

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SALUTE

CERVELLO FLESSIBILE

Il dogma del cervello adulto impossibilitato a rinnovarsi per legge biologica, sta cedendo il passo a una nuova visione, dove flessibilità, plasticità, neurogenesi sono le parole chiave.

**TESTAMENTO BIOLOGICO.
CHI È IL PADRONE
DELLA MIA VITA?**



SOMMARIO

PNEINEWS - n° 1 Anno 2011

www.sipnei.it

EDITORIALE

3 PSICOLOGIA DELLE MASSE E DEL POTERE

Francesco Bottaccioli

DOSSIER

Cervello flessibile

4 LA RIFORMA DELLA SENTENZA DI CAJAL

Patrizia Ambrogini

Ha resistito 100 anni il dogma che nessun nuovo neurone potesse essere generato nel sistema nervoso centrale di mammifero adulto, oggi il dogma è praticamente crollato

DOSSIER

Cervello flessibile

7 IL MULTISISTEMA MEMORIA

Paola Emilia Cicerone

Come funziona la nostra memoria? Ha senso parlare di memoria come se fosse un tutto unico? Sono alcuni degli interrogativi posti a Larry Squire, psichiatra e neurologo americano di fama mondiale, una vita dedicata a decifrare i meccanismi della memoria a fianco di Eric Kandel, premio Nobel per la medicina proprio per queste ricerche.

DOSSIER

Cervello flessibile

10 LA MEDITAZIONE MIGLIORA LA COGNIZIONE E CAMBIA IL CERVELLO

Francesco Bottaccioli

C'è una crescente evidenza che la meditazione produca effetti di miglioramento delle capacità attentive, della memoria di lavoro e della flessibilità cognitiva. Al tempo stesso, le pratiche meditative sembrano essere in grado di modificare positivamente la struttura delle aree cerebrali implicate nella cognizione e nella gestione delle emozioni.

IL NETWORK UMANO Stress e lavoro

14 VALUTARE IL RISCHIO "STRESS LAVORO-CORRELATO" A NORMA DI LEGGE

Paola Geralico - Laura Barnaba

Il racconto dall'interno di due protagonisti del duro dibattito che si è prodotto nella Commissione incaricata di dar seguito alla nuova legislazione in materia di stress correlato al lavoro, che è diventata operativa dal gennaio di quest'anno.

BIOETICA Testamento biologico

17 AUTODETERMINAZIONE

Ignazio R. Marino - Claudia Cirillo

La legge che vuole la maggioranza di centro-destra contrasta apertamente con la Costituzione e con le normative internazionali e ignora la volontà della stragrande maggioranza dei cittadini

21 MEGLIO NESSUNA LEGGE CHE UNA PESSIMA LEGGE

Mauro Bologna

Nello scorso ottobre si è svolto all'Aquila, per iniziativa dell'Ordine Provinciale dei Medici, un convegno sul tema di Testamento Biologico e Fine Vita con un nutrito gruppo di autorevoli relatori. È emersa una terza via.

NEWS

22 BREVI DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Andrea Delbarba

SIPNEI Notizie dall'Associazione

23 ANCHE NEL 2010 OTTIMI RISULTATI

Laura Bongiorno



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac@iol.it

Hanno collaborato a questo numero

Patrizia Ambrogini, Laura Barnaba, Mauro Bologna, Laura Bongiorno, Paola Emilia Cicerone, Claudia Cirillo, Andrea Delbarba, Paola Geralico, Ignazio Marino.

Illustrazione di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

Impaginazione e grafica

Argento e China S.r.l. - Bologna

Stampa

Fina estampa - www.finaestampa.it

Registrazione

Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

Redazione

Via Lancisi, 31 - 00185 Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI!

Il costo dell'abbonamento 2011 per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento è compreso nella quota annuale.

Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E IBAN IT 90 B 03069 05077 100000000203 specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

Abbonamento elettronico per rivista in pdf 18 euro. Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

Psicologia delle masse e del potere

Francesco Bottaccioli - Presidente onorario SIPNEI

I nostri neuroni specchio ci hanno fatto soffrire molto in queste settimane. Le poche ma eloquenti immagini che sono filtrate dalla macelleria libica ci hanno squassato, provocando commozione e dolore, sentimenti che si sono accompagnati alla rabbia nel sentire alcuni nostri connazionali inveire verso la presunta invasione di disperati...da accogliere con il mitra! Di fronte a questo sfoggio di cattiveria, mentre bambini, donne, giovani venivano trucidati per strada e perfino in casa propria, viene spontaneo chiedersi: dove sono i neuroni specchio di questi italiani? Ce li hanno anche loro? Oppure il cervello di queste persone è diverso? Ce li hanno anche loro, ovviamente, ma si vede che lo specchio s'è oscurato per la fuliggine che sale dal ventre. È il secondo cervello che parla in questi casi, è la pancia, con le sue emozioni elementari, orientate dalla logica amico-nemico, che prende il comando della mente.

E Gheddafi? Gli studiosi della psiche spesso hanno analizzato le figure dei dittatori. Famose le analisi di Jung su Hitler e Mussolini¹, oppure quelle di Freud sulla psicologia delle masse e sul culto del capo². In questi studi viene sottolineato il forte legame che unisce le masse al capo e del quale spiega le caratteristiche. Ma per Gheddafi sarebbe riduttivo, mi pare, vederne solo i tratti tribali. Mentre scrivo, il dittatore non solo sta usando tutto l'apparato militare di cui dispone per cercare di schiacciare nel sangue la ribellione di popolo in atto, ma sta anche sfoggiando una modernissima strategia comunicativa. Lui e il figlio negano tutto. In Libia, dicono, è tutto normale, c'è solo qualche giovane drogato armato dall'Occidente e da Al Qaeda. Il dittatore non ha alcun interesse personale: la famiglia Gheddafi, dichiara il figlio, è una famiglia modesta che non ha ricchezze accumulate all'estero. Qual è la logica di queste bugie enormi?



Quasi sessanta anni fa, Solomon Asch, psicologo americano di origine polacca, pubblicò i risultati dei suoi esperimenti sulla formazione dei giudizi e sul loro cambiamento in relazione alle circostanze sociali³. Asch voleva indagare perché e in quali condizioni gli individui cedono al gruppo e fanno affermazioni contrarie ai loro pensieri. I gruppi di Asch erano formati da uno o più soggetti sperimentali e un gruppo di soggetti d'accordo con lo sperimentatore, chiamati in gergo "confederati". Nell'esperimento occorreva svolgere un semplice compito discriminativo: rintracciare la lunghezza standard di una linea in un gruppo di altre linee vicine. Un compito molto semplice e difficilmente controvertibile. Le prime volte tutto il gruppo rispondeva in modo adeguato, poi, ad un certo punto, i confederati cominciarono a rispondere in modo palesemente sbagliato. Conclusione: dopo un certo numero di situazioni di questo tipo, solo una estrema minoranza di soggetti (il 20%) manteneva la propria opinione; l'80%, almeno una volta, si era uniformato a un giudizio palesemente assurdo e c'era un 33% che si era sistematicamente allineato alle risposte sbagliate. Perché? C'era chi ha tenuto il punto dichiarando che era proprio di quella idea. Ma la gran parte ha dichiarato che si sono acconciati alle risposte palesemente false perché era più comodo adeguarsi o perché volevamo essere come gli altri. Quindi opportunismo e conformismo sono sentimenti e comportamenti ben radicati nella psiche umana. Tutti i potenti lo sanno e quando si trovano alle strette cercano di farci leva.

In un contesto politico e sociale democratico e quindi non comparabile a quello libico, anche Berlusconi sta usando la strategia della negazione dell'evidenza. Ruby, prostituta minorenni le cui rivelazioni possono essere pericolose per il premier? No, è la nipote di Mubarak! Le carovane di giovani donne compiacenti? Sono fans del leader! Bunga bunga? Una barzelletta! Fiumi di bonifici e pacchi di bustarelle piene di banconote di grosso taglio alle suddette donnine? Beneficenza! Festini? Decorosi dopocena di sano relax!

Un esperimento di psicologia sociale in grande stile, non c'è che dire. Situazione eccitante e ricca di insegnamenti per gli studiosi della psiche. Un po' meno per il nostro paese.

1. Jung C.G., *Diagnosi dei dittatori* in W. McGuire, RFC. Hull (a cura di) *Jung parla. Interviste e incontri*, III ed. Adelphi, Milano 2009, pp. 161-191

2. Freud S., *Psicologia delle masse ed analisi dell'Io* (1921) in *Opere*, vol. IX, Boringhieri, Torino

3. Asch S.A., *Studies of independence and conformity*, Psychological Monograph 1956, 416

La riforma della sentenza di Cajal

Anche il cervello adulto può generare nuovi neuroni

Patrizia Ambrogini - Sezione di Fisiologia del Dipartimento di Scienze della Terra, della Vita e dell'Ambiente, Università di Urbino "Carlo Bo"

Ha resistito 100 anni il dogma che nessun nuovo neurone potesse essere generato nel sistema nervoso centrale di mammifero adulto, oggi il dogma è praticamente crollato

Alla fine del XIX secolo, gli studi istologici e anatomici di Koelliker¹, His² e Cajal³ avevano dimostrato che il cervello del mammifero rimaneva strutturalmente costante dopo la nascita e nessun nuovo neurone poteva essere generato nel corso della vita adulta. Nella prima metà del ventesimo secolo, alcuni occasionali *reports*⁴ descrissero la presenza di figure mitotiche nel cervello adulto, suggerendo la possibilità di neurogenesi postnatale. Tuttavia, tali evidenze furono ignorate, presumibilmente a causa dell'autorevolezza dell'opinione opposta all'idea emergente e della inadeguatezza dei metodi disponibili per l'evidenziazione delle cellule proliferanti e per la loro caratterizzazione fenotipica. In un suo lavoro⁵, Ramón y Cajal a quel tempo commentava: *Una volta che lo sviluppo è terminato, le sorgenti di crescita e rigenerazione degli assoni e dei dendriti sono irrevocabilmente prosciugate. Nei centri adulti, le vie nervose sono in qualche modo stabilite, finite e immutabili. Ogni cosa può morire, nulla può essere rigenerato. Sta alla scienza del futuro di cambiare, se possibile, questa dura sentenza*".

Le prime sfide al dogma

Un importante avanzamento nello studio della neurogenesi giunse negli anni '50 con l'introduzione dell'autoradiografia per l'evidenziazione della timidina triziata. Quest'ultima, in seguito a somministrazione esogena, è incorporata nel DNA delle cellule in divisione durante la fase S del ciclo cellulare, permettendo, pertanto, l'identificazione delle cellule proliferanti e della loro progenie, nonché la determinazione della sede e della data di nascita. Inizialmente tale nuovo metodo venne utilizzato esclusivamente in roditori per studi di sviluppo, a sottolineare la persistenza della convinzione che la neurogenesi potesse non verificarsi nel mammifero adulto. Negli anni '60 Joseph Altman sfidò l'idea corrente di "nessun nuovo neurone nel cervello adulto", pubblicando una serie di lavori^{5,6} che riportavano evidenze, ottenute mediante l'utilizzo dell'autoradiografia, della presenza di cellule proliferanti e proliferate nel giro dentato dell'ippocampo, nel bulbo olfattorio e nella corteccia cerebrale di ratti adulti, oltre che nella neocorteccia di gatti adulti. Egli fu, inoltre, capace di arguire che tali cellule erano microneuroni⁶ e suggerì che potessero giocare un ruolo importante nei processi di apprendimento e memoria. Quindici anni dopo, Michael Kaplan^{7,8} e collaboratori,

Già negli anni '60 Altman e Kaplan dimostrarono la presenza di nuove cellule nervose nel cervello del gatto adulto, ma la scienza normale non tenne in minimo conto queste osservazioni ribadendo il dogma di Cajal.

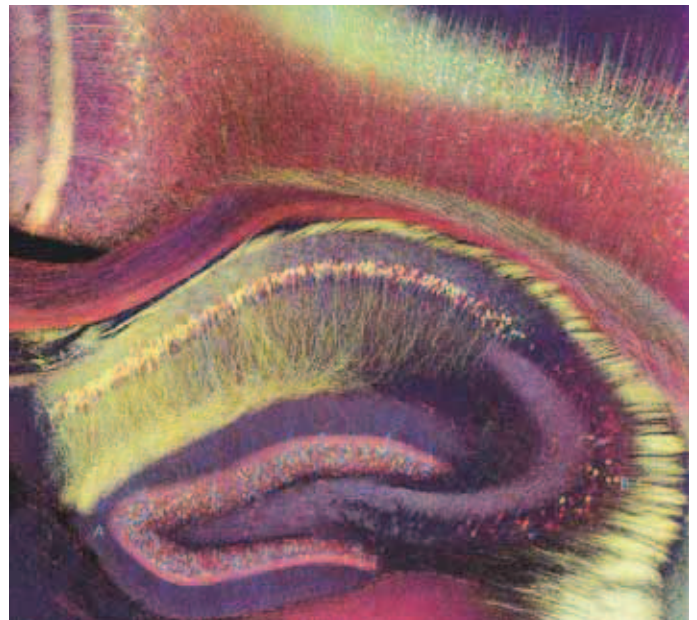


Figura 1. Ippocampo di mammifero adulto.

A sinistra in basso il giro dentato (Lettera A). A destra, la regione CA3(B). Sopra la regione CA1 (C). Fonte: Schoonover C., *Portraits of the mind*. Abrams, New York 2010

attraverso l'utilizzo della microscopia elettronica, supportavano i risultati ottenuti da Altman, attribuendo un fenotipo neuronale alle cellule positive alla timidina triziata nel giro dentato dell'ippocampo e nel bulbo olfattorio, per la presenza delle caratteristiche ultrastrutturali tipiche dei neuroni. Sebbene questi lavori furono pubblicati su riviste prestigiose e di rilevanza internazionale, essi ebbero un impatto irrilevante sulla comunità scientifica per oltre due decenni.

Diverse erano le ragioni di tale comportamento: in primo luogo, la disponibilità di tecniche ritenute non adeguate ai fini della dimostrazione

non ambigua del fenotipo neuronale piuttosto che gliale delle cellule generate nell'adulto; in secondo luogo, i risultati implicavano una migrazione

LA NEUROGENESI NELL'IPPOCAMPO ADULTO

L'avvento delle nuove tecniche di marcatura e fenotipizzazione, tuttora in evoluzione, delle cellule proliferanti e proliferate nel cervello adulto, ha permesso di accertare senza ambiguità la presenza di neurogenesi in due zone del cervello di molte specie di mammifero adulto, incluso l'Uomo^{10,11}, una delle quali è rappresentata dal giro dentato dell'ippocampo, in cui risiede un microambiente permissivo per la generazione di nuovi neuroni, denominato nicchia neurogenica.

La neurogenesi adulta è un complesso processo *multi-step* che include la proliferazione dei precursori neurali o cellule staminali neurali, la sopravvivenza delle cellule figlie, il loro differenziamento morfologico, biochimico e funzionale in neuroni e il loro inserimento nei circuiti preesistenti; l'intero processo si compie in circa 4 settimane.

Le cellule staminali neurali che persistono nel cervello adulto, esibiscono le due fondamentali proprietà di staminalità: 1. il *self-renewal*; 2. la multipotenzialità di generare neuroni e macroglia. Il *self-renewal*, cioè la capacità di auto-rinnovarsi, rappresenta il più importante criterio di staminalità e sta a indicare la capacità di queste cellule di andare incontro a un illimitato ciclo di divisioni cellulari da ognuna delle quali si genera almeno una cellula figlia identica alla madre deputata al mantenimento del pool di cellule staminali. Una divisione di questo tipo viene definita asimmetrica, in quanto solo una delle cellule figlie è la copia identica della madre, mentre l'altra diventa una cellula indirizzata verso un determinato fenotipo. Tale cellula, che prende il nome di progenitore, mostra caratteristiche di staminalità ridotte, potendo subire un numero limitato di cicli cellulari e potendo differenziare verso il fenotipo neuronale o gliale, ma esibisce una più alta velocità di proliferazione che le consente di dare origine alla cosiddetta "popolazione transitoriamente amplificante". Circa il 50% delle cellule che compongono tale popolazione muore per apoptosi, mentre le restanti si differenziano principalmente in neuroni. Tale processo neurogenico declina con l'avanzare dell'età.

Nel giro dentato dell'ippocampo le cellule staminali neurali sono localizzate nella zona subgranulare (SGZ; Fig. 2), posta al confine tra lo strato dei granuli (neuroni principali che ricevono la principale afferenza al giro dentato, rappresentata dal fascio perforante proveniente dalla corteccia entorinale) e la regione ilare. Diversamente da quanto si possa pensare, le cellule staminali neurali non sono indifferenziate, ma mostrano uno specifico fenotipo identificato come *astrocita-simile* da Seri¹² nel 2001; tali cellule infatti risultano positive al marcatore tipico della glia, la proteina acida gliale fibrillare dei filamenti intermedi, e alla proteina dei filamenti intermedi nestina, espressa dalle cellule in divisione durante i precoci stadi di sviluppo del sistema nervoso centrale e pertanto ritenuta il marcatore tipico dei precursori neurali.

I progenitori neuronali che sopravvivono al processo di morte naturale, si differenziano in particolare in neuroni dei granuli, migrando quindi a breve distanza dalla sede di proliferazione. Le informazioni relative alla neurogenesi ippocampale adulta derivano da indagini condotte principalmente su roditori e in minor misura su scimmie; scarsi sono, per ovvie ragioni, i dati provenienti da studi condotti sull'Uomo che

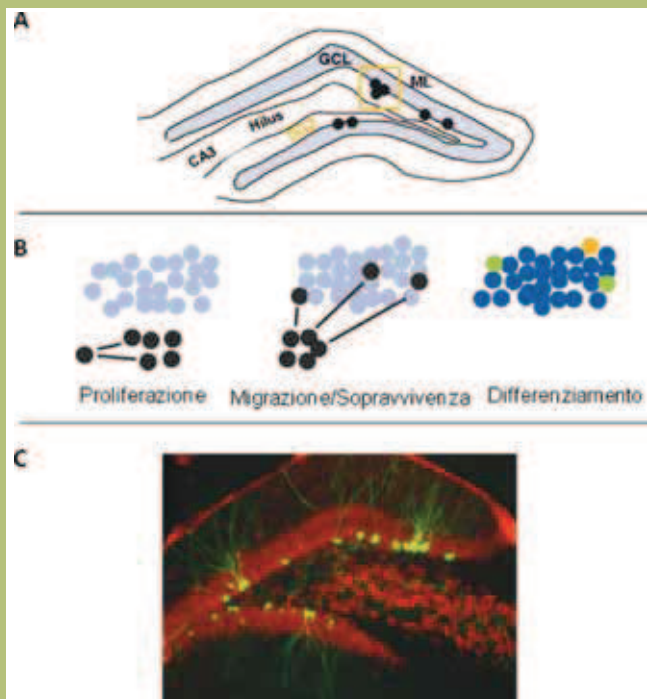


Fig. 2. La neurogenesi ippocampale adulta. A. Rappresentazione grafica del giro dentato dell'ippocampo sede di produzione di nuovi neuroni nel mammifero adulto. B. Schematizzazione degli step di cui si compone il processo neurogenico. C. Immagine ottenuta al microscopio confocale di una sezione di ippocampo di ratto processata con tecniche immunocitochimiche per l'evidenziazione dei neuroni neo-generati (in verde). SGZ: zona subgranulare; GCL: strato dei granuli, neuroni principali del giro dentato; ML: strato molecolare, in cui si estendono i dendriti dei granuli; Hilus: ilo, regione attraversata dagli assoni dei granuli e in cui risiedono gli interneuroni responsabili dei circuiti locali; CA3: campo dell'ippocampo propriamente detto contenente i neuroni piramidali su cui sinaptano i neuroni dei granuli.

si limitano a indagini *postmortem*. Recentemente, una tecnica di *imaging* è stata applicata da Manganas¹³ e i suoi collaboratori per rilevare un *biomarker* metabolico delle cellule staminali o precursori neurali e dei progenitori neuronali nei cervelli di uomini in vita. Questo *biomarker* ha permesso agli Autori l'identificazione e la quantificazione di tali precursori/progenitori nell'Uomo e ha dimostrato un declino nel loro numero associato all'età dalla preadolescenza allo stato adulto, confermando i risultati ottenuti nel modello animale.

Il fenomeno neurogenico ippocampale è finemente modulato da un ampio ventaglio di stimoli di natura fisiologica, ambientale e farmacologica. Neurotrofine, neurotrasmettitori, ormoni, antidepressivi, attività fisica, apprendimento sono fattori in grado di influenzare positivamente o negativamente i diversi *step* di cui il processo si compone e pertanto l'effetto netto sulla neurogenesi spesso risulta dalle differenti combinazioni degli effetti sui singoli *stage* di sviluppo neuronale.



in alcuni casi considerevole delle cellule neonate a quel tempo ritenuta improbabile; infine, la posizione di Altman e di Kaplan, figure sconosciute che con le loro ricerche intendevano rovesciare il principio centrale universalmente sostenuto delle neuroscienze a supporto del quale veniva, inoltre, il *report* di Pasko Rakic⁹, Professore alla *Yale Medical School* e *leader* nello studio dello sviluppo del cervello nei Primati, il quale nel 1985 affermava che “*Tutti i neuroni del cervello della scimmia Rhesus sono generati durante la vita prenatale e la precoce vita postnatale*”.

Gli sviluppi successivi portarono alla rivendicazione dei lavori pionieristici di Altman e Kaplan e alla generale accettazione da parte della comunità scientifica internazionale della continua aggiunta di nuovi neuroni nel cervello di mammifero adulto, ponendo in tal modo fine, nel corso degli anni '90, al dogma centrale delle neuroscienze. In particolare, furono determinanti la dimostrazione della neurogenesi negli uccelli adulti, l'introduzione di nuovi approcci metodologici per la marcatura delle nuove cellule e per la loro caratterizzazione fenotipica e, infine, la dimostrazione che la neurogenesi poteva essere up- e down-regolata da importanti variabili come lo stress, la complessità ambientale, l'attività motoria e l'apprendimento, facendo emergere la possibilità che la neurogenesi adulta, in particolare ippocampale, possa essere importante per i processi cognitivi negli animali dotati di un sistema nervoso più complesso.

Lo stress è uno dei più potenti inibitori della neurogenesi ippocampale adulta

L'effetto deleterio dello stress sulla proliferazione cellulare è stato ampiamente dimostrato da diversi gruppi di ricerca su numerose specie di mammifero¹⁴. La durata dello stress non sembra rivestire un'importanza critica, in quanto sia paradigmi di stress acuto che cronico risultano in un decremento della proliferazione e della sopravvivenza delle neonate cellule ippocampali. Nonostante sia ben noto l'effetto negativo di questa variabile, i meccanismi alla base rimangono ancora da definire, così come le conseguenze funzionali di questo fenomeno.

L'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), ottenuta mediante surrenalectomia o altri metodi, causa un aumento significativo del processo neurogenico nell'ippocampo adulto. D'altra parte, la somministrazione esogena di corticosterone, e non le fluttuazioni circadiane dei livelli di tale ormone¹⁵, determina una riduzione della neurogenesi. Queste e altre evidenze suggeriscono, quindi, che i glucocorticoidi possano essere direttamente coinvolti nel mediare gli effetti dello stress sulla neurogenesi. Lo stress, inoltre, aumenta il rilascio del neurotrasmettitore eccitatorio glutamato nell'ippocampo e un'aumentata trasmissione eccitatoria risulta nella riduzione della proliferazione cellulare. L'attivazione dei recettori di tipo NMDA per il glutamato inibisce la proliferazione cellulare, mentre il loro blocco determina l'effetto opposto e sembra inoltre prevenire la diminuzione della proliferazione

cellulare indotta dalla somministrazione di corticosterone esogeno. Quest'ultimo risultato suggerisce un'interazione tra la via del glutamato e quella dei glucocorticoidi nel mediare l'effetto dello stress sulla neurogenesi ippocampale. Un ulteriore contributo all'azione dello stress potrebbe provenire dalle citochine pro-infiammatorie, come suggerito dalla dimostrazione dell'espressione del recettore per l'interleuchina-1 β da parte dei precursori/progenitori neurali, dall'innalzamento dei livelli di tale interleuchina in seguito alla somministrazione di paradigmi di stress cronico, dalla riduzione della proliferazione cellulare ippocampale indotta dal trattamento con interleuchina-1 β e dalla prevenzione della diminuzione della neurogenesi, indotta da stress cronico, mediante blocco dei recettori per tale citochina. Lo stress infine riduce l'espressione di fattori di crescita e neurotrofine, come il BDNF, la cui azione di promozione della neurogenesi ippocampale è ben nota.

Nonostante sia stato ben dimostrato che le cellule neonate nell'ippocampo adulto sono neuroni dei granuli funzionali che si integrano nei circuiti pre-esistenti, il loro ruolo nella funzione ippocampale è ancora dibattuto. L'aggiunta di nuovi neuroni all'ippocampo adulto rappresenta un meccanismo di plasticità che può essere usato per cambiare le proprietà di certi circuiti neurali. I neuroni neonati nel corso della loro maturazione passano attraverso uno stadio in cui mostrano proprietà elettrofisiologiche peculiari^{16,17}, quali l'elevata eccitabilità, che li rendono capaci di rispondere e integrare stimoli durante i processi di formazione delle memorie. Ehninger e Kempermann¹⁸ nel 2008 hanno ipotizzato che i neuroni generati nell'ippocampo adulto possano giocare un ruolo nello stabilire una continuità temporale tra gli eventi. L'elevata plasticità dei giovani neuroni potrebbe permettere l'associazione preferenziale di rappresentazioni che sono strettamente correlate nel tempo¹⁹.

Neurogenesi e malattie

La disregolazione o le perturbazioni del processo neurogenico ippocampale appaiono essere rilevanti nella patofisiologia di alcune malattie.

La neurogenesi ippocampale risulta drasticamente ridotta da fattori che predispongono alla depressione e stimolata dal trattamento farmacologico con antidepressivi²⁰. Tali evidenze sperimentali hanno condotto all'ipotesi di un coinvolgimento della neurogenesi ippocampale nell'eziopatogenesi della depressione. In particolare, il processo neurogenico sembrerebbe essere importante per alcuni degli effetti terapeutici del trattamento con antidepressivi. Infatti, il gap temporale necessario affinché la terapia con antidepressivi inizi a produrre i suoi effetti, coincide con il tempo di maturazione dei nuovi neuroni generati nell'ippocampo adulto e ciò rappresenta una delle ragioni per credere che la neurogenesi ippocampale rappresenti un possibile substrato per le azioni degli antidepressivi.

La questione cruciale è relativa alla comprensione di come cambiamenti nella neurogenesi ippocampale possano risultare in cambiamenti nel comportamento affettivo. Recenti studi suggeriscono che gli antidepressivi aumentano selettivamente la neurogenesi nell'ippocampo ventrale, struttura di cui sta emergendo un ruolo nella regolazione dell'affettività e del comportamento motivato.

Alterazioni nella produzione di nuovi neuroni nell'ippocampo adulto potrebbero essere coinvolte anche nella patogenesi della schizofrenia;

una compromissione della capacità proliferativa dell'ippocampo potrebbe contribuire alla comparsa dei deficit cognitivi osservati in questa patologia. Diverse indagini sperimentali hanno mostrato che l'attività epilettica non solo influenza la genesi di nuovi neuroni aumentandola, ma induce anche una dispersione ectopica di parte dei nuovi neuroni. Tale neurogenesi aberrante sembrerebbe aumentare la suscettibilità a nuove crisi epilettiche. Infine è importante sottolineare che una delle maggiori implicazioni delle cellule staminali neurali in generale, e pertanto anche di quelle ippocampali, è relativa alla comprensione della formazione dei tumori cerebrali. Crescenti evidenze sperimentali infatti suggeriscono che le cellule che scatenano la formazione tumorale potrebbero derivare da cellule staminali endogene in seguito all'accumulo di multiple alterazione genetiche ed epigenetiche.

A che servono i nuovi neuroni?

L'ipotesi è che i neuroni generati nell'ippocampo adulto possano giocare un ruolo nello stabilire una continuità temporale tra gli eventi.

Possibili applicazioni cliniche.

La neurogenesi nel sistema nervoso centrale riveste una notevole importanza sia per le potenziali future applicazioni terapeutiche per il trattamento di patologie neurologiche, in particolare la malattia di Alzheimer, e per il recupero del sistema nervoso

centrale da diversi tipi di danno, che per le funzioni fondamentali di tale sistema. Sebbene fisiologicamente la neurogenesi si verifichi solo in due regioni anatomiche, recenti ricerche suggeriscono la possibilità di manipolare *in situ* i precursori neurali endogeni che sono stati identificati anche in altre aree del sistema nervoso centrale definite non-neurogeniche per la mancanza del microambiente permissivo al differenziamento verso il fenotipo neuronale. Tali promesse cliniche di impiego delle cellule staminali neurali adulte richiedono una piena comprensione delle proprietà di tali cellule e dei meccanismi di regolazione alla base del fenomeno neurogenico. Non c'è però alcun dubbio che la ricerca scientifica attuale sta cambiando "*la dura sentenza dei centri adulti*" formulata da Cajal ormai cento anni fa.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Koelliker A, 1896, Engelmann, Leipzig.
2. His W, 1904, Hirzel, Leipzig.
3. Ramón y Cajal S. 1913, Oxford Univ. Press, London.
4. Allen E, 1912, J. Comp. Neurol. 22, 547.
5. Altman J, Das GD, 1965, J. Comp. Neurol. 137, 433.
6. Altman J, Das GD, 1965, Nature 207, 953.
7. Kaplan MS, Hinds JW, 1977, Science, 197, 1092.
8. Kaplan MS et al., 1985, J. Comp. Neurol. 239, 117.
9. Rakic P, 1985, Science 227, 1054.
10. Eriksson PS et al., 1998, Nature Med. 4, 1313.
11. Reif A et al., 2006, Mol. Psychiatry 11, 514.
12. Seri et al., 2001, J. Neurosci. 21, 7153.
13. Manganas LN et al., 2007, Science 318, 980.
14. Mirescu C, Gould E, 2006, Hippocampus 16, 233.
15. Ambrogini P et al., 2002, Neuroendocrinology 76, 366.
16. Ambrogini P et al., 2004, Brain Res. 1017, 21.
17. Ambrogini P et al., 2006, Arch. Ital. Biol. 144, 115.
18. Ehninger D, Kempermann G, 2008, Cell. Tissue Res. 331, 243.
19. Aimone JB et al., 2006, Nat. Neurosci. 9, 723.
20. Perera TD et al., 2008, Neuroscientist 14, 326.