, dei tassi più elevati di carcinoma del seno, di ictus, d'embolia polmonare e di malattie cardiache rispetto alle donne che assumevano il placebo.

Dopo l'interruzione della somministrazione di E+P, l'analisi dei dati è continuata. Sono stati pubblicati nuovi resoconti nel numero del *Journal of the American Medical Association* del 28 maggio, inclusa la scoperta che l'associazione E+P aggravava del 31 per cento l'incidenza di ictus. Secondo Sylvia Wassertheil-Smoller e i suoi collaboratori, il rischio maggiore era quello di un'ischemia, la forma più comune di infarto cerebrale. Il rischio era aumentato in tutti gruppi di età e in tutte le categorie di rischio di base indipendentemente dai fattori preesistenti come ipertensione, antecedenti cardiovascolari, utilizzo di ormoni, statine o aspirina.

Le persone che contestano queste conclusioni ritengono che i media abbiano semplificato eccessivamente i dati dello studio della Women's Health Initiative e che occorre analizzare meglio i risultati, per esempio tenendo in considerazione l'età alla quale la terapia ormonale è somministrata. Le donne dello studio erano mediamente anziane ed avevano cominciato ad assumere la terapia sostitutiva solo 10-15 anni dopo la menopausa, questi risultati – secondo alcuni commenti critici – non si possono trasporre a donne più giovani che assumono la terapia subito dopo la menopausa. Certi specialisti si domandano inoltre se i risultati possono essere estrapolati a tutte le formulazioni di E+P (il prodotto utilizzato per lo studio e commercializzato con la marca Prempro), così come a tutte le altre forme di somministrazione (i patch o le terapie vaginali probabilmente non implicano gli stessi rischi)⁵⁶.

Un gruppo tedesco diretto da Joachim Schrader dell'Ospedale St. Josef, ha riportato che il farmaco Atacand, un antagonista selettivo dei recettori

di tipo 1 dell'angiotensinogeno II, riduce del 45% il numero delle complicazioni vascolari nelle persone ipertese se somministrato subito dopo l'evento acuto⁵⁷. La metanalisi di 35 studi realizzata da Kristi Reynolds, dell'Università Tulane, dimostra l'esistenza di un'associazione tra un consumo moderato di alcol e la riduzione dei rischi di ictus totale e ischemico. Un consumo importante è associato ad un aumento del rischio di ictus totale, ischemico oppure emorragico⁵⁸.

Neuroetica

Delle interazioni complesse	51
Ottimizzazione delle funzioni cerebrali	53
Neuroetica e clinica	54

Anche nel 2003 i media e gli ambienti scientifici hanno mostrato un vivo interesse per la neuroetica, la scienza che studia le implicazioni etiche dei risultati delle neuroscienze. La crescente capacità della scienza di comprendere e modificare il cervello sta mutando la visione dell'uomo tanto che nel 2001 la neuroetica è divenuta una disciplina. Nel 2002 è stata organizzata la prima conferenza formale intitolata «Neuroethics: Mapping the Field», sponsorizzata dalla Dana Foundation e co-organizzata dalla Stanford University e dall'Università della California⁵⁹.

La neuroetica oltre ad interrogarsi sull'atteggiamento che la società deve assumere verso le alterazioni delle capacità di giudizio e di controllo che possono essere associate alle patologie cerebrali, studia le implicazioni etiche delle tecnologie che incrementano la memoria e la concentrazione. Come deve comportarsi la legge davanti ad un individuo incapace di controllare i suoi impulsi: è corretto punire una persona incapace di controllare i propri atti? Che cosa dire degli individui che assumono senza indicazione medica farmaci come la Ritalina, che aumenta la concentrazione, si procurano un vantaggio sleale sugli altri? E se fosse possibile trapiantare dei geni capaci di produrre un cambiamento permanente? Queste sono solo alcune tra le molte questioni sollevate dalla ricerca e alle quali hanno cercato di rispondere i gruppi di lavoro e le conferenze nel 2003.

L'attualità del dibattito neuroetico non è dimostrato unicamente dall'alto interesse dei mass media, ma anche dai casi concreti approdati ai tribunali. La Corte Suprema degli Stati Uniti si è trovata confrontata, come intermediario, ad un caso che opponeva il pubblico ministero al difensore di un imputato affetto da psicosi che sosteneva il diritto di rifiutare farmaci psicoattivi.

In giugno, l'Accademia delle scienze di New York ha organizzato una riunione per valutare fino a che punto sia corretto aumentare artificialmente le proprie funzioni cerebrali. Le conclusioni sono servite per elaborare delle linee guida per i politici. In settembre, l'American Association for the Advancement of Science ha organizzato un simposio sul tema «diritto e neuroscienze», consacrato all'atteggiamento che la giustizia deve adottare quando alcune tossicomanie o altri comportamenti, alterano le capacità di giudizio ed interferiscono con il libero arbitrio o la responsabilità legale dell'individuo. I partecipanti al simposio hanno concluso che nell'immediato non esistono motivi per creare particolari misure. Donald Kennedy, redattore capo di *Science* in un esposto sulla neuroetica che ha

tenuto in novembre alla Society for Neuroscience sul futuro della neuroetica, ha confrontato i problemi etici connessi alla ricerca e alla terapia, rispetto a quelli riguardanti l'ottimizzazione delle prestazioni cerebrali. Affrontando la questione della sfera privata, egli ha sollevato sia il problema posto dalle tecniche come la fMRI, che forse un giorno permetteranno di leggere il pensiero, sia l'uso potenziale di tecniche che potrebbero predire o condizionare il comportamento dei consumatori.

In ottobre il Consiglio di Bioetica della presidenza americana ha pubblicato *Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness*, un rapporto dedicato essenzialmente alle questioni etiche poste dai procedimenti che tentano di aumentare artificialmente le capacità della memoria, del rilevamento dell'umore o dell'uso di farmaci che migliorano il comportamento dei bambini. Due case editrici, la Reganbooks e la Dana Press, hanno pubblicato in dicembre questo rapporto e l'hanno messo a disposizione nelle librerie. La versione pubblicata dalla Dana Press contiene il complemento scritto da specialisti appartenenti al consiglio, che precisa come l'obiettivo del rapporto non sia trarre delle conclusioni, ma alimentare la riflessione. Alcuni quesiti morali presentati nel rapporto sono solo ipotetici e forse non si porranno mai nella realtà, come ad esempio la selezione genetica degli embrioni, perché infatti le tecniche da mettere in atto sembrano molto complesse.

Delle interazioni complesse

I neuroetici sono stati particolarmente interessati da un articolo di Avshalom Caspi e i suoi collaboratori, pubblicato nel numero di luglio di *Science*⁶⁰ (vedere «I disturbi psichiatrici e le dipendenze», pagina 61). La loro ricerca dimostra che esistono due versioni del gene trasportatore della serotonina denominato 5-HTT, la forma lunga e quella corta. Le persone che possiedono la versione lunga del gene hanno un rischio minore rispetto alle altre di sviluppare una depressione in seguito ad un grave stress. La forma lunga del gene permette la sintesi di un trasportatore più efficiente, capace di rimuovere la serotonina più rapidamente dalle sinapsi, facilitando in questo modo la trasmissione dell'impulso nervoso. Ogni individuo possiede due copie di ogni gene, uno che proviene dal padre e uno dalla madre. Esistono più combinazioni possibili, la maggior parte delle persone possiede una copia corta e una lunga del gene. Le persone che possiedono la versione lunga dei due geni, sono più protette dalla depressione indotta dallo stress, viceversa gli individui che possiedono le due forme corte sono particolarmente vulnerabili.

Le differenze genetiche sembrano tuttavia avere importanza unicamente in rapporto a determinati stimoli ambientali, come ad esempio la presenza di una serie di eventi stressanti. L'articolo evidenzia chiaramente la complessità delle interazioni tra ambiente e geni, dimostrando l'utilità delle decisioni neuroetiche sull'eventualità di uno screening o su un possibile intervento nei soggetti a rischio. Per esempio, è utile per i genitori sapere se il nascituro possiederà due copie della versione corta del gene? Perché saperlo, dato che non è possibile prevedere gli eventi traumatici che il bambino subirà nel corso della vita? Il bambino rischia di essere penalizzato da un'assicurazione oppure potrebbe essergli rifiutato un impiego giudicato particolarmente stressante?

In ricerche precedenti, gli stessi autori avevano sollevato delle questioni etiche ancora più imbarazzanti⁶¹. Essi avevano dimostrato che le persone che possedevano una variante del gene MAO-A, se in tenera età avevano subito dei maltrattamenti, da adulti avevano un rischio maggiore di diventare individui violenti. Il gene MAO-A interferisce con i diversi neurotrasmettitori e trasforma i bambini maltrattati in genitori violenti? Se fosse così, la giustizia dovrebbe tenerne conto? E in quale modo? Le persone che hanno partecipato alla riunione dell'American Association for the Advancement of Science nel 2003, hanno concluso che i tribunali non devono porsi questo genere di domande, anche se prima o poi occorrerà trovare una risposta.

La sentenza della corte suprema nell'affare che opponeva *Charles Sell agli Stati Uniti*, ha visto la giustizia americana affrontare i problemi di neuroetica a proposito delle alterazioni psichiche generate da una malattia cerebrale. Quando lo stato può costringere un imputato ad assumere dei farmaci per curare la patologia cerebrale che non gli permette di affrontare un processo?

Accusato di frode dall'assicurazione malattia, l'imputato, il Dott. Charles Sell, un dentista residente a St. Louis, era stato dichiarato inadatto a presentarsi davanti ad un tribunale poiché affetto da paranoia. Sebbene egli non rappresentasse un pericolo per nessuno, lo Stato del Missouri voleva assolutamente obbligarlo a farsi curare per poterlo citare in giudizio. La Corte suprema ha valutato che l'interesse dello Stato nel perseguire Sell non fosse tale da giustificare una misura coercitiva dato che la persona era stata giudicata inoffensiva. Incarcerato nell'attesa di giudizio, Sell ha passato più tempo in prigione che se fosse stato ritenuto colpevole.

A posteriori molti neuroetici hanno considerato che il caso fosse stato trattato correttamente. Dato che non erano adempiute le condizioni per le quali un trattamento psichiatrico potesse essere imposto (essere un pericolo per se stessi o per gli altri), l'interesse dello Stato a perseguire Sell non era più importante della libertà del paziente di scegliere se farsi curare o no. La questione sollevata da questo caso, in altre parole se la persona sotto trattamento è la stessa che ha commesso il delitto e in quali circostanze lo Stato ha il diritto di intervenire sul pensiero di un individuo cambiando con la sua chimica cerebrale un trattamento medico, dimostra che i tribunali cominciano ad essere confrontati alle problematiche della neuroetica.

Ottimizzazione delle funzioni cerebrali

L'annuncio nel 2003 dello sviluppo di un chip capace di mimare le funzioni dell'ippocampo, una regione centrale per i meccanismi legati alla memoria, ha attratto l'attenzione sulla liceità di migliorare artificialmente le proprie funzioni cerebrali⁶². Il chip in questione è stato sperimentato unicamente su colture di neuroni di ratti, dunque neppure su animali vivi, ma il fatto che l'uomo e il ratto possiedono un ippocampo simile, conferisce a questa scoperta un'accezione promettente e inquietante.

Noi siamo i nostri ricordi, i fatti che ricordiamo e quelli che abbiamo dimenticato determinano quello che siamo, sono parte costitutiva dell'uomo. Il significato che l'uomo attribuisce ai ricordi ne determina le scelte future. Come sapere in anticipo in che cosa un chip memoria installato nel cervello modifica il modo di percepire e di pensare? Chi potrebbe dare il proprio consenso informato per una tale esperienza? Gli etici ritengono che «dopare» la memoria influenzi l'intelligenza e la personalità della persona, cambiandola in senso stretto. Quale sarebbe l'influenza sulla vita relazionale? Le conseguenze sono sufficientemente prevedibili affinché un tale esperimento possa essere realizzato con cognizione di causa?

Questi interrogativi sembrano nascere dal mondo fantascientifico ma sono attuali. Esistono dei farmaci per l'Alzheimer, che, anche se con un'efficacia ridotta, migliorano la memoria anche nelle persone che non soffrono di questa malattia. Che cosa succederà quando questi farmaci saranno più efficaci e avranno meno effetti collaterali?

Gli etici evidenziano che il desiderio di accrescere le proprie prestazioni o sensazioni non è di certo nuovo, da sempre l'uomo utilizza numerose sostanze, dal caffè alle droghe, per rincorrere una fuggevole sensazione di

benessere, euforia o potenza e alcune di queste sostanze possono anche migliorare la concentrazione.

È molto difficile davanti a queste domande essere coerenti e sapere per esempio se occorre somministrare la Ritalina agli scolari oppure se è giusto incarcerare delle persone perché consumano certe sostanze, mentre se ne prescrivono altre che non sono senza pericolo.

I neuroetici sorvegliano da vicino una nuova sostanza stimolante, il modafinil (Provigil). Essi ritengono che in futuro questo farmaco sarà prescritto a tutte le persone che si sentono stanche, mentre la FDA l'aveva autorizzato per trattare la narcolessia. Ci si era avvicinati a questo scenario nel 2003, dato che l'autorità americana di controllo si era dichiarata favorevole alla somministrazione del modafinil alle persone sane che avevano dei problemi di sonnolenza in seguito al lavoro notturno. Anche se non è il caso, gli etici temono che si sviluppi un mercato illecito di questo prodotto.

Neuroetica e clinica

La maggior parte delle conferenze e dei dibattiti sulla neuroetica organizzati nel 2003 avevano come oggetto le implicazioni etiche dei progressi scientifici conseguiti nell'ambito delle neuroscienze. Talvolta si rimprovera ai neuroetici di tralasciare gli aspetti clinici di questa nuova disciplina e di non occuparsi a sufficienza dei problemi riscontrati dai pazienti e dalle famiglie che devono decidere se assumere oppure rinunciare ad un trattamento per una patologia cerebrale.

I neuroetici ritengono che sia più urgente occuparsi delle questioni etiche poste dall'ottimizzazione delle funzioni cerebrali rispetto a quelle sollevate dalla genetica. È stata ampiamente dibattuta l'idea di migliorare i geni umani e le conseguenti implicazioni etiche, ma si è ancora lontani dal possedere le tecniche per realizzarli. La complessità delle interazioni geni-ambiente rilevate negli studi sulla depressione e la violenza, suggerisce che la fabbricazione in laboratorio di uomini con il gene della felicità, più amabili e più civili non è di certo per domani e forse non sarà mai possibile. Il Provigil, la Ritalina e altri farmaci di tipo analogo, sono già disponibili e generano delle controversie estremamente attuali tra gli etici.

Il dolore

Oppioidi senza effetti collaterali sulla depressione respiratoria	56
La stimolazione dei recettori cannabinoidi CB2 allevia il dolore neuropatico	57
Una terapia genica contro il dolore	58
Le differenze di genere nel dolore e nell'analgesia	59

La ricerca medica esplora incessantemente nuove vie per migliorare il controllo del dolore. I progressi realizzati nel 2003 sono incoraggianti, gli obiettivi possibili sono numerosi e la loro diversificazione ci ricorda come il dolore sia un fenomeno complesso e multifaccettato. Un'importante scoperta ha permesso di individuare un procedimento per prevenire gli arresti respiratori secondari alle dosi eccessive di morfina. Un altro studio rivela il nesso tra il dolore, il sistema immunitario e un tipo di recettore della canapa. Un terzo studio evidenzia un nuovo modo di utilizzare la terapia genica per controllare il dolore. Infine, una conclusione davvero inattesa: è stata messa in evidenza l'esistenza di una relazione tra il dolore, il genere ed il colore dei capelli.

Oppioidi senza effetti collaterali sulla depressione respiratoria

Gli oppioidi sono eccellenti analgesici ma possono inibire la respirazione fino a provocarne un arresto completo. Diethelm Richter, neuroscienziato presso l'Università di Göttingen (Germania), ha cercato di dissociare per il fentanyl l'importante e ricercato effetto analgesico dalla depressione respiratoria. Il fentanyl è uno degli oppioidi utilizzati più frequentemente in clinica e tristemente famoso per aver provocato numerosi decessi nell'episodio finale della presa d'ostaggi nel teatro di Mosca nel 2002.

Gli scienziati hanno esaminato il complesso pre-Botzinger, una piccola regione del tronco cerebrale del ratto responsabile del controllo dell'attività respiratoria. In questa regione i ricercatori hanno trovato recettori della serotonina, il neurotrasmettitore che influenza l'attività del centro respiratorio e recettori degli oppioidi di tipo μ , che sembrano interagire con la via del dolore degli oppioidi μ . Attivando i recettori del sottotipo 5-HT4(a) della serotonina con un agonista, i ricercatori sono riusciti ad annullare la depressione respiratoria indotta dal fentanyl senza ridurne l'effetto analgesico.

L'agonista del recettore 5-HT4(a) utilizzato in questo studio è il BIMU8. Gli autori si sono dapprima assicurati che i recettori degli oppioidi μ attivati dal fentanyl producessero effettivamente un effetto analgesico (riconoscibile dalla perdita del riflesso della coda attivato nel ratto da uno stimolo termico) e sopprimessero la respirazione. In seguito hanno determinato che il BIMU8 attivando il recettore 5-HT4(a) annulla la depressione respiratoria indotta dal fentanyl e ristabilisce un'attività respiratoria stabile senza abolire l'effetto analgesico.

Questo studio, pubblicato nel numero di luglio di *Science*⁶³, dimostra che è possibile regolare minuziosamente gli effetti degli oppioidi. Secondo Richter, degli agonisti selettivi dei recettori alla serotonina 5-HT4(a) utilizzati in clinica potrebbero ristabilire la respirazione in caso di sovradosaggio di oppioidi, prevenendo le depressioni respiratorie nelle persone che assumono alte dosi di questi farmaci per lenire i dolori. Gli agonisti del 5-HT4(a) potrebbero essere utilizzati anche per ristabilire la respirazione spontanea dopo l'anestesia realizzata con gli oppioidi.

La stimolazione dei recettori cannabinoidi CB2 allevia il dolore neuropatico

I recettori dei cannabinoidi CB1 sono localizzati nel sistema nervoso centrale (SNC), mentre i recettori dei cannabinoidi CB2 sono situati sulle cellule immunitarie e i mastociti della periferia. Il THC (tetraidrocannabinolo), principio attivo della *Cannabis sativa*, o marihuana, stimola entrambi i recettori. I ben noti effetti sedativi ed euforizzanti sono dovuti alla sollecitazione dei recettori CB1.

Il dolore neuropatico, associato alle lesioni dei nervi periferici, colpisce da 1 a 2% della popolazione. Può infatti essere una conseguenza del diabete, una malattia molto diffusa. Nonostante la forte prevalenza di questa forma di dolore, non esiste un trattamento veramente efficace. I trattamenti a disposizione agiscono sul SNC e possono indurre effetti collaterali come ad esempio vertigini e sonnolenza. Anche i farmaci che agiscono sui recettori dei cannabinoidi attenuano il dolore neuropatico, ma producono effetti collaterali sul SNC. Per evitare questi effetti collaterali, Philip Malan, ricercatore presso l'Università dell'Arizona, ha cercato una molecola il cui obiettivo sono i recettori periferici al dolore.

Nell'ambito degli studi pubblicati in agosto nel *Proceedings of the National Academy of Sciences*⁶⁴, Malan e i suoi collaboratori hanno sperimentato su un modello murino di dolore neuropatico, un analgesico denominato AM1241, concepito e sintetizzato da Alex Makriyannis, dell'Università del Connecticut. I ricercatori hanno scoperto che nei topi l'AM1241 sopprime il dolore neuropatico indotto chirurgicamente. Somministrando ai topi un antagonista selettivo dei recettori CB2, si annulla l'analgesia generata dall'AM1241, lo stesso risultato non è invece ottenibile somministrando un antagonista dei recettori CB1. I risultati indicano quindi che il recettore CB2 media l'analgesia prodotta dall'AM1241.

Il meccanismo d'azione dell'AM1241 non è chiaro, gli autori ipotizzano che l'attivazione dei recettori CB2 riduce la sensibilità dei neuroni afferenti primari inibendo il rilascio delle sostanze liberate dai mastociti e dalle cellule immunitarie che sensibilizzano l'organismo al dolore. Sebbene i recettori CB2 siano localizzati sulle cellule immunitarie, è importante evidenziare che gli autori non hanno constatato un'inibizione della funzione immunitaria da parte dell'AM1241.

Il dolore e gli altri segni dell'infiammazione come il rossore, la tumefazione e il senso di calore, sono dovuti alle reazioni biochimiche che si producono sui vasi sanguigni nelle vicinanze di una lesione dei tessuti. Il dolore nocicettivo, un dolore sordo, è provocato da malattie o traumi che contrariamente al dolore neuropatico non colpiscono i tessuti nervosi. Malan ha quindi esaminato l'effetto dell'AM1241 in altri tipi di dolore, come il dolore infiammatorio e nocicettivo, osservando che esso era efficace in entrambi i casi. Malan sostiene che in molte condizioni che provocano dolore, come ad esempio nei dolori tumorali, il dolore ha più componenti. Se i test clinici confermeranno i risultati citati, l'AM1241, la cui efficacia analgesica si estende non solo al dolore neuropatico ma anche ad altri tipi di dolore, costituirà una nuova arma nella lotta contro la sofferenza. Nel frattempo Malan ed i suoi collaboratori si apprestano a testare l'AM1241 su un modello animale di dolori viscerali osservati ad esempio nelle malattie infiammatorie dell'intestino.

Una terapia genica contro il dolore

Una particolare forma di terapia genica potrebbe essere utilizzata indirettamente per la cura del dolore. Lo scopo di tale terapia è di ridurre il dosaggio degli oppioidi somministrati, diminuendo in questo modo gli effetti collaterali e prolungandone l'efficacia senza provocare rapidamente il fenomeno dell'assuefazione. In uno studio pubblicato in maggio in *Proceedings of the National Academy of Sciences*⁶⁵, Li-Yen Mae Huang e i suoi colleghi della facoltà di medicina dell'Università del Texas, (Galveston), hanno ottenuto dei risultati promettenti in questa direzione.

Altri ricercatori avevano già trapiantato a degli animali dei geni precursori degli oppioidi, ottenendo un sollievo del dolore di una durata massima di otto settimane, ma rilevando anche una certa tossicità. Per evitare questo fenomeno e accrescere l'efficacia del trattamento, Huang ha cercato di utilizzare la terapia genica non per alleviare o sopprimere direttamente il dolore ma per aumentare il numero dei recettori μ così da ridurre le dosi di

oppioidi necessari all'ottenimento dell'effetto analgesico. Il gruppo di ricerca ha scelto come vettore un adenovirus-associato ricombinante (rAAV) virus noto per la sua bassa pericolosità e per la sua capacità di prolungare l'espressione del gene che è inserito artificialmente. L'associazione del vettore rAAV con il gene del recettore μ degli oppioidi (mOR) e non con un gene che codifica per un peptide agli oppioidi che allevia direttamente il dolore, avrebbe permesso di evitare il fenomeno d'assuefazione e la depressione respiratoria.

Huang ha introdotto il gene (mOR) e un promotore specifico dei neuroni, direttamente nei gangli delle radici dorsali (GRD) dei ratti. Attraverso il corno posteriore del midollo spinale i neuroni presinaptici trasportano i segnali del dolore verso il cervello.

Per valutare l'effetto del gene mOR sulla risposta al dolore, i ricercatori hanno applicato uno stimolo termico alla zampa dei topi. Questo test ha permesso di constatare che la terapia genica ha provocato l'espressione prolungata del gene mOR nei neuroni GRD, incrementando in questo modo la capacità della morfina di alleviare il dolore generato dagli stimoli termici.

Huang ritiene che questa forma di terapia genica potrebbe essere utilizzata in clinica per alleviare i dolori tumorali e i dolori cronici che richiedono la somministrazione prolungata di oppioidi, ma che sarebbe preferibile introdurre il gene nel nervo sciatico, una via d'accesso più facile e più sicura rispetto ai GRD.

Le differenze di genere nel dolore e nell'analgesia

Molti medici affermano che uomini e donne non reagiscono allo stesso modo al dolore e che certi analgesici sembrano più efficaci nelle donne. Jeffrey Mogil, dell'Università McGill a Montréal, sorprendentemente ha identificato un gene che controlla uno dei meccanismi nervosi all'origine di questa differenza sessuale.

Lavorando da oltre dieci anni, con un farmaco sperimentale (MK-801), Mogil ha notato che questa molecola riduce l'analgesia secondaria allo stress nei topi maschi ma non nelle femmine. Questo dato indicava l'esistenza di un sistema d'elaborazione del dolore specifico nel sesso femminile. Mogil ha dimostrato che questo processo d'elaborazione specifico del sesso femminile era abilitato da un fenomeno «on-off» della circolazione degli ormoni estrogeni.

Nella loro ultima ricerca, i cui risultati sono stati pubblicati in aprile in *Proceedings of the National Academy of Sciences*⁶⁶, Mogil e i suoi collaboratori, hanno studiato le differenze di genere nelle reazioni dei pazienti agli analgesici della classe degli oppioidi κ , di cui molti studi lasciano intravedere un'efficacia unicamente nella donna. Utilizzando una tecnica denominata mappatura genetica, i ricercatori hanno attribuito l'analgesia degli oppioidi κ al gene del recettore della melanocortina 1 (MC1R), situato sul cromosoma 8 del topo. Questo recettore era già conosciuto in un contesto totalmente differente, infatti, esso è implicato nella pigmentazione della pelle e dei capelli nell'uomo così come nei peli dei topi.

Somministrando a dei topi maschi e femmina la pentazocina, un oppioide κ che agisce sul dolore ischemico e termico, Mogil e i suoi collaboratori hanno constatato che la via dei recettori degli oppioidi κ funzionava solamente nella femmina.

Dei risultati simili sono stati osservati nell'uomo. Dopo aver somministrato la pentazocina a uomini e donne, Mogil e il suo gruppo hanno osservato una risposta analgesica più importante al dolore di tipo ischemico e termico nel gruppo delle donne dai capelli rossi e la pelle chiara. Il lavoro di Mogil dimostra che la farmacogenetica potrebbe essere estremamente utile per guidare i medici nella scelta dei farmaci e che il fatto di conoscere a livello genetico il funzionamento di circuiti che controllano il dolore potrebbe aiutare gli scienziati a sviluppare dei farmaci selettivi per ogni gruppo di persone.

I disturbi psichiatrici e le dipendenze

La depressione	62
Disturbi bipolari e schizofrenia	63
I disturbi del comportamento alimentare	63
L'alcolismo	64
La dipendenza alla nicotina	64
La dipendenza alla cocaina	65
La dipendenza all'eroina	65
L'enigma della ricaduta	66

Oggi le malattie mentali, che comprendono disturbi psichiatrici, disturbi del comportamento e dipendenze, rappresentano uno dei principali problemi della salute pubblica. Ogni anno dal 5 al 7% della popolazione adulta e dal 5 al 9% dei bambini sono colpiti da una malattia mentale grave o da disturbi emotivi seri. Le malattie mentali sono la prima causa d'invalidità negli Stati Uniti. Due studi pubblicati nel novembre del 2003 hanno dimostrato la stretta relazione tra tossicodipendenza e altri problemi psichiatrici o medici^{67, 68}. Grazie al grande sostegno della ricerca, nel corso del 2003 si sono ampliate le conoscenze così come i trattamenti di differenti malattie mentali e sono emerse alcune piste interessanti.

La depressione

Uno studio epidemiologico diretto da Ronald Kessler e i suoi colleghi della Harvard Medical School ha dimostrato che la prevalenza nel corso della vita dei disturbi depressivi maggiori negli Stati Uniti è del 16,2% – una persona su sei – il 6,6% ogni anno⁶⁹. Questi risultati, frutto di oltre 9000 colloqui con degli adulti, hanno fatto concludere ai ricercatori del dipartimento di politica della salute pubblica della Harvard Medical School, che i disturbi depressivi maggiori erano «molto frequenti tra la popolazione e sono generalmente associati a sintomi gravi e a una perdita del ruolo sociale». Gli autori dello studio suggeriscono di aumentare gli sforzi nella lotta contro la depressione, non solo con le attuali politiche di screening e con l'allargamento delle cure, ma anche migliorando la qualità del trattamento e consacrando alla depressione tutte le ricerche necessarie.

Uno studio pubblicato nel luglio del 2003, ha illustrato perfettamente l'interazione tra ambiente e fattori genetici nella malattia mentale, nel caso specifico della depressione (vedere il capitolo sulla Neuroetica, pagina 49). A. R. Hariri e il suo gruppo del National Institute of Mental Health hanno analizzato il funzionamento di una variante genetica scoperta l'anno scorso del gene trasportatore della serotonina. (Il ruolo di questo trasportatore è riportare all'interno delle cellule la serotonina liberata nelle sinapsi). Esistono due versioni differenti del gene di questo trasportatore: la differenza si situa a livello del promotore del gene che può esistere sotto due forme (alleli): una versione corta e una lunga. Lo studio realizzato l'anno precedente ha permesso di stabilire che le persone che possiedono due copie corte dell'allele sono generalmente più soggette all'ansia rispetto agli individui eterozigoti oppure alle persone che possiedono due copie lunghe dell'allele⁷⁰. Nei portatori dell'allele corto, in caso di paura o stress, si verifica un'intensa attività dell'amigdala, la regione cerebrale che gestisce

la risposta al pericolo. Lo studio realizzato nel 2003 dimostra che questa variante genetica possiede un ruolo importante sulla modalità con cui gli eventi stressanti inducono l'individuo a sviluppare degli stati depressivi, la depressione clinica o la tendenza al suicidio⁷¹.

Disturbi bipolari e schizofrenia

La schizofrenia e i disturbi bipolari colpiscono ciascuno l'uno per cento circa della popolazione in tutte le parti del globo. Sebbene siano generalmente considerate delle malattie ben distinte, uno studio realizzato da Dmitri Tkachev e i suoi colleghi del Babraham Institute a Cambridge (Inghilterra), rivela che a livello dell'espressione genica esistono delle interessanti similitudini tra queste due malattie⁷². Con l'ausilio di una tecnica denominata PCR (polymerase chain reaction) e con la microarray analysis (che utilizza dei micrichips a DNA) gli autori hanno esaminato 45 cervelli di persone che hanno donato i propri organi dopo la morte. Quindici tra loro erano appartenuti a persone che avevano sofferto da disturbi bipolari, 15 da schizofrenia e 15 da persone in buona salute. Nel cervello delle persone affette da schizofrenia e da disturbi bipolari i ricercatori hanno trovato rispetto ai casi controllo, una riduzione considerevole dei geni responsabili della produzione di mielina, la sostanza lipidica che avvolge le fibre nervose. La diminuzione era simile per entrambi le patologie. Questa correlazione, che dovrà essere studiata con molta attenzione, fa supporre che i disturbi bipolari e la schizofrenia hanno almeno in parte, una componente genetica simile.

I disturbi del comportamento alimentare

Nel 2003 gli scienziati si sono interessati ai geni associati all'anoressia nervosa. Un'analisi di linkage realizzata da Andrew Bergen e dal suo gruppo ha evidenziato che il gene del recettore della serotonina 1D (HTR1D) e il gene del recettore dei oppioidi delta (OPRD1), sono localizzati sul cromosoma 1⁷³. Questi risultati confermano i risultati ottenuti in precedenza secondo i quali i sistemi neurotrasmettitoriali della serotonina e dei peptidi simili agli oppiacei possiedono un ruolo importante nello sviluppo dei disturbi del comportamento alimentare. Per quello che riguarda la bulimia nervosa, un'analisi di linkage fatta da Cynthia M. Bulik e dai suoi colleghi ha permesso di individuare dei geni che potrebbero essere associati a questa patologia: i ricercatori hanno individuato uno o più geni sul cromosoma 14q e anche, ma con riserva, un gene del cromosoma 10p⁷⁴. L'implicazione di quest'ultimo concorda con il carattere ereditario del vomito provocato, un comportamento caratteristico della bulimia. Gli autori precisano

tuttavia che questa regione del cromosoma 10 contiene un gene che può predisporre alla bulimia, senza che questa patologia si sviluppi automaticamente in sua presenza.

L'alcolismo

Il fatto di «reggere bene l'alcol», che in termini più scientifici si definisce come un'elevata tolleranza all'alcol, può essere un segno precoce di alcolismo. Questo tratto dipende dalla costituzione genetica delle persone che può modificare sia il metabolismo interno dell'alcol sia la risposta del cervello all'etanolo. Gli individui che diventano alcolisti hanno generalmente una tolleranza elevata all'alcol, di cui sopportano senza apparenti effetti delle dosi moderate. In uno studio realizzato su 139 giovani coppie di fratelli e sorelle, diretto da Kirk Wilhelmsen dell'Ernest Gallo Clinic and Research Center, il cui obiettivo era identificare i geni responsabili di una debole risposta all'alcol, sono state evidenziate nove regioni cromosomiche che potrebbero contenere dei geni interessanti. I primi risultati evidenziano che alcune regioni dei cromosomi 10, 11 e 22 hanno dei legami forti con la particolare sensibilità all'alcol⁷⁵. Questi sono soltanto i risultati preliminari della ricerca, ora i ricercatori dovranno analizzare meglio queste regioni cromosomiche che contengono mediamente 200-300 geni, di cui ben pochi hanno un rapporto con la risposta del cervello all'alcol. Il gruppo di Kirk Wilhelmsen spera che le ricerche condurranno ad uno o a più geni di cui si conosca la funzione complessiva o almeno parziale. In caso contrario gli scienziati dovranno studiare sistematicamente tutti i geni compresi nelle tre regioni evidenziate.

La dipendenza alla nicotina

La maggior parte dei fumatori incalliti ha iniziato a fumare nell'adolescenza. Come mai questo periodo della vita è così propizio allo sviluppo di una dipendenza alla nicotina? Edward Levin e il suo gruppo di ricerca della Duke University Medical Center, lavorando sui ratti ha cercato di capire se i primi stadi di vita abbiano una predisposizione biologica allo sviluppo della dipendenza alla nicotina. In una serie di esperimenti gli scienziati hanno dimostrato che l'età alla quale i ratti cominciano ad assumere la nicotina ha un ruolo significativo per lo sviluppo di una dipendenza⁷⁶. I ratti adolescenti (54-62 giorni) si autosomministrano delle dosi quasi doppie di nicotina rispetto ai ratti adulti (84-90 giorni), consumandone dosi simili anche dopo avere raggiunto l'età adulta. Gli autori non escludono la possibilità di un nesso tra il forte consumo di nicotina durante l'adolescenza e la dipendenza da adulto. In un altro studio Kimberly Horn e i suoi colleghi

hanno analizzato il successo d'interventi rivolti ad adolescenti in ambito scolastico allo scopo di tentare di allontanarli dalla dipendenza dalle sigarette. I ricercatori hanno notato che il successo dell'intervento dipendeva dal grado di dipendenza fisica dei candidati: se un intervento di sostegno di corta durata era sufficiente per assicurare il risultato quando la dipendenza era debole, i fumatori fortemente dipendenti rispondevano meglio a dei programmi intensivi, che si svolgevano con più sedute⁷⁷.

La dipendenza alla cocaina

Sorprendentemente le nuove prospettive per il trattamento della dipendenza alla cocaina provengono da un farmaco utilizzato in molti paesi per le sue proprietà anticonvulsive: il gamma-vinyl-GABA (GVG). Sebbene non fosse stato autorizzato con quest'indicazione negli Stati Uniti, le sue proprietà si sono rivelate interessanti per la cura alla dipendenza alla cocaina: Il GVG è infatti in grado di ridurre i tassi di dopamina in determinate regioni del cervello, ha la capacità di inibire i comportamenti di ricerca di cocaina e di opporsi all'abbassamento della soglia di «gratificazione» del cervello indotta dalla droga. Nell'ambito di un test clinico realizzato da Jonathan Brodie nella Baja California (Messico) e sponsorizzato dagli USA un esiguo gruppo di adulti che da oltre tre anni assumeva giornalmente della cocaina ha ricevuto, parallelamente ad un sostegno psicosociale, due dosi giornaliere di GVG. L'obiettivo era l'astensione dal consumo di cocaina per almeno 28 giorni⁷⁸. Su venti persone, otto hanno superato l'obiettivo astenendosi dal consumo di cocaina per la durata di 46 a 58 giorni, le quattro persone che hanno continuato ad assumere cocaina con un consumo ridotto del 50 al 80% hanno affermato che la sensazione di euforia indotta dalla cocaina non era la stessa di prima. Gli individui che si sono astenuti oltre i 28 giorni previsti hanno dichiarato che in due o tre settimane il GVG ha fatto scomparire il desiderio di cocaina, un effetto che è persistito oltre il periodo di prova, nel corso del quale il dosaggio di GVG è stato progressivamente ridotto a zero. Anche se svolto su un campionario modesto, tale studio mostra i risultati che si possono ottenere combinando il GVG alle misure psicosociali ed evidenzia l'importanza di sopprimere il desiderio della droga durante ogni tipo di disintossicazione. La prossima tappa, affermano i ricercatori, sarà un test a doppio cieco controllato con placebo, con un numero maggiore di persone.

La dipendenza all'eroina

Anche nel trattamento della dipendenza all'eroina i ricercatori hanno osservato un fenomeno inatteso. Sembra infatti che combinando il metadone

con un utilizzo controllato d'eroina si migliorano sostanzialmente lo stato fisico, le condizioni mentali e sociali (senza parlare della riduzione degli atti criminali) delle persone troppo dipendenti per trarre beneficio dal solo metadone. Nell'ambito di uno studio multicentrico olandese diretto da Wim van den Brink⁷⁹, 549 persone dipendenti dall'eroina sono state randomizzate in tre gruppi; il gruppo A ha ricevuto solo metadone per 12 mesi, il gruppo B metadone ed eroina (in iniezione o inalazione) e il gruppo C ha ricevuto per sei mesi unicamente metadone e durante i sei mesi successivi metadone ed eroina. Sia somministrata per iniezione o per inalazione, l'associazione metadone ed eroina si è dimostrata significativamente più efficace rispetto al metadone solo e allo stesso modo sicura. Se il trattamento combinato rimane controverso, occorre in ogni caso approfondire la questione.

L'enigma della ricaduta

Per le persone dipendenti da una droga a volte bastano delle immagini e dei suoni associati all'assunzione della droga per far rinascere un forte desiderio di consumo della sostanza. Che cosa accade nel cervello di un ex-tossicodipendente quando sente di nuovo un forte desiderio di droga e rischia di ricadere nella dipendenza? Degli psicologi della Rutgers University diretti da Udi E. Ghitzza hanno addestrato dei ratti ad associare un suono ben definito con l'autosomministrazione di cocaina. Dopo avere imposto agli animali tre o quattro settimane d'astinenza i ricercatori hanno registrato le reazioni dei neuroni del *nucleo accumbens*, la regione del cervello implicata nei fenomeni di dipendenza⁸⁰. Le registrazioni hanno dimostrato che i neuroni di questa regione rispondono unicamente al suono associato all'assunzione di cocaina e che la reazione era intensa come prima del periodo d'astinenza, anche se la cocaina era stata sostituita con una soluzione salina. L'identificazione dei neuroni specifici che memorizzano le associazioni che provocano le ricadute, potrebbe permettere di sviluppare farmaci più efficaci per il trattamento della dipendenza e la prevenzione delle ricadute.

I disturbi sensoriali e delle funzioni corporali

Stabilità e instabilità del sistema visivo	68
La retina, stazione di trattamento	68
La trasmissione del segnale dall'occhio al cervello	70
La mappa delle zone funzionali del sistema visivo	71
Regolare gli orologi circadiani	72

Nell'ambito dei sensi e delle funzioni corporali, durante il 2003 è emersa soprattutto la ricerca sulla visione, che ha arricchito le nostre conoscenze sull'organizzazione del sistema visivo, sul ruolo che la retina svolge nel trattamento dell'informazione visiva così come sulle differenti regioni della corteccia che trattano i diversi tipi di informazioni visive.

Stabilità e instabilità del sistema visivo

Nel 2000, quarant'anni dopo essere divenuto cieco all'età di tre anni, Michael May ha subito al suo occhio destro un trapianto combinato di cornea e di cellule staminali limbari, le cellule progenitrici che consentono all'epitelio corneale di rinnovarsi perennemente. Attualmente l'occhio di May è funzionante, ma due anni dopo l'intervento la visione resta imperfetta. Percepisce i movimenti, i colori, e le forme semplici, ma non quelle complesse oppure tridimensionali (3D). Non riconosce rapidamente gli oggetti e i volti. Secondo uno studio che Ione Fine e i suoi colleghi dell'Università della California del Sud hanno consacrato al recupero parziale della visione, la maggior parte dei miglioramenti delle facoltà visive registrate dopo l'intervento chirurgico sono dovute a dei fattori cognitivi piuttosto che ad un miglioramento del trattamento dell'informazione propriamente detto⁸¹. Sebbene May abbia imparato ad interpretare meglio quello che vede, buona parte dei sistemi di trattamento che esistevano quando ha perso la vista si sono deteriorati con la mancanza dell'uso e non si sono ristabiliti.

Per gli scienziati seguire i progressi di Michael May è un'occasione rara per comprendere quali sono le parti del cervello totalmente codificate e sviluppate nella prima infanzia e paragonarle a quelle che invece richiedono le informazioni provenienti dall'ambiente per un normale funzionamento. Nel caso di Michael May, le differenti parti del sistema visivo non hanno subito un deterioramento alla stessa velocità. Ad esempio, il trattamento dei movimenti è pienamente sviluppato verso l'età di tre anni e mezzo e sopporta 40 anni d'inutilizzazione, mentre il sistema di trattamento e di riconoscimento dei volti si deteriora in assenza d'entrate sensoriali e di continue sollecitazioni.

La retina, stazione di trattamento

Il sistema visivo è costituito dall'unità sensoriale dell'occhio e dalle strutture di trattamento dell'informazione visiva, situate in gran parte nella corteccia cerebrale. Il confine tra il luogo dove è raccolta l'informazione sensoriale (retina) e le strutture necessarie per la sua elaborazione appare

meno definito. Dagli ultimi studi è emerso che la retina corrisponde alla semplice stazione di raccolta dati, ma svolge importanti operazioni di trattamento e di codifica dell'informazione visiva.

La luce entra nell'occhio attraverso il cristallino, che la proietta sulla retina dove sono disposti coni e bastoncelli. L'informazione raccolta dai fotorecettori è trasmessa agli interneuroni della retina, delle cellule scoperte di recente, poi passa alle cellule gangliari della retina che la trasportano al cervello. Sono gli interneuroni che conferiscono alla retina delle capacità di trattamento che non erano note in precedenza.

Nel 2003, Markus Meister, ricercatore alla Harvard University, ha scoperto con i suoi colleghi che negli animali gli interneuroni sono indispensabili per differenziare gli oggetti statici da quelli in movimento. Questa distinzione è complicata dal fatto che quando un animale fissa un oggetto i suoi occhi continuano a fare dei piccoli movimenti di va e vieni (movimenti di saccade). Il sistema visivo deve quindi essere capace di distinguere gli oggetti che si muovono realmente nel campo visivo da quelli che invece si muovono sulla retina solo a causa del movimento oculare.

Paragonando le caratteristiche del sistema visivo dei differenti vertebrati, la retina è apparsa a Ölveczky e ai suoi collaboratori come il luogo più logico per lo svolgimento di questo compito⁸². Per verificare quest'ipotesi i ricercatori hanno misurato i segnali elettrici nelle cellule gangliari della retina di una salamandra e di un coniglio mentre osservavano uno sfondo rigato. Sono state studiate due situazioni: la prima consisteva nel muovere lo sfondo rigato con rapidi movimenti irregolari simili a quelli che compie l'occhio mentre fissa un oggetto, la seconda situazione consisteva nel registrare l'attività delle cellule gangliari dopo avere sovrapposto allo stesso sfondo un oggetto rigato. I ricercatori hanno scoperto che quando si muove solo lo sfondo, la cellula gangliare non riceve il segnale come se il campo visivo fosse immobile. Il risultato è simile quando i movimenti dell'oggetto e quello dello sfondo coincidono, invece quando l'oggetto e lo sfondo si muovono indipendentemente l'uno dall'altro, la cellula gangliare entra in azione e segnala il movimento.

Partendo da queste osservazioni, i ricercatori hanno concluso che nella retina esiste una struttura capace di occultare il movimento dello sfondo. Misurando l'attività di molti interneuroni, essi hanno constatato la presenza di una classe di cellule «poliassonali». Ognuna di queste cellule possiede

numerosi prolungamenti assonali, che si estendono verso una piccola regione della retina che corrisponde sia al campo di ricezione dell'interneurone sia ad una regione più estesa della retina. Quando un interneurone poliaassonale individua un movimento coordinato che interessa contemporaneamente le due regioni, emette un messaggio inibitore che blocca la trasmissione del segnale alla cellula gangliare, e questo occulta il movimento percepito dall'occhio. Se i segnali vengono solamente da una parte dell'assone l'interneurone non emette il segnale inibitore e le cellule gangliari della retina inviano al cervello un segnale d'avvertimento del movimento nel campo visivo.

La trasmissione del segnale dall'occhio al cervello

Dopo le prime elaborazioni dei segnali visivi, le cellule gangliari della retina trasmettono gli impulsi elettrici al nucleo genicolato laterale (NGL) del talamo, che a sua volta, li invia alla corteccia visiva primaria (V1) situata nella parte occipitale del cervello. Da qui i segnali sono indirizzati verso le altre regioni della corteccia, tra queste le zone V2, V3 e V4 e l'area temporale mediana (MT).

Sebbene l'organizzazione generale del sistema visivo fosse già conosciuto, nel 2003 gli scienziati hanno analizzato l'effetto che provoca la stimolazione di una singola cellula retinica sull'attività di un unico neurone della corteccia visiva primaria. Prakash Kara e R. Clay Reid, ricercatori alla Harvard Medical School, hanno misurato simultaneamente l'attività elettrica di un paio di neuroni, uno nella retina e l'altro della corteccia visiva primaria⁸³. I due neuroni rispondevano alla stessa parte del campo visivo ed erano connessi attraverso due sinapsi sequenziali, di cui una collegava la cellula gangliare della retina ad una cellula relè situata nel NLG e l'altra metteva quest'ultima in comunicazione con la cellula del V1. Questa esperienza ha permesso di constatare che una scarica retinica rappresenta il 3% dell'attività di un neurone V1, ciò significa che ogni cellula corticale riceve contemporaneamente delle informazioni da una trentina di neuroni del NGL.

Gli autori hanno constatato anche che la possibilità che una scarica retinica trovi una traduzione fedele della sua attività a livello della corteccia visiva era molto più grande se la cellula retinica produceva più scariche con un intervallo da quattro a nove millisecondi. Questo dimostra che il sistema visivo è particolarmente sensibile ai forti stimoli e che possiede un filtro naturale per eliminare il «rumore di fondo» dai segnali meno intensi.

La mappa delle zone funzionali del sistema visivo

Se gli scienziati hanno un'idea generale delle regioni cerebrali implicate nella trasformazione degli impulsi elettrici in immagini del mondo, resta ancora un mistero la modalità e la localizzazione dell'elaborazione degli aspetti dell'immagine. Gli sforzi dei ricercatori si sono quindi concentrati sull'analisi di come l'organizzazione dei singoli neuroni del cervello in zone che ricevono gli stimoli visivi, determini le caratteristiche della percezione visiva. Ogni anno sono pubblicati a questo soggetto numerosi articoli nei quali gli scienziati attribuiscono delle funzioni specifiche a delle determinate aree della corteccia cerebrale; due esempi particolarmente interessanti li troviamo anche nel 2003.

Era già noto che piccoli segmenti della corteccia visiva secondaria (V2) chiamate bande sottili, sono responsabili della percezione dei colori. Nel 2003, Daniel J. Felleman e i suoi colleghi del Centro medico dell'Università del Texas (Houston) hanno annunciato la scoperta di gruppi distinti di cellule che reagiscono energicamente ai differenti colori⁸⁴. Per esempio, un gruppo di neuroni reagirà intensamente al giallo che appare nel campo visivo, mentre altri reagiranno debolmente al giallo e intensamente al colore verde.

Felleman e il suo gruppo hanno notato inoltre che la disposizione delle cellule nelle bande sottili era ordinata e che i gruppi che reagivano agli stessi colori erano contigui. L'organizzazione dei colori riflette il modo in cui noi li percepiamo, non sono disseminati a caso o in funzione delle proprietà fisiche della luce, infatti le cellule che reagiscono al viola sono vicine a quelle che reagiscono al rosso e al blu come noi li percepiamo. L'organizzazione spaziale della percezione dei colori nella zona V2 è simile in altre aree del sistema visivo, le cellule che hanno gli stessi compiti e le stesse caratteristiche sono vicine.

Un altro studio cartografico ha permesso di stabilire che i neuroni dell'area temporale mediana (TM), implicata nel trattamento dell'informazione concernente il movimento e la profondità, fornisce informazioni dettagliate sull'orientamento tridimensionale degli oggetti⁸⁵. Ad una trentina di metri i primati riescono a differenziare la piccola differenza di distanza esistente tra un oggetto e i due occhi. Sebbene l'uomo non sia cosciente di questo fenomeno che si chiama disparità binoculare, i neuroni della corteccia visiva utilizzano quest'informazione per calcolare la distanza e la profondità del campo visivo. Jerry D. Nguyenkim e Gregory C. DeAngelis, della

facoltà di medicina della Washington University, a St. Louis, Missouri, hanno notato che certi neuroni dell'area temporale mediana erano attivati unicamente quando la loro zona recettoriale registra un gradiente o un cambiamento che colpisce la disparità binoculare. In altre parole, la sensibilità di questi neuroni si limita a registrare l'inclinazione di un oggetto, come ad esempio l'angolo di un quadro sulla tavola e il fatto che la parte piatta di un oggetto sia leggermente rivolta da una parte piuttosto che dall'altra.

Inoltre, così come i neuroni della zona V2 reagiscono selettivamente a certi colori, quelli dell'area temporale mediana sono attivati preferenzialmente da alcune inclinazioni o angoli. Così i neuroni attivati non sono gli stessi se il quadro che si trova sul tavolo è appena un po' obliquo o se è molto inclinato.

Il fatto che questa selettività sia osservata in assenza di ogni stimolo visivo in movimento significa forse che l'area temporale mediana svolge un ruolo che consiste nello specificare la struttura 3D di un'immagine, completamente indipendente dall'analisi del movimento.

Regolare gli orologi circadiani

Da qualche anno gli scienziati hanno scoperto un nuovo tipo di recettore nella retina dei mammiferi. Oltre ai coni e ai bastoncelli sono presenti circa 600 recettori che contengono un pigmento fotosensibile chiamato melanopsina. Gli scienziati hanno dimostrato che questi fotorecettori intervengono nei processi riguardanti le risposte non legate alle immagini, come il ritmo circadiano e il riflesso pupillare alla luce. Nel 2003, due gruppi di ricercatori, uno diretto da King-Wai Yau, della Johns Hopkins University, l'altro da John Hogenesch, del Scripps Research Institute e dell'Istituto genomico della Fondazione per la ricerca di Novartis a San Diego, hanno scoperto indipendentemente che i coni e i bastoncelli costituiscono con la melanopsina i soli sistemi di fotorecettori della retina^{86, 87}.

Sopprimendo geneticamente il gene della melanopsina, si riducono al silenzio questi fotorecettori specializzati. I due gruppi di ricerca sono riusciti a dimostrare che i coni e i bastoncelli erano capaci di compensare la funzione dei recettori alla melanopsina e farsi carico delle reazioni alla luce di tipo non visivo, come un sistema di soccorso.

Tuttavia quando i ricercatori hanno creato nei topi già sprovvisti di melanopsina una mutazione che generava un deterioramento dei coni e dei

bastoncelli, gli scienziati hanno constatato una scomparsa quasi completa della risposta alla luce. Il loro ciclo d'attività si riduceva ad un po' meno di 24 ore, la norma nei topi mantenuti nella completa oscurità. Quando i topi erano esposti a dei cicli che alternavano 8 ore di luce e 16 di oscurità, la loro attività era casuale e non più correlata ai cicli di luce; i topi normali e quelli nei quali uno dei due sistemi di recettori era funzionale avevano un'attività limitata alle ore d'oscurità. Nonostante il sistema di contrazione pupillare fosse intatto, in questi topi non era presente un riflesso pupillare alla luce.

Nei sistemi semplici, ogni funzione è assicurata da un solo tipo di cellula. L'evoluzione ha provveduto la visione di un sistema più elegante e robusto dotato di una certa ridondanza oltre che di una funzionalità complementare.

Cellule staminali e neurogenesi

Il dibattito sulle cellule staminali: pluripotenza o fusione?	76
I ricercatori identificano un gene della «staminalitudine»	77
Antidepressivi e neurogenesi	78

Da quando è nota l'esistenza nell'adulto di cellule staminali (le cellule immature che teoricamente possiedono la capacità di diventare per differenziazione qualsiasi tipo di cellula), si spera di poterle utilizzare per fronteggiare numerose malattie, comprese le malattie neurodegenerative. L'utilizzo di cellule staminali adulte evita sia le questioni etiche legate all'impiego delle cellule staminali embrionali, sia i problemi di rigetto posti dai trapianti di cellule animali.

Il dibattito sulle cellule staminali: pluripotenza o fusione?

Gli studi realizzati nel corso degli ultimi anni indicavano che le cellule staminali erano pluripotenti, le cellule provenienti dal midollo osseo potevano ripopolare ad esempio il tessuto epatico oppure generare dei neuroni. Da allora alcune ricerche hanno rimesso in questione questa nozione di pluripotenza, ipotizzando che le cellule staminali non rigenerano i differenti tipi di tessuti, ma si uniscono alle cellule già presenti. Diversi studi accreditano quest'ipotesi. Alcuni ricercatori dopo avere trapiantato delle cellule staminali emopoietiche, le cellule staminali del midollo osseo che producono delle cellule del sangue, ne hanno ritrovato delle tracce del tessuto epatico. All'inizio del 2003, un altro gruppo di scienziati ha dimostrato che questo fenomeno è conseguente alla fusione cellulare e non alla pluripotenza delle cellule stesse. I ricercatori hanno studiato il tessuto di un topo portatore di una patologia epatica al quale erano state trapiantate delle cellule del midollo osseo. L'analisi ha dimostrato che le cellule che ripopolano il tessuto epatico leso, portano l'impronta genetica sia dei topi donatori sia dei topi riceventi. Le cellule epatiche che si sono formate dai topi riceventi, tutti maschi, contengono sia il cromosoma X sia il cromosoma Y, questo lascia supporre che esse sono il prodotto congiunto delle cellule staminali emopoietiche (CSE) dei donatori femmina e dei riceventi maschi⁸⁸.

Questi nuovi risultati sono stati pubblicati in un articolo molto convincente alla fine del 2002 dalla rivista *Science*, che dubitava della teoria secondo la quale le CSE sono in grado di trasformarsi in altri tipi di cellule. Gli autori hanno dapprima distrutto per irradiazione il sistema emopoietico a dei topi, poi hanno trapiantato un'unica cellula staminale emopoietica proveniente da un topo donatore. Grazie ad una manipolazione genetica la cellula era facilmente identificabile poiché esprimeva una proteina verde fluorescente. Ricercando le tracce della proteina fluorescente nei topi riceventi, gli scienziati hanno constatato che sebbene la cellula staminale trapiantata avesse formato delle cellule del sangue nei topi irradiati, non è

stata riscontrata la proteina verde negli altri tessuti. In un'esperienza simile, realizzata su topi in grado di condividere lo stesso sistema emopoietico, i ricercatori hanno trovato nelle cellule del sangue dei topi riceventi delle cellule del sangue dei donatori marcate con il colorante verde, senza registrare nessun segno di chimerismo negli altri tessuti⁸⁹.

Uno studio pubblicato nel febbraio del 2003 dimostra che le cellule del midollo osseo possono essere incorporate nel cervello umano in un gruppo di neuroni chiamati cellule di Purkinje. Gli autori di questo studio hanno esaminato dei campioni di tessuto cerebrale prelevati da donne decedute in seguito a leucemia che avevano subito un trapianto proveniente da donatori uomini. La dimensione e la forma delle cellule di Purkinje rendono facilmente localizzabili nei loro nuclei i cromosomi di sesso opposto. I ricercatori hanno trovato quattro neuroni che contenevano sia un cromosoma X sia un cromosoma Y e altri due che racchiudevano dei cromosomi in soprannumero. Sebbene quantitativamente ridotto, gli autori ricordano che il fatto è stupefacente in se stesso, niente di simile è stato segnalato prima. I ricercatori propongono due ipotesi possibili: le cellule staminali del midollo osseo, la sola fonte possibile dell'asimmetria cromosomica, si sono trasformate in cellule di Purkinje, oppure le cellule staminali si sono fuse con i neuroni. Se l'ipotesi della fusione fosse reale, essa potrebbe avere delle interessanti implicazioni terapeutiche. Le cellule di Purkinje svolgono un ruolo essenziale nell'equilibrio e nel movimento e non si sa se sono in grado di riprodursi nel cervello adulto. La loro distruzione è stata riscontrata in più patologie, tra le quali l'atassia, la demenza alcolica denominata sindrome di Wernicke-Korsakoff e il morbo di Creutzfeldt-Jakob⁹⁰.

Complessivamente questi studi evidenziano che la modalità attraverso la quale le cellule ricostituiscono un tessuto leso è effettivamente la fusione. Gli scienziati che cercano di utilizzare le potenzialità terapeutiche di queste cellule dovranno tenere conto di questi nuovi fatti. La fusione potrebbe inoltre allargare le possibilità d'impiego delle cellule staminali e permettere per esempio, di salvare le cellule lese trasmettendo loro dei cromosomi sani.

I ricercatori identificano un gene della «staminalitudine»

Per indurre le cellule staminali a trasformarsi in un determinato tipo di cellula, è indispensabile comprendere e conoscere i segnali che dirigono la differenziazione cellulare. Nel maggio 2003, dei ricercatori hanno identificato un nuovo fattore genetico che mantiene indifferenziate le cellule

staminali embrionali e contemporaneamente le moltiplica. Dato che questo fattore conserva le cellule allo stadio immaturo, il gruppo scozzese l'ha battezzato Nanog, con riferimento alla mitica terra celtica di Tir nan Og i cui abitanti restavano sempre giovani. Secondo questi ricercatori Nanog potrebbe appartenere ad un gruppo di geni ai quali le cellule devono la loro condizione di cellule staminali. Altri studi dovranno stabilire in futuro se questi geni sono implicati nella trasformazione di una cellula pluripotente o se il loro ruolo è limitato alle cellule staminali embrionali. Ora che il gene Nanog è stato identificato, sarà forse possibile scoprire altri geni sui quali esso agisce, questo forse permetterà in futuro di pilotare la differenziazione delle cellule staminali verso un tipo di cellula desiderato⁹¹.

Antidepressivi e neurogenesi

Un'altra pista seguita dai ricercatori è quella di sfruttare la neurogenesi, la capacità del cervello adulto di formare nuovi neuroni. In alcune patologie, come il morbo di Alzheimer o quello di Parkinson, si osserva infatti la morte di cellule cerebrali che potrebbero essere sostituite stimolando la neurogenesi. La neurogenesi può avere un ruolo anche in altre patologie nelle quali la perdita di neuroni è meno palese. Alcune ricerche suggeriscono che la depressione potrebbe essere provocata dall'assenza della neurogenesi nelle zone del cervello dove normalmente ha luogo. Degli studi realizzati sull'animale indicano che l'azione degli antidepressivi potrebbe essere secondaria alla sollecitazione della neurogenesi. Un articolo pubblicato nel numero di *Science* d'agosto 2003 ha portato il primo indizio che la neurogenesi indotta dagli antidepressivi riduce la depressione. I ricercatori hanno utilizzato un test standard che consiste nell'offrire a dei topi affamati del cibo posto in piena luce, situazione che i topi detestano. Anche se affamati, gli animali affetti d'ansia o depressione, non osano avventurarsi in piena luce per mangiare. Dopo un trattamento di 4 settimane con la fluoxetina (Prozac) o con un antidepressivo di un'altra classe chimica, nei topi affamati sufficientemente coraggiosi per affrontare la luce si è osservato un aumento del 60% del numero delle cellule che si stavano dividendo nell'ippocampo. L'ippocampo, una regione del cervello dove si osserva la nascita di nuovi neuroni, è un luogo di convergenza e d'integrazione della memoria e dell'orientamento spaziale. Nella seconda fase dell'esperimento i topi sono stati esposti a dei raggi X che hanno distrutto le cellule staminali e i precursori neuronali in divisione. Con questo trattamento la nascita di nuovi neuroni era preclusa. Gli antidepressivi somministrati dopo il trattamento ai raggi X non hanno prodotto alcun segno di neurogenesi e i topi sono restati timorosi. Per deduzione è possibile

affermare che gli antidepressivi hanno indotto una produzione di nuovi neuroni e che la neurogenesi ha modificato il comportamento e di conseguenza l'umore degli animali. Anche ammettendo che l'irradiazione abbia avuto sul cervello altri effetti oltre che la distruzione delle cellule in divisione, è la prima volta che uno studio evidenzia un indicatore convincente che potrebbe rivelarsi il nesso causa effetto. Considerare la depressione come una mancanza di neurogenesi e non semplicemente uno squilibrio della chimica cerebrale, permetterà forse di comprenderne meglio la natura e scoprire dei trattamenti più efficaci⁹².

I disturbi del pensiero e della memoria

Cambia il trattamento del morbo di Alzheimer	82
Visualizzazione e memoria	84
Il funzionamento normale della memoria	86

Secundo uno studio pubblicato nel 2003 da Denis Evans e i suoi colleghi del Rush Institute on Healthy Aging di Chicago⁹³, se non sarà realizzata una scoperta fondamentale nell'ambito della prevenzione e del trattamento del morbo di Alzheimer, il numero di americani che ne sono affetti passerà da 4,5 milioni nel 2000, a 13 milioni nel 2050. La maggior parte dei ricercatori ritiene tuttavia che saranno inventate nuove strategie prima che la malattia assuma tali proporzioni.

Nel 2003, un nuovo farmaco contro il morbo di Alzheimer ha ottenuto l'autorizzazione per la sua commercializzazione negli USA, mentre la comprensione dei meccanismi fondamentali della memoria e le sue disfunzioni nelle malattie sono progredite ulteriormente.

Cambia il trattamento del morbo di Alzheimer

Il 24 settembre il comitato di consultazione della FDA sui farmaci per il sistema nervoso centrale e periferico ha raccomandato all'agenzia di autorizzare la memantina per il trattamento delle forme da moderate a severe del morbo di Alzheimer (vedere anche il capitolo «Neuroetica», pagina 49)⁹⁴. I medici americani dispongono per la prima volta di un farmaco contro la forma avanzata di questa malattia.

I quattro medicinali utilizzati fino ad oggi contro il morbo di Alzheimer, compreso il donepezil (Aricept), sono degli inibitori della colinesterasi. All'esordio della malattia si riduce il livello d'acetilcolina, il neurotrasmettitore necessario alla comunicazione tra certi neuroni cerebrali. Gli inibitori della colinesterasi compensano parzialmente questa mancanza rallentando la degradazione dell'acetilcolina. La memantina costituisce una famiglia completamente nuova di molecole. Essa agisce su un gruppo di neuroni stimolati da un altro neurotrasmettitore, il glutammato. I tassi anormalmente elevati di glutammato, osservati in certe malattie neurodegenerative tra le quali il morbo di Alzheimer, possono provocare la morte dei neuroni. La memantina previene la morte neurale bloccando i recettori NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) ai quali si lega il glutammato.

In uno dei tre studi esaminati dal comitato di consultazione della FDA, Pierre Tariot ed i suoi colleghi del centro medico dell'Università di Rochester hanno constatato che la combinazione della memantina e del donepezil è più efficace dell'assunzione di donepezil nei pazienti con una forma da moderata a grave del morbo di Alzheimer⁹⁵. In questo studio, 403 pazienti affetti da una forma moderata o severa della malattia, che avevano assunto

il donepezil per almeno sei mesi, sono stati randomizzati in due gruppi. Le persone del primo gruppo hanno ricevuto per 24 settimane un'associazione di donepezil e memantina, quelli del secondo gruppo il donepezil e un placebo. I pazienti e i medici ignoravano a quale gruppo appartenessero i pazienti. Alla fine del test i pazienti che avevano ricevuto entrambi i farmaci manifestavano un miglioramento delle funzioni cognitive statisticamente significativo in rapporto a quelli che avevano ricevuto il donepezil in associazione con un placebo. Anche il declino delle capacità legate allo svolgimento di compiti quotidiani come ad esempio vestirsi era meno marcato nel primo gruppo rispetto al secondo.

I successi ottenuti con la memantina confortano le sconfitte ottenute all'inizio del 2002 quando il primo tentativo di terapia con un vaccino contro l'Alzheimer è stato interrotto poiché diciassette dei trecento partecipanti hanno presentato dei sintomi di meningoencefalite, un'inflammatione dei tessuti cerebrali e delle membrane che li avvolgono⁹⁶. Nell'aprile del 2003, James Nicoll e i suoi colleghi dell'Università di Southampton (Gran Bretagna), hanno pubblicato i risultati dell'autopsia praticata ad uno dei pazienti che aveva sviluppato una meningoencefalite dopo essere stato trattato con il vaccino AN-1792⁹⁷.

I ricercatori hanno constatato l'assenza di placche nell'intera regione della corteccia cerebrale. Questa situazione non era mai stata osservata a questo stadio della malattia nei pazienti non trattati. Nelle stesse regioni, sono stati però riscontrati altri segnali istologici associati al morbo di Alzheimer, come i grovigli di neurofibrillari. Di conseguenza l'autopsia ha potuto dimostrare che gli anticorpi prodotti in seguito alla vaccinazione avevano effettivamente liberato i tessuti dalla proteina beta amiloide (A-beta) e che il trattamento non è stato in grado di eliminare altri fattori potenzialmente pericolosi. I ricercatori pongono l'accento sull'importanza di quest'osservazione. Non è ancora noto, se i depositi di A-beta siano responsabili del declino cognitivo o se siano una conseguenza della malattia indipendente dai fattori causali. Se così fosse, la terapia con il vaccino potrebbe fare scomparire le placche di A-beta senza che il paziente recuperi le sue capacità mnemoniche.

L'autopsia ha evidenziato inoltre i segni di una risposta immunitaria alterata. Oltre alla produzione di anticorpi, il vaccino sembra avere indotto una risposta delle cellule T che ha provocato delle complicazioni infiammatorie accelerando il declino delle funzioni cognitive. (Vedere a questo proposito il capitolo «I disturbi neuroimmunologici», pagina 25.)

Il vaccino ha indotto da una parte il dissolvimento delle placche senili e dall'altra dei danni indesiderati. Nonostante i risultati contrastanti, numerosi ricercatori ritengono importante non abbandonare completamente la ricerca sull'immunoterapia nel morbo di Alzheimer, anche se si dovranno realizzare nuove sperimentazioni per migliorare la tecnica^{98, 99}. Un'opportunità potrebbe essere passare dalla vaccinazione attiva, che consiste nell'introduzione nell'organismo di una proteina che mette in gioco il sistema immunitario, come ad esempio l'AN-1792, alla vaccinazione passiva che comporta l'iniezione degli anticorpi che riconoscono l'agente da contrastare. Con l'immunizzazione passiva gli scienziati sperano di conservare i benefici dell'eliminazione delle placche senza indurre la risposta immunitaria cellulare all'origine delle complicanze infiammatorie. Molti studi dimostrano che l'immunizzazione passiva con gli anticorpi diretti contro l'A-beta sopprime le placche senili nei topi portatori di una versione sperimentale del morbo di Alzheimer¹⁰⁰.

Visualizzazione e memoria

Una delle difficoltà riscontrate nella ricerca di nuovi trattamenti contro il morbo di Alzheimer risiede nel fatto che i meccanismi fisiopatologici responsabili restano ancora in parte sconosciuti. Tuttavia grazie al miglioramento delle tecniche di visualizzazione, che permettono di osservare quello che accade nel cervello di pazienti affetti da demenza, i ricercatori stanno compiendo ulteriori passi verso la comprensione della malattia.

Reisa Sperling e i suoi collaboratori dell'Università di Harvard hanno studiato con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) le differenze dell'attività cerebrale tra le persone affette del morbo di Alzheimer e i soggetti controllo giovani e anziani in buona salute. La fMRI permette di monitorare il flusso di sangue nel cervello mentre una persona svolge un determinato compito. Nello studio i ricercatori hanno chiesto ai soggetti di memorizzare una serie di fotografie sotto le quali erano indicati i nomi delle persone raffigurate¹⁰¹. Mentre i pazienti esaminavano le foto, esercitando quindi la memoria associativa, lo scanner della fMRI registrava le immagini del loro cervello. Paragonando le immagini ottenute i ricercatori hanno potuto determinare quali parti del cervello sono sollecitate da un determinato compito e hanno comparato l'intensità e la localizzazione di quest'attività nei differenti gruppi di partecipanti.

Gli scienziati hanno riscontrato nelle persone affette dal morbo di Alzheimer un'attività nettamente ridotta nell'ippocampo in rapporto alle persone

anziane in buona salute. Questa riduzione potrebbe essere secondaria alla perdita di neuroni dell'ippocampo che si verifica progressivamente con lo sviluppo della malattia. Dalle differenze osservate sembra inoltre che nei neuroni rimanenti sussiste un'anomalia del funzionamento. Paragonando i soggetti testimone giovani con gli anziani, si constata che l'attività del loro ippocampo è simile, anche se un po' più simmetrica e più estesa nei giovani. Questi due gruppi differiscono però nel livello di attività della corteccia prefrontale e della regione parietale. Dai dati raccolti gli scienziati concludono che l'indebolimento della memoria connesso all'invecchiamento normale non abbia la stessa origine dei disturbi della memoria che si riscontrano nelle persone affette dal morbo di Alzheimer. I ricercatori sottolineano tuttavia che lo studio comprendeva solamente 27 persone, solo ulteriori studi con un numero maggiore di casi permetteranno di trarre altre conclusioni.

Per accelerare il ritmo della ricerca in quest'ambito il National Institute on Aging ha annunciato nel 2003 una nuova iniziativa che incoraggia gli studi di visualizzazione nelle persone che soffrono di disturbi cognitivi moderati sia del morbo di Alzheimer sia nei soggetti testimone sani. Parte della ricerca sarà finanziata dal settore pubblico e parte da fondi privati. Tutte le informazioni raccolte, come i risultati delle visualizzazioni, associati ai dati sui campioni di sangue e di liquido cefalorachidiano, saranno rapidamente messi a disposizione di tutti i ricercatori interessati.

Nell'ambito di questa iniziativa, un gruppo di scienziati di circa 25 differenti ospedali americani valuteranno ed esamineranno 150 persone affette dalla forma iniziale del morbo di Alzheimer, 350 persone colpite da disturbi cognitivi moderati e 150 casi controllo in buona salute. I due ultimi gruppi saranno seguiti per tre anni, il primo per due anni. I partecipanti dovranno essere sottomessi ogni tre mesi ad una tomografia ad emissione di positroni (PET) e una visualizzazione per risonanza magnetica nucleare (MRI).

Per ottenere il massimo delle informazioni sui meccanismi biologici della malattia i ricercatori non si limiteranno ai dati ottenuti con la PET e la fMRI. Lo scopo della ricerca sarà anche quello di ricercare degli indicatori diagnostici e pronostici, come le proteine seriche e il tasso di proteina beta amiloide nel liquido cefalorachidiano. La PET, misurando le quantità di glucosio presenti nelle differenti regioni del cervello, fornisce un'immagine dell'attività metabolica cerebrale. Gli scienziati hanno già dimostrato che certe parti del cervello delle persone affette dalla malattia di Alzheimer hanno un'attività ridotta. Uno studio longitudinale che si prolunga nel

tempo come quello citato, permetterà di correlare i cambiamenti cognitivi con quelli biologici. S'ignora ancora se esiste una correlazione tra atrofia e capacità cognitive oppure se l'atrofia precede o segue l'indebolimento della memoria. Grazie alle immagini fisiche del cervello fornite dalla MRI, sarà anche possibile osservare come il progredire del morbo di Alzheimer atrofizza la corteccia cerebrale e l'ippocampo, le strutture che svolgono un ruolo importante nella memoria e nell'apprendimento.

Questo test offrirà ai ricercatori non solo l'opportunità di seguire il corso naturale della malattia, ma anche di studiare gli effetti dei differenti farmaci e di potenziali interventi terapeutici. È possibile, in effetti, che certi farmaci arrestino o rallentino i cambiamenti che ledono il cervello dei pazienti, ma probabilmente occorre un intervallo per osservare un miglioramento delle loro funzioni cognitive. Se fosse così, la possibilità di misurare i cambiamenti fisici offerta da questo studio sarà di grande interesse per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Il funzionamento normale della memoria

Studiando le disfunzioni secondarie alle demenze, gli scienziati cercano di comprendere il normale funzionamento della memoria. In questo ambito sono state realizzate importanti scoperte nel 2003, inclusi una serie di studi sul ruolo dell'ippocampo e le zone circostanti come la corteccia entorinale, peririnale e paraippocampale nella formazione della memoria.

Lavorando con un gruppo di pazienti affetti da amnesia, Larry Squire e i suoi collaboratori dell'Università della California (San Diego) e del San Diego Veterans' Affairs Medical Center, sono riusciti a rispondere alle annose questioni sul ruolo dell'ippocampo e delle regioni circostanti. I ricercatori pensano per esempio che le regioni corticali attorno all'ippocampo siano sufficienti per riconoscere un oggetto come familiare o meno, ma che per compiti più complessi come ricordare le ragioni per le quali si riconosce l'oggetto, occorra l'implicazione dell'ippocampo¹⁰². Per verificare la loro ipotesi, Squire e il suo gruppo hanno studiato sette pazienti affetti da amnesia, la cui lesione neuronale si limitava all'ippocampo, la corteccia cerebrale circostante era sana. I ricercatori hanno presentato a questi pazienti una serie di oggetti domandandogli dapprima se li riconoscevano e in seguito se ricordavano le circostanze nelle quali li avevano visti. I bassi risultati ottenuti dai soggetti in entrambi i compiti indicano che l'ippocampo è necessario sia per il riconoscimento dell'oggetto sia per ricordare in quale contesto avevano visto l'oggetto.

I neurobiologi sono unanimi nel ritenere che l'ippocampo sia indispensabile alla codifica della memoria episodica, la memoria che include i luoghi e i momenti, ma sono meno concordi sul meccanismo della memoria semantica, che immagazzina le informazioni dei fatti, come ad esempio il nome del vincitore dell'ultimo giro di Francia. Quando i ricercatori hanno chiesto ai pazienti amnesici di rammentare i fatti accaduti prima e dopo il trauma, Squire e i suoi collaboratori hanno constatato che gli eventi accaduti molto tempo prima del trauma erano ben conservati nella memoria, mentre era molto meno vivo il ricordo dei fatti posteriori al loro trauma rispetto ai soggetti controllo¹⁰³. Questo suggerisce che la memoria semantica richiede l'ippocampo per la codifica e il richiamo dei ricordi, mentre la memoria remota ne è indipendente. Similmente la memoria autobiografica è inizialmente codificata dall'ippocampo, ma in seguito immagazzinata in altre aree. Squire e il suo gruppo hanno infatti constatato che questo tipo di memoria era trattata al di fuori dell'ippocampo e che quest'ultimo non era necessario a suo recupero¹⁰⁴.

Anche se gli scienziati ritengono in modo generale che esista una suddivisione del lavoro tra le differenti zone del cervello, questi tre studi mostrano che delle differenze così semplici come riconoscere un oggetto o ricordarsi in quali circostanze si è visto in precedenza, non riflettono esattamente quello che accade in questa regione del cervello.

L'ippocampo interviene in modo importante nella codifica del ricordo che si conserva come un evento unico, ma fino al 2003 s'ignorava in quale parte di questa struttura fosse localizzato il fenomeno. Data l'unicità della maggior parte degli eventi della vita quotidiana, è fondamentale per l'essere umano un apprendimento immediato, in caso contrario sarebbe impossibile ricordare che cosa si è mangiato a colazione o i nomi delle persone che ci hanno fatto compagnia a cena. Per determinare quali cellule dell'ippocampo sono necessarie alle acquisizioni rapide, Susumu Tonegawa e i suoi colleghi del Massachusetts Institute of Technology si sono interessati ad un gruppo di cellule dell'ippocampo denominate neuroni CA3. La particolare forma delle loro interconnessioni, organizzate in un circuito, potrebbe fornire una base anatomica per il rinforzo rapido dei segnali e di conseguenza permetterebbe di codificare gli eventi unici sotto forma di ricordi. Per analizzare quest'ipotesi, i ricercatori hanno prodotto con l'ingegneria genetica dei topi i cui neuroni CA3 erano sprovvisti di recettori NMDA funzionali. Senza questi recettori le cellule sono insensibili al neurotrasmettitore glutammato e quindi incapaci di comunicare con le cellule circostanti¹⁰⁵.

Quando i ricercatori hanno analizzato la capacità dei topi di ricordare la localizzazione di una piattaforma sommersa in una piscina, essi hanno constatato che le prestazioni erano meno buone rispetto ai topi controllo piazzati in situazioni identiche. Questi dati mostrano l'importanza delle sinapsi CA3 per la codifica rapida dei ricordi. È interessante notare che con il tempo gli animali sono stati in grado di imparare la localizzazione della piattaforma, ma hanno avuto bisogno di molte sedute di allenamento. Di conseguenza quando il rinforzo interno del segnale non è disponibile, occorre ricorrere a un procedimento più lento per memorizzare queste informazioni. Questi risultati sostengono quindi l'ipotesi del cablaggio circolare interno all'area CA3 e dimostrano un ruolo importante di questa struttura per la codifica rapida dei ricordi.

- 1 Steinman L. Multiple sclerosis: a two stage disease. *Nature Immunology* 2003; 2: 762-765.
- 2 Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, *et al.* Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003; 422: 688-694.
- 3 Mycko MP, Papoian R, Boschert U, *et al.* cDNA microarray analysis in multiple sclerosis lesions: detection of genes associated with disease activity. *Brain* 2003; 126: 1048-1057.
- 4 Robinson WH, Fontoura P, Lee BJ, *et al.* Protein microarrays guide tolerizing DNA vaccine treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Nature Biotechnology* 2003; 21(9): 1-7.
- 5 Lehnardt S, Massillon L, Follett P, *et al.* Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100(14): 8514-19.
- 6 Sjogren M, Gustafsson K, Syversen S, *et al.* Treatment with simvastatin in patients with Alzheimer's disease lowers both alpha- and beta-cleaved amyloid precursor protein. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2003; 16(1): 25-30.
- 7 Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, *et al.* Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100(15): 9090-5.
- 8 Hock C, Konietzko U, Streffer JR, *et al.* Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38(4): 547-54.
- 9 McLaurin J, Cecal R, Kierstead ME, *et al.* Therapeutically effective antibodies against amyloid- β peptide target amyloid- β residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis. *Nature Medicine* 2003; 8: 1263-12.
- 10 Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* 2003 Jan. 1; 289(1): 49-55.
- 11 Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003 March; 111(3): 674-679.
- 12 Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003 Sept. ; 112(3 Pt 1): 604-606.
- 13 Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003 Oct. 1; 290(13): 1763-1766.
- 14 Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer C, Gillberg C, Bourgeron T. Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.* 2003 May; 34(1): 27-29.
- 15 Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003 July 16; 290(3): 337-344.
- 16 Lainhart JE. Increased rate of head growth during infancy in autism. *JAMA* 2003 July 16; 290(3): 393-394.
- 17 Turkeltaub PE, Gareau L, Flowers DL, Zeffiro TA, Eden GF. Development of neural mechanisms for reading. *Nature Neuroscience* 2003 July; 6(7): 767-773.
- 18 Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, Constable RT, Pugh KR, Holahan JM, Marchione KE, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. Neural systems for compensation and persistence: young adult outcome of childhood reading disability. *Biol. Psychiatry* 2003 July 1; 54(1): 25-33.

- 19 Johnston MV, Aleami L, Harum KH. Learning, memory and transcription factors. *Pediatric Research* 2003; 53(3): 369-374.
- 20 Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003 Febr. 11; 60(3): 367-380.
- 21 See ¹⁹.
- 22 Jin P, Warren ST. New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehaviors. *Trends Biochem. Science* 2003 March; 28(3): 152-158.
- 23 American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics. *Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology* (Monograph). January 2003.
- 24 Gill SS, Patel NK, Hottot GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, Brooks DJ, Svendsen CN, Heywood P. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat. Med.* 2003 May; 9(5): 589-95.
- 25 Groeneveld JG, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, Wokke JH, Franssen H, van den Berg LH. A randomized sequential trial of Creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2003 Apr.; 53(4): 437-45.
- 26 Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003 Aug. 8; 301(5634): 839-42.
- 27 Fahn S *et al.* Results of the ELLDOPA (Earlier vs. Later Levodopa) study. *Mov. Disord.* 2002; 17 (suppl 5): S13.
- 28 Olanow CM, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi B, Brin MF, Shannon KM, Nauvest GM, Perl DP, Godnold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 2003 Sept.; 54: 403-14.
- 29 Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J. Neurophysiol.* 2003 Febr.; 89(2): 1150-60.
- 30 Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neuroscience* 2003 March 1; 23(5): 1916-23.
- 31 Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *Neuroscience Res.* 2003 Apr. 15; 72(2): 259-67.
- 32 Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, Dowling JL, Mink JW, Perlmuter JS. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 2003 Sept. 23; 61(6): 816-821.
- 33 Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, Nandi D, Stein J, Scott R, Aziz T. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov. Disord.* 2003 Apr.; 18(4): 436-42.
- 34 Yianni J, Bain PG, Gregory RP, Nandi D, Joint C, Scott RB, Stein JF, Aziz TZ. Abstract Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. *Eur. J. Neurol.* 2003 May; 10(3): 239-47.
- 35 Kim JE, Li S, GrandPre T, Qiu D, Strittmatter SM. Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B. *Neuron* 2003. 38(2): 187-99.

- 36 Simonen M, Pedersen V, Weinmann O, Schnell L, Buss A, Ledermann B, Christ F, Sansig G, van der Putten H, Schwab ME. Systemic deletion of the myelin-associated outgrowth inhibitor Nogo-A improves regenerative and plastic responses after spinal cord injury. *Neuron* 2003. 38(2): 201-11.
- 37 Zheng B, Ho C, Li S, Keirstead H, Steward O, Tessier-Lavigne M. Lack of enhanced spinal regeneration in Nogo-deficient mice. *Neuron* 2003. 38(2): 213-24.
- 38 He XL, Bazan JF, McDermott G, Park JB, Wang K, Tessier-Lavigne M, He Z, Garcia KC. Structure of the Nogo receptor ectodomain: a recognition module implicated in myelin inhibition. *Neuron* 2003. 38(2): 177-85.
- 39 Oertle T, van der Haar ME, Bandtlow CE, Robeva A, Burfeind P, Buss A, Huber AB, Simonen M, Schnell L, Brosamle C, Kaupmann K, Vallon R, Schwab ME. Nogo-A inhibits neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions. *J. Neuroscience* 2003 July 2; 23(13): 5393-406.
- 40 Li S, Strittmatter SM. Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury. *J. Neuroscience* 2003 May 15; 23(10): 4219-27.
- 41 Pasterkamp RJ, Peschon JJ, Spriggs MK, Kolodkin AL. Semaphorin 7A promotes axon outgrowth through integrins and MAPKs. *Nature* 2003 July 24; 424(6947): 398-405.
- 42 Ruitenbergh MJ, Plant GW, Hamers FP, Wortel J, Blits B, Dijkhuizen PA, Gispens WH, Boer GJ, Verhaagen J. Ex Vivo Adenoviral Vector-Mediated Neurotrophin Gene Transfer to Olfactory Ensheathing Glia: Effects on Rubrospinal Tract Regeneration, Lesion Size, and Functional Recovery after Implantation in the Injured Rat Spinal Cord. *J. Neuroscience* 2003 Aug. 6; 23(18): 7045-58.
- 43 Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003 Aug. 8; 301(5634): 839-42.
- 44 Menet V, Prieto M, Privat A, Gimenez y Ribotta M. Axonal plasticity and functional recovery after spinal cord injury in mice deficient in both glial fibrillary acidic protein and vimentin genes. *Proc. Natl Acad. of Sciences* 2003, USA July 22; 100(15): 8999-9004.
- 45 Boukhelifa M, Hwang SJ, Valtschanoff JG, Meeker RB, Rustioni A, Otey CA. A critical role for palladin in astrocyte morphology and response to injury. *Mol. Cell Neuroscience* 2003 Aug.; 23(4): 661-8.
- 46 Lee S-K, Pfaff S. Synchronization of neurogenesis and motor neuron specification by direct coupling of bHLH and homeodomain transcription factors. *Neuron* 2003. 38: 731-745.
- 47 Packer MA, Stasiv Y, Benraiss A, Chmielnicki E, Grinberg A, Westphal H, Goldman SA, Enikolopov G. Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis. *Proc. Natl Acad. Sciences* 2003, USA Aug. 5; 100(16): 9566-71.
- 48 Katakowski M, Wang L, Chen J, *et al.* Ischemic subventricular zone cell spheres demonstrate enhanced migratory properties in vitro. Program and abstracts of the 28th International Stroke Conference; February 13-15, 2003; Phoenix, Arizona. Abstract 10081.
- 49 Tuagucki A, Matsuyama T, Soma T, *et al.* Transplantation of endothelial progenitor cells following focal cerebral ischemia prevents brain damage through neovascularization. Program and abstracts of the 28th International Stroke Conference; February 13-15, 2003; Phoenix, Arizona. Abstract 100577.
- 50 Saporta S, Kim JJ, Willing AE, Fu ES, Davis CD, Sanberg PR. Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior. *J. Hematother Stem Cell Res.* 2003 June; 12(3): 271-8.
- 51 Willing AE, Vendrame M, Mallery J, Cassady CJ, Davis CD, Sanchez-Ramos J, Sanberg PR. Mobilized peripheral blood cells administered intravenously produce functional recovery in stroke. *Cell Transplant.* 2003. 12(4): 449-54.

- 52 Sterz F. Cardiac Arrest: Results from the clinical trials of hypothermia and neurological outcome from cardiac arrest. Plenary session (February 14, 2003). Program and abstracts of the 28th International Stroke Conference. February 13-15; Phoenix, Arizona.
- 53 Guo B, Zhai D, Cabezas E, Welsh K, Nouraini S, Satterthwait AC, Reed JC. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. *Nature* 2003 May 22; 423(6938): 456-61.
- 54 Liberatore GT, Samson A, Bladin C, Schleuning WD, Medcalf RL. Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase): a unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration. *Stroke* 2003 Febr.; 34(2): 537-43.
- 55 Murciano JC, Medinilla S, Eslin D, Atochina E, Cines DB, Muzykantov VR. Prophylactic fibrinolysis through selective dissolution of nascent clots by tPA-carrying erythrocytes. *Nat. Biotechnol.* 2003 Aug; 21(8): 891-6.
- 56 Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003 May 28; 289(20): 2673-84.
- 57 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003 July; 34(7): 1699-703.
- 58 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2003. 289(5): 579-588.
- 59 Marcus S., ed. *Neuroethics: Mapping the Field*. Dana Press, 2002.
- 60 Avshalom Caspi, Karen Sugden, Terrie E. Moffitt, Alan Taylor, Ian W. Craig, HonaLee Harrington, Joseph McClay, Jonathan Mill, Judy Martin, Antony Braithwaite, and Richie Poulton. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003 July 18; 301: 386-389.
- 61 Avshalom Caspi, Joseph McClay, Terrie E. Moffitt, Jonathan Mill, Judy Martin, Ian W. Craig, Alan Taylor, and Richie Poulton. Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science* 2002 August 2; 297: 851-854.
- 62 Duncan Graham-Rowe. World's First Brain Prosthesis Revealed. *New Scientist* 12 March 2003.
- 63 «5-HT4 (a)(a) Receptors Avert Opioid-Induced Breathing Depression Without Loss of Analgesia.» *Science*, 11 July 2003; vol. 301: 226-29. Till Manzke, Ulf Guenther, Evgeni G. Ponimaskin, Miriam Haller, Mathias Dutschmann, Stephan Schwarzacher, and Diethelm W. Richter.
- 64 «Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: Pain inhibition by receptors not present in the CNS.» *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, published Aug. 13, 2003. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1834309100 Mohab M. Ibrahim, Hongfeng Deng, Alexander Zvonok, Debra A. Cockayne, Joyce Kwan, Heriberto P. Mata, Todd W. Vanderah, Josephine Lai, Frank Porreca, Alexandros Makriyannis, and T. Philip Malan, Jr.
- 65 «Adeno-associated Viral Transfer of Opioid Receptor Gene to Primary Sensory Neurons: a Strategy to Increase Opioid Antinociception.» *Proc. Natl Acad. Sciences, USA* 2003 May 13; 100(10): 6204-9. Xu Y, Gu Y, Xu GY, Wu P, Li GW, Huang LY. Marine Biomedical Institute, University of Texas Medical Branch, Galveston 77555-1069.

- ⁶⁶ «The Melanocortin-1 Receptor Gene Mediates Female-specific Mechanisms of Analgesia in Mice and Humans.» *Proc. Natl Acad. Sciences*, USA 2003 Apr. 15; 100(8): 4867-72. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, Groce MK, Wallace MR, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Stankova M, Mayorov A, Hrubby VJ, Grisel JE, Fillingim RB. Department of Psychology, McGill University, Montreal, QC, Canada H3A 1B1.
- ⁶⁷ Abram KM, Teplin LA, McClelland GM, Dulcan MK. Comorbid Psychiatric Disorders in Youth in Juvenile Detention. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 1097-1108.
- ⁶⁸ Mertens JR, Lu YW, Parthasarathy S, Moore C, Weisner CM. Medical and psychiatric conditions of alcohol and drug treatment patients in an HMO: Comparison with matched controls. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2511-2517.
- ⁶⁹ Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003 June 18; 289 (23): 3095-3105.
- ⁷⁰ Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002 July 19; 297(5580): 400-403.
- ⁷¹ Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003 July 18; 301(5631): 291-293.
- ⁷² Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003 Sept. 6; 362(9386): 798-805.
- ⁷³ Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M, Welch R, Ganjei JK, Haque K, Bacanu S, Berrettini WH, Grice DE, Goldman D, Bulik CM, Klump K, Fichter M, Halmi K, Kaplan A, Strober M, Treasure J, Woodside B, Kaye WH. From the Price Foundation Collaborative Group. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: Serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 2003 Apr.; 8(4):397-406.
- ⁷⁴ Bulik CM, Devlin B, Bacanu SA, Thornton L, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Kaplan AS, Strober M, Woodside DB, Bergen AW, Ganjei JK, Crow S, Mitchell J, Rotondo A, Mauri M, Cassano G, Keel P, Berrettini WH, Kaye WH. Significant linkage on chromosome 10p in families with bulimia nervosa. *Am. J. Hum. Genet.* 2003 Jan.; 71(1): 200-207.
- ⁷⁵ Wilhelmsen KC, Schuckit M, Smith TL, Lee JV, Segall SK, Feiler HS, Kalmijn J. The search for genes related to a low-level response to alcohol determined by alcohol challenges. *Alcohol: Clin. Exp. Res.* 2003; 27(7): 1041-1047.
- ⁷⁶ Levin ED, Rezvani AH, Montoya D, Rose JE, Swartzwelder HS. Adolescent-onset nicotine self-administration modeled in female rats. *Psychopharmacol. (Berl.)* 2003 Sept.; 169(2): 141-9.
- ⁷⁷ Horn K, Fernandes A, Dino G, Massey CJ, Kalsekar I. Adolescent nicotine dependence and smoking cessation outcomes. *Addict. Behav.* 2003 June; 28(4): 769-776.
- ⁷⁸ Brodie JD, Figueroa E, Dewey SL. Treating cocaine addiction: From preclinical to clinical trial experience with [gamma]-vinyl GABA. *Synapse* 2003; 50: 261-265.
- ⁷⁹ van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MWJ, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: Two randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 327: 310-312.
- ⁸⁰ Ghitza UE, Fabbriatore AT, Prokopenko V, Pawlak AP, West MO. Persistent cue-evoked activity of accumbens neurons after prolonged abstinence from self-administered cocaine. *J. Neuroscience* 2003 Aug. 13; 23(19): 7239-7245.

- 81 Fine *et al.* 2003. «Long-Term Deprivation Affects Visual Perception And Cortex.» *Nat. Neuroscience*. 9: 915-916.
- 82 Ölveczky *et al.* 2003. «Segregation Of Object And Background Motion In The Retina.» *Nature*. 423: 401-408.
- 83 Kara P and Reid RC. 2003. «Efficacy Of Retinal Spikes Driving Cortical Responses.» *J. Neuroscience*. 23: 8547-8557.
- 84 Xiao *et al.* 2003. «A Spatially Organized Representation Of Colour In Macaque Cortical Area V2.» *Nature*. 421: 535-539.
- 85 Nguyenkim JD and DeAngelis GC. 2003. «Disparity-Based Coding Of Three-Dimensional Surface Orientation By Macaque Middle Temporal Neurons.» *J. Neuroscience*. 23: 7117-7128.
- 86 Hattar *et al.* 2003. «Melanopsin And Rod-Cone Photoreceptive Systems Account For All Major Accessory Visual Functions In Mice.» *Nature*. 424: 76-81.
- 87 Panda *et al.* 2003. «Melanopsin Is Required For Non-Image Forming Photic Responses In Blind Mice.» *Science*. 301: 525-527.
- 88 Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foste M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, and Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003 April 24; 422(6934): 897-901.
- 89 Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002 27 September; vol. 297: 2256-2259.
- 90 Weimann JM, Charlton CA, Brazelton TR, Hackman RC, Blau HM. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains. *Proc. Natl Acad. Sciences, USA* 2003 Febr. 18; 100(4): 2033-93.
- 91 Chambers I, Colby D, Robertson M, Nichols J, Lee S, Tweedie S, and Smith A. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell* 2003 May 30; vol. 113: 643-655.
- 92 Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio D, Belzung C, and Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003 August 8; vol. 301: 805-809.
- 93 Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. «Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census.» *Arch. Neurol.* 2003 Aug; 60(8): 1119-22.
- 94 Press release at http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Peripheral+and+Central+Nervous+System+Drugs/092403_Memantine/092403_MemantineR.htm
- 95 Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Gergel J, Graham S, Jin J. 2003. «Memantine/donepezil dual-therapy is superior to placebo/donepezil therapy for the treatment of moderate to severe AD.» American Geriatrics Society Annual Meeting abstract #P542.
- 96 Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for AD: the end of the beginning. *Nat. Rev. Neuroscience* 2002 Oct.; 3(10): 824-8.
- 97 Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat. Med.* 2003 Apr.; 9(4): 448-52.
- 98 Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol.* 2003 Sept.; 2(9): 539-47.
- 99 Janus C. Vaccines for Alzheimer's disease: how close are we? *CNS Drugs* 2003; 17(7): 457-74.
- 100 *Ibid.*

- ¹⁰¹ Sperling RA, Bates JF, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003 Jan. ; 74(1): 44-50.
- ¹⁰² Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR. Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 2003 Jan. 9; 37(1): 171-80.
- ¹⁰³ Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron* 2003 Apr. 10; 38(1): 127-33.
- ¹⁰⁴ Bayley PJ, Hopkins RO, Squire LR. Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron* 2003 Apr. 10; 38(1): 135-44.
- ¹⁰⁵ Nakazawa K, Sun LD, Quirk MC, Rondi-Reig L, Wilson MA, Tonegawa S. Hippocampal CA3 NMDA receptors are crucial for memory acquisition of one-time experience. *Neuron* 2003 Apr. 24; 38(2): 305-15.

*Immaginate
un mondo ...*

... in cui la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, la retinite pigmentosa e le altre cause di cecità, saranno facilmente diagnosticate ad uno stadio precoce e immediatamente curate con medicinali che ne impediscono il deterioramento prima che le lesioni divengano troppo gravi.

... in cui saranno noti i fattori ambientali e genetici che predispongono le persone alle malattie mentali. Dove esistono dei precisi test diagnostici e dei trattamenti mirati – medicinali, sostegno psicologico, interventi preventivi – disponibili e utilizzati su vasta scala.

... in cui le nuove conoscenze sullo sviluppo del cervello permetteranno sia di trarre un maggior beneficio dai primi anni di apprendimento sia di combattere le patologie associate all'età.

... in cui le lesioni del midollo spinale non saranno più sinonimo di paralisi a vita, poiché sarà possibile programmare il sistema nervoso così da ricostruire i circuiti neurali e ristabilire l'attività muscolare.

... in cui gli individui non saranno più schiavi delle tossicodipendenze e dell'alcolismo, perché esisteranno dei trattamenti facilmente accessibili, che agendo a livello delle vie nervose permetteranno d'interrompere i fenomeni responsabili delle crisi di astinenza e il bisogno impellente di consumare delle sostanze generatrici di dipendenza.

... in cui la vita delle persone non sarà più in balia della depressione e dell'ansia perché per curarle disporremo di efficaci medicinali.

Anche se tale visione può sembrare irrealista ed utopica, stiamo vivendo un momento della storia delle neuroscienze straordinariamente promettente e fecondo. I progressi realizzati dalla ricerca nel corso dell'ultimo decennio, oltrepassano le nostre aspettative. Le conoscenze sui meccanismi fondamentali del funzionamento cerebrale si sono ampliate e oggi possiamo cominciare a trarre un beneficio pratico dal loro potenziale.

Abbiamo già cominciato a concepire delle strategie, delle nuove tecniche e delle terapie per combattere differenti malattie e disturbi neurologici. Fissando degli obiettivi terapeutici e applicando le conoscenze attuali, sarà possibile sviluppare dei trattamenti efficaci che, in alcuni casi, permetteranno di ottenere la guarigione completa.

I grandi progressi delle neuroscienze ci permettono inoltre di valutare l'entità di ciò che ancora non conosciamo. Questo fatto costituisce senza dubbio uno stimolo che sprona la ricerca fondamentale ad esplorare questioni più ampie sul funzionamento della materia vivente, per formulare le domande di ordine complesso che portano alle scoperte scientifiche.

La ricerca clinica e fondamentale svolta in modo coordinato da migliaia di scienziati, ha generato un insieme di conoscenze nelle diverse discipline, che variano dagli studi delle strutture molecolari e dei medicinali, alla visualizzazione cerebrale, alle scienze cognitive e alla ricerca clinica, che possono essere messe al servizio della lotta contro le malattie e i disturbi neurologici.

Come scienziati continueremo a progredire sia individualmente nei nostri rispettivi ambiti, sia cooperando con i nostri colleghi di altri campi scientifici, moltiplicando le occasioni di collaborazioni interdisciplinari.

La fiducia del pubblico nella scienza è essenziale per adempiere la nostra missione. Il dialogo tra i ricercatori e la gente sarà basilare soprattutto in considerazione delle conseguenze etiche e sociali del progresso della ricerca sul cervello.

La Dana Alliance for Brain Initiatives e la European Dana Alliance for the Brain riuniscono degli specialisti nelle neuroscienze pronti ad intraprendere progetti ambiziosi, come abbiamo potuto osservare nel 1992 a Cold Spring Harbor, New York, dove fu stabilito un vero e proprio calendario di ricerca per gli Stati Uniti e una seconda volta nel 1997, quando si è costituito il gruppo europeo con i suoi peculiari obiettivi e mete. Si tratta ora, da una parte e dall'altra dell'Atlantico, di fissare nuovi scopi per orientare i progressi che possono essere realizzati a corto e a medio termine. Provando ad immaginare i futuri benefici, cerchiamo di accelerare l'andamento di questa nuova era delle neuroscienze, per riuscire a raggiungere più rapidamente gli obiettivi prefissati.

Gli obiettivi

Combattere gli effetti devastanti della malattia di Alzheimer. In questa patologia si osserva il deposito cerebrale di una piccola frazione proteica denominata proteina amiloide, estremamente tossica per le cellule nervose. Grazie alla sperimentazione animale oggi si conosce il meccanismo biochimico e genetico di quest'accumulo. Utilizzando il modello animale sono stati sviluppati nuovi medicinali e un vaccino potenzialmente efficace, sia per prevenire il deposito della proteina amiloide sia per cercare di rimuoverlo. Tali terapie che saranno prossimamente sperimentate nell'uomo, offrono la speranza di combattere efficacemente questo meccanismo patologico.

Scoprire la miglior terapia per la malattia di Parkinson. I medicinali che agiscono sulle vie dopaminergiche del cervello, hanno dato buoni risultati nel trattamento dei disturbi motori nella malattia di Parkinson. Sfortunatamente in molti pazienti, dopo 5 a 10 anni questo effetto terapeutico tende a diminuire. Attualmente sono in via di sviluppo nuove molecole che cercano, da un lato di prolungare l'azione dei farmaci dopaminergici, dall'altro di frenare la selettiva perdita neurale che è all'origine della malattia. Per i pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica, esiste la possibilità di trarre un beneficio dall'approccio chirurgico denominato stimolazione cerebrale profonda. Nuove forme di visualizzazione cerebrale permetteranno di determinare se questi trattamenti riescono a salvare i neuroni dalla distruzione e a ristabilire il normale funzionamento dei circuiti neurali.

Diminuire l'incidenza degli ictus cerebrali e perfezionare il trattamento degli episodi acuti. Smettere di fumare, mantenere il tasso di colesterolo e il peso corporeo a livelli ragionevoli con un'alimentazione e un'attività fisica appropriate, sono, associati al depistaggio e al trattamento del diabete, i modi per ottenere una diminuzione spettacolare del numero degli incidenti cerebrovascolari e delle malattie cardiache. Nel caso degli ictus, con una diagnosi ed un intervento precoce, il paziente migliora rapidamente e i postumi della malattia sono minori. In futuro esisteranno nuovi trattamenti volti a ridurre l'impatto acuto degli incidenti cerebrovascolari sulle cellule del cervello. Le nuove tecniche di riabilitazione, che traggono profitto dalle conoscenze sulla capacità del cervello di recuperare dopo un trauma, permetteranno di progredire in questa via.

Sviluppare trattamenti più efficaci per i disturbi dell'umore come la depressione, la schizofrenia, i disturbi ossessivi e il disturbo bipolare. Grazie alla determinazione della

sequenza del genoma umano, saranno scoperti i geni che predispongono ad alcune di queste malattie. Le recenti tecniche di visualizzazione cerebrale offriranno l'opportunità di osservare l'azione esercitata da questi geni nel cervello. Sarà quindi possibile esaminare la disfunzione dei circuiti neurali nelle persone colpite dalle patologie dell'umore. Disporremo di una diagnosi più sicura, l'uso di medicinali già esistenti sarà più efficace e la ricerca porrà nuove basi teoriche per sviluppare agenti terapeutici innovativi.

Scoprire le cause genetiche e neurobiologiche dell'epilessia e migliorarne il trattamento. Comprendere l'origine genetica dell'epilessia e i meccanismi neurologici che scatenano le crisi, fornirà l'opportunità per una diagnosi preventiva e per trattamenti mirati. I progressi realizzati nel campo delle terapie chirurgiche offriranno in futuro delle alternative terapeutiche molto preziose.

Scoprire vie innovative per prevenire e curare la sclerosi multipla. Per la prima volta disponiamo di medicinali che modificano il decorso di questa malattia. Queste nuove molecole alterano le risposte immunitarie dell'organismo, riducendo il numero e la gravità delle crisi. Nuovi metodi permetteranno di arrestare la progressione a lungo termine della sclerosi multipla, che è dovuta alla distruzione delle fibre nervose.

Sviluppare dei trattamenti più efficaci per i tumori del cervello. Molte forme di tumori cerebrali sono difficili da curare, soprattutto quelle maligne o secondarie a tumori di origine non cerebrale. Le tecniche di visualizzazione, la radioterapia mirata, i differenti metodi che trasportano le sostanze medicamentose al tumore, così come l'identificazione di marker genetici, faciliteranno la diagnosi e permetteranno di sviluppare nuove piste terapeutiche.

Migliorare il recupero dopo lesioni traumatiche al cervello o al midollo spinale. Attualmente sono allo studio dei trattamenti che limitano i danni ai tessuti consecutivi ai traumi e si sperimentano sostanze che promuovono il ristabilimento delle connessioni nervose. Ben presto alcune tecniche di rigenerazione cellulare che permettono la sostituzione dei neuroni morti oppure lesi, passeranno dallo stadio della sperimentazione animale ai test clinici sull'uomo. Da segnalare anche il trapianto di microchip miniaturizzati che controllano i circuiti nervosi e ridanno una certa mobilità agli arti paralizzati.

Trovare soluzioni innovative per la gestione del dolore. Il dolore non deve essere più sottovalutato. La ricerca sulla sua origine e sui meccanismi neurologici che lo mantengono, fornirà agli specialisti delle neuroscienze gli strumenti di cui necessitano per sviluppare dei trattamenti antalgici efficaci e mirati.

Combattere la tossicodipendenza all'origine, nel cervello. I ricercatori hanno identificato i circuiti nervosi implicati in ognuno dei differenti tipi di dipendenza e hanno clonato alcuni dei recettori più importanti di queste sostanze. I progressi realizzati nella visualizzazione cerebrale, identificando i meccanismi neurobiologici che trasformano un cervello normale in un cervello sottoposto alla dipendenza, permetteranno di sviluppare dei trattamenti per annullare o compensare tali alterazioni.

Comprendere i meccanismi cerebrali implicati nella risposta allo stress, all'ansia e alla depressione. La salute mentale è il requisito indispensabile per una buona qualità di vita. Lo stress, l'ansia e la depressione, oltre a perturbare la vita delle persone, possono avere un effetto devastante sulla società. Se capiremo meglio i meccanismi della risposta allo stress e i circuiti neurali implicati nell'ansia e

nella depressione, sapremo sviluppare delle strategie preventive e dei trattamenti efficaci.

La strategia

Trarre vantaggio delle conoscenze fornite dalla genomica. Disponiamo oggi della sequenza completa dei geni che costituiscono il genoma umano. Nel corso dei prossimi 10 a 15 anni avremo la possibilità di stabilire quali geni sono attivi in ogni regione del cervello, in tutti gli stadi dell'esistenza dalla vita embrionale a quella adulta, passando dall'infanzia e dall'adolescenza. Sarà allora possibile identificare nelle diverse patologie neurologiche o psichiatriche, i geni alterati e le proteine assenti o anormali. Questo approccio ha già permesso agli scienziati di stabilire l'origine genetica di malattie come la corea di Huntington, l'atassia spinocerebellare, la distrofia muscolare e la sindrome del cromosoma X fragile.

Le conoscenze fornite dalla genetica e le sue applicazioni nella diagnosi clinica, promettono di rivoluzionare la neurologia e la psichiatria e rappresentano una delle maggiori sfide delle neuroscienze. La disponibilità di un nuovo e potente strumento, i microchip di DNA, accelererà notevolmente questo processo aprendo nuove vie per la diagnosi clinica e la concezione di nuovi trattamenti.

Applicare le nostre conoscenze sullo sviluppo del cervello. Dal concepimento alla morte, il cervello passa attraverso differenti stadi dello sviluppo con periodi di vulnerabilità e di crescita che possono essere favoriti oppure ostacolati. Per migliorare il trattamento dei disturbi dello sviluppo come l'autismo, i disturbi da deficit di attenzione e le difficoltà dell'apprendimento, le neuroscienze dovranno elaborare un quadro più dettagliato dello sviluppo cerebrale. Siccome il cervello è l'unico organo ad avere dei problemi specificamente collegati agli stadi dello sviluppo

come l'adolescenza o la vecchiaia, capirne le trasformazioni in quelle precise fasi, permetterà di sviluppare trattamenti efficaci.

Utilizzare l'enorme potenziale offerto dalla plasticità cerebrale. Traendo profitto dalla neuroplasticità, cioè dalla capacità del cervello di adattarsi e di modellarsi, i neuroscienziati faranno progredire le terapie per le malattie neurodegenerative e offriranno metodi per migliorare la funzione cerebrale sia nei soggetti sani sia nelle persone malate. Nei prossimi dieci anni, le terapie di sostituzione cellulare e di promozione della formazione di nuove cellule neurali, daranno l'opportunità di ottenere nuovi trattamenti per gli ictus cerebrali, i traumi del midollo spinale e la malattia di Parkinson.

Comprendere l'essenza dell'essere umano.

Come funziona il cervello? Oggi gli specialisti nelle neuroscienze sono in grado di porre le grandi domande sul funzionamento del cervello dell'uomo e di fornire le prime risposte. Quali sono i meccanismi e quali i circuiti nervosi che permettono all'essere umano di formare dei ricordi, di prestare attenzione, di percepire ed esprimere delle emozioni, di prendere delle decisioni, di utilizzare il linguaggio, di essere creativo? Lo sforzo per sviluppare una teoria del funzionamento cerebrale, offrirà importanti opportunità per massimizzare il potenziale dell'essere umano.

Gli strumenti

La sostituzione cellulare. I neuroni adulti non possiedono la facoltà di riprodursi per sostituire le cellule perse in seguito a traumi o a malattie. Le tecniche che utilizzano la capacità delle cellule staminali neurali (i progenitori dei neuroni) di differenziarsi in neuroni, potrebbero rivoluzionare il trattamento delle patologie neurologiche. Il trapianto delle cellule staminali neurali, correntemente usato

nella sperimentazione animale, sarà ben presto applicato all'uomo. Controllare lo sviluppo di queste cellule, dirigerle verso le precise regioni del cervello e indurle a stabilire le connessioni appropriate, sono le mollèterie questioni sulle quali la ricerca lavora senza sosta.

I meccanismi di riparazione neurali. Utilizzando i meccanismi di riparazione propri del sistema nervoso, che in alcuni casi rigenerano i neuroni e in altri ristabiliscono i circuiti, il cervello ha la capacità di «riparare se stesso». Rinforzare questa capacità significa ridare una speranza di guarigione alle persone vittime di traumi cranici o di lesioni del midollo spinale.

Delle tecniche per arrestare o prevenire la neurodegenerazione. Molte patologie come la malattia di Parkinson, la malattia di Alzheimer, la corea Huntington o la sclerosi laterale amiotrofica, sono la conseguenza della degenerazione di una specifica popolazione di cellule in una determinata regione cerebrale. I trattamenti attuali agiscono unicamente sul sintomo, non alterano la perdita progressiva dei neuroni. Le nuove conoscenze sui meccanismi che sottendono la morte cellulare, offriranno metodi per prevenire la degenerazione cellulare e quindi arrestare la progressione di queste malattie.

Le tecniche che modificano l'espressione genetica nel cervello. Nell'animale da laboratorio è possibile rinforzare oppure bloccare l'azione che certi geni specifici esercitano sul cervello. Attualmente le mutazioni genetiche che provocano nell'uomo malattie neurologiche come la corea di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica, sono sperimentate nei modelli animali per scoprire dei trattamenti capaci di prevenire i fenomeni di neurodegenerazione. Queste tecniche hanno fornito tra l'altro dati interessanti sul normale funzionamento del cervello durante lo sviluppo,

l'apprendimento e la formazione dei ricordi. La modulazione dell'espressione dei geni è uno degli strumenti più efficaci per studiare i fenomeni normali e patologici del cervello, in futuro potrà essere utilizzata per curare numerosi disturbi cerebrali.

I progressi delle tecniche di visualizzazione. Sono stati effettuati notevoli progressi nella visualizzazione strutturale e funzionale del cervello. Sviluppando delle tecniche in cui l'immagine della funzione cerebrale è dettagliata e rapida quanto le funzioni stesse, avremo a disposizione delle immagini in tempo reale. Queste tecnologie permetteranno allora ai ricercatori di osservare le regioni del cervello implicate nella riflessione, nell'apprendimento e nelle emozioni.

Dispositivi elettronici capaci di sostituire le vie cerebrali non funzionali. Nel prossimo futuro sarà certamente possibile aggirare le vie cerebrali non funzionali utilizzando dei microelettrodi capaci di registrare l'attività cerebrale. Il loro compito sarà quello di convertire l'attività del cervello in segnali elettrici che saranno inviati al midollo spinale, ai nervi motori o direttamente ai muscoli. Dei trapianti costituiti da batterie di questi elettrodi collegati a dispositivi informatizzati e miniaturizzati, ridaranno speranza alle persone che hanno subito una lesione permettendo il recupero dell'integrità funzionale.

I nuovi metodi della ricerca farmaceutica. I progressi realizzati nel campo della biologia strutturale, della genomica e della chimica computerizzata, permettono ai ricercatori di creare una quantità di molecole senza precedenti, molte delle quali possiedono un grande interesse clinico. In determinati casi le nuove tecniche di screening ad alto flusso, utilizzate in particolare dalle « gene chips » e da altre tecnologie, potranno diminuire il tempo che intercorre tra la scoperta di un nuovo principio

attivo e la sua valutazione clinica. In alcuni casi la riduzione di tempo passerà da diversi anni a qualche mese.

Il nostro obiettivo, il malato

Oggi le neuroscienze hanno a disposizione opportunità senza precedenti. Abbiamo ampliato le conoscenze sul funzionamento cerebrale, sull'origine delle malattie e sulla loro evoluzione. Un sofisticato arsenale di strumenti e di tecniche, ci permette di applicare le nozioni acquisite e di accelerare il progresso nella ricerca cerebrale.

Gli scienziati continueranno ad essere gli artigiani del progresso. Non è possibile affrontare patologie cerebrali come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, o gli incidenti cerebrovascolari, senza che la ricerca fondamentale fornisca ai clinici gli elementi necessari per concepire trattamenti innovativi e terapie rivoluzionarie. Abbiamo la responsabilità sia di proseguire le ricerche sia di promuovere il sostegno del pubblico.

Occorre divulgare quegli ambiti della ricerca scientifica che presto forniranno delle applicazioni interessanti per l'essere umano. In collaborazione con il pubblico, dobbiamo percorrere le fasi cliniche che seguono gli stadi di laboratorio. I progressi scientifici dovranno tradursi con autentici benefici per il malato.

I nostri mezzi e le nostre tecniche diventano sempre più sofisticate, il pubblico potrebbe credere che vi siano degli abusi e che la ricerca sul cervello dia agli scienziati la possibilità di alterare ciò che costituisce la specificità umana, il cervello e il comportamento. È molto importante che la gente non dubiti dell'onestà degli scienziati, della sicurezza dei test clinici – pietra angolare della ricerca applicata – e della riservatezza dei dati medici.

Inserire la ricerca in un contesto di vita quotidiana è sempre stata un'impresa ardua. Il pubblico non vuole solamente sapere come e perché si ricerca, desidera sapere in che misura egli stesso è implicato. Nell'interesse delle persone che soffrono di malattie neurologiche o psichiatriche, è indispensabile dissipare la paura che la ricerca sul cervello possa essere utilizzata a fini nocivi o eticamente dubbi.

La nostra missione come neuroscienziati non si limita alla ricerca propriamente detta, abbiamo la responsabilità di spiegare in modo chiaro dove ci condurranno i nuovi strumenti e le nuove tecnologie scientifiche. I membri della Dana Alliance degli Stati Uniti e della Dana Alliance Europa si assumono volentieri il compito di affrontare un nuovo decennio di speranza e di intenso lavoro in collaborazione con il pubblico.

Members of EDAB

Yves Agid*, *Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France*

Adriano Aguzzi, *University of Zurich, Switzerland*

Per Andersen*, *University of Oslo, Norway*

João Lobo Antunes, *University of Lisbon, Portugal*

Carlos Avendaño, *University of Madrid, Spain*

Alan Baddeley, *University of Bristol, UK*

Yves-Alain Barde*, *Friedrich Miescher Institute, Basel, Switzerland*

Carlos Belmonte, *Instituto de Neurociencias, Alicante, Spain*

Yehezkel Ben-Ari, *INSERM-INMED, France*

Michael Berger, *University of Vienna, Austria*

Giovanni Berlucchi*, *Università degli Studi di Verona, Italy*

Giorgio Bernardi, *University Tor Vergata-Roma, Italy*

Alain Berthoz*, *Collège de France, Paris, France*

Konrad Beyreuther*, *University of Heidelberg, Germany*

Anders Björklund*, *University of Lund, Sweden*

Colin Blakemore*, *University of Oxford, UK*

Joel Bockaert, *CNRS, Montpellier, France*

Alexander Borbély, *University of Zurich, Switzerland*

Thomas Brandt, *University of Munich, Germany*

Herbert Budka, *University of Vienna, Austria*

Jan Bures*, *Academy of Sciences, Prague, Czech Republic*

Irina Bystron, *University of St Petersburg, Russia*

Arvid Carlsson, *University of Gothenburg, Sweden*

Jean-Pierre Changeux, *Institut Pasteur, Paris, France*

Marina Chernisheva, *University of St Petersburg, Russia*

François Clarac, *CNRS, Marseille, France*

Francesco Clementi*, *University of Milan, Italy*

Graham Collingridge*, *University of Bristol, UK*

Michel Cuénod*, *University of Lausanne, Switzerland*

Milka Culic, *University of Belgrade, Yugoslavia*

Kay Davies*, *University of Oxford, UK*

Jose Maria Delgado-Garcia, *Universidad Pablo de Olavide, Seville, Spain*

Johannes Dichgans, *University of Tübingen, Germany*

Ray Dolan, *University College London, UK*

Yadin Dudai*, *Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel*

Károly Elekes, *Hungarian Academy of Sciences, Tihany, Hungary; President of the Hungarian Neuroscience Society*

Ulf Eysel, *Ruhr-Universität Bochum, Germany*

Alberto Ferrus*, *Instituto Cajal, Madrid, Spain*

Cesare Fieschi, *University of Rome, Italy*

Russell Foster, *Imperial College of Science and Technology, London, UK*

Richard Frackowiak*, *University College, London, UK*

Hans-Joachim Freund*, *University of Düsseldorf, Germany*

Tamás Freund, *University of Budapest, Hungary*

Willem Gispen*, *University of Utrecht, The Netherlands*

Albert Gjedde*, *Aarhus University, Denmark*

Jacques Glowinski, *Collège de France, Paris, France*

Susan Greenfield, *The Royal Institution of Great Britain, London, UK*

Sten Grillner*, *Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*

Riitta Hari*, *Helsinki University of Technology, Finland*

Anton Hermann, *University of Salzburg, Austria*

Norbert Herschkowitz*, *University of Bern, Switzerland*

Florian Holsboer*, *Max-Planck-Institute of Psychiatry, Munich, Germany*

Sir Andrew Huxley*, *University of Cambridge, UK*

Giorgio Innocenti, *Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*

Leslie Iversen, *University of Oxford, UK*

Susan Iversen*, *University of Oxford, UK*

Julian Jack*, *University of Oxford, UK*

Marc Jeannerod*, *Institut des Sciences Cognitives, Bron, France*

Barbro Johansson, *Lund University, Sweden*

Markku Kaste, *University of Helsinki, Finland*

Ann Kato, *Centre Médical Universitaire, Geneva, Switzerland*

Christopher Kennard, *Imperial College School of Medicine, London, UK*

Hubert Kerschbaum, *University of Salzburg, Austria*

Helmut Kettenmann, *Max-Delbrück-Centre for Molecular Medicine, Berlin, Germany*

Malgorzata Kossut*, *Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland*

Elias Kouvelas, *University of Patras, Greece*

Oleg Krishtal*, *Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev, Ukraine*

Theodor Landis*, *University Hospital Geneva, Switzerland*

Martin Lauritzen, *University of Copenhagen, Denmark*

Willem Levelt*, *Max-Planck-Institute for Psycholinguistics, Nijmegen, The Netherlands*

Rita Levi-Montalcini*, *Institute of Neurobiology, CNR, Rome, Italy*

José Lopez-Barneo*, *University of Seville, Spain*

Pierre J. Magistretti*, *University of Lausanne, Switzerland; President of the Federation of European Neuroscience Societies*

Rafael Malach, *Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel*

William McDonald*, *Royal College of Physicians, London, UK*

Jacques Mehler*, *CNRS/EHESS, Paris, France*

Eldad Melamed, *Tel Aviv University, Israel*

Hannah Monyer*, *University Hospital of Neurology, Heidelberg, Germany*

Richard Morris*, *University of Edinburgh, Scotland*

Erwin Neher, *Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany*

Manuel Nieto-Sampedro*, *Instituto Cajal, Madrid, Spain*

Alexander Nozdrachev, *State University of St Petersburg, Russia*

Wolfgang Oertel*, *Philipps-University, Marburg, Germany*

Guy Orban*, *Catholic University of Leuven, Belgium*

Gonul Peker, *University of Ege Medical School, Izmir, Turkey; President of Turkish Neuroscience Society*

Roland Pochet, *Université Libre de Bruxelles, Belgium*

Werner Poewe, *Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Austria*

Dominique Poulain, *Institut Francois Magendie, France*

Elzbieta Pyza, *Jagiellonian University, Krakow, Poland*

Martin Raff*, *University College London, UK*

Geoffrey Raisman, *National Institute for Medical Research, London, UK*

Joaquim Alexandre Ribeiro, *University of Lisbon, Portugal*

Giacomo Rizzolatti*, *University of Parma, Italy*

Steven Rose, *The Open University, Milton Keynes, UK*

Sir Martin Roth*, *University of Cambridge, UK*

Sir Michael Rutter, *University of London, UK*

Bert Sakmann, *Max-Planck-Institute for Medical Research, Heidelberg, Germany*

Martin Schwab*, *University of Zurich, Switzerland*

Menahem Segal, *Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel*

Idan Segev, *Hebrew University, Jerusalem, Israel*

Tim Shallice*, *University College London, UK*

Wolf Singer*, *Max-Planck-Institute for Brain Research, Frankfurt, Germany*

David Smith, *University of Oxford, UK*

Henk Spekreijse*, *University of Amsterdam, The Netherlands*

Günther Sperk, *University of Innsbruck, Austria*

Michael Stewart, *The Open University, Milton Keynes, UK*

Petra Stoerig*, *Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany*

Piergiorgio Strata*, *University of Turin, Italy*

Eva Sykova, *Institute of Experimental Medicine ASCR, Prague, Czech Republic*

Hans Thoenen*, *Max-Planck-Institute for Psychiatry, Martinsried, Germany*

József Toldi, *University of Szeged, Hungary*

Eduardo Tolosa, *University of Barcelona, Spain*

Jerzy Vetulani, *Institute of Pharmacology, Poland*

Sylvester Vizi*, *Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary*

Lord Walton of Detchant*, *University of Oxford, UK*

Hans Winkler*, *University of Innsbruck, Austria*

Semir Zeki*, *University College London, UK*

Karl Zilles*, *Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany*

**original signatory to the EDAB Declaration*

Federation of European Neuroscience Societies Presidents / Term Members

Francesc Artigas, *Spanish Society of Neuroscience, University of Barcelona, Spain*

Fabio Benfenati, *Italian Neuroscience Society, University of Genova, Italy*

Eero Castrén, *Brain Research Society of Finland, University of Helsinki, Finland*

Giuseppe Chiarenza, *Federation of European Psychophysiology, RHO Hospital, Milan, Italy*

Alexander Cools, *Stichting Neurofederatie, University of Nijmegen, The Netherlands*

Erik de Schutter, *Belgian Society for Neuroscience, University of Antwerp, Belgium*

Mara Dierssen, *International Behavioural & Genetic Society, Barcelona, Spain*

Barry Everitt, *European Behavioural Pharmacology Society, University of Cambridge, UK*

Aase Frandsen, *Danish Society for Neuroscience, Copenhagen University Hospital, Denmark*

Jean-Marc Fritschy, *Swiss Society for Neuroscience, University of Zurich, Switzerland*

Dieter Heiss, *European Federation of Neurological Societies, University of Köln, Germany*

Ferdinand Hucho, *European Society for Neurochemistry, Freie Universität Berlin, Germany*

Simon Khechinashvili, *Georgian Neuroscience Association, Beritsashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Republic of Georgia*

Ivicia Kostovic, *Croatian Society for Neuroscience, Zagreb, Croatia*

Ada Mitsacos, *Hellenic Society for Neuroscience, University of Patras, Greece*

Katarzyna Nalecz, *Polish Neuroscience Society, Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland*

Jes Olesen, *European Brain Council, Glostrup Hospital, Copenhagen, Denmark*

Geneviève Rougon, *Société des Neurosciences, UMR-CNRS, Marseille, France*

Terje Sagvolden, *Norwegian Neuroscience Society, University of Oslo, Norway*

Susan Sara, *European Brain and Behaviour Society, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France*

Ana Sebastião, *Portuguese Society for Neuroscience, University of Lisbon, Portugal*

Werner Sieghart, *Austrian Neuroscience Association, Medical University Vienna, Austria*

Josef Syka, *Czech Neuroscience Society, Academy of Sciences, Prague, Czech Republic*

Jan M. van Ree, *European College of Neuropsychopharmacology, Utrecht, The Netherlands*

Marta Weinstock-Rosin, *Israel Society for Neuroscience, Hebrew University, Jerusalem, Israel*

Leon Zagrean, *National Neuroscience Society of Romania, Carol Davila University of Medicine, Bucharest, Romania*

Herbert Zimmermann, *German Neuroscience Society, Biozentrum der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt, Germany*

March 2004

A Dana Alliance for the Brain Inc Publication prepared by EDAB,
the European subsidiary of DABI

Stampato in Svizzera 7.2004