

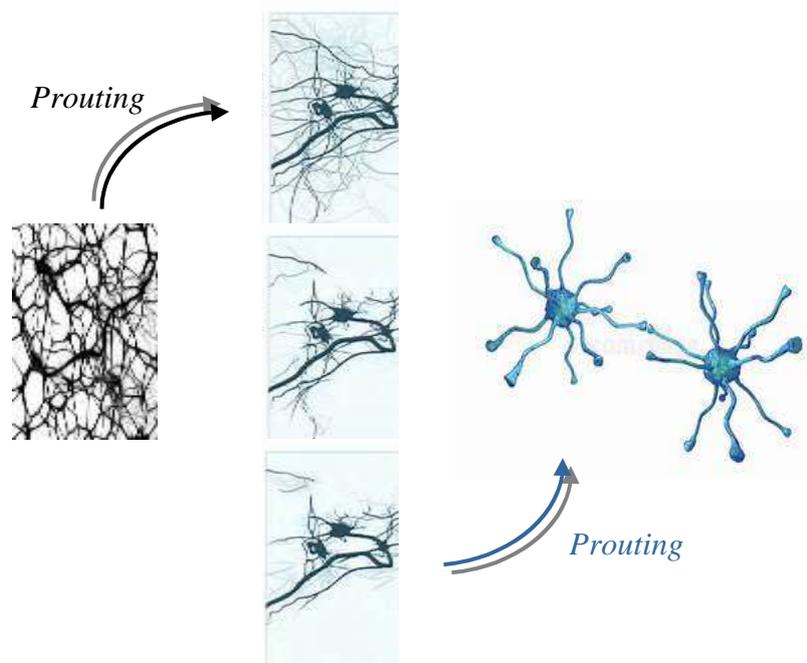
26. settembre

Prouting neuronale e *fattore p*

*Per tutta la vita, ho scritto con la destra,
e ho cancellato con la sinistra,
solo che la sinistra era più lenta.*

Mircea Oprea

La mancanza di “potatura” (prouting) potrebbe essere alla base di molte condizioni legate al cervello. La potatura è un processo misterioso che inizia nella prima infanzia, anche se aumenta notevolmente nell'adolescenza. Si pensa che ciò accada perché le sinapsi – connessioni tra le cellule cerebrali – che non vengono utilizzate molto vengono perse. "Man mano che impari e il tuo cervello diventa più efficiente, ti liberi delle sinapsi extra che non desideri"



La mancanza di “potatura” dei neuroni potrebbe essere alla base di molte condizioni legate al cervello

Molte condizioni disparate, come la depressione, le fobie e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), possono avere la stessa causa di fondo: un ritardo nella “potatura”, un processo in cui scompaiono le connessioni non necessarie tra le cellule cerebrali.

La scoperta proviene da uno dei più ampi studi di scansione cerebrale condotti su adolescenti ed è stata confermata in diversi altri set di dati, comprese persone di altre età condotto da



Barbara Sahakian *professoressa di Neuropsicologia clinica presso il Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Cambridge*

Sahakian è co-inventore dei test cognitivi computerizzati Cambridge Cognition CANTAB utilizzati in tutto il mondo e del PEAK Wizard Memory Game e del Decoder Attention and Concentration Game. È anche co-inventore dei test computerizzati EMOTICOM di cognizione sociale ed emotiva. Ha conseguito un dottorato di ricerca e un dottorato di ricerca presso l'Università di Cambridge ed è anche psicologa clinica

Nel report

Mascarell Maričić L et IMAGEN consortium.

The IMAGEN study: a decade of imaging genetics in adolescents.

Mol Psychiatry. 2020 Nov;25(11):2648-2671.

Le scansioni cerebrali mostrano che gli adolescenti con più sintomi di determinate condizioni di salute mentale, autismo o ADHD hanno subito meno potature del solito delle connessioni sinaptiche tra i neuroni. La mancanza di "potatura" dei neuroni potrebbe essere alla base di molte condizioni legate al cervello

I risultati confermano un'idea (controversa) recente nel campo delle neuroscienze secondo cui molte condizioni disparate condividono una causa comune un concetto noto **fattore P**

Fino ad ora, ciò si basava principalmente sul fatto che molte persone hanno più di una di queste patologie o possono essere diagnosticate con patologie diverse in momenti diversi della loro vita, nonché su studi sul DNA che hanno scoperto che lo stesso insieme di varianti genetiche predispone le persone a molteplici condizioni.

Ora il **"team Sahakian"** stanno proponendo una base neurobiologica per il **fattore p**, che chiamano **"fattore neuropsicopatologico (NP)"**.

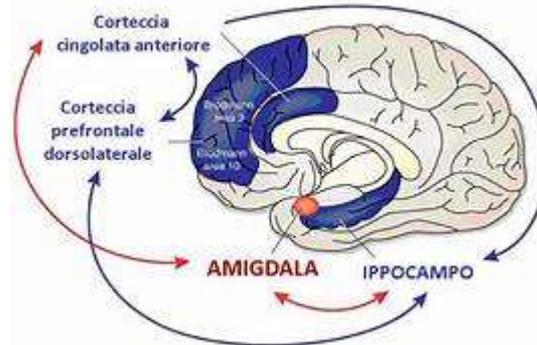
I ricercatori hanno effettuato la loro prima analisi utilizzando una serie esistente di immagini di scansioni del cervello di quasi **2000 adolescenti valutati a 14 anni**, dove c'erano anche informazioni sui sintomi potenzialmente correlati

La genetica per immagini offre la possibilità di rilevare associazioni tra genotipo e struttura e funzione del cervello, con dimensioni degli effetti potenzialmente superiori alle correlazioni tra genotipo e comportamento. Tuttavia, i risultati degli studi sono spesso limitati a causa delle dimensioni ridotte del campione e delle differenze metodologiche, riducendo così l'affidabilità dei risultati.

La **coorte IMAGEN** utilizzata elimina (in parte) queste limitazioni offrendo un approccio longitudinale e una dimensione del campione sufficiente per analizzare le interazioni gene-ambiente sulla struttura e sulla funzione del cervello. E' riportata una revisione sistematica delle

pubblicazioni **IMAGEN** dall'inizio del consorzio. L'analisi si concentra sul fenotipo specifico "uso di droga" per illustrare il potenziale dell'approccio IMAGEN.

Vengono descritti i risultati rispetto al **volume cerebrale frontocorticale, limbico e striatale**, all'attivazione funzionale suscitata dall'anticipazione della ricompensa, all'inibizione comportamentale e ai volti affettivi e alle loro rispettive associazioni con l'assunzione di farmaci.



Un limite del lavoro è che a causa del disegno longitudinale e del relativo attrito, le analisi sono sottodimensionate per approcci a livello di (epi-)genoma a causa della dimensione limitata del campione. La stima della generalizzabilità dei risultati richiede repliche in campioni indipendenti.

Tuttavia, studi longitudinali così densamente fenotipizzati sono ancora rari e sono giustificati anche metodi alternativi di validazione incrociata interna (ad esempio, lasciare uno, dividere a metà). In conclusione, la coorte IMAGEN utilizzata è un campione longitudinale unico e molto ben caratterizzato,

I partecipanti o i loro genitori hanno compilato questionari per produrre punteggi per sintomi di condizioni di salute mentale come depressione, ansia, disturbi alimentari e fobie. Sono stati inoltre valutati per l'ADHD e per i sintomi dei tratti autistici.

Le persone che avevano i punteggi più alti per queste condizioni, indicanti sintomi più forti, avevano maggiori probabilità di avere una maggiore densità di tessuto nella corteccia prefrontale, e questo dato indicherebbe una mancanza o un ritardo nella potatura del loro cervello.

La potatura continua ad essere un processo misterioso è un processo misterioso che inizia nella prima infanzia, anche se aumenta notevolmente nell'adolescenza. Si pensa che ciò accada perché le sinapsi – connessioni tra le cellule cerebrali – che non vengono utilizzate molto vengono perse. *"Man mano che impari e il tuo cervello diventa più efficiente, ti liberi delle sinapsi extra che non desideri"*, afferma Sahakian.

Non è stato possibile quantificare il ritardo della potatura o la differenza nella densità dei tessuti in questo studio, né è noto se coloro che avevano una maggiore densità di tessuto nella corteccia prefrontale in questa fase raggiungano il resto della popolazione, a livello almeno in una certa misura, più tardi.

La scoperta è stata confermata in altre quattro serie di dati di scansione del cervello, inclusa una seconda raccolta di scansioni cerebrali e punteggi dei sintomi per quasi 2000 adolescenti, e due studi che includevano persone sui vent'anni.

Ciò indica che la mancanza di potatura del cervello è correlata alla funzione cerebrale anche in età adulta.

La mancanza di potatura è stata precedentemente proposta come causa di schizofrenia, ADHD e autismo, ma non di altre condizioni.



Robert Plomin del *King's College di Londra*, che è stato coinvolto in studi genetici che supportano l'idea del **fattore p**, afferma che la nuova spiegazione proposta è plausibile come contributo, ma potrebbe non essere tutta la storia. "Stai cercando qualcosa che sia un meccanismo generale", dice.

Plomin ha trascorso la sua carriera analizzando i contributi del DNA e dei fattori ambientali a innumerevoli tratti umani, dal peso corporeo alla personalità e al successo accademico. L'ambiente ha senza dubbio un'influenza fondamentale su quasi ogni aspetto della nostra vita. Ma Plomin sostiene che la genetica gioca un ruolo più importante e misurabile, anche nella misura in cui la nostra genitorialità e la nostra istruzione non contano così tanto.

Una delle scoperte più importanti emerse dalla genetica comportamentale umana riguarda l'ambiente piuttosto che l'ereditarietà, fornendo la migliore prova disponibile dell'importanza delle influenze ambientali sulla personalità, sulla psicopatologia e sulla cognizione. La ricerca converge anche sulla notevole conclusione che queste influenze ambientali rendono due bambini della stessa famiglia tanto diversi tra loro quanto lo sono coppie di bambini selezionati casualmente dalla popolazione.

In altre parole: **Perché i bambini della stessa famiglia sono così diversi tra loro?**

E' molto probabile che le differenze ambientali tra i bambini della stessa famiglia (chiamato "ambiente non condiviso") rappresentano la principale fonte di varianza ambientale per la personalità, la psicopatologia e le capacità cognitive. Un esempio delle prove che supportano questa conclusione riguarda le correlazioni per coppie di bambini adottati cresciuti nella stessa famiglia fin dall'inizio della vita. Poiché questi bambini condividono l'ambiente familiare ma non l'ereditarietà, la loro correlazione stima direttamente l'importanza dell'ambiente familiare condiviso. Per la maggior parte delle caratteristiche psicologiche, le correlazioni per i "fratelli" adottivi sono prossime allo zero, il che implica che le influenze ambientali rilevanti non sono condivise dai bambini nella stessa famiglia. Sebbene si sia pensato che le capacità cognitive rappresentino un'eccezione a questa

Ad esempio

Prendiamo la nostra propensione al sovrappeso. Se zero significa che i genitori non hanno alcuna influenza e uno significa influenza totale, quando due fratelli crescono insieme, il loro indice di massa corporea ha una correlazione di circa 0,4. È facile vedere come le persone attribuiscono ciò principalmente all'educazione, perché i genitori forniscono a entrambi i fratelli lo stesso cibo. Ma

si scopre che non è vero e che l'obesità si trasmette nelle famiglie per ragioni genetiche. Un dato killer è che la correlazione per il peso è 0 tra fratelli adottivi che crescono nella stessa famiglia ma non condividono i geni.

PRUNING: agosto settembre 2023

Eyo U, Molofsky AV. **Defining microglial-synapse interactions.** *Science.* 2023 Sep 15;381(6663):1155-1156. doi: 10.1126/science.adh7906. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37708287.

Park J, Chung WS. **Astrocyte-dependent circuit remodeling by synapse phagocytosis.** *Curr Opin Neurobiol.* 2023 Aug;81:102732. doi: 10.1016/j.conb.2023.102732. Epub 2023 May 27. PMID: 37247606.

Monroe KM, Lewcock JW. **Cleaning crew: Soluble TREM2 mops up complement.** *Immunity.* 2023 Aug 8;56(8):1701-1703. doi: 10.1016/j.immuni.2023.07.012. PMID: 37557076.

Cheng J, Wang W, Xia Y, Li Y, Jia J, Xiao G. **Regulators of phagocytosis as pharmacologic targets for stroke treatment.** *Front Pharmacol.* 2023 Aug 2;14:1122527. doi: 10.3389/fphar.2023.1122527. PMID: 37601043; PMCID: PMC10433754.

Xie Z, Meng J, Wu Z, Nakanishi H, Hayashi Y, Kong W, Lan F, Narengaowa, Yang Q, Qing H, Ni J. **The Dual Nature of Microglia in Alzheimer's Disease: A Microglia-Neuron Crosstalk Perspective.** *Neuroscientist.* 2023 Oct;29(5):616-638. doi: 10.1177/10738584211070273. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348415.

Rueda-Carrasco J, Sokolova D, Lee SE, Childs T, Jurčáková N, Crowley G, De Schepper S, Ge JZ, Lachica JI, Toomey CE, Freeman OJ, Hardy J, Barnes SJ, Lashley T, Stevens B, Chang S, Hong S. **Microglia-synapse engulfment via PtdSer-TREM2 ameliorates neuronal hyperactivity in Alzheimer's disease models.** *EMBO J.* 2023 Aug 14:e113246. doi: 10.15252/embj.2022113246. Epub ahead of print. PMID: 37575021.

Xia X, Chen J, Ren H, Zhou C, Zhang Q, Cheng H, Wang X. **Gypenoside Pretreatment Alleviates the Cerebral Ischemia Injury via Inhibiting the Microglia-Mediated Neuroinflammation.** *Mol Neurobiol.* 2023 Sep 9. doi: 10.1007/s12035-023-03624-0. Epub ahead of print. PMID: 37688709.

Delaveris CS, Wang CL, Riley NM, Li S, Kulkarni RU, Bertozzi CR. **Microglia mediate contact-independent neuronal pruning via secreted Neuraminidase-3 associated with extracellular vesicles.** *bioRxiv [Preprint].* 2023 Aug 22:2023.08.21.554214. doi: 10.1101/2023.08.21.554214. PMID: 37662421; PMCID: PMC10473657.

Deivasigamani S, Miteva MT, Natale S, Gutierrez-Barragan D, Basilico B, Di Angelantonio S, Weinhard L, Molotkov D, Deb S, Pape C, Bolasco G, Galbusera A, Asari H, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT. **Microglia complement signaling promotes neuronal elimination and normal brain functional connectivity.** *Cereb Cortex.* 2023 Sep 16:bhad313. doi: 10.1093/cercor/bhad313. Epub ahead of print. PMID: 37718159.

Fan J, Dong X, Tang Y, Wang X, Lin D, Gong L, Chen C, Jiang J, Shen W, Xu A, Zhang X, Xie Y, Huang X, Zeng L. **Preferential pruning of inhibitory synapses by microglia contributes to alteration of the balance between excitatory and inhibitory synapses in the hippocampus in temporal lobe epilepsy.** *CNS Neurosci Ther.* 2023 Oct;29(10):2884-2900. doi: 10.1111/cns.14224. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37072932; PMCID: PMC10493672.

Severance EG, Prandovszky E, Yang S, Leister F, Lea A, Wu CL, Tamouza R, Leboyer M, Dickerson F, Yolken RH. **Prospects and pitfalls of plasma complement C4 in schizophrenia: building a better biomarker.** *Dev Neurosci.* 2023 Sep 21. doi: 10.1159/000534185. Epub ahead of print. PMID: 37734326.

L'intelligenza artificiale ci farà impazzire?



I social media e l'eccessivo tempo trascorso davanti allo schermo sono già accusati di un'epidemia di ansia, depressione, suicidio e malattie mentali tra i giovani americani, riferisce l'editore *del Bulletin* Dawn Stover. "Si prevede che i chatbot e altri strumenti di intelligenza artificiale porteranno il coinvolgimento online a livelli ancora maggiori..."

To be continued ...

A domani 27 settembre