

NUOVI STRUMENTI DELLE NEURO-SCIENZE

Con l'invenzione della opto-genetica e di altre determinanti tecnologie, per la prima volta i ricercatori possono risalire alle origini delle emozioni, della memoria e della coscienza.

Stephen S. Hall

In California (dove, altrimenti?) ha cominciato a prendere forma un approccio alle neuro-scienze comportamentali che potremo definire in stile "fate l'amore, non la guerra". Tutto risale a qualche anno fa, quando i ricercatori del laboratorio di David J. Anderson, al Caltech, decisero di affrontare il tema della biologia dell'aggressività, dando origine alla nuova linea di indagine mediante una versione di *Fight Night*, un noto videogioco di boxe, pensata appositamente per i topi di laboratorio. Nell'esperimento si trattava di provocare un esemplare maschio fino a spingerlo ad azzuffarsi con un rivale e da qui avviare un meticoloso lavoro di indagine molecolare focalizzato su un ristretto gruppo di cellule dell'ipotalamo che si attivavano nel momento in cui i topi iniziavano a combattere.

L'ipotalamo è una piccola struttura profonda dell'encefalo che tra le altre funzioni coordina alcuni input sensoriali, per esempio la comparsa di un avversario nel campo visivo, e le conseguenti risposte comportamentali istintive. Fino dagli anni Venti del secolo scorso Walter Hess ricercatore dell'Università di Zurigo che avrebbe vinto il Nobel nel 1949, aveva dimostrato che inserendo un elettrodo nel cervello di un gatto e stimolando elettricamente determinate regioni dell'ipotalamo dell'animale era possibile trasformare in una furia scatenata anche il più pacifico gomitolino di pelo arrotondato a fare le fusa. Furono formulate diverse interessanti teorie per spiegare come e perché avvenisse, ma non c'era modo di verificarle sperimentalmente. Come molte altre questioni neuro-scientifiche, il mistero dell'aggressività non è stato risolto nel corso degli ultimi cento anni e a un certo punto si è scontrato con un insormontabile ostacolo di natura empirica. Le domande formulate erano più che buone, ma nessuna tecnologia avrebbe potuto dare una risposta.

Arrivati all'anno 2010, il laboratorio di Anderson cominciò a smontare pezzo per pezzo i meccanismi e la circuiteria neuronale sottostante all'aggressività dei pugnaci topolini. Armati di una serie di nuove tecnologie che consentivano di concentrarsi su singoli gruppi di cellule di una regione cerebrale, gli scienziati inciamparono in una sorprendente scoperta anatomica: la minuscola parte dell'ipotalamo che sembrava più correlata al comportamento aggressivo era stretta-

mente intrecciata con la zona associata all'impulso dell'accoppiamento. Quel microscopico territorio di cellule, tecnicamente noto come ipotalamo ventro-mediale, risultò essere un agglomerato di circa cinquemila neuroni stratificati tra loro, gli uni apparentemente connessi all'attività riproduttiva, gli altri al combattimento.

«Il neurone generico non esiste,» spiega Anderson, che ritiene possano esistere diecimila classi distinte di cellule neuronali nel cervello. Anche le più piccole regioni dell'encefalo, dice, ne contengono una miscela e questi neuroni «spesso influiscono sul comportamento lungo direttive diverse, opposte». Nel caso dell'ipotalamo, alcuni neuroni sembravano attivarsi in concomitanza con un comportamento aggressivo, alcuni nel corso dell'accoppiamento e un piccolo sottoinsieme – circa il 20 per cento – in entrambe le situazioni.

Era una scoperta provocante, ma al tempo stesso poteva venire considerata il lascito di una neurologia di vecchio stile. Per un neurone essere attivo non significa per forza determinare un comportamento; si trattava di una semplice correlazione. Come potevano gli scienziati conoscere con certezza il fattore che scatenava un determinato comportamento? Sarebbero stati in grado di indurre un topo a una rissa semplicemente andando a solleticare qualche cellula del suo ipotalamo?

Dieci anni fa ciò non sarebbe stato tecnologicamente possibile. Ma nel frattempo la neuro-scienza è stata rivoluzionata da uno straordinario procedimento chiamato opto-genetica, inventato dai ricercatori di Stanford e descritto per la prima volta nel 2005. Gli scienziati del Caltech sono riusciti a innestare un gene foto-sensibile, a sua volta geneticamente modificato, all'interno di una specifica cellula di una precisa regione cerebrale di un topo maschio vivente, in grado di respirare a pieni polmoni, arzilla e occasionalmente in calore. Inserendo una fibra ottica sottile come un capello in quel cervello vivo, diventava possibile accendere e spegnere i neuroni dell'ipotalamo con un lampo di luce.

Anderson e i suoi collaboratori si sono serviti dell'opto-genetica per produrre un video che visualizza in modo drammatico le tensioni amore-odio radicate nell'intimo dei roditori. Il filmato mostra il

maschio del topo impegnato a fare il proprio dovere, copulando con un esemplare femmina, fino a quando uno dei ricercatori preme l'interruttore della luce. In quel preciso istante l'appassionato amante si fa prendere da un attacco d'ira furiosa. Quando la fibra si accende, anche il più mite dei topolini può venire indotto ad attaccare qualunque bersaglio gli capiti sotto tiro.

Di converso, i ricercatori riescono a inibire gli stessi neuroni nel pieno di una crisi di rabbia semplicemente spegnendo la luce.

I ricercatori danno spazio all'ipotesi secondo cui nel calcolo comportamentale l'attività amatoria tenderebbe a escludere quella guerresca: più il topo è prossimo a consumare l'atto riproduttivo, più resistente (o distratto) risulta essere agli impulsi luminosi che normalmente riuscivano a scatenare subito l'aggressione. In un articolo pubblicato su "Biological Psychiatry" con il titolo di *Optogenetics, Sex and Violence in the Brain: Implications for Psychiatry*, Anderson osservava come «l'imperativo "fai l'amore, non la guerra", sia inciso profondamente nel nostro sistema nervoso, addirittura più di quanto immaginavamo». Siamo amanti e guerrieri al tempo stesso, con una sottilissima distanza neurologica a separare i due impulsi.

Nessuno suggerisce che presto saremo in grado di inserire degli interruttori neuronali per domare i comportamenti aggressivi. Ma, come sottolinea Anderson, la ricerca mette in evidenza la questione, più vasta, di come una nuova tecnica di indagine possa reinventare il modo di far scienza in neurologia. «La capacità dell'opto-genetica di trasformare un campo fatto sostanzialmente di correlazioni in qualcosa che mi permette di sperimentare i meccanismi di causa e effetto, ha cambiato profondamente le cose». L'aspetto più radicale di questa tecnica è che essa consente agli scienziati di interferire con una cellula o una rete di cellule con incredibile precisione, fattore chiave per mappare i circuiti che determinano i vari tipi di comportamento. Mentre tecnologie più convenzionali come l'*imaging* consentono di visualizzare le aree di attività cerebrale, con l'opto-genetica il ricercatore può influire su quelle azioni, manipolando specifiche parti del cervello in specifici istanti per osservare quello che succede.

L'opto-genetica, inoltre, è solo uno dei tanti strumenti che avranno verosimilmente un ruolo centrale in quella che possiamo chiamare una nuova era delle neuro-scienze. Importanti iniziative oggi in corso negli Stati Uniti e in Europa puntano a scoprire in che modo dal cervello possa avere origine tutto, dal pensiero astratto alla più elementare elaborazione sensoriale, fino a sentimenti ed emozioni come l'aggressività. La coscienza, il libero arbitrio, la memoria, l'apprendimento: tutto questo è oggi sul tavolo dei ricercatori impegnati con questi strumenti a investigare sui meccanismi che consentono al cervello di ottenere effetti in apparenza così misteriosi.

Genetica e genomica

Più di duemila anni fa Ippocrate osservava che chi voleva comprendere la mente, doveva studiare il cervello. Negli ultimi due millenni niente ha contribuito a modificare tale imperativo, a parte i nuovi utensili di cui la neuro-scienza sta cominciando a servirsi.

La storia di questa disciplina, come tutta la storia della scienza, è in parte il racconto di nuove tecniche e dispositivi introdotti nel corso del tempo. Il primo, fortuito elettrodo di Luigi Galvani, facendo guizzare il muscolo di una coscia di rana ispirò ogni successivo esperimento con sonde elettriche, dal gatto di Walter Hess fino agli attuali trattamenti basati sulla stimolazione elettro-encefalica profonda per la

cura del Parkinson (a livello mondiale sono già trentamila i pazienti a cui sono stati impiantati degli elettrodi permanenti con questa finalità). Il cosiddetto "blocco di area" (*patch clamp*) ha consentito ai neuro-fisiologi di osservare i flussi e i vortici di ioni in un neurone che si prepara a lanciare i suoi impulsi. Certo Paul Lauterbur non si rendeva pienamente conto di avere gettato le basi della risonanza magnetica e dello studio dal vivo dell'anatomia e dell'attività cerebrale, quando con i suoi colleghi del laboratorio dell'Università statale di New York, a Stony Brook, agli inizi degli anni Settanta, decise di concentrare un forte campo magnetico su una semplice, inerme vongola.

Ma la vera rivoluzione scaturisce dai progressi maturati in questi ultimi anni nel campo della genetica e degli strumenti genomici. Queste scoperte hanno reso possibile il livello di manipolazione che è alla base delle tecniche di opto-genetica. Metodi ancora più recenti di riscrittura della base genomica possono servire per alterare i geni delle cellule viventi in laboratorio. Grazie alla opto-genetica e agli altri strumenti a loro disposizione gli scienziati possono indirizzare con precisione la funzione di migliaia di diversi tipi di cellule nervose tra gli 86 miliardi di neuroni che compongono il cervello.

La misura più efficace del valore di una nuova tecnologia consiste nel numero di scienziati che la adottano e iniziano con essa a mappare ambiti di ricerca fino a quel momento inesplorati. Nelle parole di Edward Boyden, lo scienziato del MIT che ha contribuito allo sviluppo della opto-genetica, «ogni volta che inventiamo una tecnologia nuova c'è una piccola corsa all'oro».

Senza considerare che, mentre i ricercatori si gettano sulle opportunità legate alla genomica e all'opto-genetica, sulla scena si affacciano continue novità. Un nuovo trattamento chimico consente per esempio di osservare direttamente le fibre nervose nel cervello dei mammiferi; micro-elettrodi robotizzati possono intercettare (e modificare) i segnali emessi da una singola cellula di un organismo vivente; altre tecniche di visualizzazione, ancora più sofisticate, mettono i ricercatori in grado di porre in correlazione neuroni e fibre presenti in sottili sezioni di cervello, per una mappatura tridimensionale dei vari collegamenti. Utilizzando tutti questi attrezzi per arrivare a una migliore comprensione dell'attività cerebrale, gli scienziati sperano di conquistare i trofei più ambiti della gara cognitiva: la memoria, i meccanismi decisionali, la coscienza di sé, le malattie psichiatriche come la depressione e, naturalmente, il sesso e la violenza.

Nel gennaio 2013 la Commissione Europea ha investito un miliardo di dollari nel lancio dello *Human Brain Project*, una iniziativa che durerà dieci anni con l'obiettivo di ricostruire la mappa completa delle connessioni cerebrali. Qualche mese dopo, ad aprile, l'amministrazione Obama ha annunciato l'iniziativa BRAIN (*Brain Research through Advanced Innovative Neurotechnologies*), per cui è previsto un investimento di un miliardo di dollari, la maggiore parte già assegnata allo sviluppo delle necessarie tecnologie. A questi si aggiunge lo *Human Connectome Project*, che prevede di utilizzare sequenze di sezioni di tessuto cerebrale contigue, visualizzate al microscopio elettronico per mappare nelle tre dimensioni i neuroni e le loro connessioni. Iniziative complementari rivolte al cosiddetto connettoma sono in corso presso l'Howard Hughes Medical Institute della Virginia e l'Allen Institute for Brain Science di Seattle. Fanno tutte parte di un grande sforzo portato avanti a livello globale, con fondi pubblici e privati, mirato alla

creazione di una immagine comprensiva del cervello umano, dal livello dei geni e delle singole cellule ai collegamenti e ai circuiti.

Lo scorso dicembre, come prima tappa dell'iniziativa BRAIN, i National Institutes of Health hanno lanciato un bando per un totale di 40 milioni di dollari da assegnare a progetti per lo sviluppo di tecnologie orientate alla ricerca neuro-scientifica. «Come mai BRAIN pone tutta questa enfasi sull'aspetto tecnologico?», si chiede Cornelia Bargmann, neuro-scienziata della Rockefeller University, che è corresponsabile del processo di pianificazione dell'intero progetto. «Il vero obiettivo è riuscire a capire come funziona il cervello su molteplici livelli, nello spazio e nel tempo, dentro a una molteplicità di diversi neuroni, simultaneamente. Finora, a ostacolarci sono stati i nostri limiti tecnologici».

Neuro-scienza e neuro-tecnologia

Le prime origini dell'opto-genetica risalgono all'anno 2000, in occasione di una lunga chiacchierata serale all'Università di Stanford. Fu allora che due neurologi, Karl Deisseroth e Edward Boyden cominciarono a scambiarsi le prime idee su come identificare e in ultima analisi manipolare l'attività di specifici circuiti cerebrali. Deisseroth, che a Stanford aveva conseguito il suo dottorato in neuro-scienza, ambiva a comprendere (e possibilmente curare) le affezioni mentali che angustiano l'umanità dai tempi di Ippocrate, in particolare l'ansia e la depressione. Boyden, che stava lavorando a un dottorato in fisiologia del cervello, nutriva un'enorme curiosità in materia di neuro-tecnologia. Sulle prime, le loro ipotesi vertevano sull'impiego di microscopiche sferette magnetiche come strumento di manipolazione delle funzionalità cerebrali in animali vivi e integri. Ma a un certo punto, nel corso dei successivi cinque anni, si accese un altro tipo di lampadina.

Fino dagli anni Settanta, i micro-biologi avevano studiato una nuova tipologia di molecole foto-sensibili chiamate rodospine, che erano state identificate in semplici organismi come batteri, funghi e alghe. Queste proteine agiscono come una sorta di guardiano lungo le pareti di una cellula; quando rilevano un segnale luminoso a una particolare lunghezza d'onda autorizzano l'ingresso di ioni o viceversa permettono agli ioni di uscire dalla cellula. Questi flussi di ioni ricalcano il processo con cui i neuroni "sparano" i loro segnali: la carica si accumula all'interno del neurone fino a quando la cellula lascia partire un picco di attività elettrica che fluisce attraverso le sue fibre (gli assoni) fino alle sinapsi, dove il messaggio viene trasferito alle cellule successive lungo il percorso. Gli scienziati ipotizzarono che, riuscendo a "contrabbandare" all'interno del neurone il gene corrispondente a una di queste proteine foto-sensibili e a stimolarle attraverso un segnale luminoso, sarebbe stato possibile indurre il neurone ad accendersi e spegnersi a comando. In termini più semplici, un lampo di luce avrebbe consentito di accendere o spegnere uno specifico neurone di un animale in stato cosciente.

Nel 2004 Deisseroth ebbe successo nell'inserire il gene di una molecola foto-sensibile estratta da un'alga in una cellula neuronale proveniente da un mammifero e coltivata in vitro. Deisseroth e Boyden riuscirono in seguito a dimostrare che il neurone poteva essere attivato illuminandolo con luce blu. Più o meno nello stesso periodo, nel laboratorio di Deisseroth entrò uno studente post-laurea, Feng Zhang, che dai tempi del liceo, a Des Moines, Iowa, aveva maturato una precoce esperienza nel campo delle tecniche della biologia molecolare e della terapia genica. Zhang dimostrò che il gene

Grazie alla opto-genetica gli scienziati possono definire con precisione la funzione di migliaia di diversi tipi di cellule nervose tra gli 86 miliardi di neuroni che compongono il cervello.

della proteina desiderata poteva venire introdotto nei neuroni per mezzo di un virus geneticamente modificato. Sempre servendosi di impulsi di luce blu, i ricercatori di Stanford dimostrarono di riuscire ad attivare o disattivare gli impulsi elettrici trasmessi dai neuroni estratti da un mammifero e modificati dal virus.

La neuro-scienza si appropriò subito di questa tecnica adoperandosi per inserire geni foto-sensibili nel tessuto nervoso di animali viventi. I ricercatori dello stesso laboratorio di Deisseroth se ne servirono per identificare nuovi tracciati di controllo dei livelli di ansia nei topi e, insieme ai colleghi del Mount Sinai Hospital di New York, riuscirono a trovare, in topi e ratti, l'interruttore della depressione. Più recentemente, il laboratorio di Susumu Tonegawa al MIT ha usato l'opto-genetica per creare false memorie negli animali di laboratorio.

Nel dicembre scorso, durante la mia visita presso il suo ufficio del MIT Media Lab, Boyden cominciò a ripercorrere al computer le sue ultime pubblicazioni in tema di opto-genetica. Con una raffica di parole non meno rapida delle sue dita sulla tastiera, mi parlò delle tecnologie di seconda generazione, che in questo momento sono in fase di sviluppo. Una di queste riguarda il monitoraggio di una singola cellula nervosa in animali anestetizzati e coscienti con lo scopo di spiare «ciò che si svolge sotto il pelo dell'acqua di un oceano di attività» dentro al neurone quando un essere vivente è inconscio. Secondo Boyden, «servirà per chiarire che cosa significa avere pensieri, coscienza, sentimenti».

Il gruppo legato a Boyden ha appena consegnato alle testate scientifiche uno studio dedicato a un nuovo risvolto dell'opto-genetica: attraverso l'impiego simultaneo di lunghezze d'onda nel rosso e nel blu è possibile alterare tracciati neurali separati e indipendenti. Potenzialmente con questa tecnica si riuscirà a dimostrare come due circuiti interagiscono e si influenzano a vicenda. Lo stesso gruppo sta lavorando a un sistema di sonde e microscopi «a densità incredibilmente elevata» con cui registrare l'attività dell'intero cervello.

A qualche isolato di distanza, Feng Zhang, oggi assistente del MIT e membro di facoltà del Broad Institute, snocciola una serie di annose tematiche neuro-scientifiche che le nuove tecnologie potrebbero finalmente affrontare. «Possiamo pensare di potenziare la nostra memoria e aumentarne la capacità?», si chiede Zhang. «Come vengono codificati a livello genetico i circuiti neurali? È possibile riprogrammare le istruzioni genetiche? Come si riparano le mutazioni genetiche che provocano errori o altre alterazioni di questi circuiti? C'è il modo di ringiovanire un cervello invecchiato?».

Oltre ad avere contribuito alla scoperta della opto-genetica, Zhang ha avuto un ruolo determinante nello sviluppo di una tecnica di riscrittura genetica chiamata CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) che consente ai ricercatori

di mirare a un determinato gene del neurone, rimuovendolo o modificandolo. Se la modifica include una mutazione sospettata di provocare una patologia cerebrale, i ricercatori potranno studiare l'evoluzione della malattia negli animali di laboratorio. In alternativa la CRISPR può venire utilizzata in laboratorio per modificare le cellule staminali e farle crescere in neuroni per osservare gli effetti.

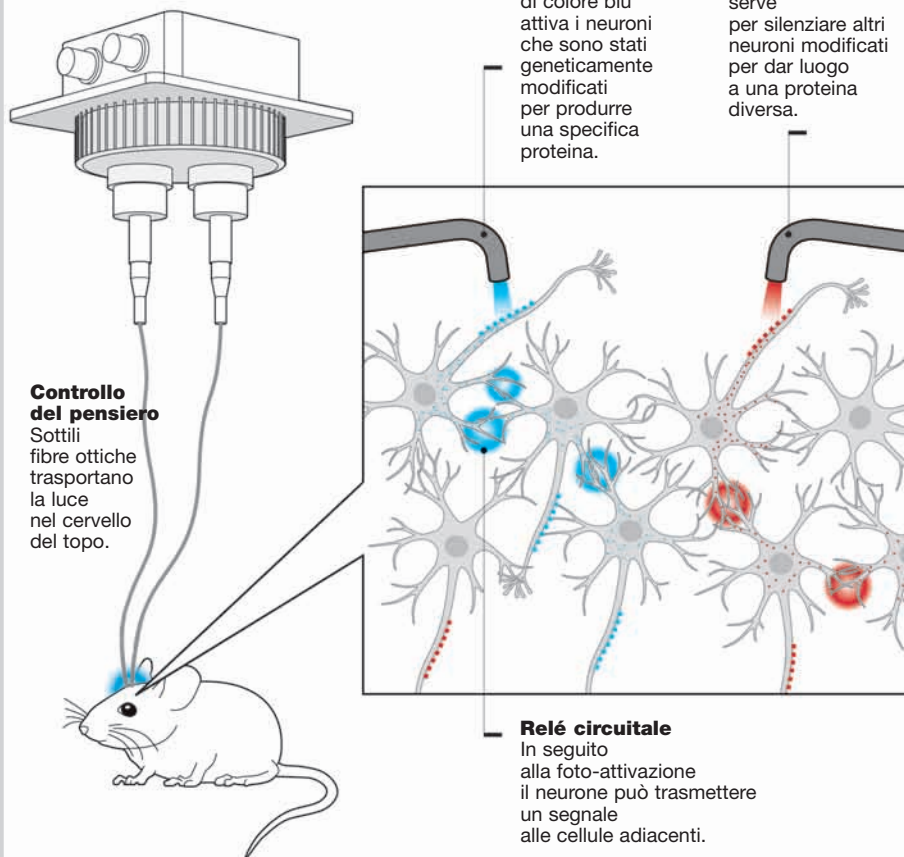
La materia bianca

Ancora a Stanford, quando non è impegnato a visitare i pazienti con disturbi dello spettro autistico o in stato depressivo della clinica dell'università, Deisseroth continua a inventare strumenti da utilizzare per lo studio di queste condizioni. La scorsa estate il suo laboratorio ha annunciato una nuova modalità attraverso cui gli scienziati possono

visualizzare la cablatura di fibre nervose, conosciuta come "materia bianca", che mette in connessione distretti del cervello non contigui tra loro. La tecnica, chiamata Clarity, in un primo momento immobilizza le molecole biologiche come le proteine o il DNA all'interno di un reticolo di materiale di tipo plastico, che serve a mantenere l'integrità fisica del cervello *post mortem*. In seguito i ricercatori immergono in questo reticolo una sorta di detergente che dissolve la materia grassa del tessuto cerebrale, che normalmente blocca la radiazione luminosa. Il cervello in pratica diventa trasparente, rendendo di colpo manifesto il tracciato tridimensionale delle sue connessioni.

Messi insieme, tutti questi nuovi strumenti di indagine stanno trasformando molte credenze diffuse tra i neuro-scienziati. In una rassegna pubblicata su "Nature" all'inizio di quest'anno, Deisseroth

Opto-genetica Interruttori per neuroni



Gli attori principali

- Gero Miesenböck, Università di Oxford
- Edward Boyden, MIT
- Karl Deisseroth, Università di Stanford
- Feng Zhang, Broad Institute of MIT e Harvard

In una massa di miliardi di cellule cerebrali, quale ruolo assumono i singoli neuroni nel controllare movimenti e attività cognitive, o nel provocare disturbi come la depressione e l'autismo? Una risposta può giungere dall'osservazione del funzionamento di determinati neuroni o circuiti neuronali nei topi e negli altri animali di laboratorio.

Una tecnica chiamata opto-genetica offre agli scienziati la possibilità di accendere e spegnere queste cellule. Ne consegue che oggi i ricercatori possono verificare se un determinato insieme di neuroni è responsabile di un certo tipo di comportamento o di patologia. Grazie alla opto-genetica, gli studiosi riescono a manipolare i neuroni nell'organismo di vermi, mosche, topi e persino scimmie. La tecnologia è stata utilizzata per analizzare i processi neuronali che sottendono all'epilessia, la tossicodipendenza, la depressione e altri disturbi.

L'opto-genetica si basa sulla manipolazione genetica dei neuroni che vengono abilitati a produrre proteine foto-sensibili, e su una fonte luminosa a lunghezza d'onda variabile che spesso viene applicata attraverso una perforazione nel cranio. Per diverso tempo, se la proteina foto-sensibile si dimostrava molto efficiente nel ruolo di attivatore dei neuroni, la loro disattivazione avveniva molto più lentamente. Ma recentemente i ricercatori sono riusciti a ingegnerizzare una proteina che riesce a silenziare i neuroni con grande efficacia, espandendo così l'armamentario di strumenti per lo studio della funzione che i vari neuroni svolgono nei molteplici circuiti cerebrali.

Pure essendo improbabile che l'opto-genetica possa venire utilizzata su cervelli umani prima di un lungo tempo, nel breve termine questa tecnica può indirizzarci verso nuove strategie di cura di malattie neurologiche devastanti.

Grafico: John Macneill

osserva per esempio che l'opto-genetica ha rimesso in discussione molte delle idee relative alla stimolazione encefalica profonda, ampiamente utilizzata per curare di tutto, dai tremori all'epilessia, all'ansia e ai disturbi ossessivo-compulsivi. Nessuno sa dire perché la cura funzioni, ma il presupposto operativo è che gli effetti terapeutici derivino dalla stimolazione elettrica di regioni molto specifiche del cervello; i neurochirurghi fanno del loro meglio per sistemare gli elettrodi con la massima precisione possibile.

Nel 2009, tuttavia, Deisseroth e colleghi hanno dimostrato che, andando a stimolare in modo specifico la materia bianca, i "cavi" neuronali in prossimità degli elettrodi, era possibile ottenere i miglioramenti più consistenti sul piano clinico relativamente ai sintomi del morbo di Parkinson.

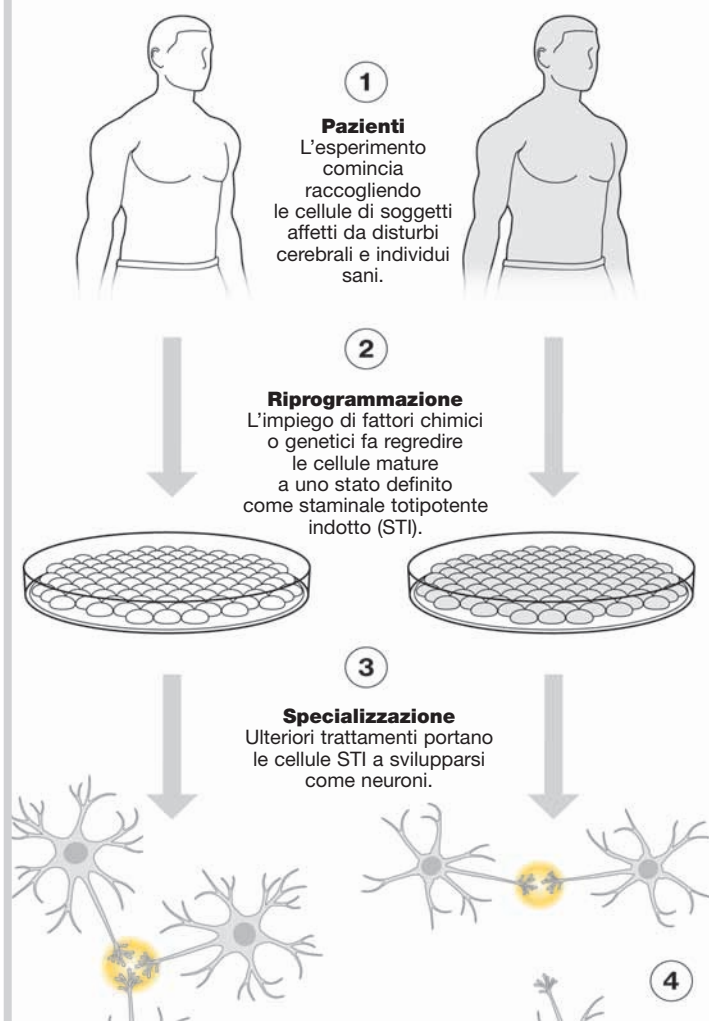
In altre parole, non era tanto la regione del cervello a contare, ma l'autostrada neurologica che passava lì vicino. Spesso gli scienziati ricorrono a termini come "sorprendente" o "inatteso" per caratterizzare risultati recenti di questo tipo, facendoci

Gli scienziati ipotizzarono che inserendo all'interno del neurone il gene corrispondente a una delle proteine foto-sensibili e stimolandole attraverso un segnale luminoso, si potesse indurre il neurone ad accendersi e spegnersi a comando.

intuire l'impatto che l'opto-genetica ha avuto sulla comprensione della malattia psichiatrica.

In questo senso Anderson, al Caltech, sottolinea come la infatuazione mediatica e scientifica che ha investito gli studi basati sulla risonanza magnetica funzionale negli ultimi vent'anni abbia creato l'impressione che certe regioni del cervello agiscano come "centri" di

Neuroni coltivati per analizzare la natura di un disturbo



1 su 4

La proporzione di individui su scala mondiale affetti da un disturbo di natura mentale nell'arco della loro vita.

5

Il numero di disordini cerebrali importanti accumulati da variazioni genetiche, tra cui la schizofrenia.

400

Il numero di geni o regioni cromosomiche che si possono annoverare tra i fattori di rischio dell'autismo.

I mutamenti cellulari e genetici che determinano la maggiore parte dei disturbi cerebrali, non sono molto conosciuti. Oggi è però possibile comprendere questi mutamenti grazie a nuove tecnologie che potrebbero aiutare gli scienziati a individuare nuovi farmaci e terapie.

Una delle possibilità è coltivare in vitro i neuroni prelevati da un paziente. Tutto ciò di cui necessitano i ricercatori, è un campione di cellule prelevate dall'epidermide o da un'altra area facilmente accessibile; queste cellule vengono prima trasformate in staminali e quindi in neuroni. I neuroni in coltura vengono analizzati per evidenziare cambiamenti a livello di morfologia o funzionalità. I ricercatori possono sperimentare farmaci sulle cellule per verificare eventuali miglioramenti.

Gli scienziati possono ricorrere alle tecniche di riscrittura del genoma per introdurre nelle cellule staminali le modifiche sospettate di essere alla base del disturbo studiato, verificando se il neurone risultante sia effettivamente anormale.

Grafico: John Macneill

attività neurologica: che l'amigdala sia il "centro" della paura, o l'ipotalamo sia il "centro" dell'aggressività. Ma Anderson spiega che con la RMNf è come osservare un paesaggio notturno da un velivolo a diecimila metri di quota «cercando di capire quel che succede in una singola città». L'opto-genetica, al contrario, ci ha restituito una visuale molto più dettagliata di una piccola ripartizione di cellule dell'ipotalamo e di conseguenza un quadro molto più complesso e variegato dell'aggressività. Basta accendere qualche neurone di quella piccola città per indurre un organismo a fare la guerra, ma accendendo i neuroni della porta accanto, lo stesso individuo viene incoraggiato a fare l'amore.

Queste nuove tecniche consentiranno agli scienziati di gettare i primi sguardi sulla cognitività umana in piena azione, l'immagine di come pensieri, sentimenti, istinti e attività mentali disfunzionali possano emergere dai circuiti neuronali e dall'attività di specifici tipi di cellule. I ricercatori stanno solo muovendo i primi passi, ma considerando il ritmo a cui si sono succedute le tecnolo-

Spesso gli scienziati ricorrono a termini come "sorprendente" o "inatteso" per definire risultati recenti delle ricerche sul cervello, facendoci intuire l'impatto che l'opto-genetica ha avuto sulla comprensione delle malattie psichiatriche.

gie più recenti, quel quadro potrebbe formarsi molto prima di quanto fosse possibile immaginare appena qualche anno fa, quando gli interruttori opto-genetici cominciavano ad accendere le loro prime, tenui lampadine. ■

Stephen S. Hall è divulgatore scientifico con sede a New York.

Mappatura cerebrale per le superstrade dell'informazione

86 miliardi

Numero di neuroni nel cervello dell'adulto.

10.000

Limite superiore per il numero di sinapsi, o connessioni, che un singolo neurone può formare.

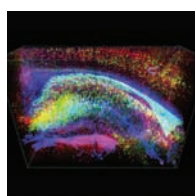
1 milione di miliardi

Stima del numero di sinapsi presenti nel cervello umano.

Molte delle funzioni del cervello derivano da processi in cui gruppi di neuroni agiscono simultaneamente per trasmettere i loro segnali tra diverse regioni. La mappatura di questi percorsi aiuterà gli scienziati a capire il funzionamento del cervello. Il compito è immenso, ma molti gruppi di ricerca stanno collaborando all'impresa, guardando ai diversi aspetti dell'anatomia dell'encefalo.

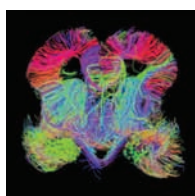
*Grafico: John Macneill.
Fotografie: Deisseroth Lab (Clarity);
Allen Institute for Brain Science (BrainSpan);
Human Connectome Project.*

Altre tecniche di mappatura



Clarity

Rimuovendo la materia grassa all'interno del cervello dei mammiferi, gli scienziati riescono a colorare e visualizzare i più minuti dettagli dei neuroni, come in questa immagine del cervello di un topo.



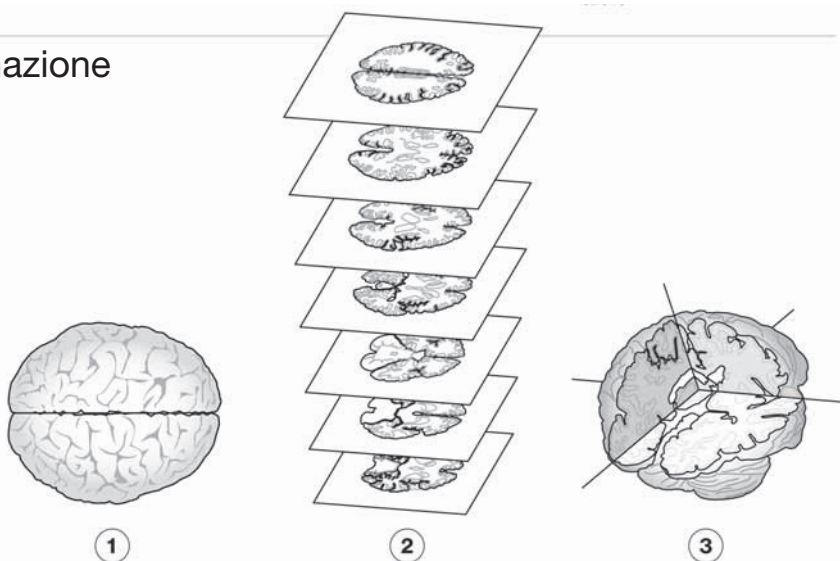
Atlante BrainSpan

Presso l'Allen Institute for Brain Science è stata prodotta una mappa tridimensionale delle strutture e delle attività geniche nei cervelli pre-natali.



Progetto Connettoma Umano presso il NIH

Una forma molto avanzata di risonanza magnetica nucleare consente ai neuro-scienziati di visualizzare sia la microscopica struttura delle cellule, sia le strutture più estese.



Preparazione del campione

Nel Centro ricerche di Jülich, in Germania, un cervello viene espantato in sede di autopsia, conservato in sostanze chimiche e sottoposto a scansione con un apparato RMN, in modo da costituire un modello per le successive ricostruzioni virtuali.

Sezionamento e scansione

L'encefalo viene ridotto in fettine ultrasottili, che vengono poi sottoposte a colorazione e acquisite con lo scanner.

Ricomposizione e mappatura

Le immagini radiologiche delle singole sezioni vengono rielaborate al computer per ricreare un modello tridimensionale.