

30. Luglio

La trasduzione neuronale delle esperienze in ricordi duraturi è epigenetica

Abbi cura dei tuoi ricordi perché non puoi viverli di nuovo.

Bob Dylan

Una questione chiave nella neuroscienza è come le esperienze si trasformano in ricordi duraturi. Per descrivere la base neurobiologica che consente l'archiviazione e il richiamo delle esperienze, la traccia mnestica, è stato coniato il termine "engramma" che si riferisce a una popolazione di neuroni che subiscono cambiamenti persistenti in risposta a un'esperienza, con la loro successiva riattivazione che porta al recupero della memoria.

Dopo molti tentativi di trovare l'engramma nel cervello, studi rivoluzionari che utilizzano tecnologie raffinate hanno dimostrato che popolazioni sparse di neuroni sono sufficienti per codificare i ricordi. Tuttavia, non è chiaro come determinate cellule di una popolazione ampia e apparentemente omogenea vengano reclutate in una traccia mnestica.

Pochi giorni fa il [Laboratory of Neuroepigenetics, Brain Mind Institute, School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne](#)



Ha pubblicato il report :

Santoni G et al.

Chromatin plasticity predetermines neuronal eligibility for memory trace formation.

Science. 2024 Jul 26;385(6707):eadg9982.

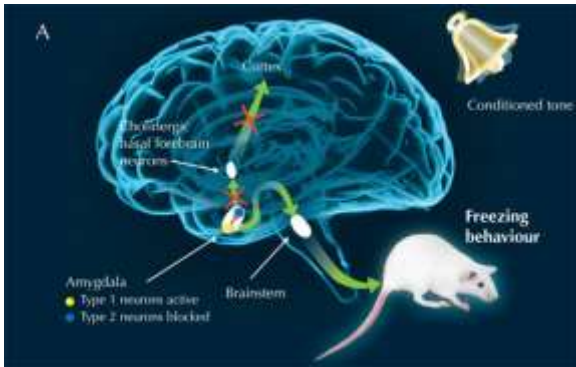
Che dimostra come in un modello murino i livelli di acetilazione degli istoni modulano l'allocazione dei neuroni nell'engramma, dimostrando che l'idoneità a unirsi a una traccia mnestica è influenzata dal suo stato epigenetico.

E' noto che l'attivazione e la disattivazione di loci genomici per catalizzare cascate di segnalazione specifiche, i meccanismi epigenetici svolgono un ruolo fondamentale nell'impegno del lignaggio e nella differenziazione cellulare. Ciò che rimane elusivo, tuttavia, è se la plasticità della cromatina svolga un ruolo altrettanto importante nello sviluppo di funzioni dinamiche in cellule completamente differenziate, come i neuroni adulti.

Una delle *caratteristiche più intriganti dei neuroni* è la loro capacità di codificare le informazioni. In particolare, per ogni nuova informazione memorizzata, il cervello distribuisce solo un sottoinsieme dei suoi neuroni, il che implica che anche all'interno dello stesso tipo di cellula definito in termini di sviluppo, non tutti i neuroni sono ugualmente adatti alla codifica delle informazioni in un dato

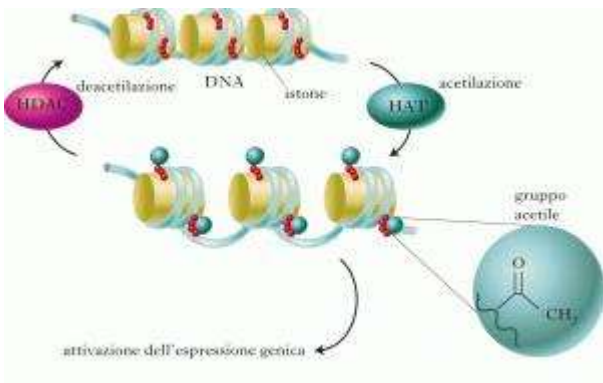
Una domanda “centrale” è se la dipendenza della formazione della memoria dalla selezione neuronale ci porta a chiederci se l'architettura della cromatina possa essere abbastanza eterogenea, tra identità cellulari apparentemente omogenee, da guidare la codifica delle informazioni.

E in particolare, se una maggiore plasticità della cromatina possa rappresentare una forza catalizzatrice per preparare i neuroni a **essere selezionati** preferibilmente per la formazione della memoria.



Il team di Losanna si è concentrato **sull'amigdala laterale del topo**, una regione cerebrale chiave responsabile della codifica delle forme associative di memoria, ed ha scoperto che i suoi neuroni eccitatori mostrano effettivamente una *plasticità cromatinica eterogenea* e, inoltre, che quelli reclutati preferibilmente nei neuroni attivati dall'apprendimento erano arricchiti di *istoni iperacetilati*, costituendo in questo modo un'abbondante modifica epigenetica nel cervello.

Per testare funzionalmente questa correlazione tra plasticità cromatinica e codifica delle informazioni, sono stati successivamente manipolati i livelli di acetilazione degli istoni aumentando o diminuendo le attività delle *istone acetiltransferasi (HAT)* in questi neuroni.



Il guadagno di funzione della plasticità epigenetica che in questo modo si ottiene è mediato dall'acetilazione degli istoni e facilita il reclutamento neuronale nella traccia di memoria, mentre una perdita di funzione della stessa impedisce l'allocatione della memoria.

Il successivo *sequenziamento multioma a nucleo singolo* per la valutazione simultanea dell'accessibilità della cromatina e dei cambiamenti nell'espressione genica che si verificano nei neuroni modificati epigeneticamente evidenzia un'accessibilità della cromatina acquisita o un'espressione aumentata in posizioni genomiche strettamente correlate alla plasticità strutturale

e sinaptica, nonché all'eccitabilità neuronale, identificata come un importante processo fisiologico per la codifica delle informazioni.

E' così possibile concludere che ***l'aumento della plasticità della cromatina è correlato direttamente ad un aumento dell'eccitabilità neuronale intrinseca*** e che risulta in grado di promuovere il rimodellamento sinaptico strutturale e funzionale.

Durante lo sviluppo, ***l'eterogeneità epigenetica*** dà origine a diversi tipi di cellule con funzioni diverse. Istruendo stabilmente l'attivazione e la disattivazione di loci genomici per catalizzare cascate di segnalazione specifiche, i meccanismi epigenetici svolgono un ruolo fondamentale nell'impegno del lignaggio e nella differenziazione cellulare.

Ciò che rimane elusivo, tuttavia, è se la plasticità della cromatina svolga un ruolo altrettanto importante nello sviluppo di funzioni dinamiche in cellule completamente differenziate, come i neuroni adulti. Una delle caratteristiche più intriganti dei neuroni è la loro capacità di codificare le informazioni. In particolare, per ogni nuova informazione memorizzata, il cervello distribuisce solo un sottoinsieme dei suoi neuroni, il che implica che anche all'interno dello stesso tipo di cellula definito in termini di sviluppo, non tutti i neuroni sono ugualmente adatti alla codifica delle informazioni in un dato momento.

In sintesi un guadagno di funzione della plasticità epigenetica mediata dall'acetilazione degli istoni facilita il reclutamento neuronale nella traccia di memoria, mentre una perdita di funzione della stessa impedisce l'allocazione della memoria.

Conclusioni e riflessioni

I risultati mostrano che ***l'idoneità di un neurone a essere reclutato*** nella traccia di memoria dipende dal suo ***stato epigenetico*** prima dell'apprendimento.

La ***plasticità della cromatina*** è una condizione importante per la codifica delle informazioni.

Il ***paesaggio epigenetico*** di un neurone potrebbe quindi rappresentare un modello adattabile in modo da registrare e integrare i segnali ambientali in modo dinamico, ma duraturo.

L'idoneità di un neurone a essere reclutato nella traccia di memoria dipende ***dal suo stato epigenetico*** prima della codifica.

I neuroni principali ***nell'amigdala laterale del topo*** mostrano una plasticità cromatinica intrinseca, che quando elevata sperimentalmente favorisce l'allocazione neuronale nell'insieme di codifica.

Tale ***plasticità cromatinica*** si è verificata in regioni genomiche sottostanti la plasticità sinaptica ed è stata accompagnata da una maggiore eccitabilità neuronale in singoli neuroni in tempo reale.

Il ***silenzamento optogenetico*** dei neuroni alterati epigeneticamente ha impedito l'espressione della memoria, rivelando una relazione autonoma tra la plasticità cromatinica e la formazione della traccia di memoria.

Questi risultati identificano lo stato epigenetico di un neurone come un fattore chiave che consente la codifica delle informazioni.

Freud Frainteso

Freud non era così ossessionato dal sesso, suggerisce una nuova analisi del suo lavoro

Una nuova edizione delle sue teorie sui sogni sostiene che egli abbia usato il termine "**sessualità**" per descrivere qualsiasi attività puramente piacevole. L'intera edizione standard riveduta un'opera epica in 24 volumi, è stata commissionata dalla **British Psychoanalytic Society** a **Mark Solms** un rinomato psicoanalista e neuropsicologo sudafricano per celebrare il 50° anniversario della pubblicazione dell'ultima parte delle opere di Freud e verrà pubblicata in Gran Bretagna presso il Freud Museum di Londra **il 19 settembre**.



Per uno psichiatra, così dice la barzelletta, qualsiasi oggetto che spunta in un sogno deve rappresentare un fallo. Ma pare che persino Sigmund Freud non pensasse davvero che tutte le nostre fantasie del sonno fossero erotismo represso.



L'edizione curata da **Mark Holmes** correggerà diversi errori di traduzione e si prefigge di sfidare definitivamente il luogo comune secondo cui Freud riteneva che la *pulsione erotica* fosse alla base di gran parte del comportamento umano.

"Freud aveva una comprensione molto ampia della sessualità", "Per lui, qualsiasi attività che fosse di per sé una ricerca del piacere, qualsiasi cosa che si faccia per il solo scopo del piacere, in contrapposizione a scopi pratici, era 'sessuale'".

In questo modo comportamenti come quello di un neonato che succhia il ciuccio, o di un bambino che calcia un pallone da calcio, o di un bambino che si dondola su un'altalena, venivano descritti da Freud come **"sessuali"**, nel senso che erano pure fonti di piacere.

"Ciò estese la parola così tanto oltre l'uso comune che portò a un notevole fraintendimento delle sue teorie. Verso la fine della sua vita, Freud lo riconobbe", ha detto Solms.

La traduzione standard inglese di Freud di **James Strachey** è stata stampata negli anni '50 e '60. Ora Solms, un madrelingua tedesco cresciuto in Namibia, dove si parla ancora una forma più antica della lingua, ha rimosso gli errori e sta **contestualizzando la parola "sessuale"**.

"Ho corretto alcuni errori: Strachey era anziano e la sua vista era scarsa. Ho anche cambiato alcuni termini tecnici che ora sono obsoleti e ho aggiunto alcuni saggi, lezioni e altri scritti che non erano nella versione di Strachey", ha spiegato Solms.

Cento anni fa le teorie di Freud sugli impulsi sessuali, il significato dei sogni e la lotta per la libertà emotiva hanno innescato la nascita del surrealismo, ispirando *l'inquietante arte di Salvador Dalí, René Magritte e Giorgio de Chirico* e gli scritti del fondatore del movimento, *André Breton*, che ha scritto il **Manifesto surrealista nel 1924**.

Ma questi artisti hanno anche frainteso le teorie di Freud:

"Nessuno di loro ha capito che Freud era un gentiluomo piuttosto conservatore e non condivideva nessuna delle loro inclinazioni sociali rivoluzionarie", ha detto Solms *questo fine settimana. "Anche il suo gusto per l'arte era davvero molto conservatore. Freud ha descritto Dalí come un fanatico"*.

Mentre le visioni dei nostri desideri inconsci alimentavano un'esplosione di arte dirompente, i termini tecnici di Freud venivano usati erroneamente a sostegno delle idee radicali del surrealismo, sostiene Solms.

Lungi dal promuovere l'anarchia o la liberazione sessuale, Freud era un pensatore *socialmente conservatore* che voleva ristabilire l'ordine, non sfidare le convenzioni.

"Il movimento surrealista si basava esplicitamente sulle scoperte di Freud", ha affermato Solms. *"Alcuni di loro, come Dalí e de Chirico, raffiguravano direttamente il mondo interiore della mente così come si rivela nei sogni, con inquietanti giustapposizioni e simili, mentre altri, come Breton, erano influenzati da aspetti più profondi del suo lavoro e impiegavano la scrittura automatica e il disegno automatico sul modello del metodo di libera associazione di Freud. Anche Magritte comprendeva Freud a un livello più intellettuale"*.





TIME100.Health

Le 100 persone più influenti nel mondo della salute

I giornalisti e gli editori del Time hanno trascorso mesi a consultare esperti in tutto il mondo per selezionare le 100 persone più influenti nel campo della salute in questo momento. L'elenco finale include scienziati, medici, sostenitori, educatori, decisori politici e altro ancora. I partecipanti sono stati suddivisi in categorie di innovatori, titani, pionieri, leader e catalizzatori.

BAEDEKER racconta le "storie essenziali" delle persone e delle idee che plasmano e migliorano il mondo

Peter Lee

Smarter medical records



Durante un recente appuntamento medico, il presidente della ricerca Microsoft **Peter Lee** si è reso conto che il suo medico non lo aveva quasi guardato negli occhi. Era così impegnata a prendere appunti nella cartella clinica elettronica di Lee che non aveva avuto il tempo di alzare lo sguardo.

Una partnership recentemente lanciata tra Microsoft Research ed Epic Systems, il principale fornitore di cartelle cliniche elettroniche degli Stati Uniti, potrebbe iniziare a cambiare le cose. Sotto la guida di Lee, le due aziende stanno collaborando a un nuovo sistema per la tenuta dei registri aumentata dall'intelligenza artificiale. Dopo aver ottenuto il consenso del paziente, un medico può accendere il suo compagno di intelligenza artificiale e farlo "ascoltare" l'appuntamento, sia per prendere appunti mentre il paziente è nella stanza sia per scrivere un riepilogo della visita dopo che se ne è andato. L'obiettivo è liberare tempo ai medici in modo che possano concentrarsi sulla persona di fronte a loro.

Microsoft sta anche lavorando con i principali sistemi sanitari degli Stati Uniti, tra cui Providence, su altre applicazioni per l'intelligenza artificiale, tra cui il suo utilizzo per setacciare grandi quantità di cartelle cliniche dei pazienti per trovare le persone più adatte per le sperimentazioni cliniche che testano nuove terapie. E gli usi futuri della tecnologia sono pressoché infiniti, afferma Lee. Sta lavorando per un mondo in cui ogni portale online per pazienti abbia uno strumento di intelligenza artificiale che può, ad esempio, interpretare risultati di test difficili da analizzare in modo che i pazienti non si chiedano cosa significhino. ***"Quello che stiamo facendo in questo momento, nell'[assistenza] a medici e infermieri, è già molto potente", afferma Lee. "Ma l'idea è che [i vantaggi dell'intelligenza artificiale] arrivino anche ai pazienti e tornino ai ricercatori medici".***