

NeuroPsicologia dello Sviluppo e Riabilitazione

Padova, 13 Ottobre 2020

Lezione n 3

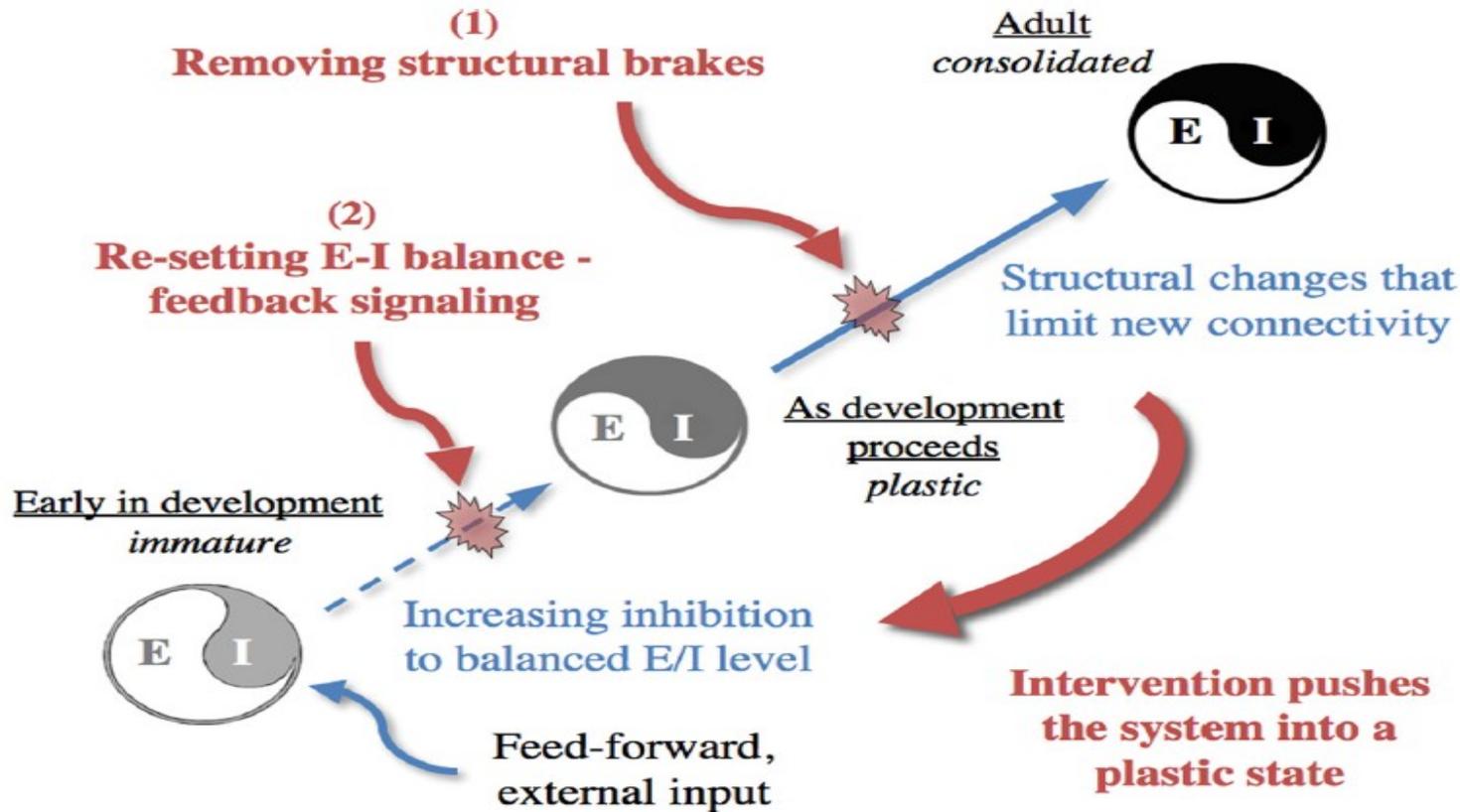


Figure 1. Evolving plastic capacity across the lifespan (blue arrows) (E/I, Excitatory-inhibitory circuit balance) suggests possible mechanisms for enhancing learning and recovery of function in adulthood (red). (1), Removing structural barriers to rewiring by targeting, for example, perineuronal nets, myelin, or epigenetic status. While effective in resetting brain plasticity in animal models (Table 1), their potential utility in humans remains elusive. (2), Resetting local E/I to a juvenile state where excitation dominates can also effectively promote plasticity in adulthood (Table 1). Noninvasive manipulations, such as the immersive and enriched conditions of video game play, may elicit various neuromodulatory responses, perhaps through feedback signals from higher control centers, to engage brain plasticity and learning in adults.

Table 1. Summary of invasive and noninvasive interventions that either induce ocular dominance shifts in adults with normal vision (“Adult ODP”) or restore visual acuity in adulthood (“Recovery”)

Intervention	Mechanism	Adult ODP	Recovery	Species	References
Invasive					
Astrocyte transplant	Structural	✓	n.t.	Cat	Müller and Best (1989)
NGF infusion	Structural	✓	n.t.	Cat	Gu et al. (1994); Galuske et al. (2000)
chABC	Structural	✓	✓	Rat	Pizzorusso et al. (2002, 2006)
Crtl1 KO	Structural	✓	n.t.	Mouse	Carulli et al. (2010)
NgR KO	Structural	✓	✓	Mouse	McGee et al. (2005); H. Morishita, M. Chung, H. Miyamoto, Z. He, M. Fagiolini, and T. K. Hensch (unpublished observations)
PirB KO	Structural	✓	n.t.	Mouse	Syken et al. (2006)
dnNgR	Structural	✓	n.t.	Mouse	H. Morishita, M. Chung, H. Miyamoto, Z. He, M. Fagiolini, and T. K. Hensch (unpublished observations)
Focal demyelination	Structural	✓	✓	Mouse	H. Morishita, M. Chung, H. Miyamoto, Z. He, M. Fagiolini, and T. K. Hensch (unpublished observations)
Locus ceruleus stimulation	E/I	✓	n.t.	Cat	Kasamatsu et al. (1985)
cAMP activation	E/I	✓	n.t.	Cat	Imamura et al. (1999)
MGE transplant	E/I	✓	n.t.	Mouse	Southwell et al. (2010)
Lynx1 KO	E/I	✓	✓	Mouse	Morishita et al. (2010)
Noninvasive					
Valproic acid/TSA	Structural	✓	✓	Rat/mouse	Putignano et al. (2007); Silingardi et al. (2010)
AChase inhibitor	E/I	✓	✓	Mouse	Morishita et al. (2010)
Fluoxetine	E/I	✓	✓	Rat	Maya Vetencourt et al. (2008)
L-threo-DOPS	E/I	✓	n.t.	Cat	Mataga et al. (1992)
Dark exposure	E/I	✓	✓	Rat	He et al. (2007)
Enrichment	E/I	✓	✓	Rat	Sale et al. (2007)
Perceptual learning	E/I	n.t.	✓	Human	Levi and Li (2009b)
Video games	E/I	n.t.	✓	Human	Li et al. (2010)
TMS	E/I	n.t.	✓	Human	Thompson et al. (2008)

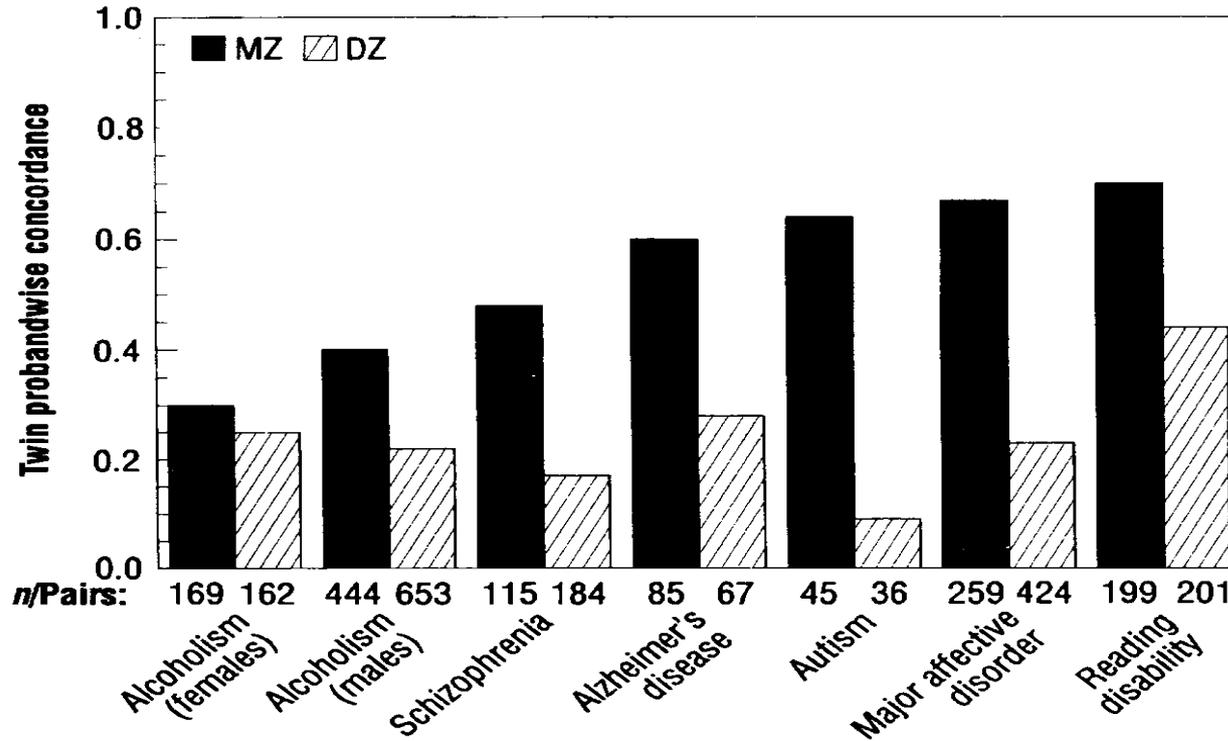
Proposed mechanism is categorized as disruption of structural or functional brakes. n.t., Not tested; chABC, chondroitinase ABC; NGF, nerve growth factor; L-threo-DOPS, L-threo-dihydroxyphenylserine; KO, knockout; Crtl1, cartilage link protein; NgR, Nogo receptor; PirB, paired immunoglobulin-like receptor B; dnNgR, dominant-negative NgR; MGE, medial ganglionic eminence; TSA, trichostatin A; AChase, acetylcholinesterase; TMS, transcranial magnetic stimulation

Genetica comportamentale

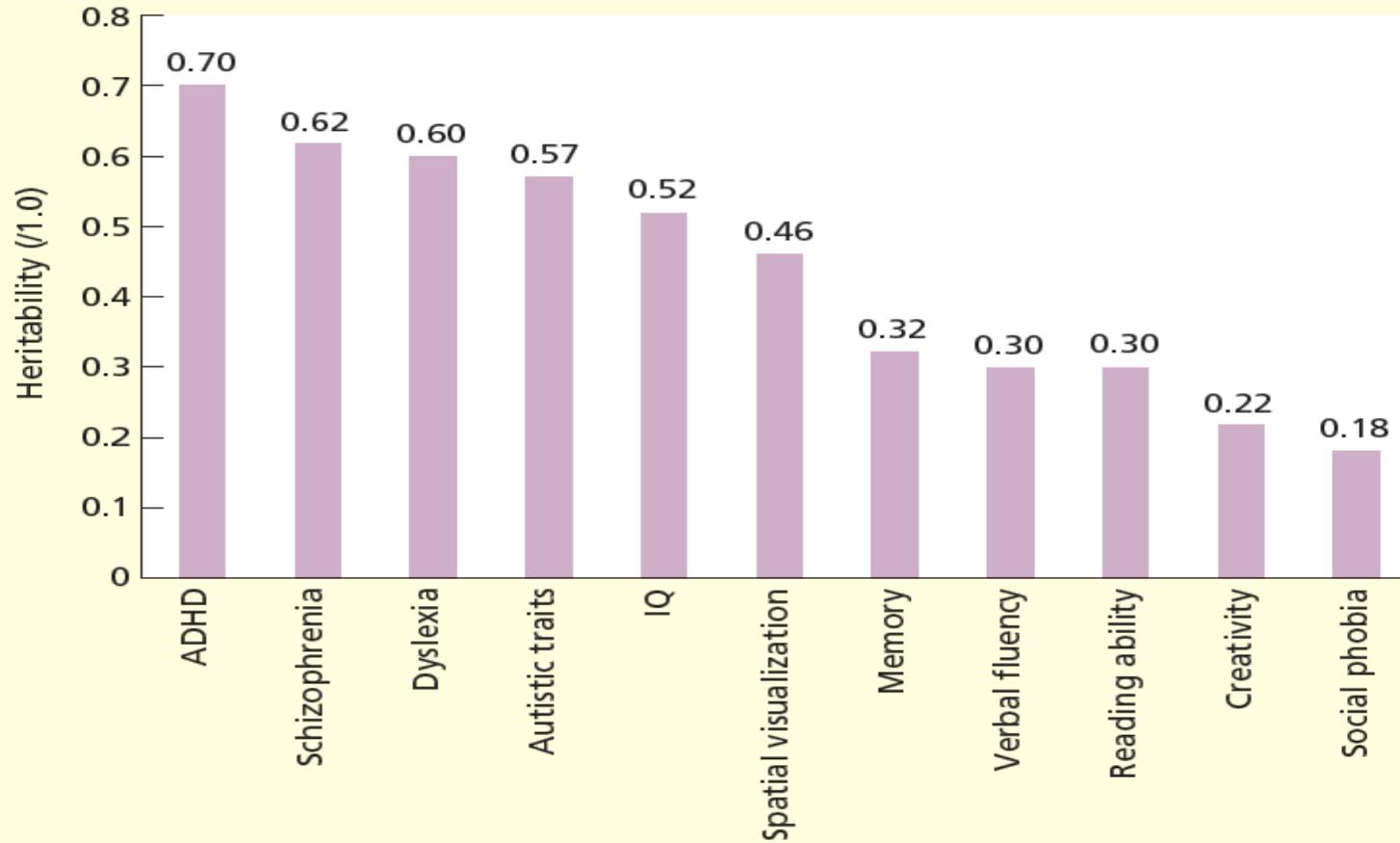
- Si riferisce allo studio della Ereditabilità di un comportamento e di una abilità cognitiva
- Lo scopo è disambiguare il ruolo dei geni da quello dell'ambiente mediante metodi come:
 - Studi sui gemelli;
 - E su bambini adottati.



Twin concordance rates



Il concetto di ereditabilità



Psicobiologia:

1. La Rivoluzione Epigenetica

-Sviluppo del SN dipende dall'interazione tra geni ed esperienza

2. Neuroplasticità

1 L'evoluzione influisce sul pool di geni che influenzano il comportamento, caratteristici di ciascuna specie.

2 L'esperienza modifica l'espressione del programma genetico di un individuo.

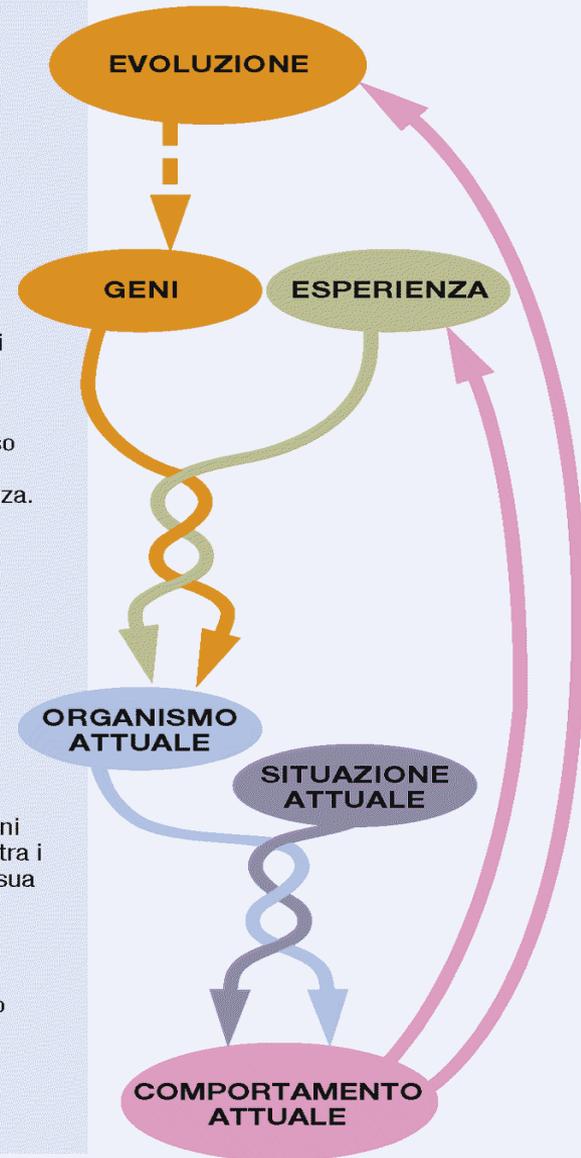
3 I geni di ogni individuo danno avvio a un programma unico di sviluppo del sistema nervoso.

4 Lo sviluppo del sistema nervoso di ogni individuo dipende dall'interazione tra geni ed esperienza.

5 Le capacità e le tendenze comportamentali attuali di ogni individuo sono determinate dai suoi pattern unici di attività nervosa, alcuni dei quali vengono vissuti sotto forma di pensieri, sensazioni, ricordi, ecc.

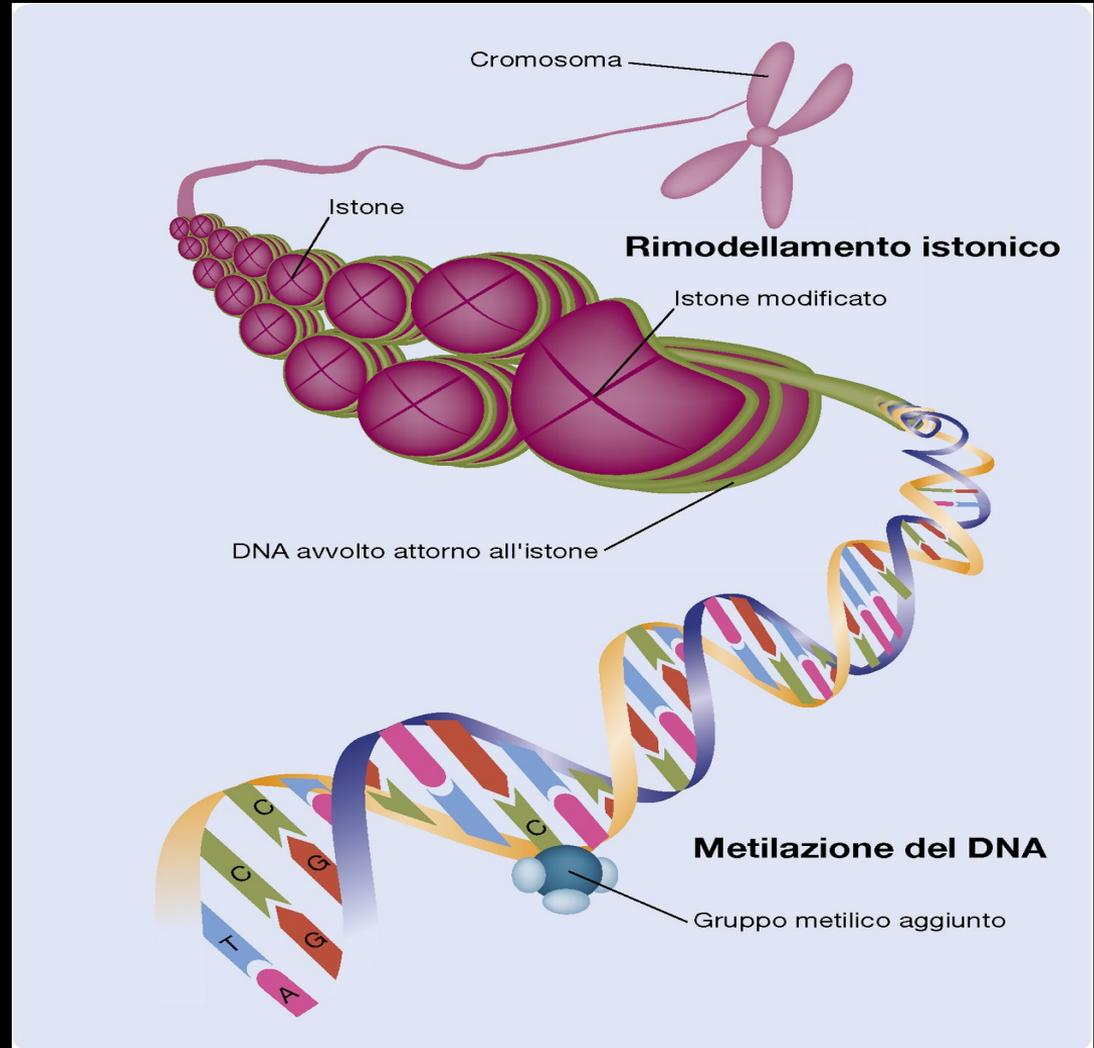
6 Il comportamento attuale di ogni individuo deriva da interazioni tra i suoi pattern di attività nervosa e la sua percezione della situazione attuale.

7 Il successo del comportamento di ogni individuo influenza la probabilità che i suoi geni siano trasmessi alle generazioni future.



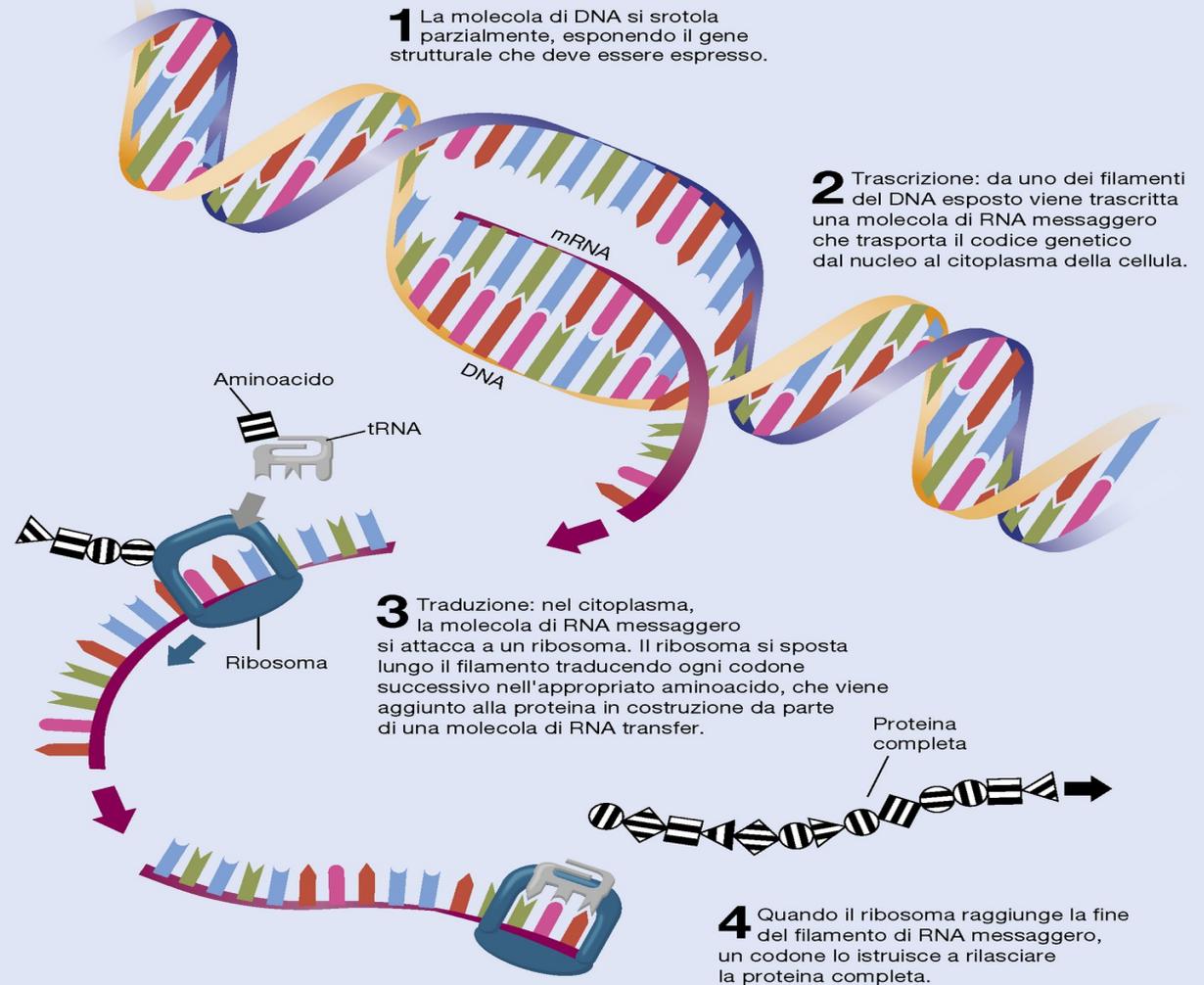
MECCANISMI EPIGENETICI

- Il rimodellamento degli istoni comporta modificazioni nella proteina istonica (attorno alla quale è avvolto il DNA).
- La metilazione del DNA comporta il legame di un gruppo metilico al DNA.
- Sia la metilazione del DNA sia il rimodellamento istonico possono regolare l'espressione genica.



ESPRESSIONE GENICA

- La trascrizione di un segmento di DNA in una molecola complementare di RNA messaggero è seguita
- dalla traduzione del filamento di RNA messaggero in una proteina.



2. Neuroplasticità

La capacità di sviluppare/modificare circuiti neurali per adattarsi alle richieste ambientali dinamiche.

Cambi negli *impulsi elettrici*, *segnali chimici* e nell'*istologia* sottostanno agli aspetti comportamentali dell'apprendimento.

1. A livello sinaptico, il potenziamento a lungo termine (PLT) del neurone post-sinaptico in risposta a ripetuti stimoli pre-sinaptici è creduto essere un *meccanismo primario della memoria a lungo termine e dell'apprendimento*.

• Il PLT può portare a modificazioni sinaptiche che risultano in un aumento dell'efficacia nella trasmissione del segnale.

• Sebbene le modificazioni sinaptiche a breve termine non richiedano sintesi proteica, cambi sinaptici a lungo termine sembrano richiedere sintesi proteica e queste variazioni a lungo termine sono la base cellulare dell'apprendimento e della memoria.

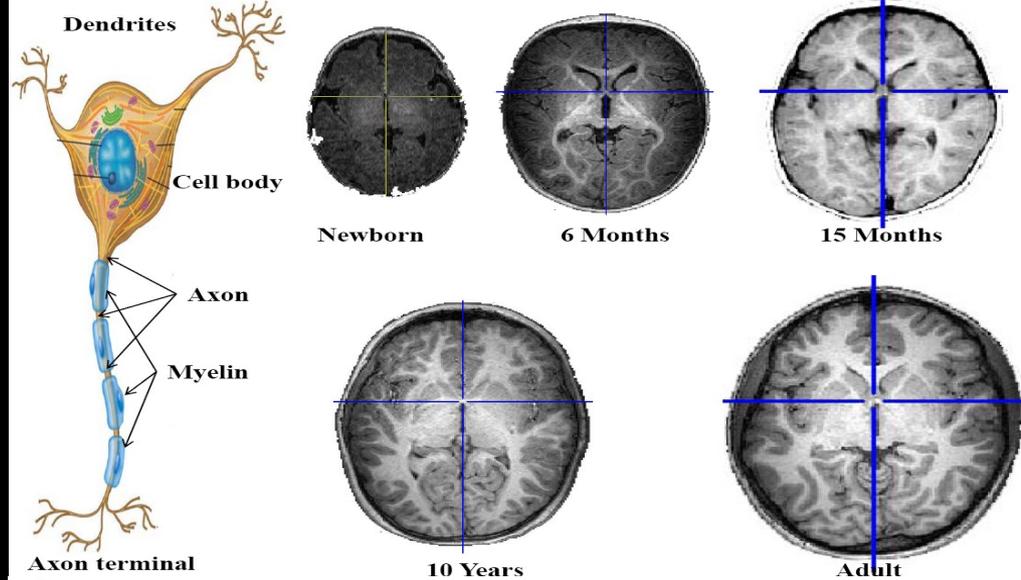


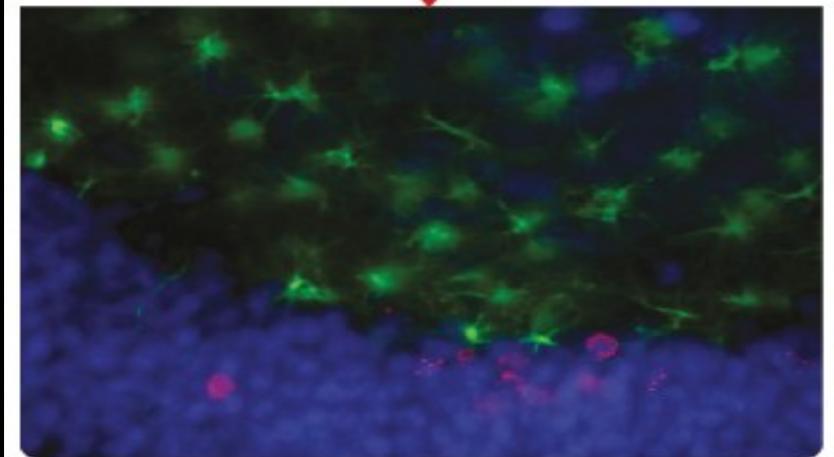
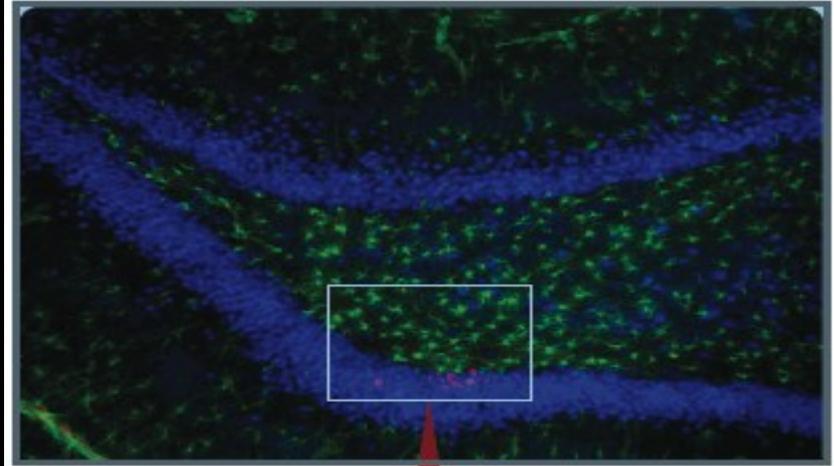
Figura 10.21 Un roditore inserito in un ambiente arricchito in laboratorio.



• **Meccanismi strutturali della neuroplasticità della materia bianca e grigia include neuro-genesi, sprouting di assoni, ramificazione dendritica (e.g., sinaptogenesi), gliogenesi e modificazione delle glia (e.g., mielinizzazione) e angiogenesi.**

• **Poiché numerosi prodotti dei geni sono implicati nell'apprendimento e nella memoria e la sintesi di proteine sembra essere richiesta per il magazzino della memoria a lungo termine, la REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA è probabilmente importante nei processi d'apprendimento (meccanismi epigenetici).**

Figura 9.10 Neurogenesi nell'adulto. Il pannello superiore mostra le nuove cellule nel giro dentato dell'ippocampo - i corpi cellulari dei neuroni sono blu, le cellule gliali mature sono verdi e le nuove cellule sono rosse. Il pannello inferiore mostra le nuove cellule del pannello superiore, ma molto ingrandite, il che rende evidente come le nuove cellule siano diventate sia blu sia rosse e siano quindi i nuovi neuroni. (Da Carl Ernst e Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia)



L'epigenetica (=oltre gene vs. ambiente)

- Rutter et al. (2006) interazione gene-ambiente:
 - L'ambiente altera l'espressione genetica;
 - L'ereditabilità dipende dall'ambiente;
 - **Correlazione gene-ambiente** (e.g., geni inducono le persone a cercare certi tipi di ambienti);
 - Interazione gene x ambiente (e.g. cannabis/schizofrenia).

Un esempio di epigenetica: il caso della Schizofrenia

- Psicosi con allucinazioni, deliri, disturbi del pensiero e disordini emozionali
- [http://www.treccani.it/enciclopedia/schizofrenia_res-3a47f1d3-9b5e-11e1-9b2f-d5ce3506d72e_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/schizofrenia_res-3a47f1d3-9b5e-11e1-9b2f-d5ce3506d72e_(Dizionario-di-Medicina)/)
- Qual è il rapporto con il fumo di cannabis? E' un esempio di interazione gene x ambiente?



Cos'è la Schizofrenia???!?

Patologia mentale caratterizzata da gravi sintomi psicotici, apatia, ritiro sociale e compromissione delle funzioni cognitive. Induce deterioramento nell'attività lavorativa, scolastica, familiare e incapacità da parte del soggetto di prendersi cura di sé, svolgere una vita indipendente e condurre una buona vita di relazione. La s. rappresenta la patologia psichiatrica, maggiormente disabilitante e con i costi più alti per il sistema sanitario.

Epidemiologia. La s. esordisce tra i 16 e i 25 anni; la prevalenza è attorno allo 0,6%. Le femmine presentano un'età di esordio più tardiva e un decorso della malattia più favorevole, con minore numero di ricoveri e migliore funzionamento sociale. La diagnosi di s. non è stabile nel tempo: dal 21% al 30% dei pazienti diagnosticati al primo episodio di malattia come schizofrenici non manifesta successivamente nessuna ricaduta.

Eziopatogenesi. Nella s. sono coinvolti numerosi geni che, interagendo con fattori epigenetici e ambientali, determinano l'insorgere della patologia. I **fattori ambientali** coinvolti comprendono sia *fattori biologici* sia *fattori psicosociali*. Il rischio di sviluppo di s. è aumentato dalla presenza di eventi natali e perinatali, quali influenza materna, rosolia, malnutrizione, diabete mellito, fumo durante la gravidanza e complicanze ostetriche. La povertà e un basso livello sociale sono associati a una maggiore incidenza; i soggetti nati in aree urbane sviluppano più facilmente la s. rispetto a quelli nati in aree rurali. La presenza di alterazioni strutturali e del funzionamento cerebrale (come la diminuzione della trasmissione dopaminergica nella corteccia frontale e le alterazioni della mielinizzazione), in pazienti al primo episodio di malattia e che non hanno mai assunto farmaci, suggerisce che tali alterazioni siano primitive. L'insorgere dei sintomi psicotici dopo numerosi anni dallo sviluppo delle alterazioni della struttura cerebrale indica come **la s. sia un disturbo del neurosviluppo**. Va considerato, inoltre, che l'assenza di reazioni gliali nei pazienti schizofrenici suggerisce come i cambiamenti della struttura cerebrale siano prenatali piuttosto che postnatali. Queste anomalie della citoarchitettura cerebrale costituiscono la base dell'anormale connessione neuronale che sottende la malattia, forse per **eccessivo pruning sinaptico («potatura», nel senso di diminuzione delle arborizzazioni sinaptiche)**. I farmaci antipsicotici possono ridurre la gravità dei sintomi e prevenire le ricadute, mentre l'abuso di sostanze agisce in senso contrario. I fattori psicosociali che influenzano maggiormente la malattia sono lo *stress*, *le strategie di coping* (ossia il modo in cui si affronta una situazione di stress) e il *supporto sociale*.

Fonte: Dizionario di Medicina Treccani (2010)

Schizofrenia e epigenetica

- Caspi et al. (2005): Dunedin longitudinal study
- Gene COMT coinvolto nel metabolismo della dopamina: esiste in due forme (Val o Met)
- Se si dispone di un genotipo Val / Val, e hai fumato cannabis durante l'adolescenza si hanno più probabilità di avere sintomi schizofrenici all'età di 26 anni.

