

## INTRODUZIONE

**N**onostante l'enorme complessità del sistema nervoso, in particolare del cervello umano, i progressi delle neuroscienze negli ultimi decenni hanno permesso di comprendere meglio la sua struttura e il suo funzionamento e di analizzare le cause della sua degenerazione e delle malattie che lo affliggono. A questo proposito, si stanno sviluppando nuovi approcci terapeutici che in futuro potrebbero permettere di curare malattie come la schizofrenia o il disturbo bipolare, di rigenerare il tessuto nervoso, di favorire la crescita degli assoni e di modulare le alterazioni di alcune vie metaboliche che coinvolgono la chimica del cervello.

Anche se per molto tempo si è creduto che il sistema nervoso, diversamente da altri tessuti del nostro organismo, avesse una capacità di rigenerazione e modificazione estremamente limitata, il progresso tecnologico, che ha reso possibili l'osservazione delle strutture anatomiche più piccole e l'analisi dei processi fisico-chimici alla base del funzionamento del cervello, ha dimostrato l'inesattezza di tale convinzione. Il sistema nervoso possiede infatti una certa plasticità, una capacità che la scienza cerca di sfruttare

per ottenere la riparazione del tessuto nervoso. In questo campo le maggiori sfide da affrontare sono fondamentalmente due: la prima è la rigenerazione delle parti danneggiate o perdute per cause accidentali o patologiche; la seconda è il potenziamento della plasticità intrinseca del sistema nervoso, in particolare quella del cervello, affinché possa agire nelle circostanze in cui la sua espressione è fisiologicamente limitata e affinché si manifesti in modo più intenso, così da consentire la riparazione e la riorganizzazione dei circuiti neurali alterati da cause congenite o acquisite.

Per raggiungere questi obiettivi, che potrebbero rivoluzionare la salute umana, la scienza cerca di comprendere l'organizzazione e il funzionamento delle cellule nervose – i neuroni – e dei complessi circuiti formati dalle loro connessioni. Sebbene tutti gli elementi del sistema nervoso siano già complessi di per sé, i circuiti nei quali si configurano sono un prodigio di precisione, che consente loro di intervenire anche nei processi vitali più elementari. Un altro obiettivo della ricerca neuroscientifica è scoprire in che modo fattori intrinseci come gli ormoni, l'apprendimento o le esperienze avverse come lo stress possano modellare i circuiti neurali.

Dietro una reazione ovvia, come allontanare immediatamente la mano dal fuoco, c'è un circuito neurale complesso che percepisce il calore, trasmette questa percezione al cervello, elabora una risposta e la invia al punto di esecuzione. Si tratta di gesti elementari di cui ci accorgiamo solo quando qualcosa non funziona correttamente; infatti, pur essendo uno dei sistemi più protetti dell'organismo, a volte anche il sistema nervoso e le sue componenti principali, i neuroni, possono subire danni. In risposta ad alcune lesioni, il sistema nervoso è in grado di rigenerare le parti danneggiate, in particolare gli assoni, ossia i prolungamenti che trasmettono il segnale nervoso da neurone a neurone, anche se questa capacità è condizionata da diversi fattori. In altre parole, rigenerare il nervo di una gamba non è difficile quanto rigenerare il midollo spinale sezionato. Per comprendere come funziona la rigenerazione delle

cellule nervose, bisogna scendere al livello microscopico e molecolare, dove si esprime gran parte del potenziale rigenerativo, con i suoi limiti. Per superare questi ultimi, gli scienziati elaborano incessantemente nuove strategie e nuove soluzioni dirette principalmente a modificare la risposta fisiologica del sistema nervoso nei confronti di una lesione. In altre parole, l'obiettivo di molte delle attuali linee di ricerca non è trovare un modo per indurre il sistema nervoso a fare qualcosa, ma evitare che tale sistema si autolimiti; così, per promuovere la rigenerazione assonale, sono state esplorate diverse opzioni che contemplano l'uso di biomateriali, il trapianto di cellule staminali, la coltura di tessuti *in vitro* e gli autoinnesti di tessuto nervoso.

Attualmente non sorprende la possibilità di generare nuovo tessuto osseo per riparare una frattura o di ottenere un fegato completo e funzionale a partire, per esempio, da una porzione del medesimo; tuttavia, la generazione di nuovi neuroni continua a rappresentare una chimera, anche se la speranza di conseguire questo obiettivo si sta facendo sempre più concreta. A tale proposito, un grande contributo è stato apportato dalla scoperta di cellule staminali nel cervello adulto. Poiché queste cellule possiedono un grande potenziale di rigenerazione, attualmente si stanno conducendo numerose ricerche per scoprire le regioni del cervello in cui si producono nuovi neuroni durante la vita adulta e per esplorare le possibili funzioni di questo fenomeno. Le neuroscienze cercano di sfruttare la presenza delle cellule staminali nel tentativo di utilizzarle come fonti di nuovi neuroni destinati alla riparazione del sistema nervoso, sia promuovendone la divisione e l'incorporazione nel tessuto cerebrale, sia ricorrendo al loro isolamento, alla loro coltura e al successivo trapianto.

Alla complessità dei circuiti neurali e al numero di neuroni e connessioni coinvolti in tali circuiti bisogna aggiungere il fatto che il sistema nervoso ha la capacità di modificare queste connessioni in modo da adattarsi a un ambiente esterno in evoluzione. Questa

capacità, denominata plasticità neurale, può manifestarsi sia attraverso la modificazione dell'efficacia delle connessioni tra i neuroni, sia attraverso la generazione di nuove connessioni, l'eliminazione di connessioni preesistenti, nonché l'incorporazione di nuovi neuroni nei circuiti cerebrali. Tuttavia, la plasticità presenta alcune limitazioni, che intervengono sia nel corso dell'evoluzione sia durante la vita stessa dell'individuo. Ancora una volta, la comprensione di questi limiti e la possibilità di superarli sono essenziali per la neuroriparazione, soprattutto per il trattamento dei disturbi psichiatrici e delle disfunzioni occorse durante lo sviluppo o in fasi precoci della vita. Per superare tali limiti, si stanno sperimentando tecniche audaci, come la stimolazione cerebrale profonda, la stimolazione magnetica transcranica e la manipolazione genetica delle cellule del sistema nervoso, che potrebbero rappresentare il modo più efficace per promuovere la plasticità e il conseguente ripristino della normalità nei circuiti alterati, propri di disturbi mentali come la depressione. Ciò non comporta, tuttavia, l'abbandono di altre linee di ricerca complementari, come quella diretta a far sì che siano gli stessi pazienti, coadiuvati da terapie adeguate, a promuovere la plasticità dei propri neuroni per riacquisire funzioni perdute a seguito di una lesione o di una malattia neurodegenerativa, o per alleviare il dolore. Alcuni di questi interventi volti a curare disturbi congeniti potrebbero essere applicati durante le prime fasi della vita, l'infanzia o l'adolescenza, quando il cervello sta portando a termine la propria organizzazione e, per questo motivo, è particolarmente plastico.

Non meno suggestiva è l'idea di applicare le tecniche di riorganizzazione cerebrale al fine di incrementare alcune capacità cognitive, come la memoria e l'apprendimento, o di migliorare le capacità sensoriali e le prestazioni fisiche.

Da quando Ramón y Cajal ha svelato la complessità delle cellule nervose e le loro connessioni, la ricerca di risposte alle disfunzioni del sistema nervoso è stata incessante: la specie umana potrà libe-

rarsi dai problemi mentali gravi? Invecchieremo senza rischiare di sviluppare malattie neurodegenerative? Sarà possibile guarire dalle lesioni midollari? Sarà possibile curare l'autismo? Eviteremo la sofferenza legata ai disturbi psichiatrici? Per molto tempo si è creduto che vi fossero problemi irrisolvibili e malattie incurabili. Oggi, però, le risposte sembrano a portata di mano e, anche se la scienza non fornisce certezze, le evidenze che si stanno accumulando permettono di essere moderatamente ottimisti.