



La ricerca raccontata da chi la fa

Nell'ambito della 34ª edizione di GiovedìScienza, l'Associazione CentroScienza Onlus presenta la nona edizione del Premio GiovedìScienza dedicato ai ricercatori under 35 di tutta Italia. Per i partecipanti è una preziosa occasione per divulgare i risultati della propria ricerca. Il merito scientifico è la base di valutazione per selezionare i 10 finalisti, la dote comunicativa ne decreta il vincitore.

1 BANDO, 4 PREMI IN DENARO

BANDO APERTO FINO AL 28 FEBBRAIO 2020

Bando e regolamento su www.giovediscienza.it

Per informazioni premio@centroscienza.it - 011 8394913

www.giovediscienza.it



GiovedìScienza

LA SCIENZA IN DIRETTA SETTIMANA PER SETTIMANA

34ª edizione

Giovedì 30 gennaio 2020

BAMBINI DA CONOSCERE MEGLIO

I meccanismi alla base del neurosviluppo e di condizioni genetiche come la sindrome di Down

Laura Cancedda

Laureata in Chimica e tecnologie farmaceutiche all'Università di Genova, ha ricevuto il dottorato in Neurofisiologia alla Scuola Normale Superiore di Pisa. Dopo un'esperienza all'Università della California di Berkeley (USA), è tornata in Italia all'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova ed è entrata a far parte dell'Istituto Telethon Dulbecco nel 2016 come direttore del laboratorio di neurofisiologia dello sviluppo.

PER SAPERNE DI PIÙ

Antonio Cerasa, Francesco Tomaiuolo, *La scatola magica. All'origine delle neuroscienze*, Hoepli 2019

Fausto Caruana, Anna Borghi, *Il cervello in azione. Introduzione alle nuove scienze della mente*, il Mulino 2016

Lamberto Maffei, *La libertà di essere diversi. Natura e cultura alla prova delle neuroscienze*, il Mulino 2014

Alberto Oliverio, *Cervello*, Bollati Boringhieri 2012

WEB

<https://www.iit.it/it/research/lines/brain-development-and-disease>

<https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/sindrome-di-down>

Il cervello umano è un organo estremamente complesso. La sua funzione è dare luogo a processi e comportamenti che garantiscono il benessere dell'individuo. La complessità del cervello è data dal fatto che contiene un numero strabiliante – oltre 100 miliardi – di unità funzionali, i neuroni. Perché il cervello funzioni, i diversi neuroni devono essere connessi tra loro con strutture specializzate, chiamate sinapsi. Si calcola che ogni singolo neurone possa connettersi ad altri neuroni attraverso un numero di sinapsi che può arrivare a 10000 e che le connessioni totali nel cervello possano raggiungere i 1000 trilioni. Il cervello è organizzato in strutture ben definite dal punto anatomico, le aree cerebrali, che svolgono specifiche funzioni. Per esempio, le corteccie sensoriali, come quella visiva o quella uditiva, sono adibite a processare informazioni che provengono dal mondo esterno, come immagini o suoni. La corteccia prefrontale integra pensieri di tipo logico con azioni. L'amigdala regola le emozioni e i comportamenti più istintivi, come la paura, mentre l'ippocampo è determinante per l'apprendimento e la memoria. Tutte le aree sono tra loro interconnesse.

Questa complessità si genera attraverso un processo chiamato neurosviluppo, che da un singolo neurone dà vita prima a una proliferazione di neuroni, poi alla loro specializzazione e infine alla migrazione a formare le relative aree. Il neurosviluppo si svolge sostanzialmente attraverso due fasi, in parte sovrapposte. Nella prima si formano le prime connessioni tra neuroni sulla base delle indicazioni dei geni. Nella seconda le connessioni si ridefiniscono e precisano sotto la costante e decisiva influenza delle esperienze sensoriali, emozionali e di apprendimento a cui ogni individuo è sottoposto durante la crescita. Il risultato sono connessioni sia tra neuroni all'interno di una stessa area funzionale sia tra neuroni di diverse aree funzionali, a volte anche molto distanti tra loro. Ma la complessità delle connessioni sinaptiche non si ferma qui. Le connessioni del cervello non sono stabili neanche dopo la maturità, perché anche le diverse esperienze di vita che facciamo ogni giorno in età adulta possono determinare cambiamenti delle sinapsi, sia in termini di numero sia di tipo, anche se l'effetto è più contenuto.

Per studiare il cervello gli scienziati oggi possono avvalersi di diverse tecniche sperimentali. Possono letteralmente guardare i neuroni e le loro connessioni, "ascoltare" le loro interazioni e infine vedere il cervello all'opera attraverso i comportamenti dell'individuo. Per guardare i neuroni sfruttano la proprietà fluorescente della proteina GFP, codificata da un gene della medusa *Aequorea victoria*, che emette un chiarore verde quando illuminata e la cui scoperta è valse il premio Nobel 2008 per la chimica a Martin Chalfie, Osamu Shimomura e Roger Tsien. Per "ascoltarli" registrano le correnti con cui si scambiano informazioni misurandole con una tecnica detta patch clamp e premiata a sua volta con un Nobel, quello del 1991 per la medicina assegnato a Erwin Neher e Bert Sakmann per averla inventata. Già alla vista e all'ascolto, gli scienziati riescono a distinguere i neuroni sani da quelli malati. Per studiare il cervello in azione, e vedere quindi le conseguenze della malattia a livello macroscopico, elaborano infine esperimenti di tipo comportamentale su modelli animali.

La comprensione del funzionamento del cervello rappresenta ancora oggi una delle grandi sfide della ricerca, ma quello che già sappiamo è da considerare un punto di partenza per capire le cause delle malattie del sistema nervoso e pensare a nuovi interventi terapeutici sui pazienti. Quando si fa ricerca di base non si sa mai quali prospettive potrebbero aprirsi per la salute umana. A tutti i ricercatori piace pensare che siano infinite. Nel concreto, molte volte i risultati di una specifica ricerca daranno frutti misurabili in termini di un

miglioramento della salute umana solo moltissimi anni dopo. Altre volte, per una serie di circostanze a volte addirittura casuali, i tempi possono essere più brevi.

Speriamo sia il caso degli studi che abbiamo recentemente condotto nel nostro laboratorio e che hanno portato a scoprire come un comune farmaco diuretico riesca a ristabilire una corretta funzionalità cerebrale in topi con sindrome di Down e potrebbe essere utile per il trattamento dei sintomi cognitivi negli esseri umani. La sindrome di Down è provocata dalla presenza di una copia in eccesso del cromosoma 21. Genera problemi di salute variabili e alterazioni a livello multisistemico: taglia più piccola, alterazioni allo scheletro cranio-facciale, alterazioni immunologiche, difetti cardiaci. A livello cerebrale, provoca deficit cognitivi dell'ippocampo, aumentata suscettibilità alle crisi epilettiche, ansia, ipercinetici, problemi di sonno. È la causa più frequente di disabilità intellettiva nei bambini e negli adulti, e alcuni dei suoi sintomi, come l'aumento dei disturbi d'ansia e del sonno, hanno un forte impatto sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. Per trattare i sintomi cognitivi della sindrome di Down si eseguono interventi educativi precoci, che hanno risultati anche molto positivi ma richiedono la partecipazione attiva dell'individuo, non sempre disponibile. Gli studiosi sono alla ricerca di un trattamento farmacologico in grado di coadiuvarli. Oggi forse un farmaco è all'orizzonte.

Sulla base di risultati precedenti su topi adulti, nel nostro laboratorio sta iniziando una sperimentazione clinica pilota per il miglioramento dei sintomi cognitivi con il farmaco bumetanide. Si tratta di un comune farmaco diuretico già in uso, che ha quindi il grande vantaggio di aver già superato le fasi di sperimentazione. Lo studio dei farmaci è infatti lungo e complicato. Si parte da un numero molto alto di composti, tra i 5000 e i 10000, e solo dopo una serie molto lunga di test in vitro, poi su modelli animali, su individui sani e infine sui pazienti si arriva a una molecola utile. Il processo è lungo e costoso, e nel caso dei farmaci per il cervello è ancora più

complicato: ci sono pochi parametri misurabili, le conoscenze sono ancora limitate e il cervello è difficile da raggiungere perché protetto da un'efficace barriera naturale, la barriera emato-encefalica. Il riposizionamento di un farmaco già testato, vale a dire il suo uso per uno scopo diverso, permette quindi di risparmiare molto tempo e denaro.

Il progetto studierà se lo stesso trattamento farmacologico possa migliorare anche l'ansia e il sonno nei topi con sindrome di Down. Inoltre, siccome la sindrome di Down è una condizione del neurosviluppo, investigheremo se e come un trattamento con bumetanide di topi giovani possa portare a un miglioramento del loro sviluppo cerebrale e, possibilmente, dare anche effetti positivi a lungo termine sui sintomi della sindrome. Testeremo infine nuovi composti chimici per trovare farmaci in grado di migliorare i sintomi della sindrome di Down ma privi di effetto diuretico. L'obiettivo finale è fornire conoscenze scientifiche più ampie sui meccanismi alla base della sindrome di Down su cui sviluppare i prossimi studi clinici, che affrontino anche i disturbi d'ansia e del sonno, ed evidenziare nuove finestre terapeutiche per un intervento farmacologico precoce e possibilmente quindi più efficace con un farmaco privo di effetti collaterali importanti. Se avrà successo, questo progetto potrebbe portare a una migliore qualità della vita per i pazienti e le loro famiglie.