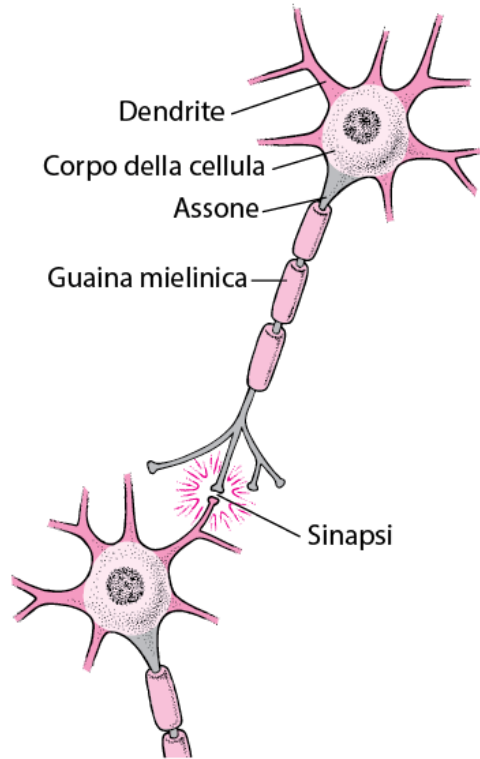


Use it or lose it: How neurogenesis keeps the brain fit for learning

T.J. Shors, M.L. Anderson, D.M. Curlik, M.S. Nokia
Presentazione di: Bianca-Georgiana Talaba

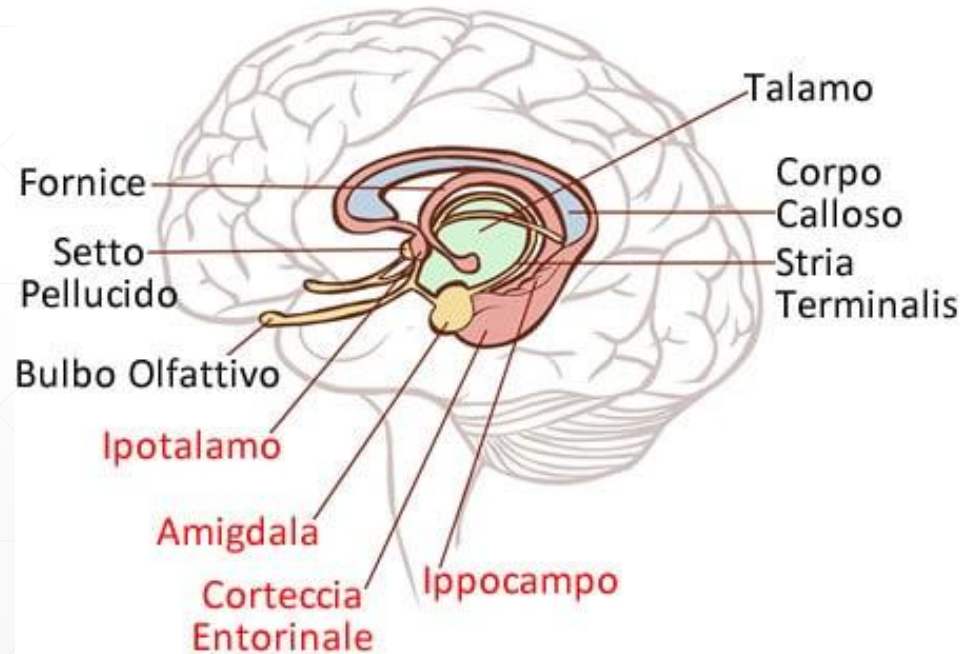
NEUROGENESI



- La neurogenesi è la formazione di nuove cellule nervose (neuroni).
- Avviene durante lo sviluppo, dando origine ai tessuti del sistema nervoso.
- Essi vengono prodotti in soprannumero e in maniera esponenziale.
- Non tutti sopravvivono.
- Le neurotrofine ne impediscono l'apoptosi.

NEUROGENESI IN ETA' ADULTA?

Componenti Principali del Sistema Limbico



- Studi nei topi dimostrano come la neurogenesi è possibile anche dopo la nascita.
- **Migliaia** di nuovi neuroni vengono aggiunti nell'ippocampo adulto ogni giorno, ma essi **tendono a morire dopo poche settimane.**

QUANTI NEURONI?

- 10.000 nuovi neuroni al giorno in giovani ratti maschi
 - 3.500 nuovi neuroni in ratti adulti maschi.
 - Nuove cellule sono prodotte in risposta all'esercizio fisico, al trattamento con antidepressivi e attività sessuale. → **ESPERIENZE SANE**
 - Pochi neuroni sono prodotti in funzione di esperienze stressanti, abuso di droghe specifiche, alcol e privazione del sonno. → **ESPERIENZE NON SANE**
-

COME IMPEDIRE LA MORTE NEURONALE?

- Animali che imparano nuove *task* difficili trattengono più neuroni degli animali che imparano *task* semplici. → **APPRENDIMENTO** (apprendimento associativo, apprendimento spaziale)
 - Sopravvivono i neuroni che hanno già 1-2 settimane di vita durante il processo di apprendimento.
 - Una volta «salvati» i nuovi neuroni sopravvivono per mesi e stabiliscono connessioni con i neuroni già esistenti.
 - I neuroni vengono persi se non vengono utilizzati.
-

Condizionamento classico (Pavlov): Nittitazione/*eye-blink* conditioning (condizionamento avversivo/difensivo)

Prima del condizionamento

- Luce/Suono (SN) → nessuna risposta
- Soffio d'aria (SI) → *eye-blink* (RI)

Durante il condizionamento

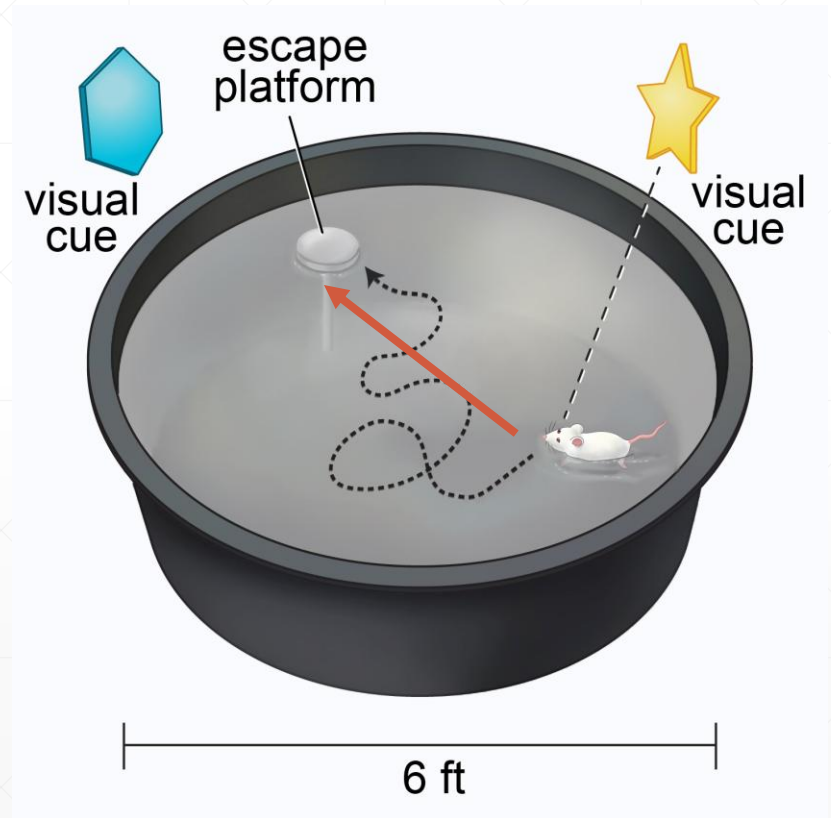
- Luce/Suono (SN) + Soffio d'aria (SI) → *eye-blink* (RI)

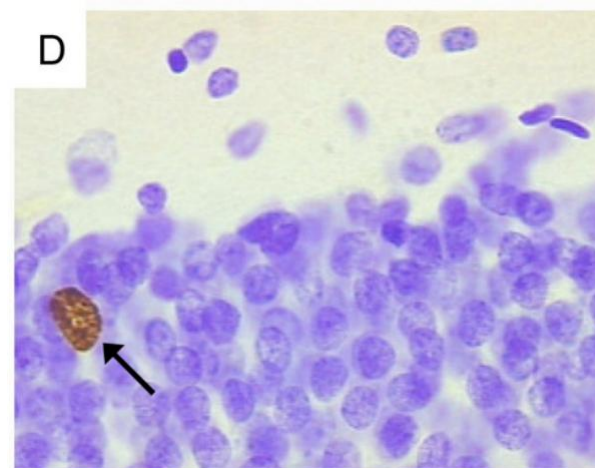
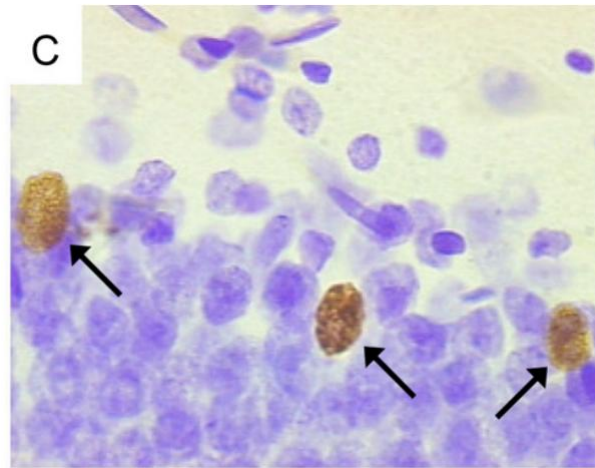
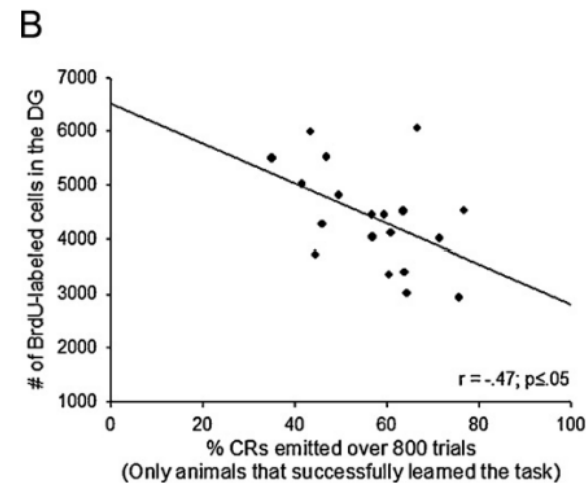
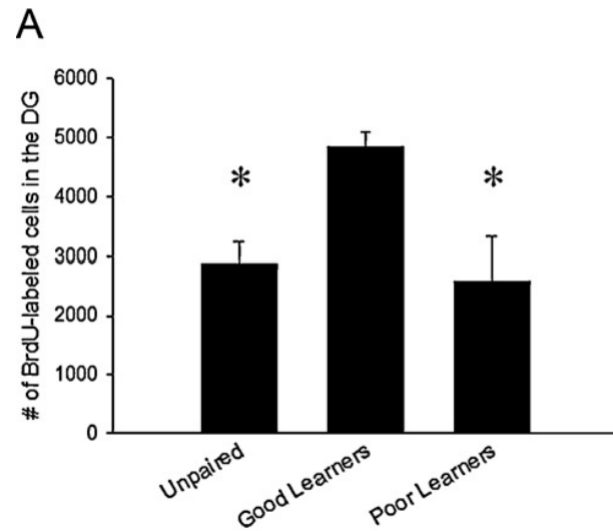
Dopo il condizionamento

- Suono/Luce (SC) → *eye-blink* (RC)
-

Apprendimento spaziale: Labirinto acquatico di Morris

- Il labirinto acquatico di Morris fu utilizzato per dimostrare che le lesioni all'ippocampo compromettono la memoria spaziale.
 1. **Piattaforma nascosta**: aumenta la sopravvivenza dei neuroni
 2. **Piattaforma visibile**: non aumenta la sopravvivenza dei neuroni.
- Gli studi mostrano che l'apprendimento salva i neuroni solo quando esso è difficile.
- La difficoltà è l'aumento del numero di prove richieste affinché si possa raggiungere l'obiettivo.





- A) I *good learners* hanno trattenuto **più neuroni** rispetto ai *poor learners* o rispetto a coloro che non sono stati addestrati con stimoli non accoppiati.
- B) Gli animali che hanno impiegato più tempo per imparare hanno mostrato meno risposte condizionate durante gli esperimenti.
- C) Cellule marcate con **BrdU** (nucleoside sintetico) di un animale che ha appreso con successo la traccia di **eye-blink conditioning** (cellule granulari)
- D) Neuroni marcati di un animale che non è riuscito ad apprendere.

IPOTESI: Come fa l'apprendimento a trattenere i neuroni?

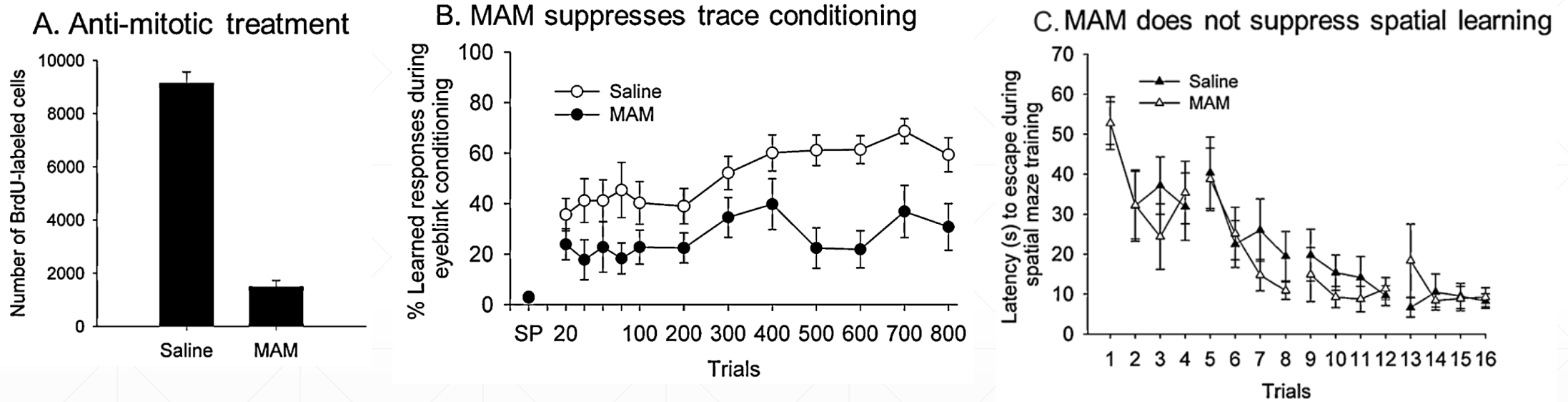
GABA

- Il GABA (acido γ -amminobutirrico) è il principale neurotrasmettitore **inibitorio** del SNC.
- È stato osservato che depolarizzazioni GABAergiche facilitano la **formazioni di sinapsi** nei nuovi neuroni.
- È possibile che l'apprendimento possa indurre cambiamenti nell'attività GABAergica che contribuisce, a sua volta, alla sopravvivenza cellulare.

NMDA

- È un recettore che modula gli effetti dell'apprendimento sulla sopravvivenza neuronale.
 - L'attivazione dei recettori NMDA è necessaria per il **condizionamento classico** (*eye-blink*), così come molti tipo di **apprendimento spaziale**, come il labirinto acquatico di Morris (piattaforma nascosta).
 - La sopravvivenza dei neuroni ippocampali con 2 settimane di età richiede l'attivazione dei recettori NMDA.
-

La soppressione della neurogenesi con antimitotici sopprime l'apprendimento associativo ma non quello spaziale




L'apprendimento spaziale non viene soppresso dall'utilizzo di antimitotici per impedire la neurogenesi (Shors et al).

A. Gli animali trattati con l'antimitotico MAM hanno generato pochi nuovi neuroni;

B. Molti animali non sono stati in grado di imparare l'apprendimento classico;

C. Gli animali trattati con antimitotico hanno imparato la posizione della piattaforma durante il compito di Morris.

Ciclo vitale di un neurone nato in età adulta

- 1 settimana 
 - 1) Molti neuroni muoiono per apoptosi
 - 2) Le cellule sopravvivono se l'animale impara delle task che richiedono capacità associative o memoria spaziale. In questo periodo si iniziano a formare sinapsi.
 - 2 settimana: I neuroni adulti estendono i loro assoni nella CA3 (ilo dell'ippocampo, formato dalle cellule ilari, cioè dei neuroni inibitori GABAergici)
 - 3 settimana: produzione di dendriti e sinapsi con le altre cellule
 - 4 settimana: le nuove cellule vengono reclutate nei circuiti di memoria durante un compito spaziale
 - 4-6 settimane: sono più facilmente inducibili i potenziamenti a lungo termine (LTP) e questi hanno ampiezza maggiore rispetto ai neuroni più maturi del giro dentato.
 - 8 settimane: le loro proprietà fisiologiche di base sono simili alle cellule granulari mature.
-

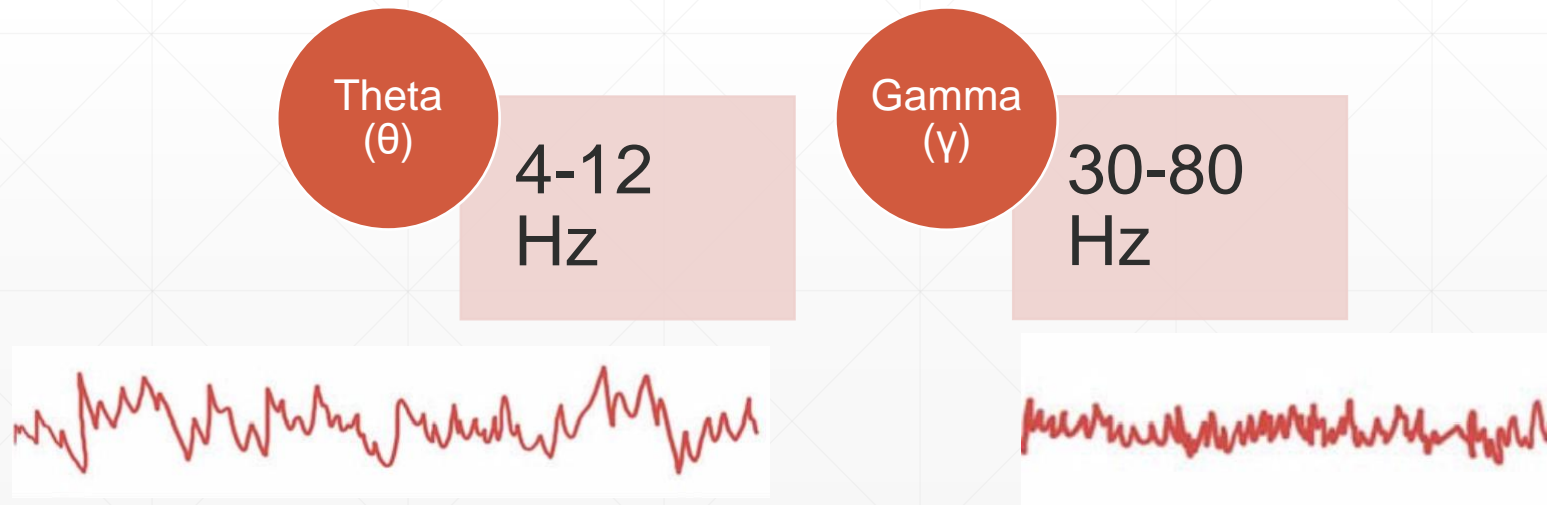
Il ruolo dei nuovi neuroni

- L'idea del timing è nata perché le nuove cellule sono reattive nell'apprendere la relazione temporale tra stimoli che si verificano vicini tra di loro.
- Con pochi nuovi neuroni, gli animali hanno grandi difficoltà a programmare la risposta appresa in modo adattivo e la maggior parte non riesce ad acquisire una risposta condizionata adattiva.
- L'idea che la neurogenesi possa essere correlata all'apprendimento del timing deriva da Nottebohm.
- Una riduzione della neurogenesi riduce la capacità di separare i pattern delle informazioni visive (Clelland et al).

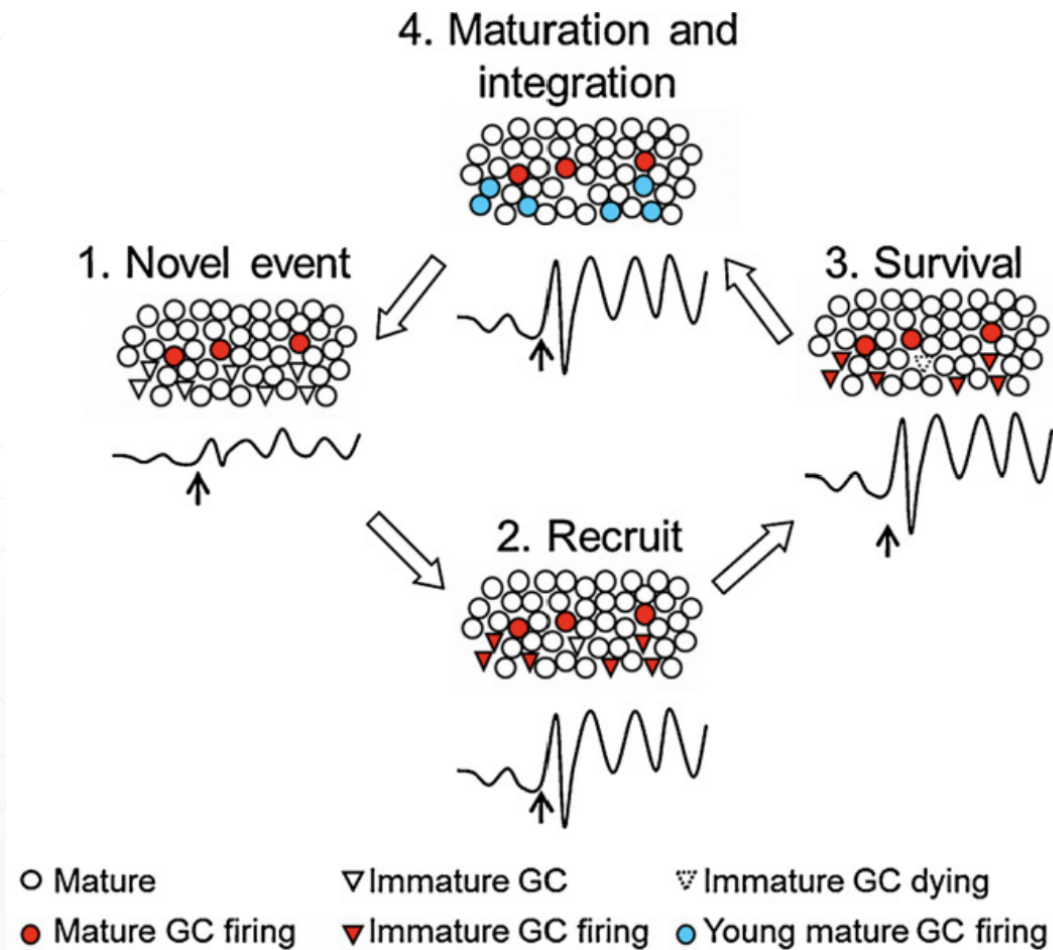


Oscillazioni cerebrali

- **Attività oscillatoria elettrofisiologica sincronizzata**: modo in cui gli insiemi cellulari dispersi in tutto il cervello comunicano per codificare gli eventi.
- Questa sincronia theta-gamma potrebbe essere particolarmente utile nella codifica di sequenze ordinate di eventi o elementi nella memoria a lungo termine.
- Nei roditori, le oscillazioni dalla theta alla gamma sono associate all'elaborazione di informazioni durante l'esplorazione e la navigazione spaziale.
- Interruzioni dell'attività oscillatoria è accompagnata da un deficit nell'apprendimento di un difficile compito di condizionamento (a tracce), in cui gli animali devono associare stimoli separati da un intervallo di tempo (Shors et al., Nokia et al.).



Modello di integrazione dei neuroni immaturi nel giro dentato (ippocampo)



1. Attivazione dei neuroni maturi in risposta ad uno stimolo;
2. reclutamento dei nuovi neuroni (immaturi);
3. sopravvivono solo i nuovi neuroni che si sono attivati in risposta allo stimolo iniziale mentre i nuovi neuroni non utilizzati non sopravvivono;
4. i nuovi neuroni immaturi diventano giovani neuroni maturi del sistema nervoso.

Conclusione

- È incoraggiante sapere che i nostri cervelli continuano a produrre nuovi neuroni per tutta la vita. È ancora più incoraggiante sapere che possiamo generarne di più adottando comportamenti sani e mantenerli impegnandoci in attività mentali significative. Tuttavia, con comportamenti nocivi e attività mentale minima, verranno prodotte meno cellule e ancora meno sopravviveranno.
 - Analogia con l'esercizio fisico e la massa muscolare: In questo caso, le stesse cellule diventano più grandi dopo essere state esposte a stimoli fisici e attività strenue. Una volta ingrandite, si integrano più facilmente con altri muscoli per formare circuiti muscolari funzionali. Di conseguenza, le attività motorie e le abilità che un tempo erano difficili, se non impossibili da fare, possono ora essere eseguite con facilità. In questo modo, l'analogia con la neurogenesi non è forse così sorprendente.
 - Una volta generate, le nuove cellule nervose vengono stimulate a sopravvivere impegnandosi in attività neurofisiologiche legate a esperienze di apprendimento nuove e stimolanti.
-

Grazie per l'attenzione!