

Riparare il cervello con nuovi neuroni: è possibile?



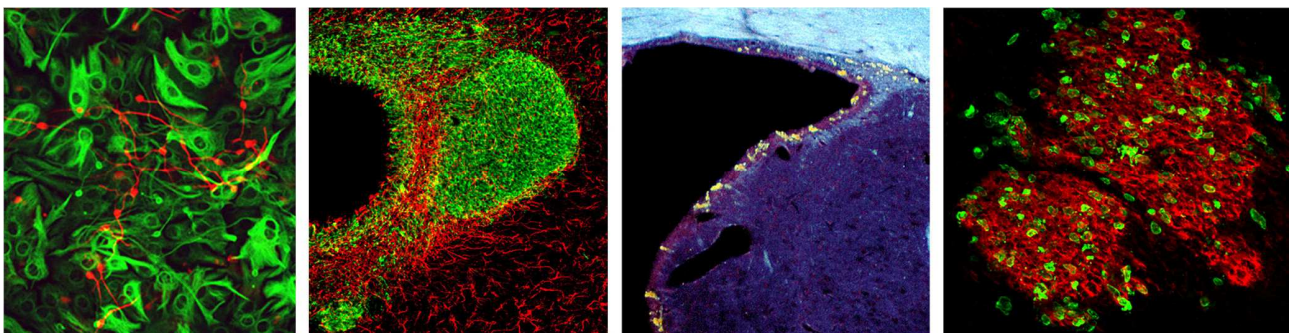
Il gruppo di ricerca NEUROGENESI ADULTA

Si chiama "neurogenesi adulta" la formazione di nuove cellule nervose nel corso dell'intera vita di un individuo. Fino a vent'anni fa si pensava che ciò non fosse possibile, poiché il cervello è in larga misura incapace di rinnovare le sue cellule come fanno invece abitualmente altri organi quali la pelle e il sangue. Tuttavia, la ricerca di base ha dimostrato che alcune zone del cervello degli animali e dell'uomo contengono vere e proprie cellule staminali in grado di generare nuovi neuroni che vanno ad integrarsi nei circuiti nervosi. La neurogenesi adulta è quindi una forma di plasticità che può aggiungere o sostituire cellule nervose in specifiche regioni del sistema nervoso.

Lo studio di questo fenomeno ha aperto nuove prospettive per rimpiazzare le cellule perse o per compensare deficit funzionali nelle malattie neurologiche. Sebbene ciò non sia ancora possibile nell'uomo, sappiamo che il cervello di alcune specie animali è in grado di rigenerare grazie alla neurogenesi adulta e alle cellule staminali cerebrali. Inoltre, le ricerche degli ultimi anni hanno rivelato altri ruoli inaspettati dei nuovi neuroni su funzioni cognitive, come la memoria e l'apprendimento, e sulla plasticità indotta dall'ambiente e dallo stile di vita.

Il nostro gruppo di ricerca è coinvolto da vent'anni nella comprensione dei meccanismi che regolano l'intero processo di neurogenesi, dalla produzione di nuove cellule a partire da elementi staminali fino all'integrazione dei neuroni e alla loro funzione nel cervello normale e patologico. Dal 2010 il gruppo svolge le sue ricerche presso il centro di ricerca NICO (Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi)

<http://www.nico.ottolenghi.unito.it/>



Contatti:

luca.bonfanti@unito.it - paolo.peretto@unito.it - silvia.demarchis@unito.it - federico.luzzati@unito.it

Un approccio integrato per capire la complessità del sistema nervoso

Per affrontare la complessità delle variabili in gioco nella plasticità e nella riparazione del sistema nervoso, il gruppo di ricerca unisce le competenze complementari di quattro ricercatori dell'Università di Torino da anni impegnati nello studio di tali fenomeni: **Luca Bonfanti** (plasticità strutturale, nicchie staminali cerebrali e neurogenesi comparativa), **Paolo Peretto** (impatto della neurogenesi adulta sulle funzioni cerebrali), **Silvia De Marchis** (studio delle diverse popolazioni di neuroni che sono generati nel cervello maturo), **Federico Luzzati** (sviluppo e analisi di modelli di neurogenesi indotta). I ricercatori appartengono a due diversi dipartimenti dell'ateneo torinese: **Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi**; **Scienze Veterinarie**. Il team comprende inoltre un numero variabile di studenti di laurea magistrale e di dottorato di ricerca.

Principali linee di ricerca

Il nostro approccio di studio alla neurogenesi adulta abbraccia tutti i principali aspetti di questo fenomeno biologico al fine di comprenderne i meccanismi cellulari e molecolari, il significato funzionale e la logica evolutiva, nonché l'eventuale potenziale riparativo nell'uomo:

- lo studio delle due classiche *nicchie staminali*, situate nelle regioni cerebrali dell'ippocampo e del ventricolo laterale, che contengono le cellule staminali neurali in grado di produrre nuovi neuroni per l'intera vita dell'individuo; rivolto all'identificazione degli elementi cellulari e dei meccanismi molecolari che ne controllano l'attività.
- l'identificazione di *altre aree di neurogenesi* al di fuori delle nicchie staminali classiche; nel corso degli ultimi anni le ricerche del gruppo hanno individuato alcune di queste "nuove" zone neurogeniche, la cui localizzazione e il relativo significato funzionale rimangono enigmatici.
- lo studio dell'*integrazione dei nuovi neuroni* nei circuiti cerebrali pre-esistenti, che comprende sia le complesse interazioni tra le nuove cellule e il tessuto nervoso, sia i fattori ambientali (interni ed esterni) che le promuovono.
- l'analisi dei processi di neurogenesi *in diversi mammiferi e modelli animali*, alla ricerca delle logiche evolutive che hanno plasmato la plasticità del sistema nervoso, causandone una sostanziale riduzione nei primati e nell'uomo, soprattutto per quel che riguarda gli aspetti riparativi.
- la possibilità di indurre *neurogenesi a scopo riparativo* in seguito a lesioni del sistema nervoso (traumi, malattie neurodegenerative e vascolari); nel corso degli ultimi anni il gruppo ha sviluppato dei modelli di neurogenesi indotta al fine di comprendere la capacità di risposta riparativa da parte dei nuovi neuroni.
- lo studio del ruolo che i processi di neurogenesi hanno su alcune specifiche funzioni del cervello sano a diverse età, l'impatto che ciò può avere su alcuni aspetti della vita di relazione (apprendimento, memoria, sfera sessuale), nonché un'eventuale implementazione in caso di deficit cognitivi dovuti a varie situazioni (invecchiamento, demenze senili, depressione).

La comprensione globale e multidisciplinare del fenomeno della neurogenesi adulta potrà quindi consentire un avanzamento progressivo e su due livelli principali: i) lo sviluppo di approcci terapeutici, finalizzati sia alla sostituzione cellulare che all'implementazione di una plasticità compensatoria; ii) lo sviluppo di strategie preventive, basate su stili di vita in grado di mantenere buoni livelli di plasticità cerebrale.

II NICO

Il centro di ricerca NICO (Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi) ha come obiettivo lo studio dei meccanismi biologici alla base di patologie neurodegenerative e neuropsichiatriche a tutt'oggi sostanzialmente incurabili, nella prospettiva di sviluppare strategie terapeutiche innovative.

L'istituto, nato nel 2010 dalla confluenza di ricercatori dell'Università di Torino e dell'Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano, trae la sua forza dall'unione della ricerca di base (volta a capire i meccanismi di funzionamento e riparazione del sistema nervoso) con quella di tipo applicativo e clinico (che traduce la prima in approcci terapeutici). Il NICO consente un migliore sfruttamento del patrimonio di conoscenza e di idee dei ricercatori, nonché un utilizzo condiviso e razionale di laboratori e attrezzature, e rappresenta pertanto una possibile risposta locale alla crisi della ricerca che il nostro Paese sta vivendo da anni.

I punti di forza del NICO sono: 1) la disponibilità di *core facilities* dotate di grandi strumenti accessibili ai gruppi di ricerca; 2) l'inclusione di collaboratori prestigiosi con fama internazionale nel campo delle neuroscienze e della riparazione nervosa; 3) la messa in funzione di una rete di circolazione e di scambio di idee, competenze, progetti e strumenti per la ricerca; 4) la formazione alla ricerca di eccellenza nel campo delle neuroscienze di giovani tesisti, neo-laureati, dottorandi, postdoc, ricercatori, che rappresenta un valore aggiunto nel futuro sviluppo del territorio piemontese.

Bibliografia essenziale

Nato G, Caramello A, Trova S, Avataneo V, Rolando C, Taylor V, Buffo A, Peretto P, Luzzati F. (2015) **Striatal astrocytes produce neuroblasts in an excitotoxic model of huntington disease.** *DEVELOPMENT* 142, 840-845.

Luzzati F, Nato G, Oboti L, Vigna E, Rolando C, Armentano M, Bonfanti L, Fasolo A, Peretto P. (2014) **Quiescent neuronal progenitors are activated in the juvenile guinea pig lateral striatum and give rise to transient neurons.** *DEVELOPMENT* 141, 4065-4075.

Ponti G, Obernier K, Guinto C, Jose L, Bonfanti L, Alvarez-Buylla A. (2013) **Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice.** *PROC. NATL. ACAD. SCI. USA (PNAS)* 110, E1045- E1054.

Bovetti S, Bonzano S, Garzotto D, Giannelli SG, Iannielli A, Armentano M, Studer M, De Marchis S. (2013) **COUP-TFI controls activity-dependent tyrosine hydroxylase expression in adult dopaminergic olfactory bulb interneurons.** *DEVELOPMENT* 140, 4850-4859.

Bonfanti L, Nacher J. (2012) **New scenarios for neuronal structural plasticity in non neurogenic brain parenchyma: the case of cortical layer II immature neurons.** *PROG. NEUROBIOL.* 98, 1-15.

Luzzati F, De Marchis S, Fasolo, A, Peretto P. (2006) **Neurogenesis in the caudate nucleus of the adult rabbit.** *J. NEUROSCI.* 26, 609-621.

Bonfanti L, Peretto P (2011) **Adult neurogenesis in mammals: A theme with many variations.** *EUR. J. NEUROSCI.* 34, 930-950.

Luzzati F, Bonfanti L, Fasolo A, Peretto P. (2009) **DCX and PSA-NCAM expression identifies a population of neurons preferentially distributed in associative areas of different pallial derivatives and vertebrate species**, *CEREB. CORTEX* 19, 1028-1041.

Ponti G, Peretto P, Bonfanti L. (2008) **Genesis of neuronal and glial progenitors in the cerebellar cortex of peripuberal and adult rabbits**. *PLOS ONE* 3:e2366.

Garzotto D, Giacobini P, Crepaldi T, Fasolo A, De Marchis S. (2008) **Hepatocyte growth factor regulates migration of olfactory interneuron precursors in the rostral migratory stream through Met-Grb2 coupling**. *J. NEUROSCI.* 28, 5901-5909.

Bonfanti L, Peretto P. (2007) **Radial glial origin of the adult neural stem cells in the subventricular zone**. *PROG. NEUROBIOL.* 83, 24-36.

Giachino C, De Marchis S, Giampietro C, Parlato R, Perroteau I, Schütz G, Fasolo A, Peretto P. (2005) **cAMP response element-binding protein regulates differentiation and survival of newborn neurons in the olfactory bulb**. *J. NEUROSCI.* 25, 10105-10118.

Luzzati F, Peretto P, Aimar P, Ponti G, Fasolo A, Bonfanti L (2003) **Glia independent chains of neuroblasts through the subcortical parenchyma of the adult rabbit brain**. *PROC. NATL. ACAD. SCI. USA (PNAS)* 100, 13036-13041.

Il nostro gruppo studia la neurogenesi adulta sin dall'inizio:

Bonfanti L, Theodosis DT (1994) **Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb**. *NEUROSCIENCE* 62, 291-305.