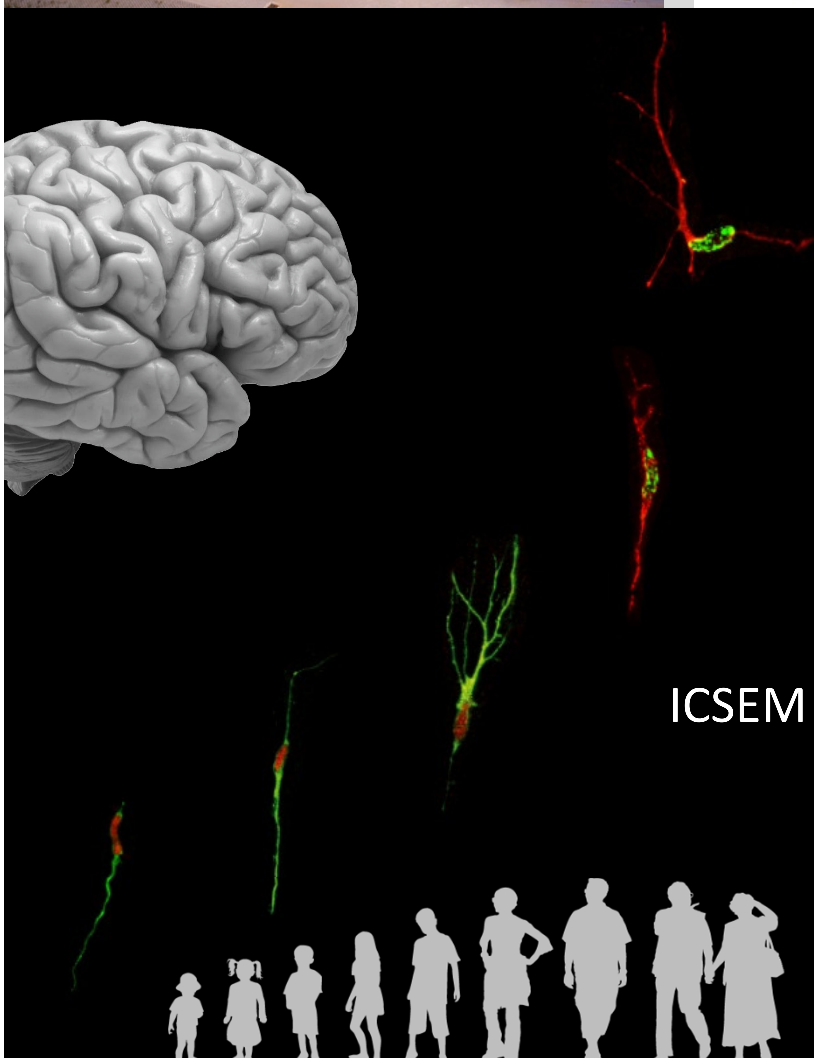
Dipartimento di Scienze Veterinarie
Università di Torino

Luca Bonfanti

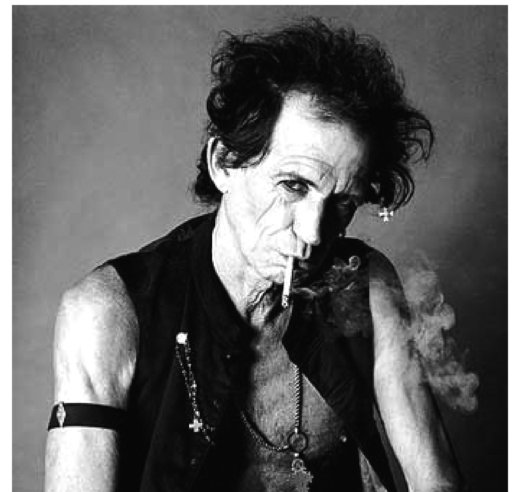
Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi



I neuroni "immaturi"
una riserva di cellule sempre giovani?

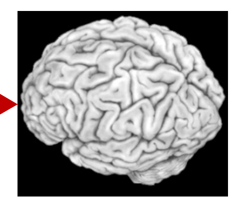
ICSEM 2018

Che cosa vogliamo diventare nel nostro futuro?



LIFE

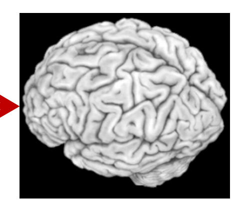
?



Che cosa vogliamo diventare nel nostro futuro?

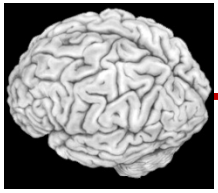
LIFE

?

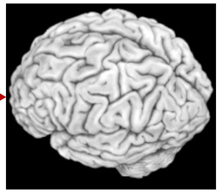


Che cosa diventiamo nel nostro futuro?

LIFE



?

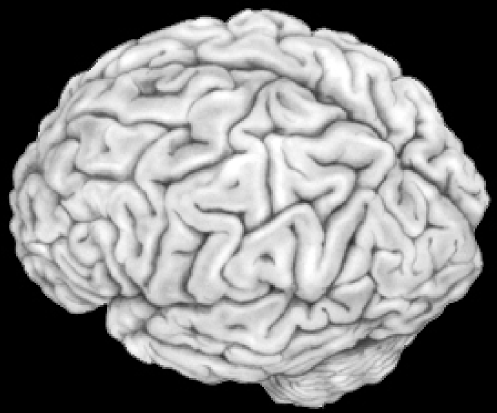


Ramon Cajal premio Nobel con Camillo Golgi nel 1906

«Il cervello non rigenera»

Quanto è statico il nostro cervello?

Il cervello in numeri



Neuroni

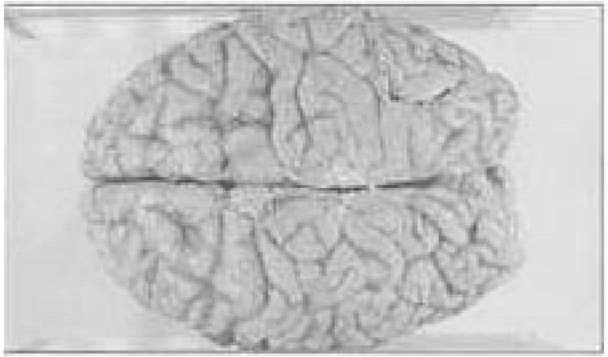
80-90 miliardi

Contatti sinaptici

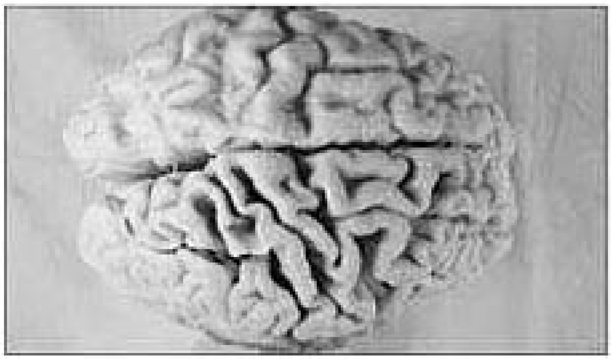
10^{12}

Nella vita, questa complessità può cambiare?
Come?
Fino a che punto?

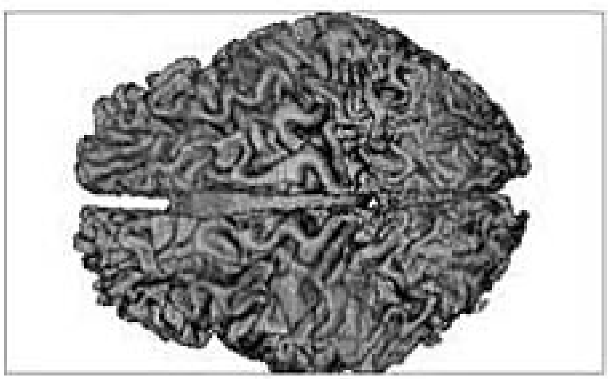
Una prima risposta “macroscopica”



Persona anziana “normale”



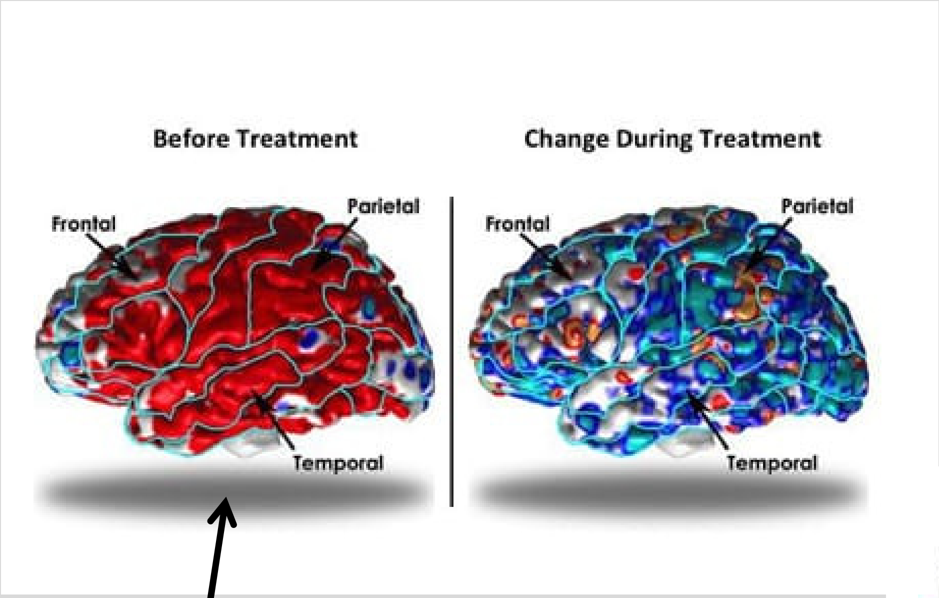
Persona con Alzheimer



Persona con problemi di alcolismo

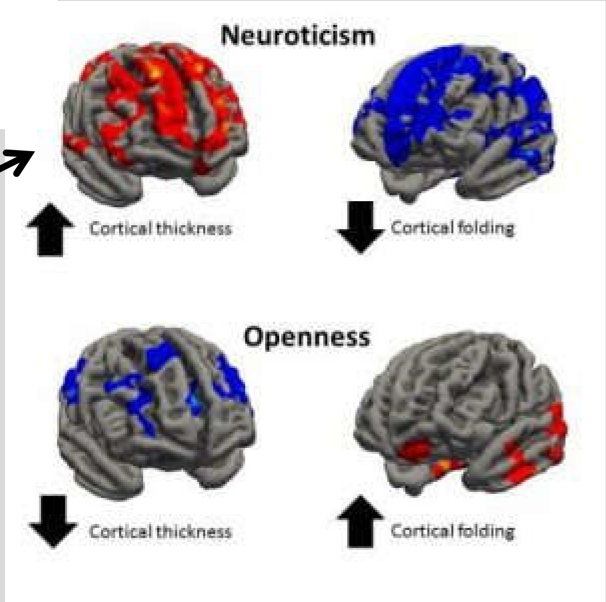
L'IMAGING CEREBRALE rivela modificazioni della struttura

Depressione

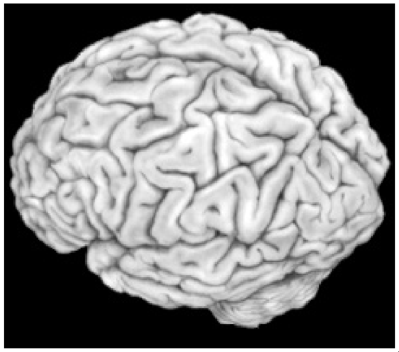


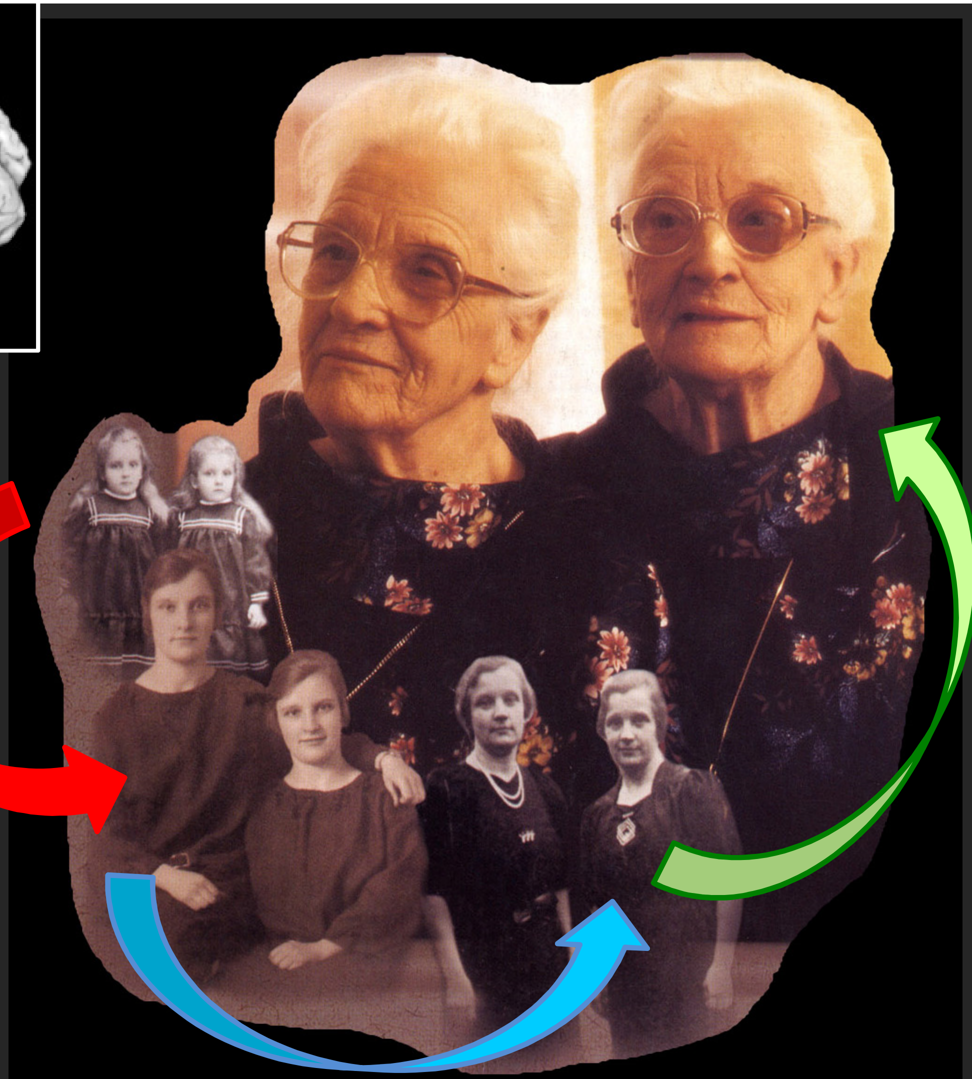
Voxel based technology

Nevrosi



Aumento dello spessore della corteccia cerebrale





70% geni
30% ambiente

(fino al 50%)

Cresce

Invecchia

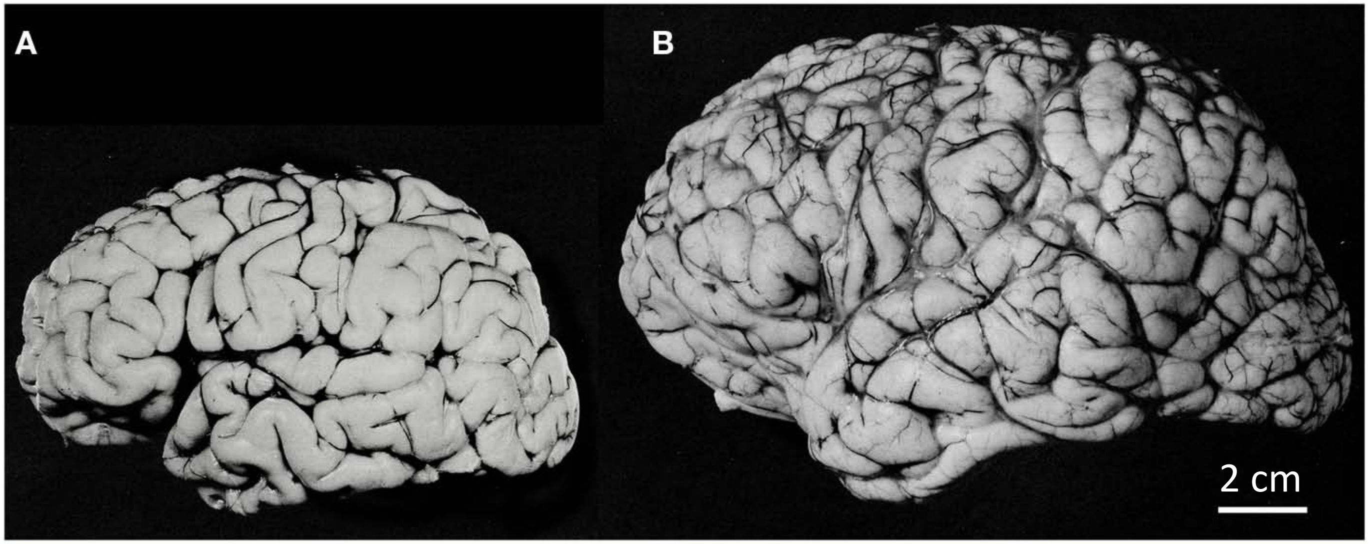
Si modifica

L'unica certezza è il cambiamento (Confucio)
L'unica costante nella vita è il cambiamento (Buddha)

Lo sviluppo postnatale

Umano

1 mese



6 anni

Plasticità

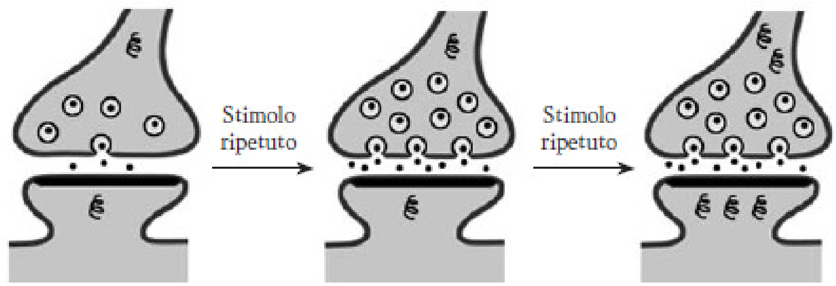
Invariabilità di connessioni
geneticamente determinate

↕

Plasticità
Adattamento all'ambiente
(cambiamenti nella struttura e funzione del cervello)

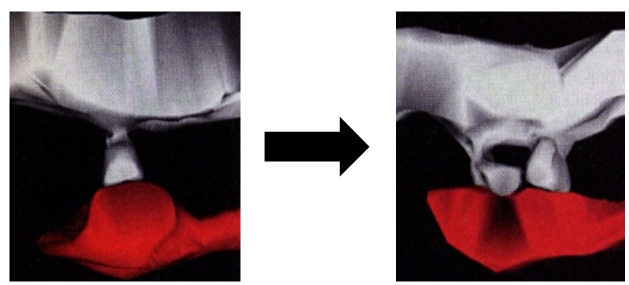
Plasticità nel cervello

Funzionale



Contatti rafforzati

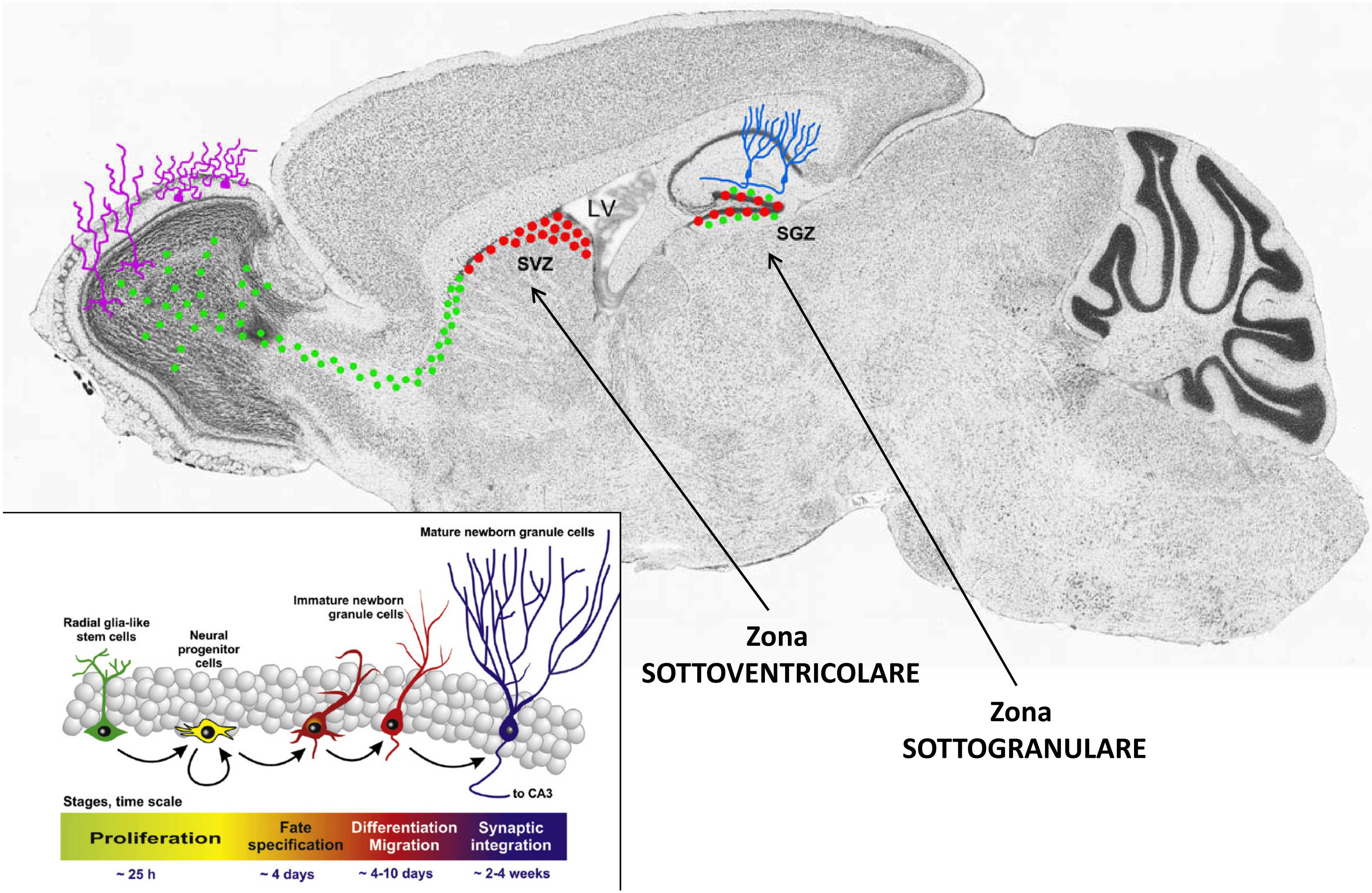
Strutturale



Nuovi contatti

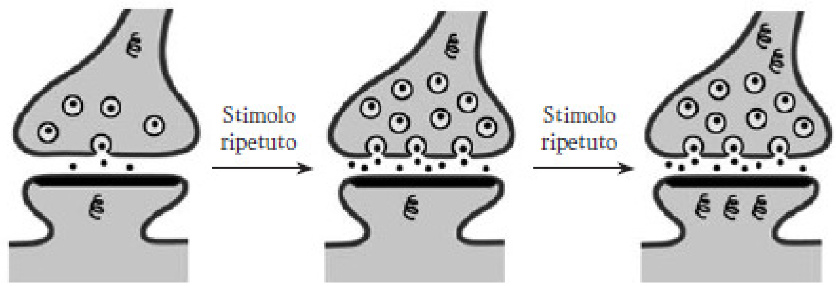
… ma sempre da **elementi pre-esistenti**

A partire dagli anni ‘90: 2 zone “neurogeniche” nel cervello



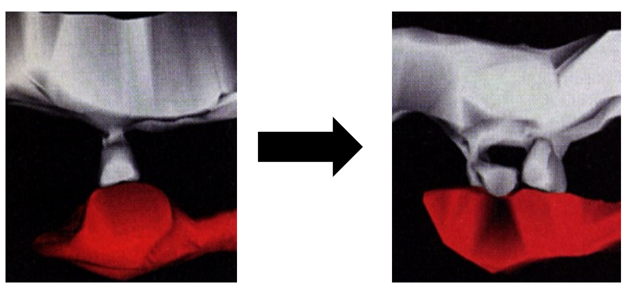
Plasticità nel cervello

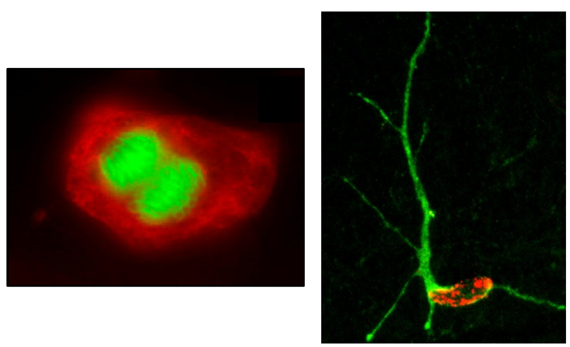
Funzionale



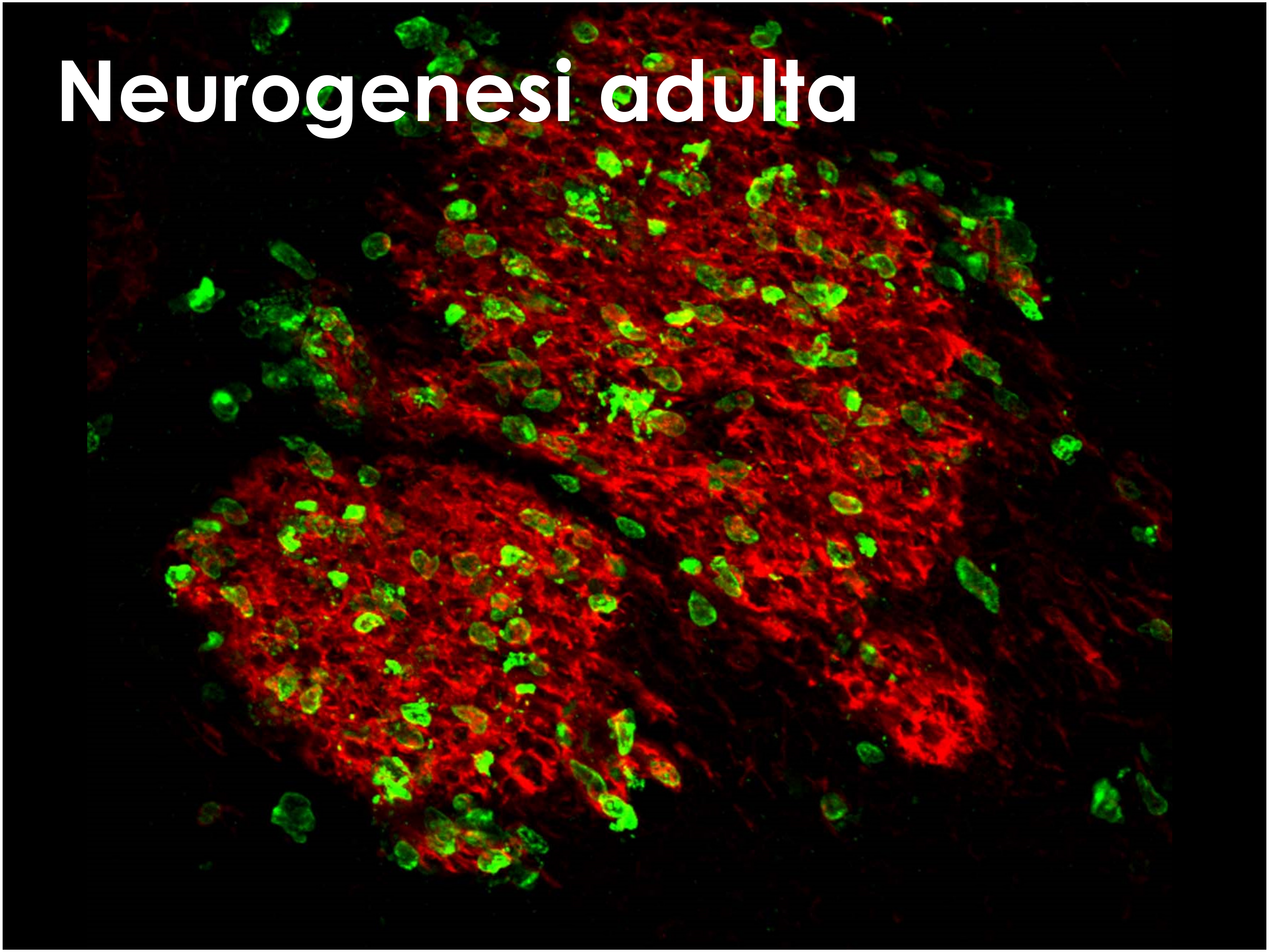
Elementi
pre-esistenti

Strutturale

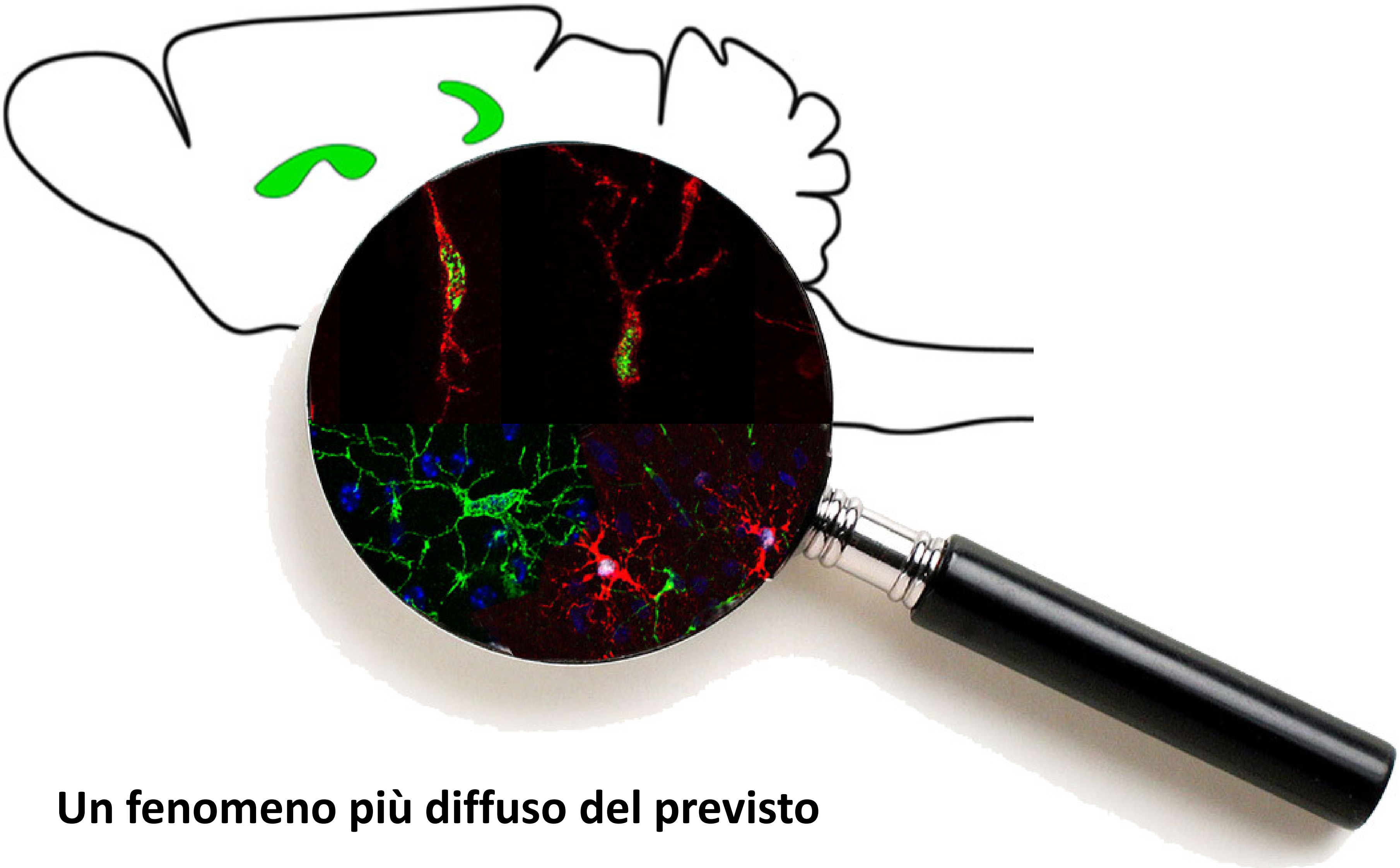




Nuovi neuroni


Neurogenesi adulta

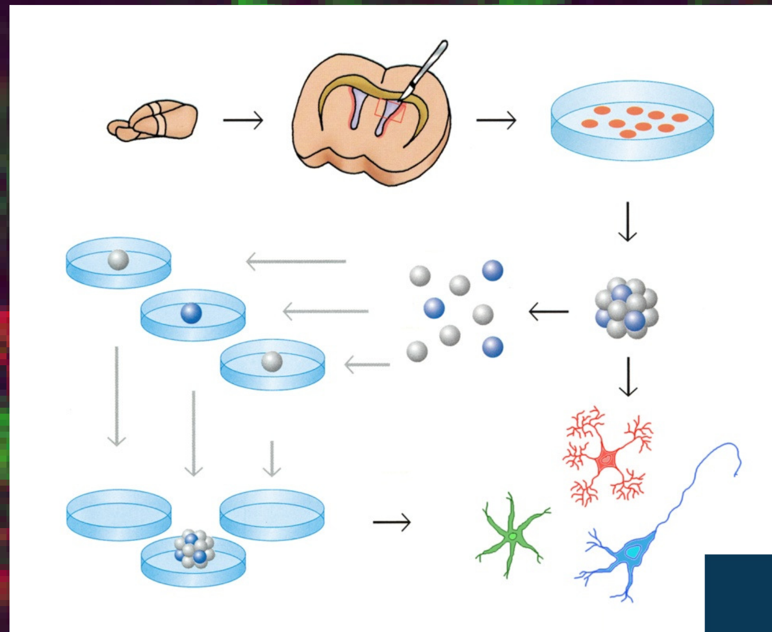
Nel cervello adulto ci sono cellule staminali



Un fenomeno più diffuso del previsto

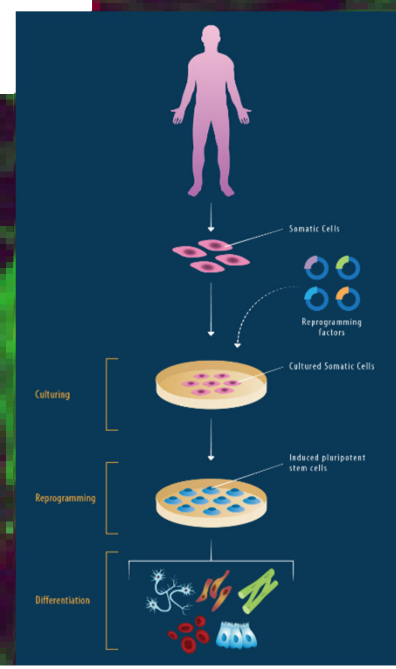
Le cellule staminali neurali *in vitro*

Isolamento
Coltura
Espansione
Manipulazione



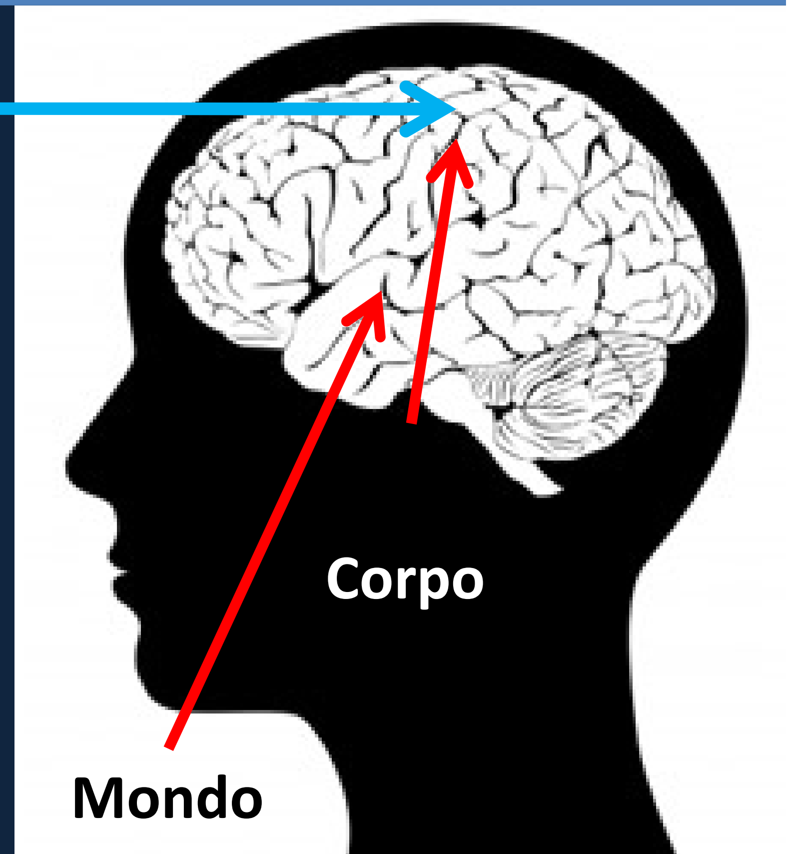
IPS cells

Riprogrammazione

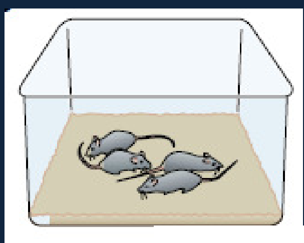


Oggi (dopo 25 anni e **9000** lavori scientifici) sappiamo molto

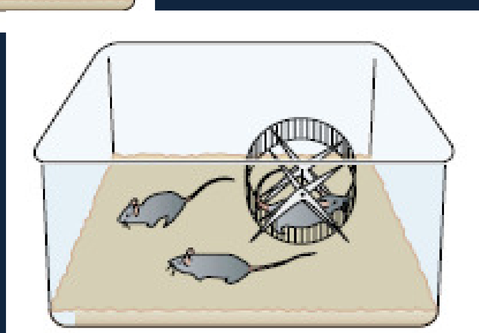
MODULAZIONE della plasticità



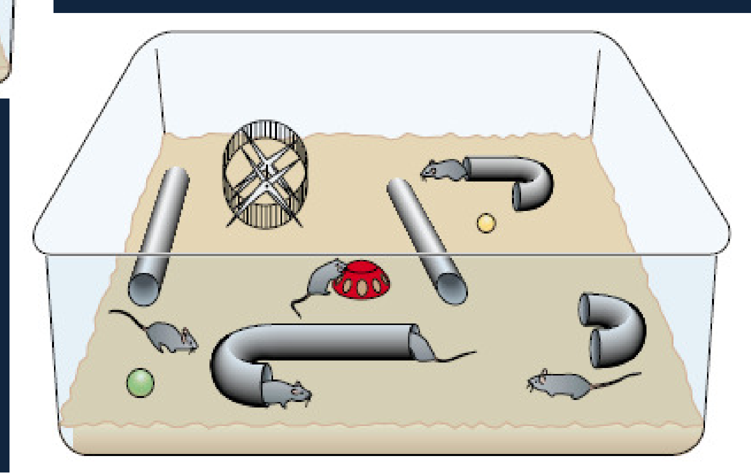
Che noia…



Figo!

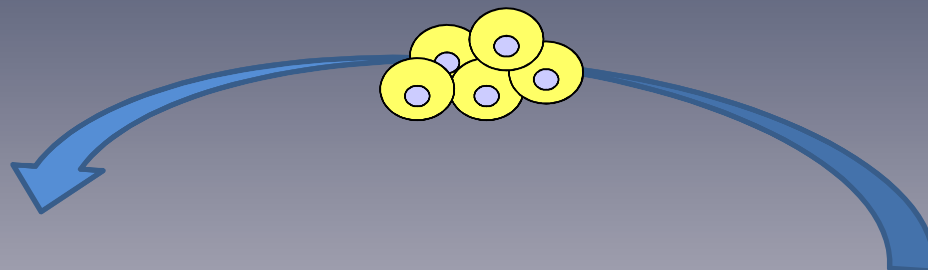


Fantastico!!!



Il sogno dei ricercatori

Stem cells



Aging

Trauma

Multiple sclerosis

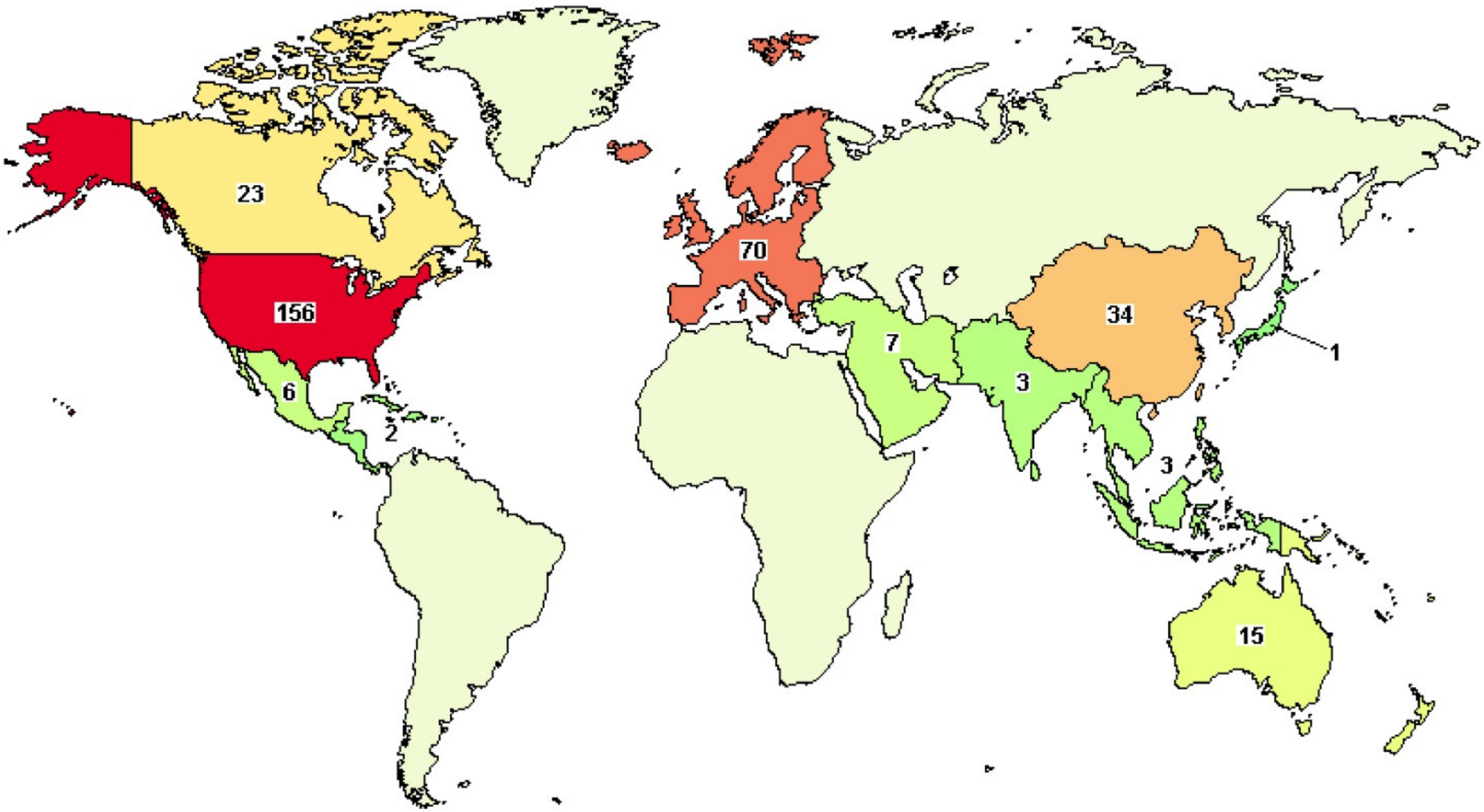
Ictus

Parkinson

Huntington

Alzheimer

Trial clinici iniziati prima del 2012 che usano cellule staminali per il trattamento dei disordini neurologici



Donegà et al., 2013 – *Neural Stem Cells: new perspectives* L. Bonfanti Editor, 2013

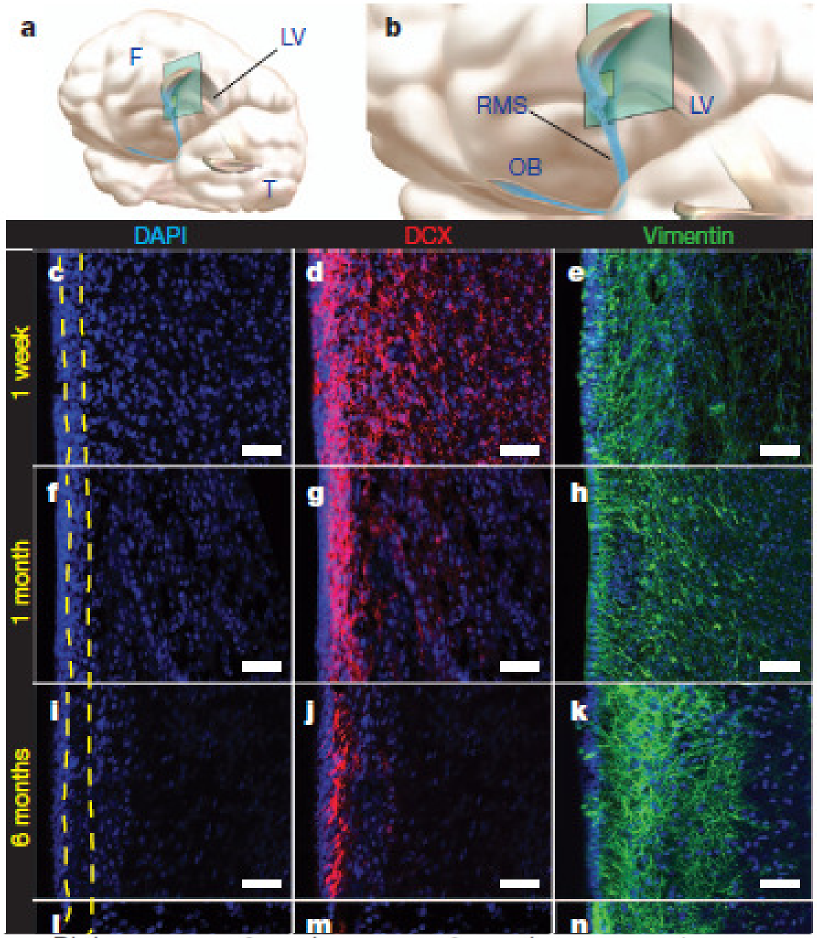
Restrizioni evolutive

Plasticità + riparazione

Sistema immunitario

Plasticità

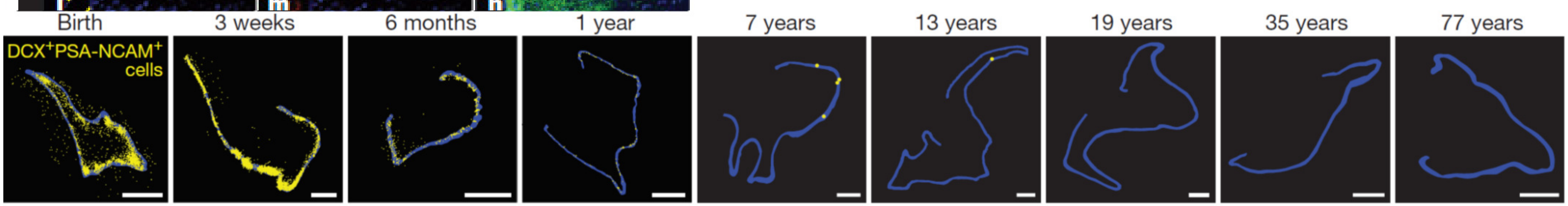
Neurogenesi, riparazione

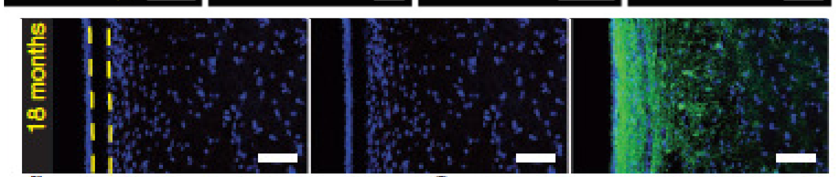


Sanai et al, *Nature* 2011

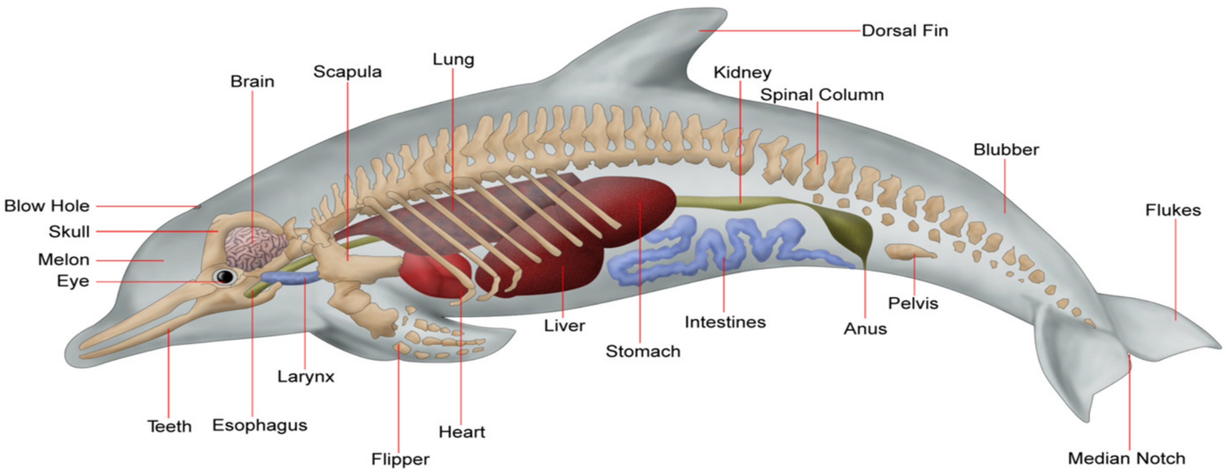
L'apporto di nuovi neuroni verso il BULBO OLFATTIVO nell'**uomo** è <u>quasi scomparso</u> all'età di **18 mesi**

Nell'ippocampo accade tra 7 e 13 anni

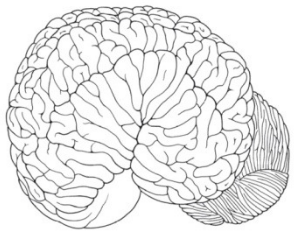


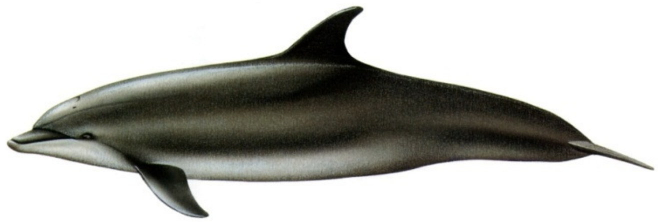


Sorrells et al., *Nature* 2018



Mammiferi acquatici dotati di ECOLOCALIZZAZIONE

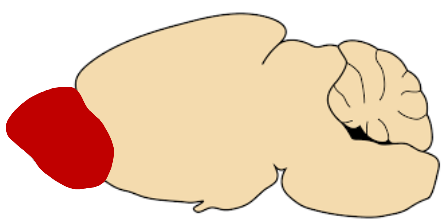




Perchè studiare il cervello del delfino?

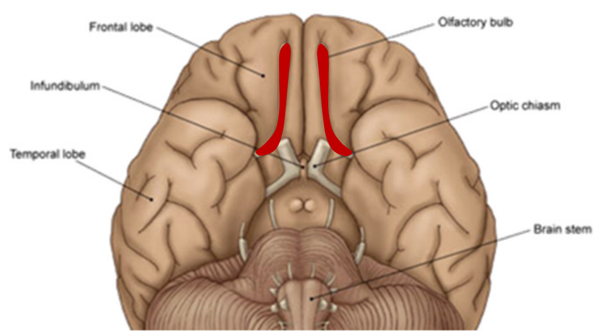
No ha olfatto. Non c’è il bulbo olfattivo

Topo *(non in scala)*



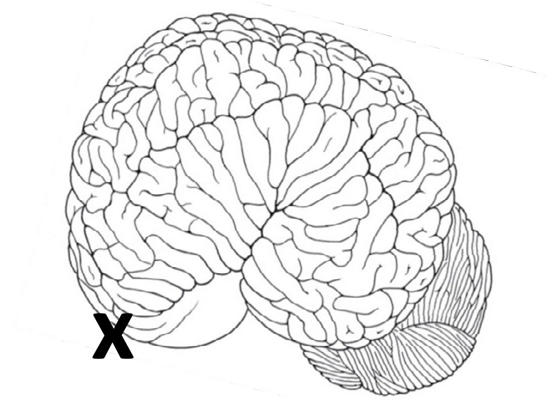
GRANDE

Umano



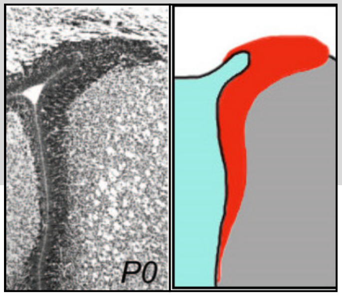
PICCOLO

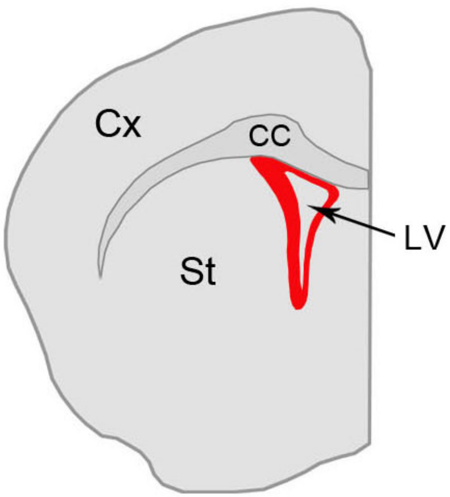
Delfino



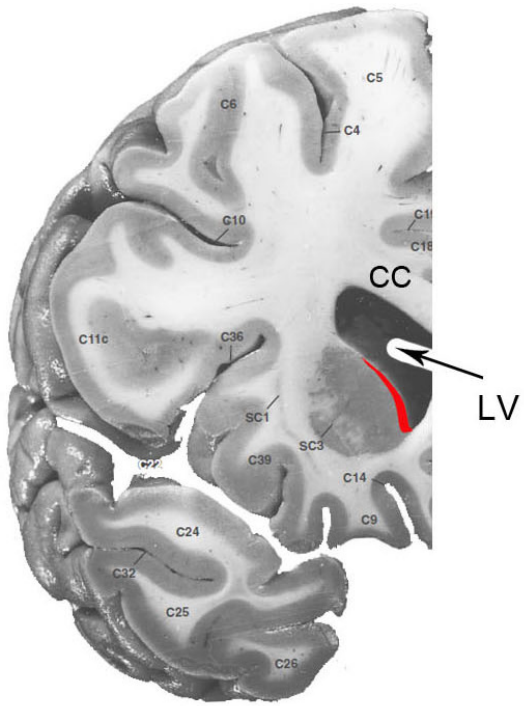
ASSENTE

Parolisi et al, 2015 *Front Neuroanat*

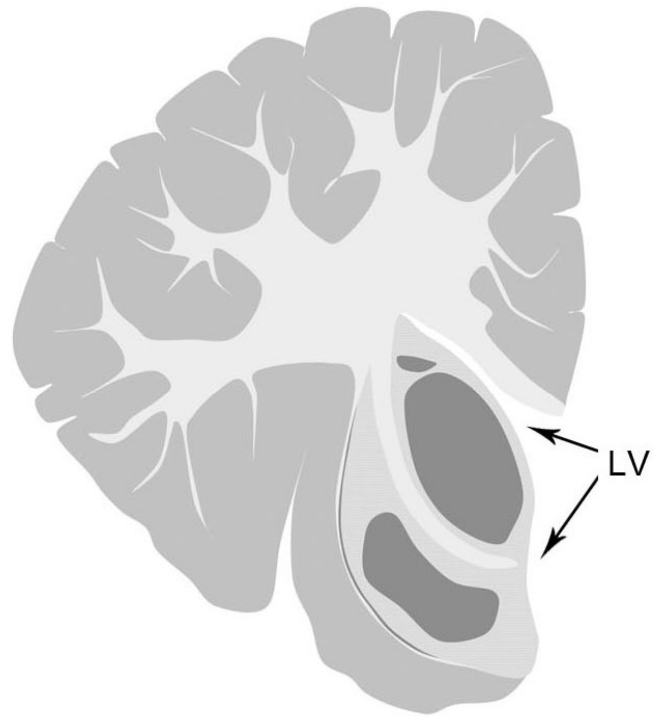




Topo



Uomo

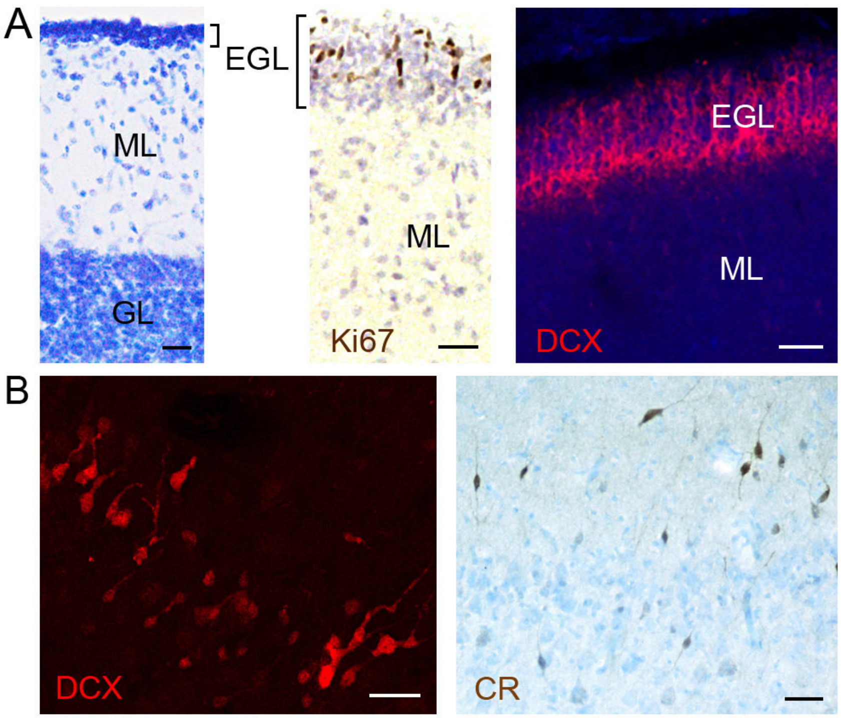


Delfino

<u>Assenza</u> di strato germinativo periventricolare <u>alla nascita</u>

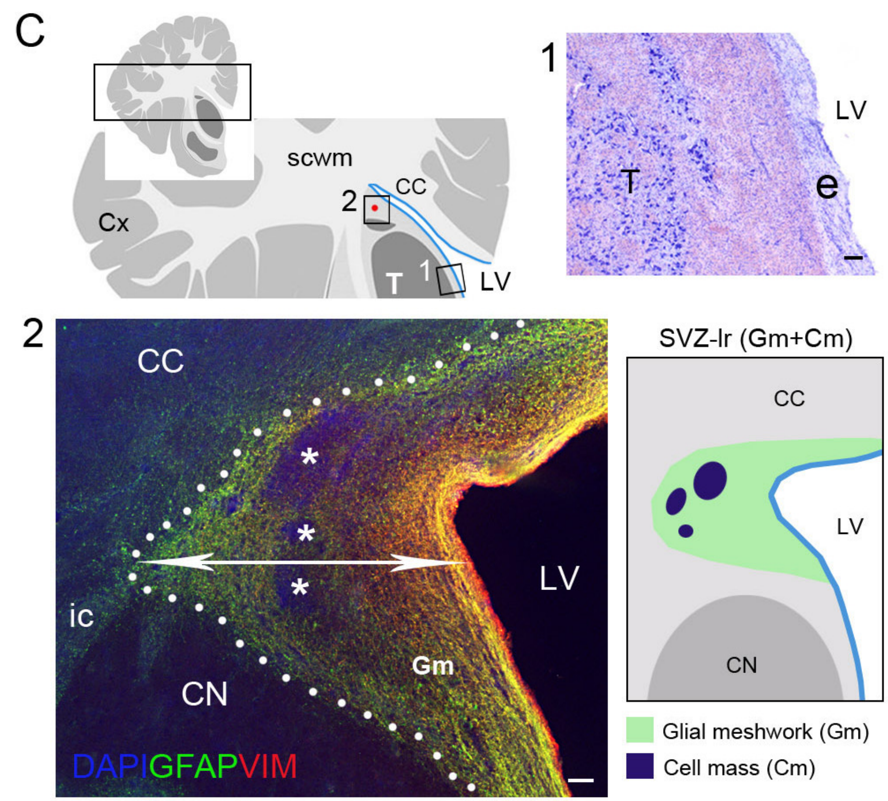
T. Truncatus - **neonato**

Controlli interni



Parolisi, Cozzi, Bonfanti, 2017 *Brain Struct Funct*

Regione simile all'SVZ

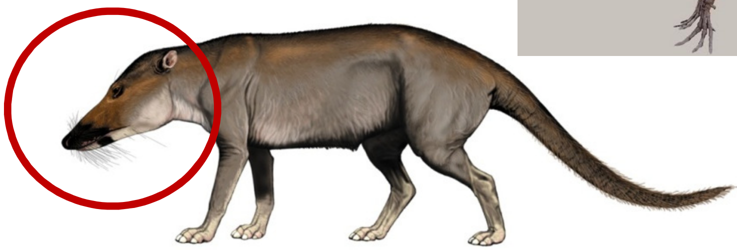


Scarsissima proliferazione cellulare: C'E' MA NON FUNZIONA!

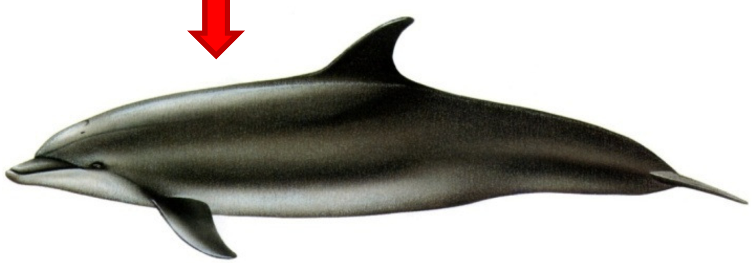
… Tanto tempo fa

Kishida et al, 2015 *Zool Lett*

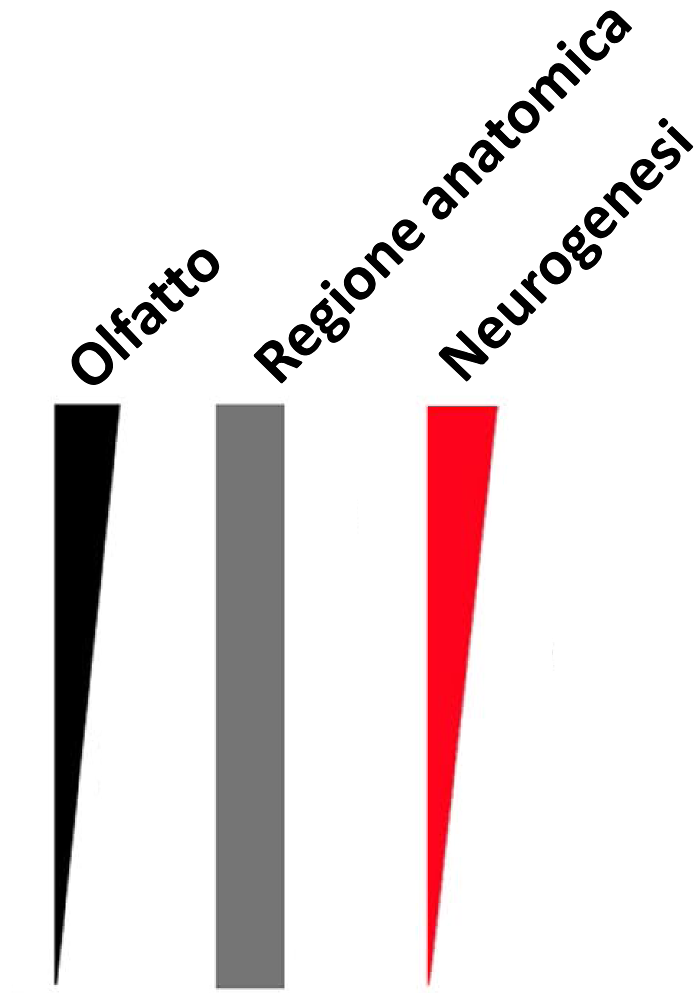
Olfatto



38 milioni di anni

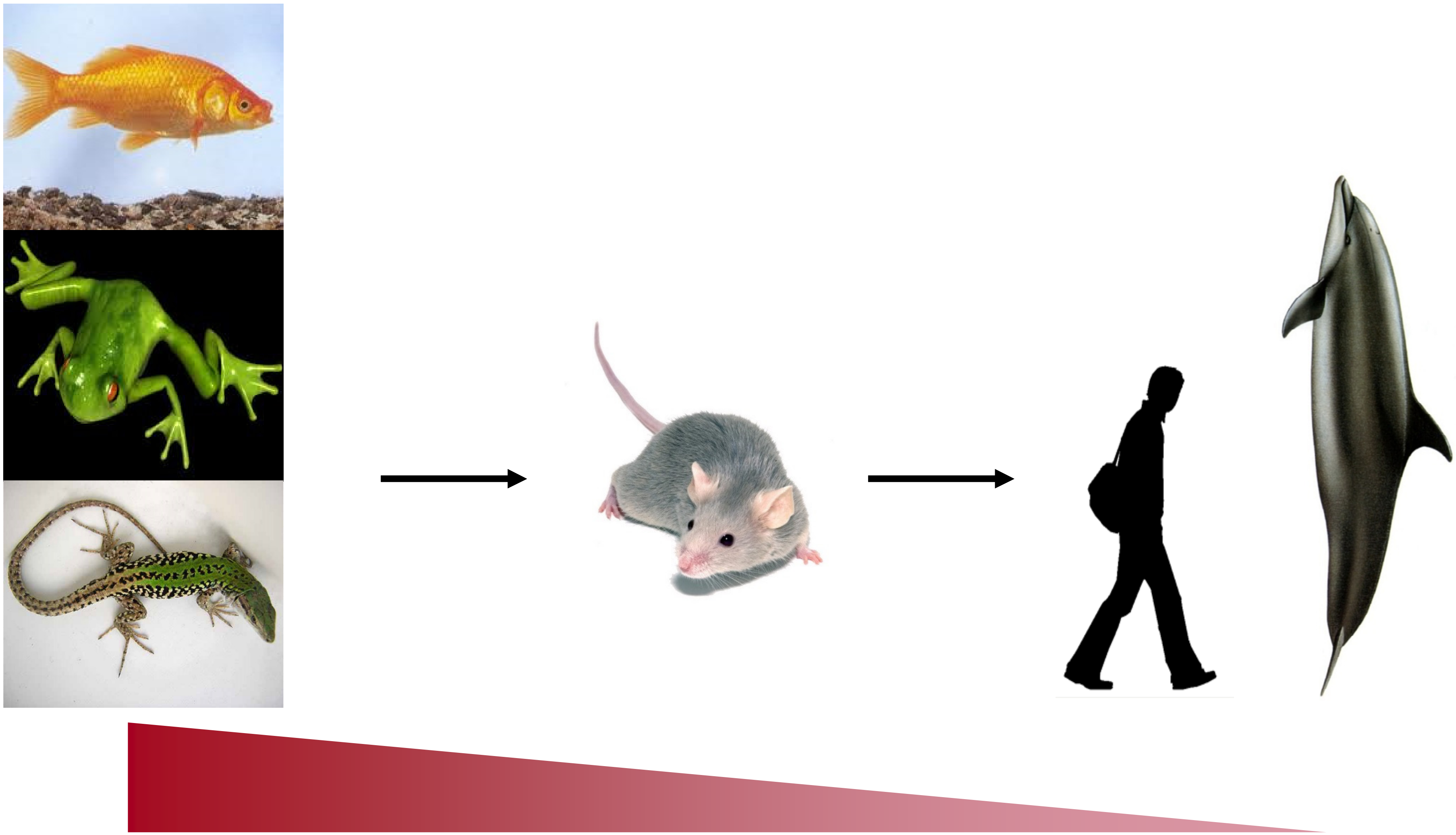


No olfatto



Parolisi, Cozzi, Bonfanti, 2017 *Brain Struct Funct*

In sintesi:



Plasticità
Neurogenesi
Riparazione

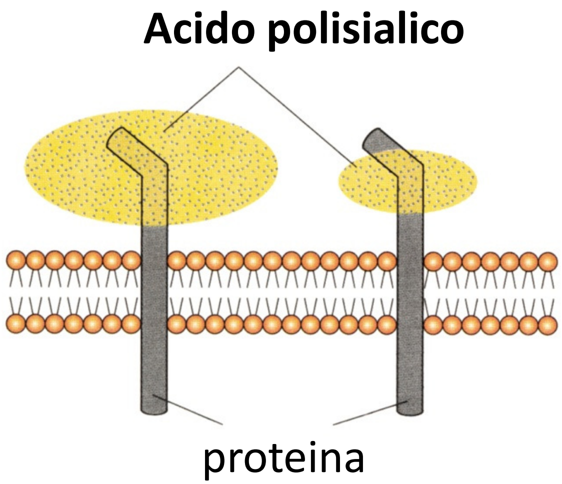
Cosa ci riserva il futuro?

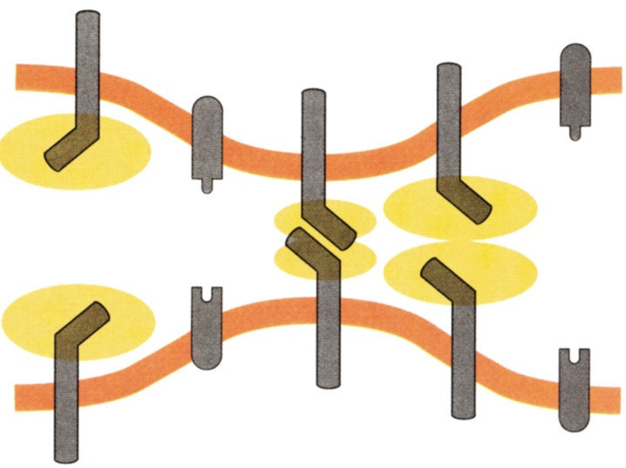
Blade runner, 1982

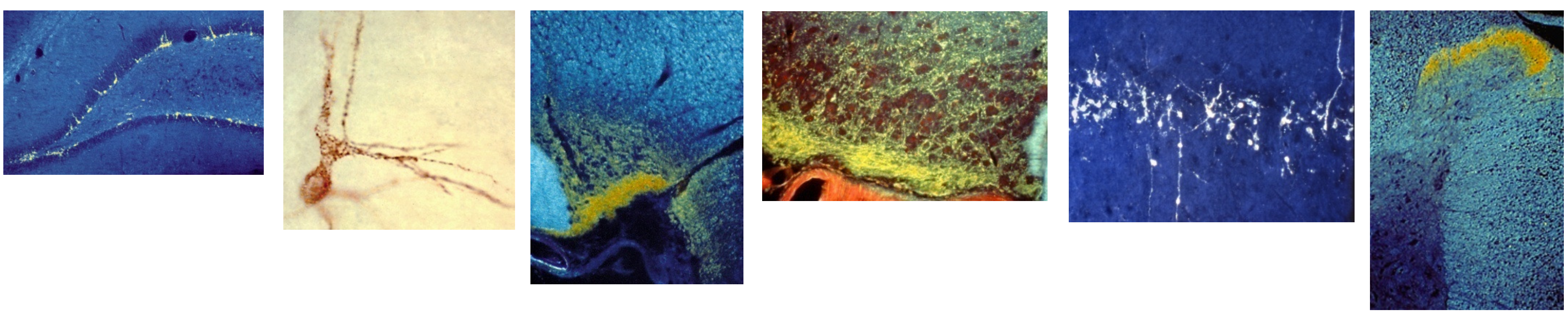

Bordeaux, 1991

PSA-NCAM

(forma non adesiva di NCAM)



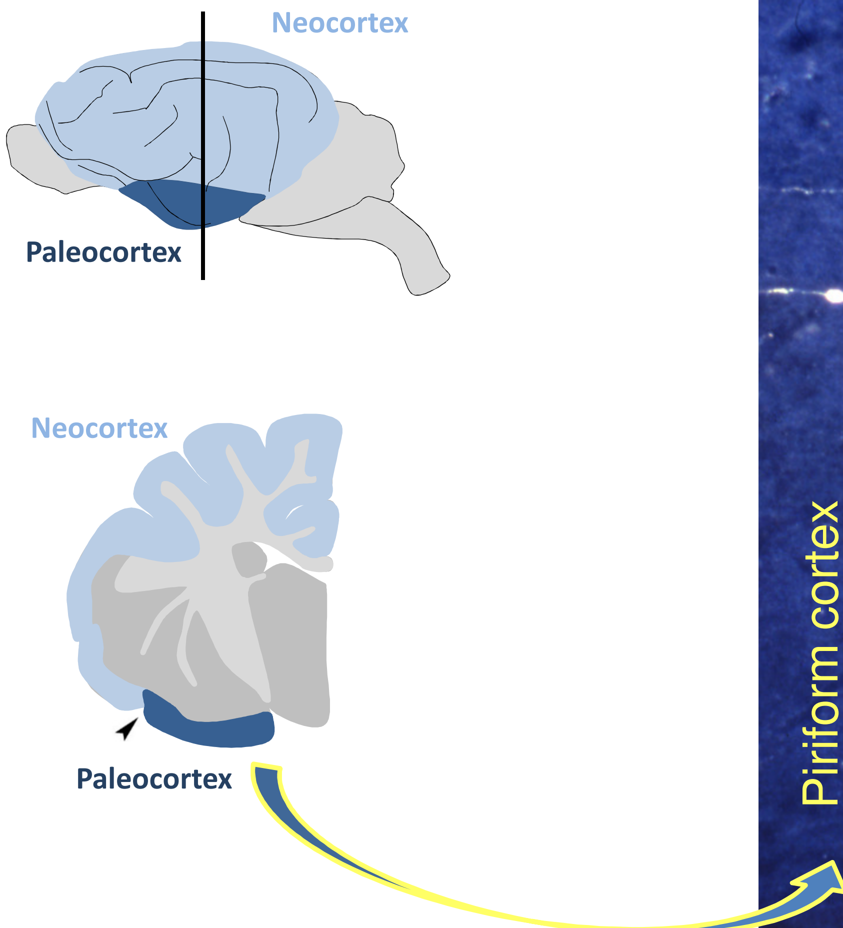


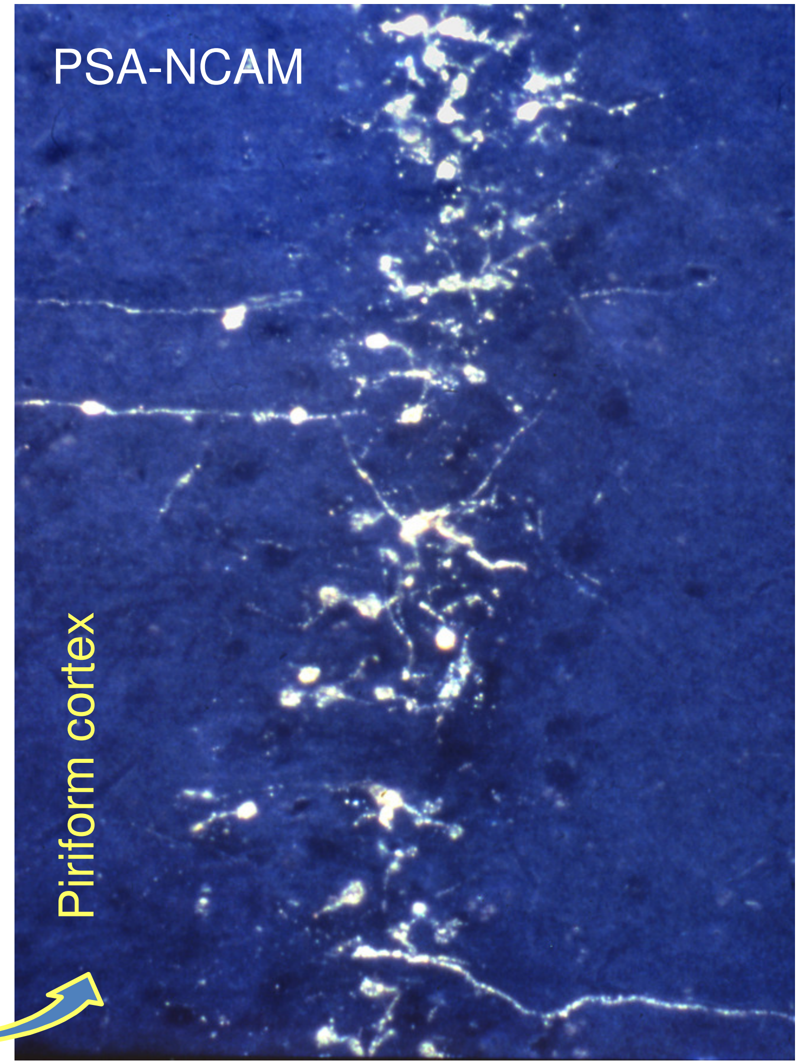


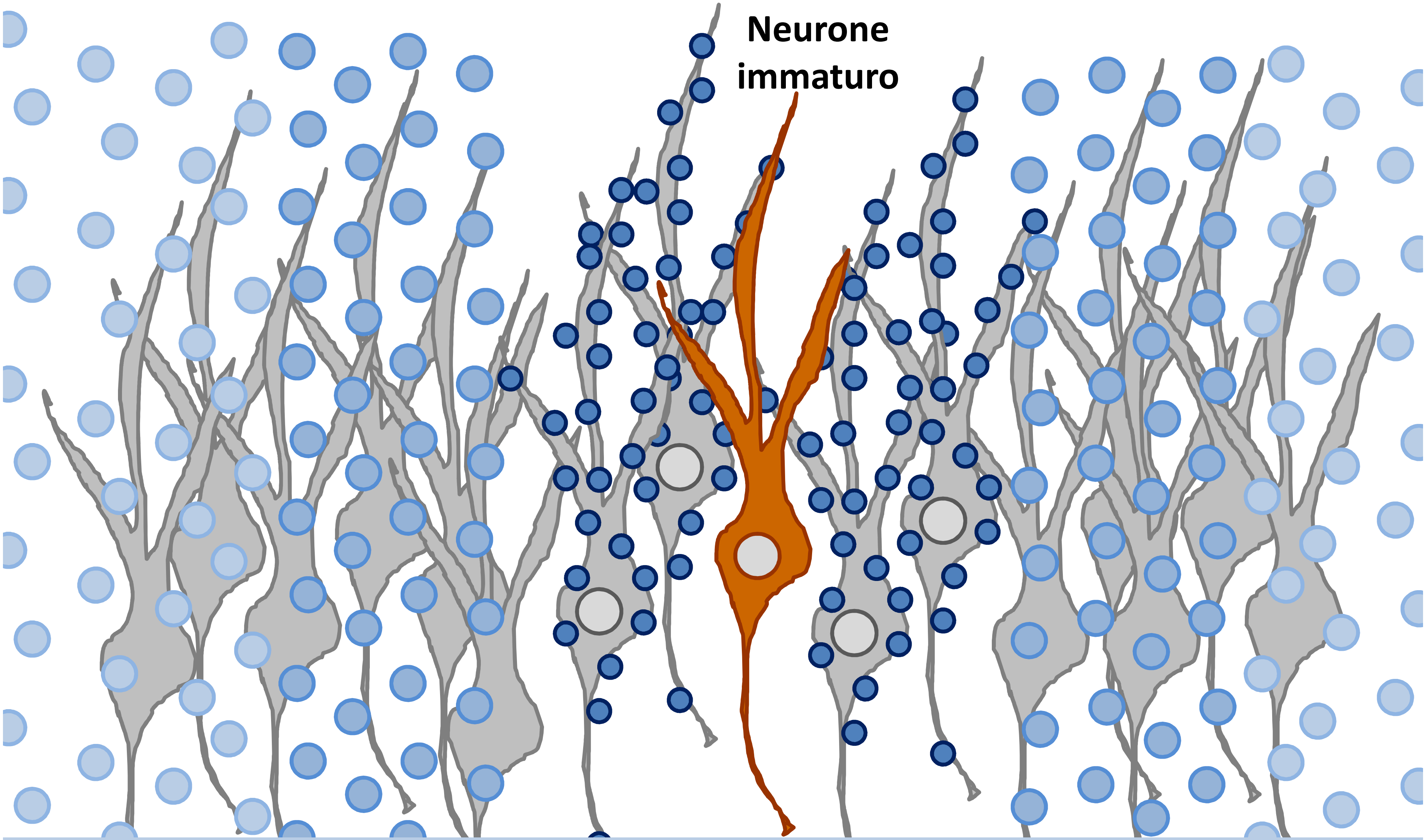
Regioni cerebrali contenenti PSA-NCAM

Bonfanti et al, 1992 *Neuroscience*

Neuroni con PSA-NCAM nella paleocortex





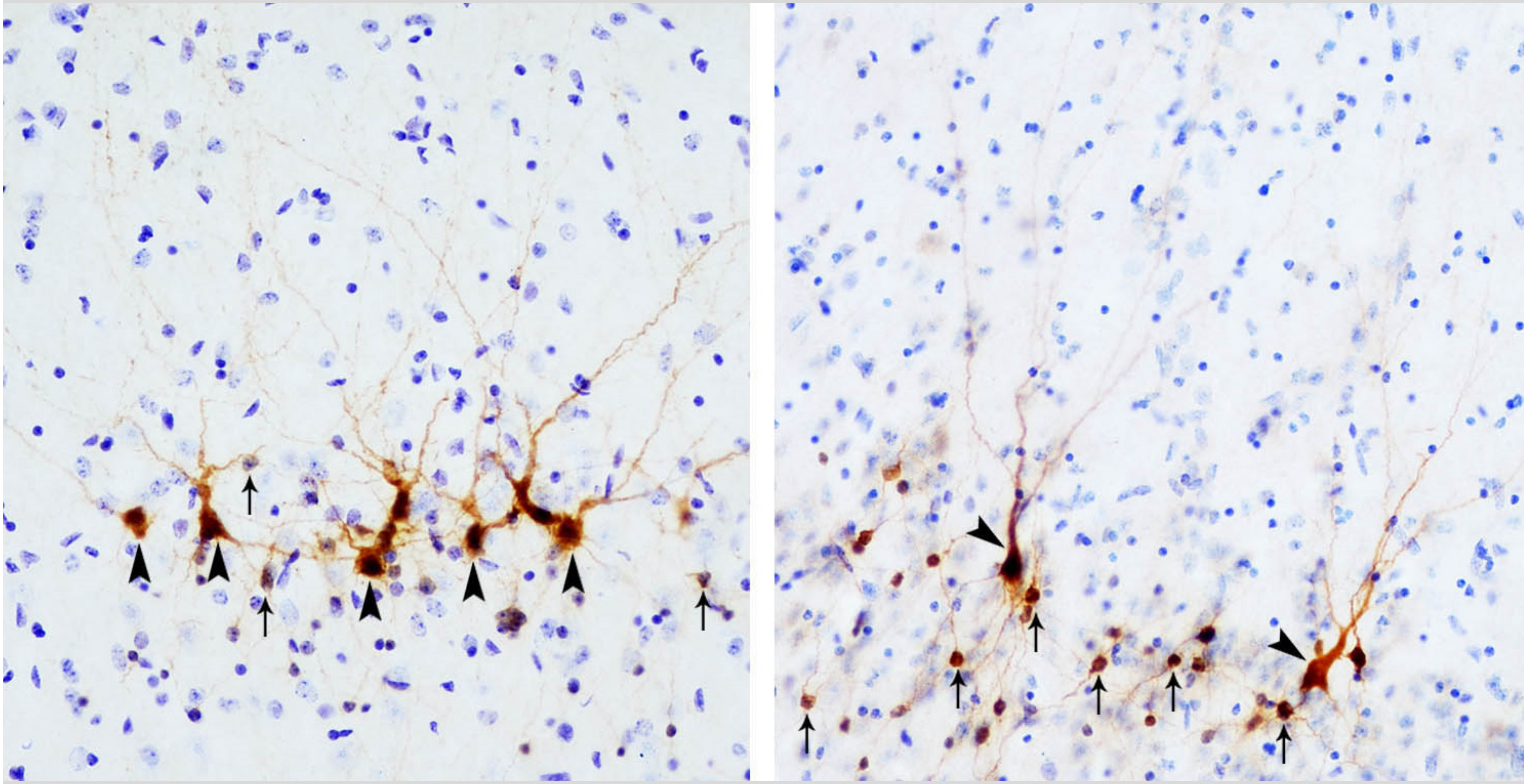


Gomez-Climent et al., 2008 Cereb Cortex

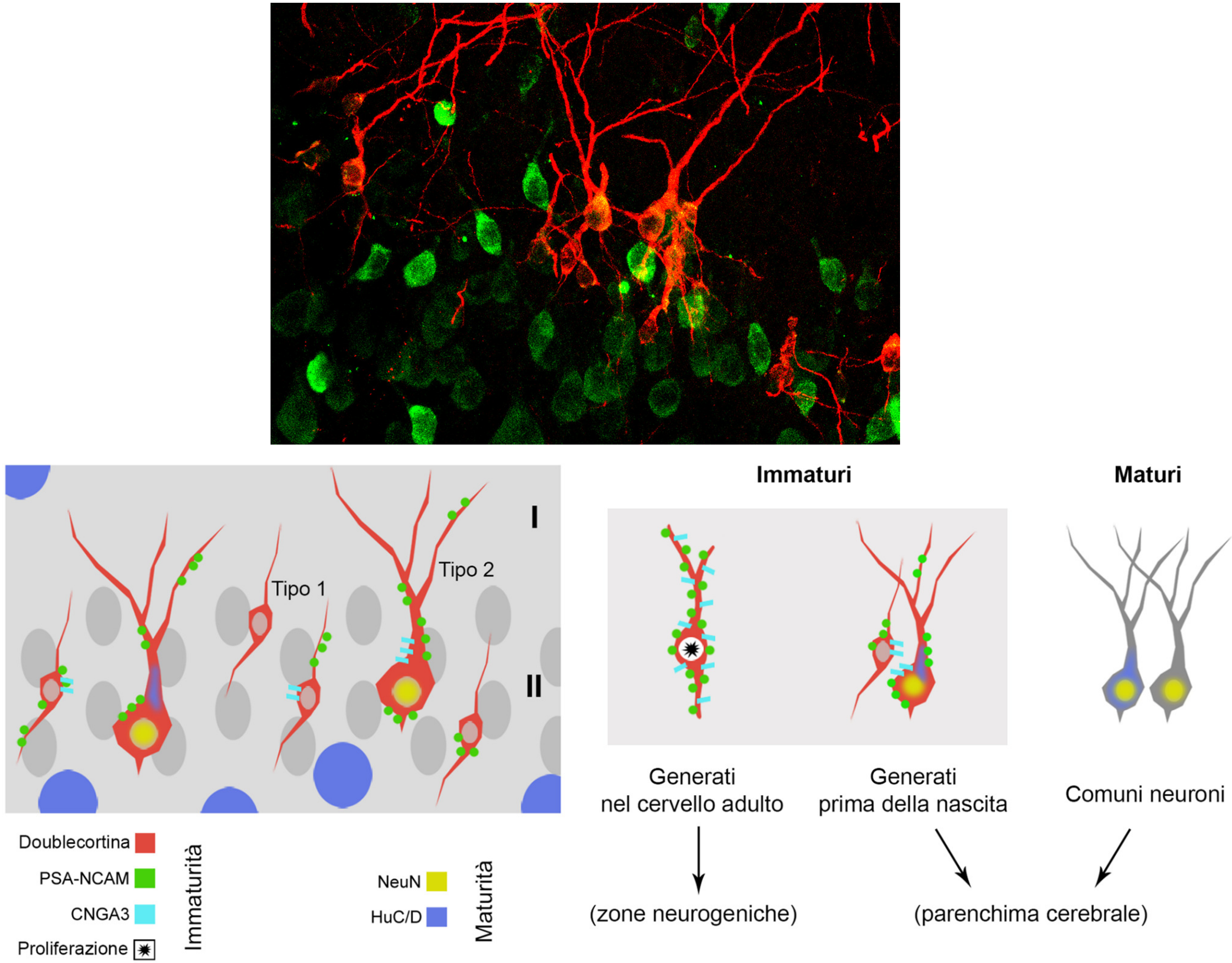
Non sono neogenerati (sono lì dalla nascita!)
Forse non hanno sinapsi

Sono isolati dal circuito?

Neuroni «immaturi»

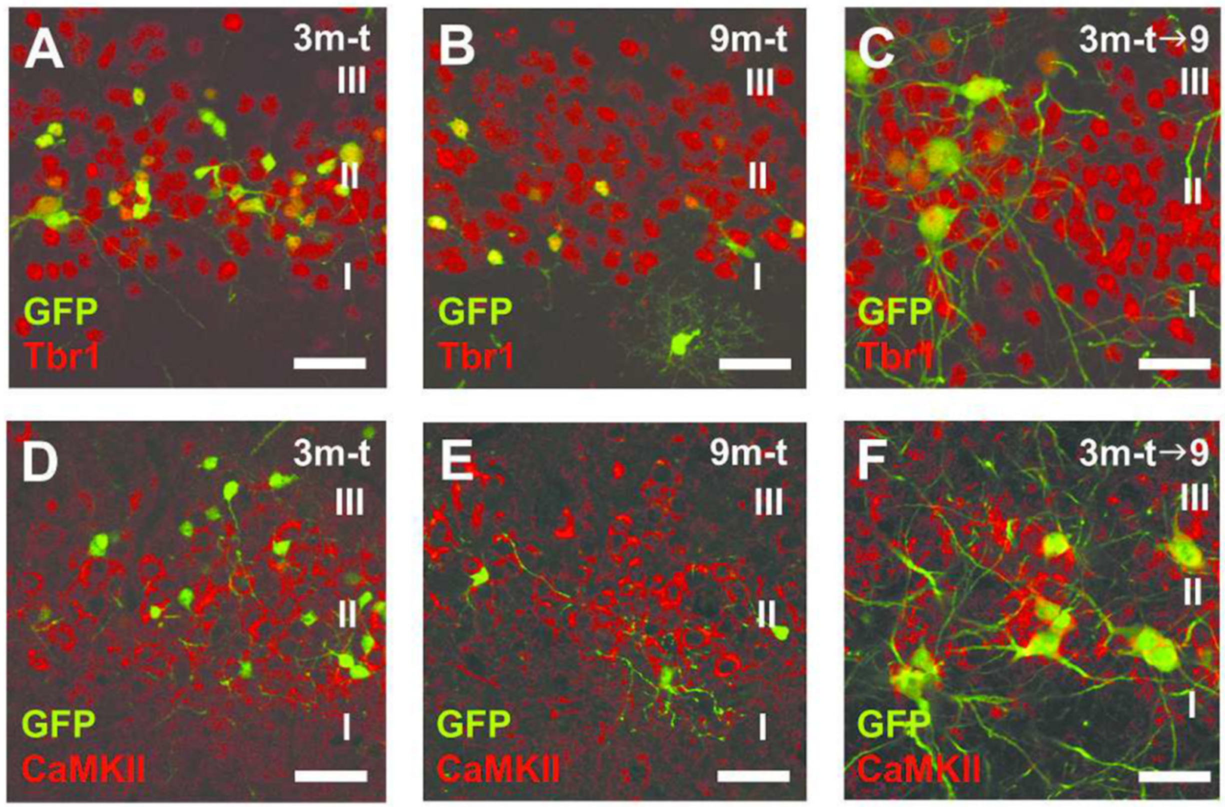


Piumatti et al., 2018 *J Neurosci*

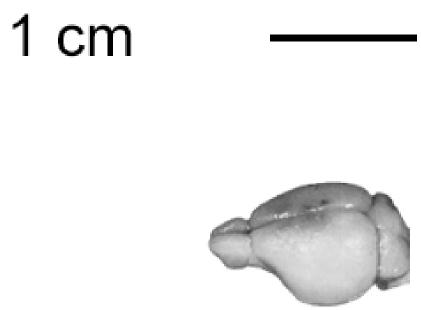

I
II
Tipo 1
Tipo 2
Immaturi
Maturi
Generati
nel cervello adulto
Generati
prima della nascita
Comuni neuroni
(zone neurogeniche)
(parenchima cerebrale)
Doublecortina
PSA-NCAM
CNGA3
Proliferazione
Immaturità
NeuN
HuC/D
Maturità

Rotheneincher et al., 2018 *Cereb cortex*

3 mesi **9 mesi** **3 mesi → 9 mesi**



I neuroni immaturi sopravvivono con l'età e maturano

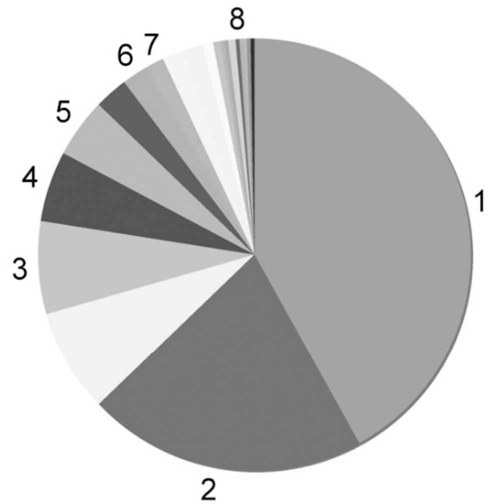


Specie con cervello piccolo e vita breve

Specie con cervello grande e vita lunga

Analisi di neuroni immaturi nella corteccia cerebrale di 14 mammiferi

A



1 - Rodentia — *Mus musculus* (Mouse), *Heterocephalus glaber* (Naked mole rat)

2 - Chiroptera — *Eidolon helvum* (SC bat), *Epomophorus wahlbergi* (WE bat)

3 - Primates — *Callithrix jacchus* (Marmoset), *Pan troglodytes* (Chimp)

4 - Carnivora — *Vulpes vulpes* (Fox), *Felis catus domestica* (Cat)

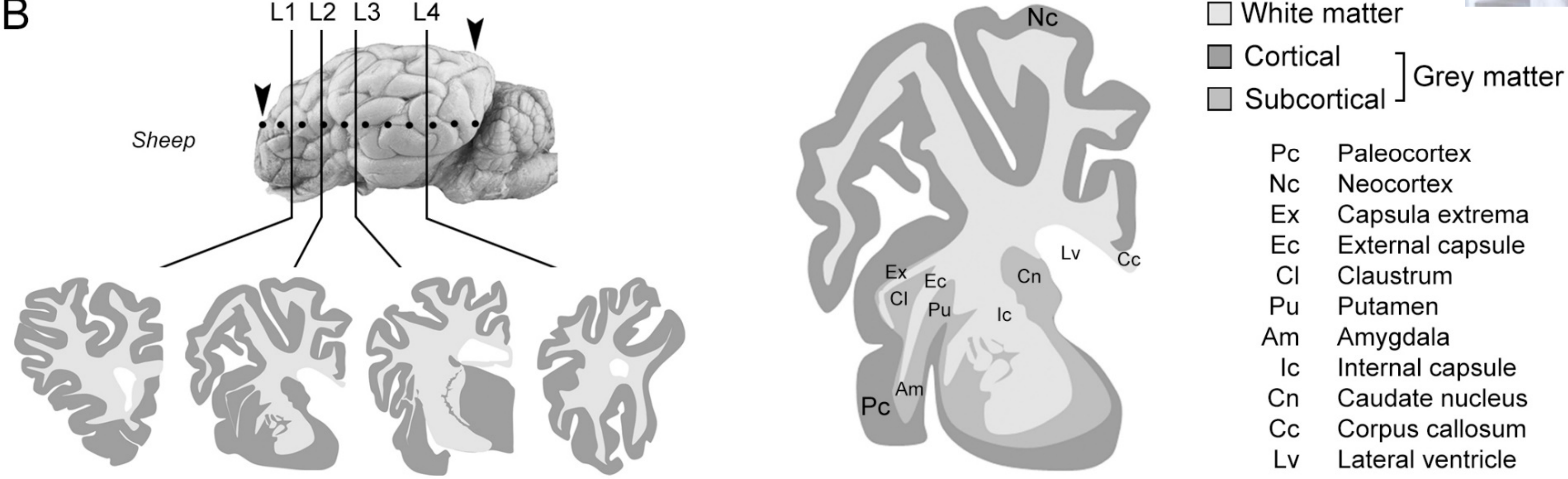
5 - Artiodactyla — *Ovis aries* (Sheep)

6 - Lagomorpha — *Oryctolagus cuniculus* (Rabbit)

7 - Macroscelidea — *Elephantulus myurus* (Sengi)

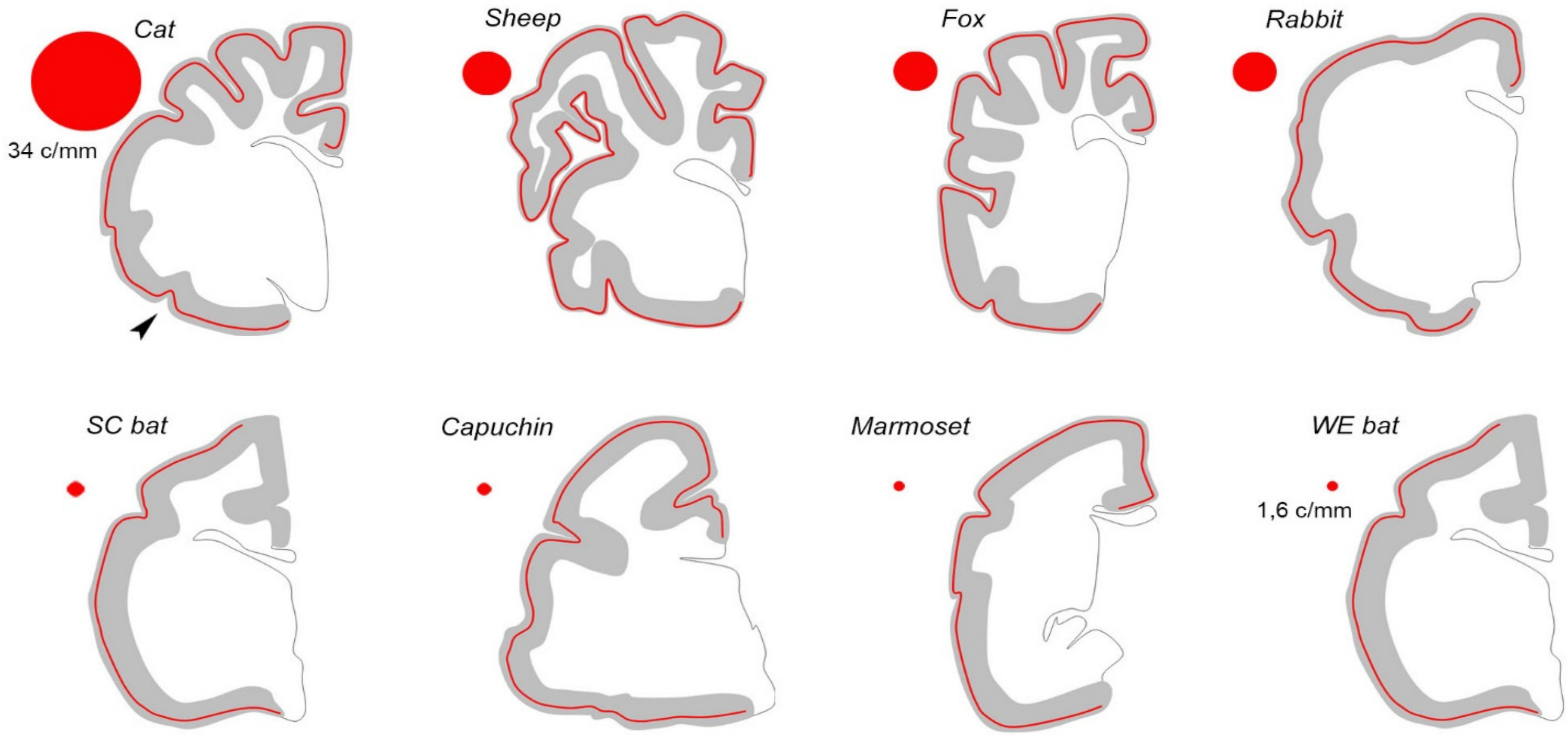
8 - Perissodactyla — *Equus caballus* (Horse)

B

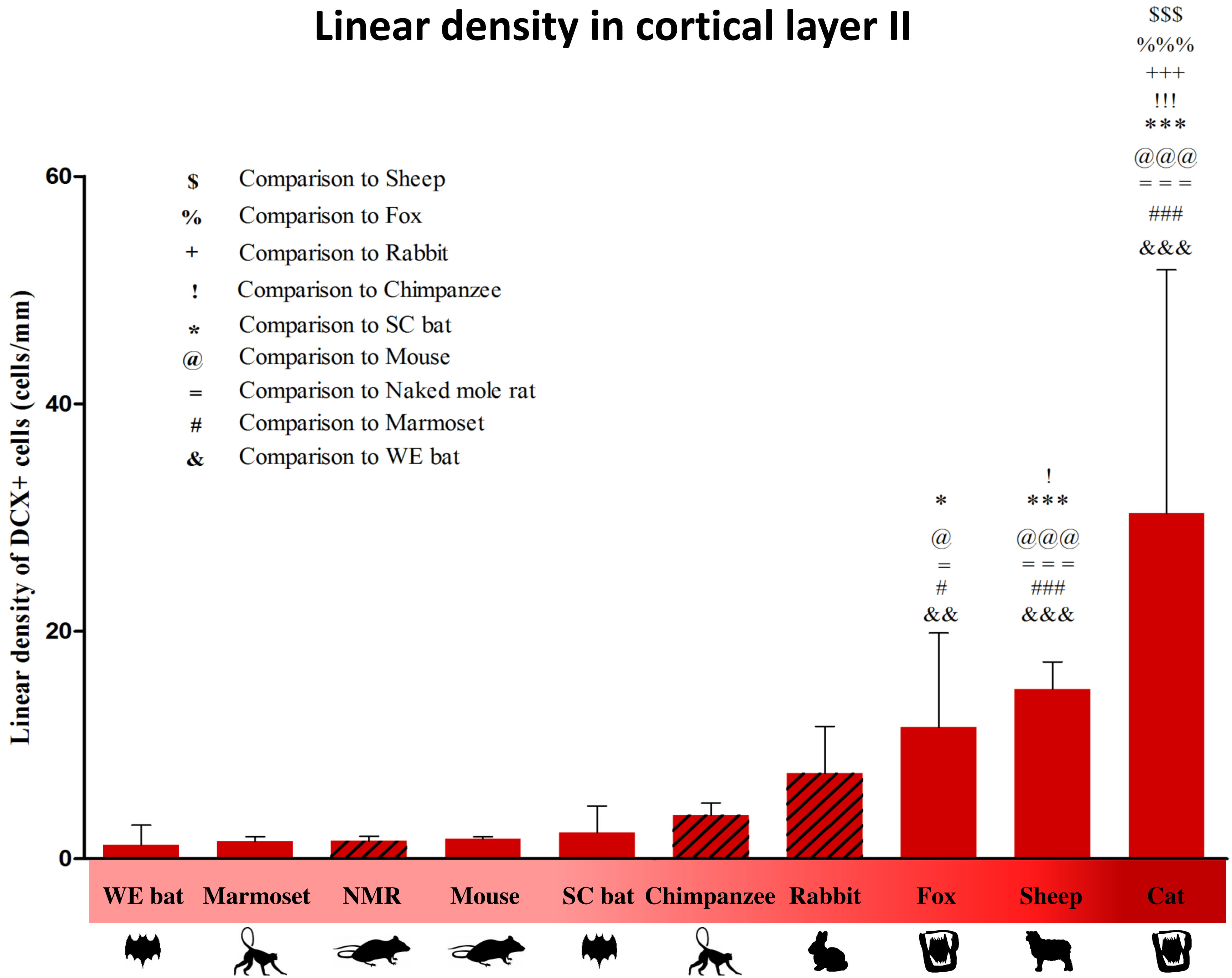


Quantificazione delle cellule DCX+ in corteccia cerebrale

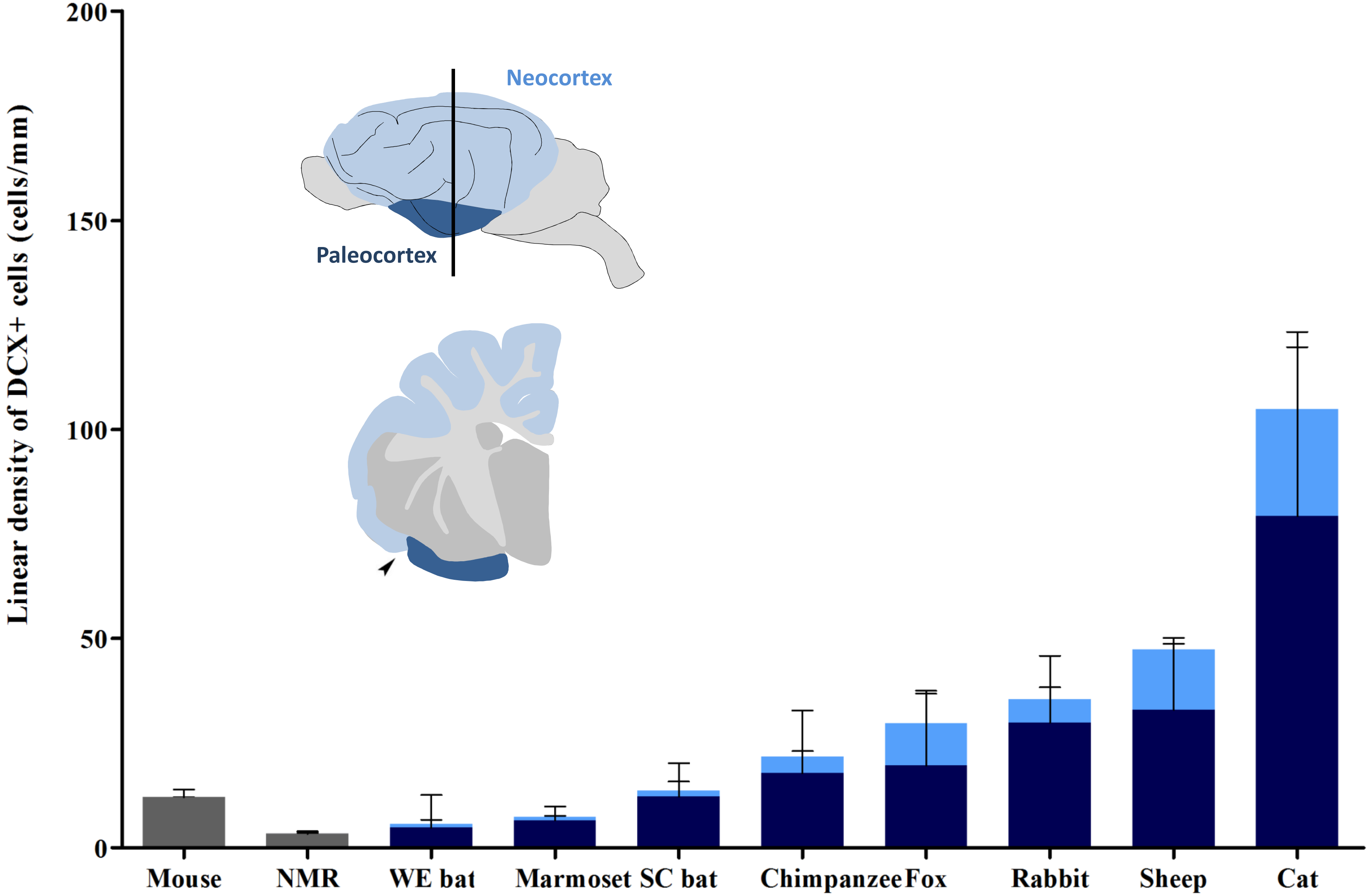
(linear density: cells/mm)

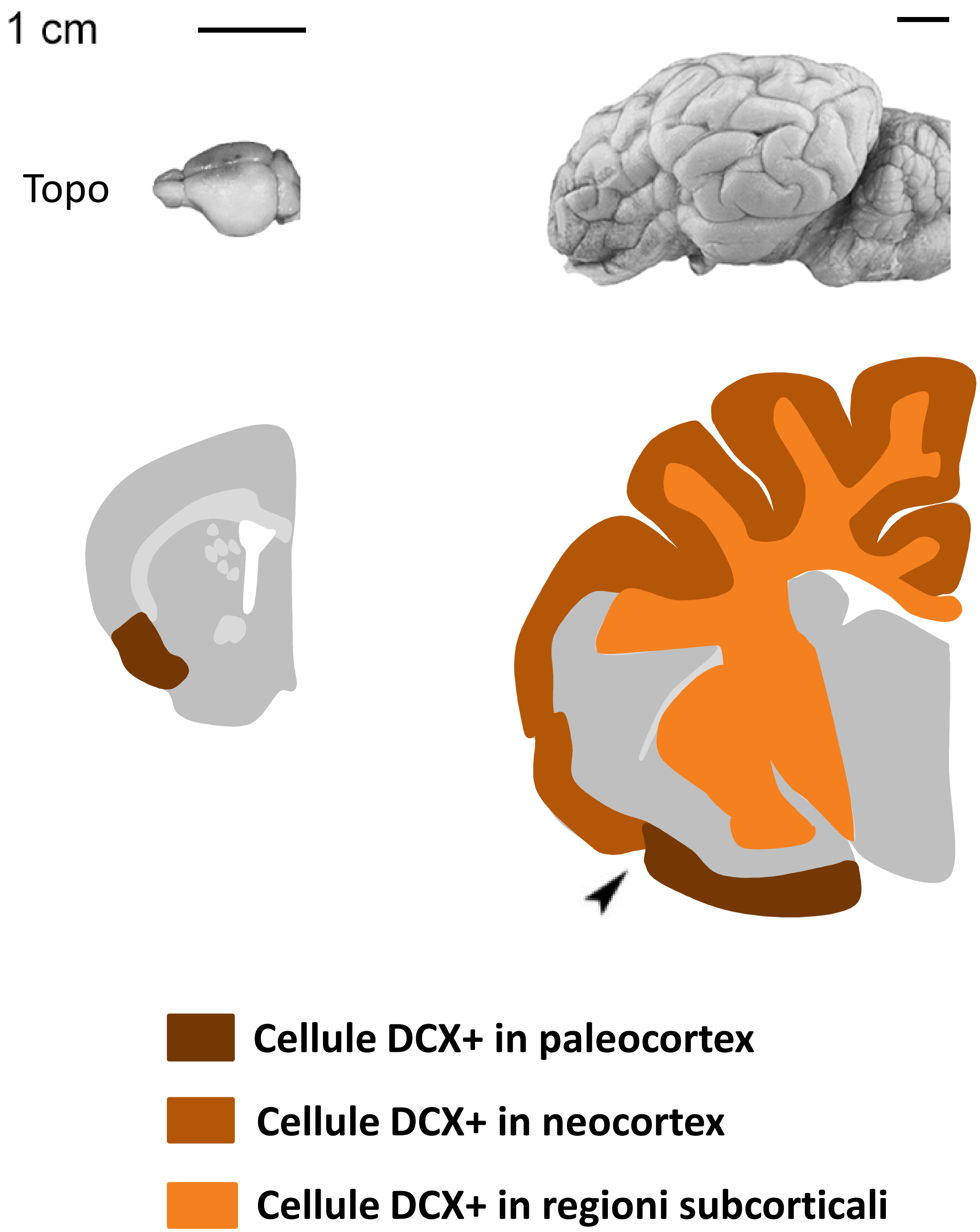


Linear density in cortical layer II

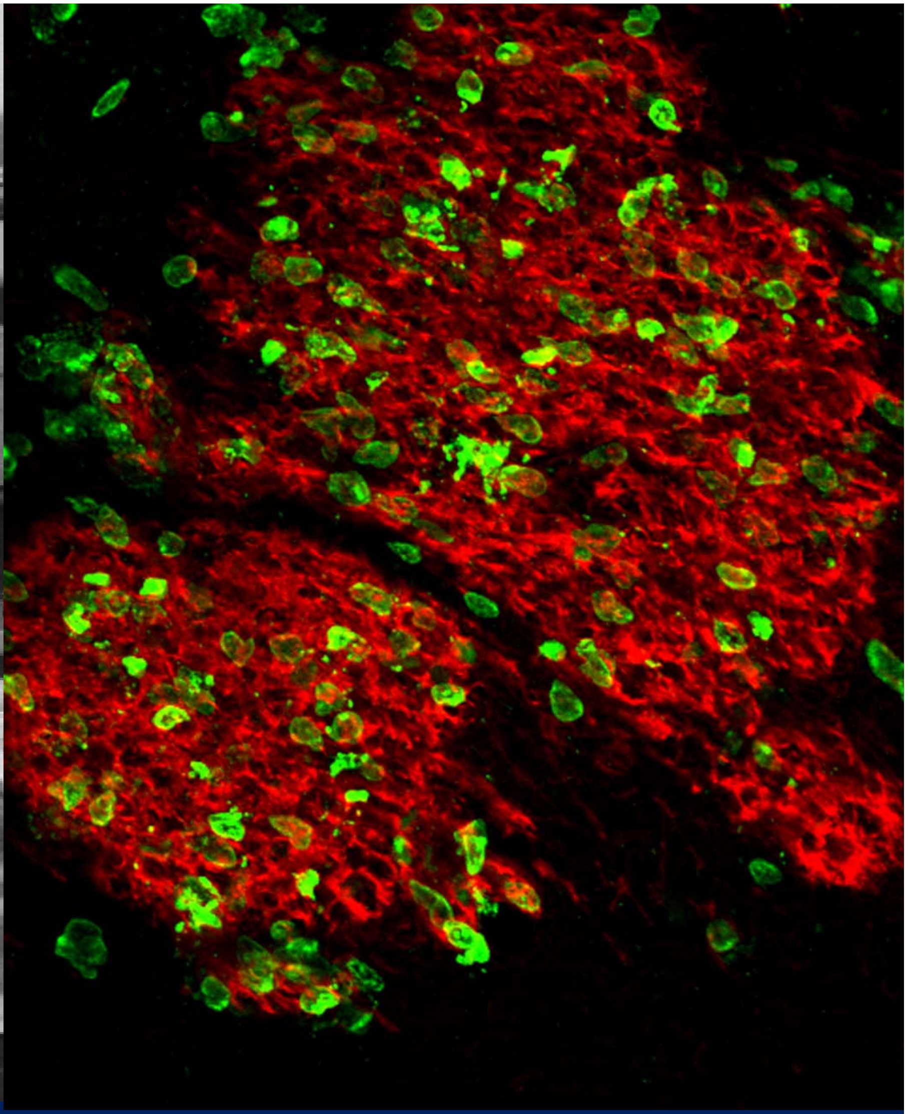


Linear density in paleo- and neo-cortex





I neuroni «immaturi» possono essere l’alternativa alla neurogenesi adulta?



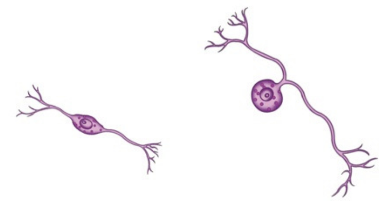
Il cervello non rigenera…

…ma cambia la sua struttura in diversi modi e situazioni

NICO

Neuroni alternativi

Progetti per scoprire nuove forme di plasticità



Sostieni il progetto:

Bonifico bancario intestato a: Fondazione Cavalieri Ottolenghi

indica nell'oggetto:

Progetto NEURONI ALTERNATIVI, Prof. Bonfanti

IBAN: IT62X0200801140000060029682

Contatto: luca.bonfanti@unito.it

Take-home message

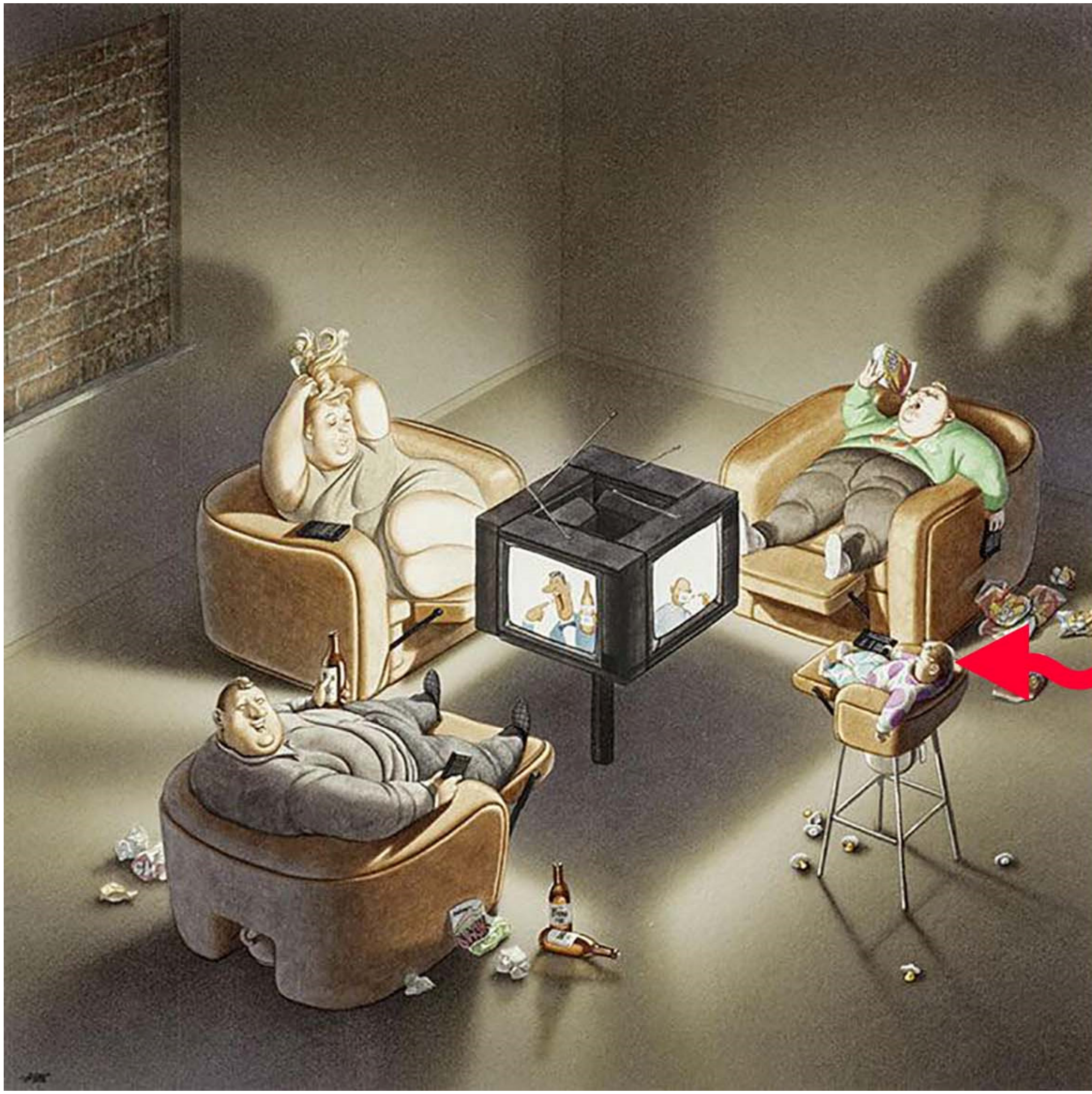
La plasticità ci lascia una grande LIBERTA’

(nel bene e nel male)

Come potrà evolvere il cervello umano?

Forse è meglio chiedersi come il NOSTRO cervello può cambiare <u>nel corso della NOSTRA vita</u>

Mars attacks! Tim Burton, 1996



Spero

di avervi convinto

dell'importanza

della

plasticità cerebrale

nel futuro

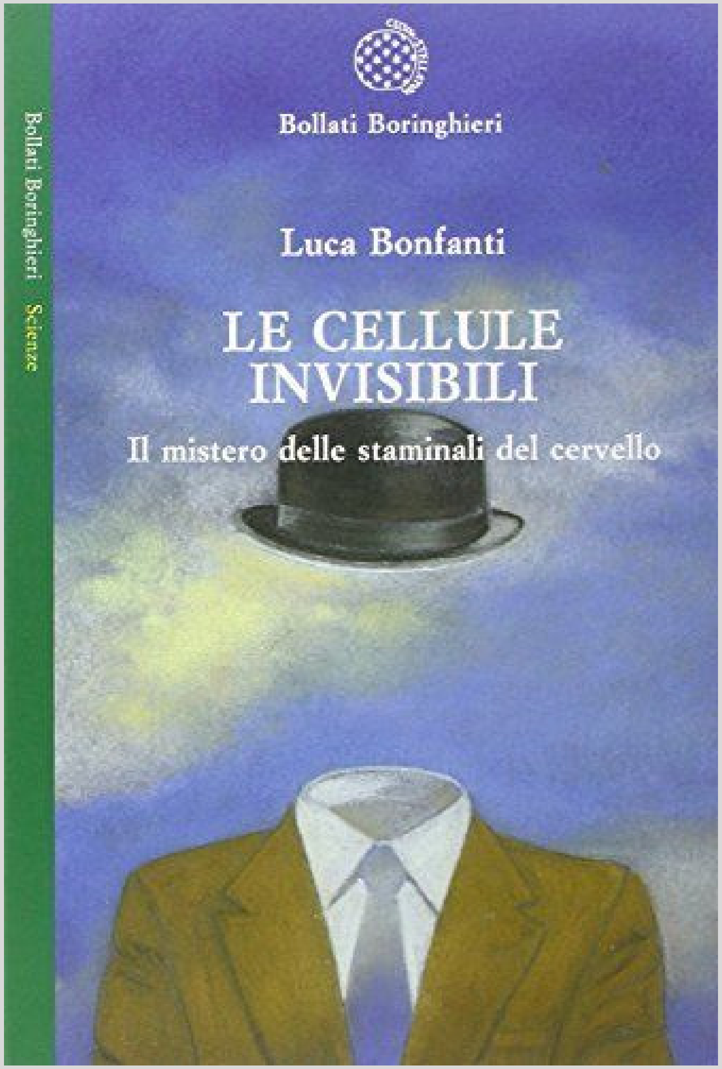
di ognuno di noi

Università di Torino

Grazie

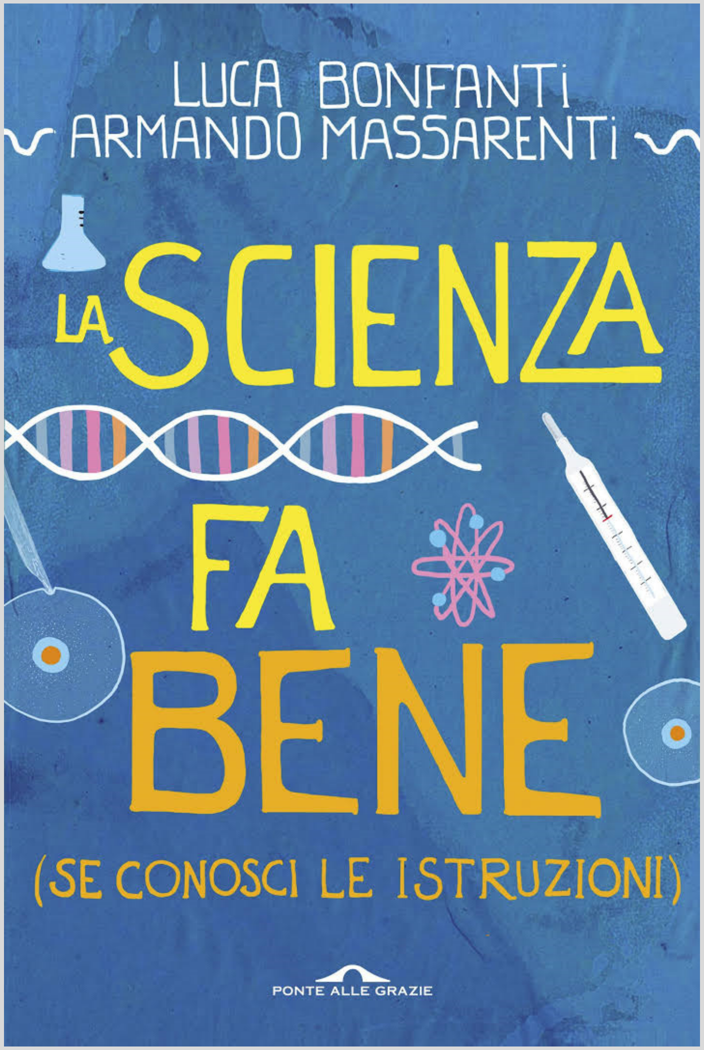
Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi

Libri



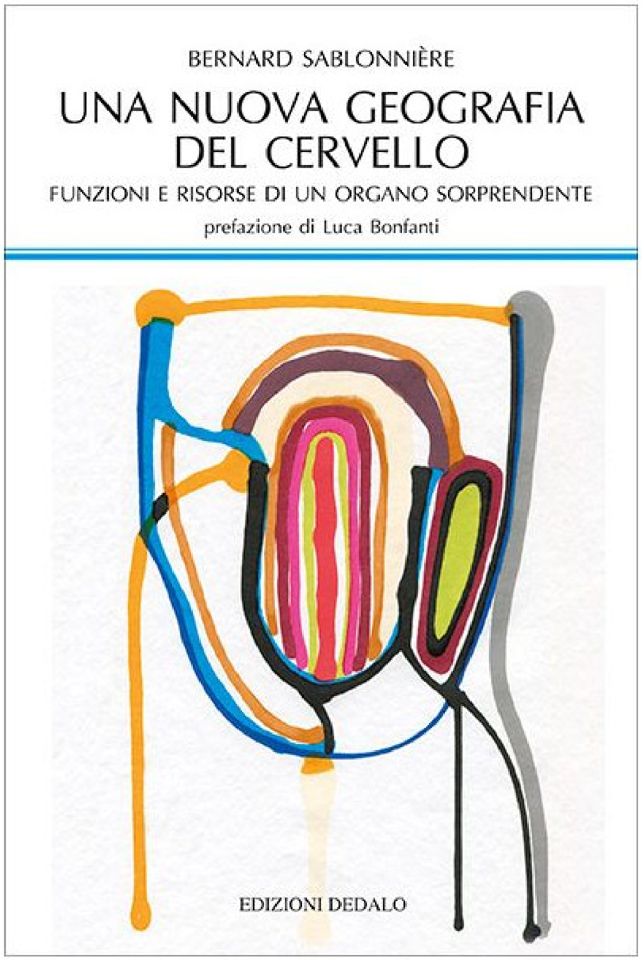
Racconta la storia della scoperta delle staminali cerebrali

Libri



Spiega i valori della scienza
analizza la sua percezione 'distorta'
e i problemi della sua comunicazione

Libri



Descrive le nuove frontiere del cervello e della sua plasticità