

Le staminali nel cervello: istruzioni per allevarle in salute

Niente più dubbi: anche nel cervello umano adulto continuamente si formano nuovi neuroni a partire da una riserva di cellule staminali. E' una grande scoperta che interessa chi studia le malattie neurodegenerative perché suggerisce nuovi metodi di riabilitazione cerebrale, ma riguarda anche tutte le persone che vogliono mantenere in salute il proprio cervello fino a tarda età. I fattori che aiutano e i fattori che danneggiano le staminali cerebrali.

di Francesco Bottaccioli*

Il 27 marzo scorso, un gruppo di ricerca sull'Alzheimer della Columbia University ha documentato, su *Proceedings of National Academy of Sciences*, che due settimane di attività fisica causano nel cervello dell'animale da esperimento un incremento rilevante di cellule staminali. L'aumento è visibile dallo speciale marcatore assorbito dalle cellule staminali, ma è anche segnalato da un incremento del volume di sangue cerebrale nell'area del cervello interessata al fenomeno.

Lo stesso studio mostra, con l'ausilio delle immagini di Risonanza magnetica, che anche nel cervello umano l'attività fisica incrementa notevolmente il volume di sangue nella stessa area cerebrale. Anche nel nostro cervello quindi l'attività fisica stimola la proliferazione di cellule staminali, questa la conclusione cui sono giunti i ricercatori americani.

È una conclusione non azzardata poiché è ormai una decina d'anni che diversi gruppi di scienziati hanno dimostrato che il cervello dei mammiferi (topi, scimmie e umani) presenta almeno alcune aree ricche di cellule staminali e cioè di cellule indifferenziate, da cui potranno poi nascere le cellule mature che compongono il tessuto nervoso: neuroni e cellule gliali. Nel cervello del topo, le aree che producono staminali sono la zona subventricolare (sotto il ventricolo laterale) e il giro dentato dell'ippocampo. Anche nel cervello umano questa area è molto attiva assieme all'ippocampo, ma alcuni studi hanno segnalato la possibilità che anche la corteccia cerebrale possa avere aree capaci di produrre cellule staminali.

L'ippocampo è un'area chiave del nostro cervello perché svolge due compiti davvero essenziali per la vita: consente la corretta memorizzazione e regola il sistema dello stress. Un ippocampo ricco della riserva delle staminali avrà la possibilità di svolgere al meglio questi compiti, in quanto è ormai assodato che le nuove cellule, sorte dalle staminali, entrano nei circuiti della memoria, la quale è come un campo che va continuamente arato e seminato in un ciclo che integra incessantemente il nuovo al vecchio, trasformandolo.

L'interesse che gli studiosi dell'Alzheimer e delle altre patologie neurodegenerative hanno per queste scoperte è immediatamente intuibile: la speranza è di usare le staminali per rigenerare le aree cerebrali danneggiate. Ma l'interesse degli scienziati non si limita a questa applicazione tecnologica, che, fino ad ora, purtroppo non ha dato i risultati sperati. Riguarda anche le modalità non tecnologiche, ma comportamentali di cura e di protezione delle staminali. Nei laboratori di ricerca si sta infatti stendendo la lista dei buoni e dei cattivi, dei fattori che possono incrementare e conservare la riserva delle staminali e di quelli che, invece, possono danneggiarla o distruggerla in modo irrimediabile.

In queste pagine, vi presentiamo la sintesi di ricerche che, se diventeranno la base di azioni pubbliche e collettive, potranno davvero consentire di affrontare la sfida delle società che invecchiano. Cominciando dalla testa.

*Società italiana di psiconeuroendocrinoimmunologia, www.sipnei.it

Nuove cellule nel cervello adulto. Il crollo di un dogma centenario

Poco più di cento anni fa, nel 1906, uno spagnolo e un italiano ricevettero il premio Nobel per la medicina a causa delle loro ricerche innovative sul tessuto nervoso. Santiago Ramón y Cajal e Camillo Golgi però non lavoravano insieme, anzi erano in aperta polemica tra loro. Lo spagnolo sosteneva che il tessuto nervoso era composto da singole unità, i neuroni, mentre l'italiano, pur non contestando che i neuroni fossero unità cellulari, negava che si potesse parlare di identità del singolo neurone e quindi di autonomia funzionale. "I neuroni svolgono un'azione d'insieme, a gruppi più o meno estesi", scriveva ancora una decina d'anni dopo il ritiro del Nobel, quando ormai la tesi avversaria, che passerà alla storia come la "dottrina del neurone", aveva stravinto nel mondo scientifico.

L'altro pilastro della dottrina del neurone, eretto in quegli anni, fu "nessun nuovo neurone" e cioè il tessuto nervoso non si rinnova. Dogma coriaceo se, ancor oggi, è possibile leggere in Manuali di Istologia in uso nelle nostre facoltà mediche che "i neuroni sono cellule perenni, che, esaurita la fase di sviluppo embrionale, non si rinnovano e durano tutta la vita dell'organismo".

Eppure le prime segnalazioni scientifiche sull'esistenza di cellule indifferenziate nel cervello del mammifero adulto risalgono ai primi anni '60; poi però negli anni '80 alcuni prese di posizione molto autorevoli ribadirono il dogma. La questione sembrò definitivamente chiusa con uno storico articolo su *Science* del 1985. Finché sul finire del secolo scorso, anche a causa del miglioramento delle tecniche di marcatura delle cellule neoformate, si infittirono le prove dell'esistenza di cellule neoformate nel cervello adulto del topo, della scimmia e poi dell'uomo. Il passaggio successivo fu quello di stabilire l'entità del fenomeno e se si trattasse proprio di staminali e cioè di cellule che vengono continuamente prodotte. È stato accertato che le dimensioni sono rilevanti (alcune decine di migliaia di nuove cellule prodotte ogni giorno) e che dei quattro tipi di cellule proliferanti individuate solo un tipo avrebbe le caratteristiche delle staminali. Infine, oggi la ricerca è concentrata sul destino di queste cellule. A che servono e dove vanno a finire? Servono proprio a rinnovare i circuiti della memoria e dell'attenzione. Insomma sono la fonte della giovinezza del cervello, da trattare con cura. (f.b.)

La lista dei buoni e dei cattivi. Chi stimola e chi deprime le staminali

STIMOLANTI	INIBENTI
Attività fisica	Sedentarietà
Attività intellettuale	Stress
Relazioni sociali soddisfacenti	Depressione
DHEA	Basso livello sociale
IGF-1, BDNF,	Cortisolo e trattamenti con cortisone
Serotonina	Glutammato
Omega-3 a catena lunga	Infiammazione

Fonte: Abrous, D.N. e al., Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology, *Physiological Reviews* 2005; 85: 523-569

Legenda: DHEA= deidroepiandrosterone, ormone prodotto dalla corteccia delle surrenali ma anche dal cervello; IGF-1= Fattore di crescita insulino-simile, metabolita dell'ormone della crescita, ma sostanza prodotta in molti distretti dell'organismo, tra cui i muscoli; BDNF= Fattore nervoso di derivazione cerebrale, sostanza prodotta dalle cellule nervose che svolge funzioni di crescita delle cellule nervose e di sviluppo dei collegamenti (sinapsi).

Allenare e nutrire le staminali

L'attività fisica è uno dei comportamenti più efficaci per mantenere in produzione la riserva delle staminali cerebrali perché rilascia ormoni e neurotrasmettitori. Anche l'alimentazione può avere importanti effetti positivi.

Recentemente, alcune riviste americane hanno dato grande rilievo alla “scoperta” che l'attività fisica ha effetti positivi sull'attività cerebrale. In realtà, sono anni che la ricerca documenta che l'attività fisica, soprattutto di tipo aerobico (camminate, corse, vari tipi di sport), ha un'azione protettiva del cervello e del tessuto nervoso in genere. Incrementa le abilità cognitive, attenua i deficit motori, migliora i deficit neurologici che si manifestano in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, il Parkinson e la Sclerosi Multipla, svolge una azione antinvecchiamento cerebrale. L'insieme di questi effetti positivi è legato al ruolo di stimolazione dell'attività delle staminali cerebrali svolto dall'esercizio fisico.

È per lo meno dal 2000 che conosciamo anche i principali meccanismi con cui l'attività fisica stimola la neurogenesi. Dai muscoli in attività vengono liberate e tornano al cervello, tramite la circolazione sanguigna, due sostanze neuroattive: l'IGF-1 (fattore insulino-simile di primo tipo) e l'anandamide.

E. Carro del Laboratorio di neuroendocrinologia dell'Istituto Cajal di Madrid, ha dimostrato che, durante l'esercizio fisico, si realizza un aumentato assorbimento di IGF-1 circolante da parte del cervello, dove l'IGF-1 stimola la sintesi di BDNF e, al tempo stesso, regola il metabolismo della proteina beta amiloide, quella che si accumula nell'Alzheimer, nel senso che è in grado di stimolarne la eliminazione. Durante l'esercizio fisico, i livelli di IGF-1 circolanti nel sangue rimangono inalterati perché il sovrappiù viene assorbito dai muscoli e dal cervello.

L'anandamide, che significa felicità interiore, è stata così battezzata perché si lega al recettore cannabinoide di primo tipo, quello a cui si lega anche la marijuana.

È stata dimostrata nel sangue di un gruppo di volontari, allenati alla corsa a piedi e in bici, la crescita della sostanza dopo alcuni giorni di attività. Più recentemente, si è visto che il sistema endocannabinoide si attiva anche dopo tre quarti d'ora di camminata a passo veloce.

L'anandamide, a differenza delle endorfine, è una sostanza grassa, può quindi facilmente passare dal sangue periferico al cervello attraverso la barriera ematoencefalica.

Ma c'è di più. Questi segnali che dai muscoli, tramite il sangue, arrivano al cervello, stimolano la produzione di BDNF (fattore nervoso di derivazione cerebrale). Questa sostanza è al centro della ricerca per le sue importanti possibili applicazioni nella terapia dei danni neurologici da eventi acuti (ictus) o degenerativi. Il BDNF infatti, ha un effetto neuroprotettivo e neurotrofico, cioè, in laboratorio, aumenta la capacità di sopravvivenza dei neuroni e promuove la crescita dei prolungamenti cellulari (assoni e dendriti); nell'animale, l'infusione della sostanza protegge l'ippocampo e la corteccia dai danni prodotti da una ischemia cerebrale.

Il BDNF aumenta anche la cosiddetta plasticità cerebrale e cioè la capacità di creare nuove connessioni (sinapsi) soprattutto nell'area ippocampale. L'animale da esperimento, che è carente del gene che dà istruzioni per la sintesi del BDNF, ha difficoltà di apprendimento e le sue sinapsi sono più deboli. Il BDNF è anche stimolato dalla serotonina, la quale, a sua volta, è stimolata dall'attività fisica. Il cerchio è chiuso. Queste ricerche hanno individuato una rete di relazioni, tra sostanze stimolanti le staminali e protettive del cervello, sostenuta e promossa dall'attività fisica. Ma anche l'alimentazione può “allevare” le staminali.

È noto che i neuroni sono cellule grasse per eccellenza; nella loro membrana cellulare abbondano i lipidi, che sono sostanzialmente di due tipi: colesterolo e fosfolipidi. Deve esserci un buon equilibrio tra le due classi di grassi: un eccesso di colesterolo può alterare le funzioni della membrana e quindi del neurone. Ma anche i fosfolipidi non sono tutti uguali. È ormai stabilito che anche qui occorre un equilibrio tra gli acidi grassi che contengono e in particolare tra omega-6 e omega-3 a catena lunga, di cui è ricca la carne del pesce. Ricerche recenti hanno dimostrato che una adeguata presenza di omega-3 nel cervello ha effetti antidepressivi e di stimolo della neurogenesi.

Qualche mese fa un gruppo di neurofisiologi giapponesi ha pubblicato su *Neuroscience* la dimostrazione che una dieta ricca di DHA (acido docosaesaenoico, omega-3 a catena lunga) induce la formazione di nuove cellule nervose nell'ippocampo dell'animale da esperimento. Insomma, la dieta nutre le staminali cerebrali! ([francesco bottaccioli](#))

Lo stress blocca la produzione di nuove cellule nervose e danneggia la memoria

La prima dimostrazione che lo stress blocca la produzione di cellule staminali da parte dell'ippocampo (dallo strato granulare del giro dentato, esattamente) di un cervello adulto è venuta alla fine del 1997 da Elizabeth Gould, una scienziata americana leader nel campo delle ricerche sulla neurogenesi. Il cervello in questione era quello di un macaco, una scimmia con un cervello molto simile a quello umano.

Ma erano almeno dieci anni che altri scienziati, tra cui Robert Sapolsky e Bruce McEwen, avevano dimostrato che lo stress induce un danno rilevante nell'ippocampo dell'animale da esperimento. Sapolsky, che è un neurobiologo con una formazione antropologica (nei mesi scorsi è uscita la traduzione italiana del suo più celebre libro "Perché alle zebre non viene l'ulcera?"), nel 1986 avanzò l'ipotesi che fosse il cortisolo, prodotto in eccesso sotto stress, la causa del danno all'ippocampo. Questa ipotesi ha ricevuto conferme definitive dalla ricerca successiva. Nel 1998, abbiamo avuto la prima dimostrazione sugli umani che l'eccesso di cortisolo protratto nel tempo, come in corso di stress cronico, causa una riduzione dell'ippocampo e un danneggiamento della memoria e delle abilità cognitive.

Lo studio, pubblicato sul primo numero della rivista *Nature neuroscience*, curato da Sonia J. Lupien, del laboratorio di ricerca sullo stress della canadese McGill University, fondato a metà del secolo scorso dal grande Hans Selye, il padre della ricerca sullo stress, dimostra che maschi cinquantenni in buona salute se hanno livelli elevati di cortisolo, a distanza di cinque anni dalle prime rilevazioni, mostrano una riduzione dell'ippocampo del 14% e un peggioramento della memoria e della performance cognitiva misurata con apposite scale. Più recentemente, la Lupien, con un lavoro che ha coinvolto un gruppo di anziani (60-87 anni) monitorati per alcuni anni, ha potuto dimostrare che, in caso di aumento moderato di cortisolo, è possibile impedire il danneggiamento dell'ippocampo, con un farmaco che riduce la sintesi del cortisolo; cosa impossibile in chi invece ha da tempo livelli eccessivamente alti dell'ormone dello stress. La Lupien, in una recente review, fa notare che questi studi dovrebbero farci concludere che se vogliamo contrastare la diffusione delle demenze, dovremmo intervenire nel periodo centrale della vita di una persona con l'obiettivo di regolare l'eccessiva produzione di cortisolo. Cosa che è possibile realizzare, di solito, senza farmaci, imparando a gestire la reazione di stress con l'apprendimento di tecniche e di comportamenti appropriati.

A dimostrazione del ruolo centrale del cortisolo nel blocco della neurogenesi e nel conseguente danno all'ippocampo, abbiamo alcune ricerche recenti sull'animale che documentano un effetto protettivo del Deidroepiandrosterone (DHEA in sigla), ormone prodotto come il cortisolo dalla corteccia delle surrenali (ma da un altro strato) e anche dal cervello. Questo ormone, che è un androgeno, ha un ruolo importante anche nelle femmine, nel senso che, tra le sue numerose funzioni, svolge anche un'azione antistress, di controbilanciamento del cortisolo. Prove sperimentali dicono che il DHEA stimola la neurogenesi, a differenza del glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio, di cui possono essere ricchi alcuni cibi pronti. **(f.b.)**

Box L'ippocampo, chiave della memoria

L'ippocampo è la struttura chiave nel complesso processo che porta alla formazione dei ricordi. Il nome deriva dalla sua forma bizzarra che ricorda quella di un cavalluccio marino. Ma questa area del nostro cervello profondo ha ulteriormente stimolato la fantasia degli anatomisti. Infatti, l'ippocampo propriamente detto viene anche chiamato Corno d'Ammon, mitica divinità egizia con una testa a forma di ariete. È in stretto rapporto con altre aree, come la corteccia entorinale, che vanno a formare la formazione ippocampale. Come abbiamo visto, in questa area del nostro cervello abbiamo una continua formazione di nuove cellule (neurogenesi), che appaiono essenziali per la formazione di nuove memorie. Il ruolo chiave dell'ippocampo nella memoria è stabilito da oltre mezzo secolo, anche se solo ora si intravedono con più precisione i meccanismi di formazione della traccia mnestica, che necessita del dialogo tra lo stesso ippocampo e aree corticali, soprattutto prefrontali, dove essa, alla fine del processo di consolidamento, verrà depositata e diventerà disponibile alla coscienza come ricordo. Senza questo dialogo tra le due strutture, la corteccia non è in grado di formare la traccia. Ed è per questo che in vecchiaia o in corso di stress cronico o, peggio, nel corso di una malattia neurodegenerativa, quando l'ippocampo comincia a perdere colpi, la memorizzazione di cose nuove diventa difficoltosa, mentre rimangono abbastanza nitidi i ricordi del passato, quando l'ippocampo aveva lavorato al meglio. Interessante è il fatto che la connessione ippocampo-aree prefrontali si realizza solo nella fase di consolidamento della traccia mnestica, che, una volta formata, non ha quindi più bisogno dell'ippocampo. Ma davvero intrigante è un altro aspetto, identificato molto di recente: la comunicazione che l'ippocampo invia alle aree corticali è sotto forma di ritmo, un ritmo teta, una musica lenta (5-10 hertz), che mette in risonanza tra loro queste strutture, le stimola a formare nuove sinapsi di connessione reciproca. **(f.b.)**

Per saperne di più

F. Bottaccioli, *Psiconeuroendocrinoimmunologia*, red, Milano 2005

R. Kandel, *Alla ricerca della memoria*, Codice, Torino 2007

R. Sapolsky, *Perché alle zebre non viene l'ulcera?* Orme, Milano 2006