

PERCHÉ FACCIAMO CIO CHE FACCIAMO?

L'illustre studiosa Ann Graybiel ha trasformato la nostra comprensione di un'area "primitiva" del nostro cervello, particolarmente importante per la vita di relazione.

Courtney Humphries

Una grande parte della nostra salute e della nostra felicità è radicata nel nostro comportamento: se facciamo esercizio e mangiamo in modo sano, se facciamo scelte ottimiste o pessimiste, se siamo motivati nel raggiungere i nostri obiettivi o ci atteniamo allo status quo. Persino le nostre migliori intenzioni consapevoli non sempre si traducono nei nostri comportamenti reali.

Sempre più spesso i neuroscienziati stanno cominciando a riconoscere, e persino a manipolare, l'attività cerebrale responsabile della trasformazione di pensieri e sentimenti in azioni. Questo lavoro aumenta l'affascinante possibilità di trovare terapie più precise per patologie come disturbi dell'umore e ansietà, comportamenti compulsivi e dipendenza.

La professoressa Ann Graybiel è in prima linea in questa ricerca essendosi dedicata a lungo nella sua carriera, ormai giunta al quinto decennio, allo studio di un insieme di strutture cerebrali apparentemente semplici, chiamate gangli basali. Un tempo si credeva servissero solo per aiutare il controllo del movimento, ma oggi si ritiene che questa regione profonda del cervello ricopra un ruolo molto determinante nel modo in cui impariamo, nei processi emozionali, nel modo in cui prendiamo decisioni e acquisiamo delle abitudini.

Questo cambiamento di pensiero è dovuto in buona parte alle ricerche effettuate nel laboratorio della professoressa Graybiel. Il suo lavoro ha già portato a modelli di attività cere-



Ann Graybiel è in prima linea nello studio di un insieme di strutture cerebrali apparentemente semplici, chiamate gangli basali.
Fotografia: Alex Gagne.

brale associati ai disordini del movimento e a disturbi psichiatrici. Recenti studi che utilizzano la luce per controllare singole cellule cerebrali mostrano, per esempio, come, interrompendo alcune di queste attività, si possa controllare la formazione di abitudini o la capacità di prendere decisioni.

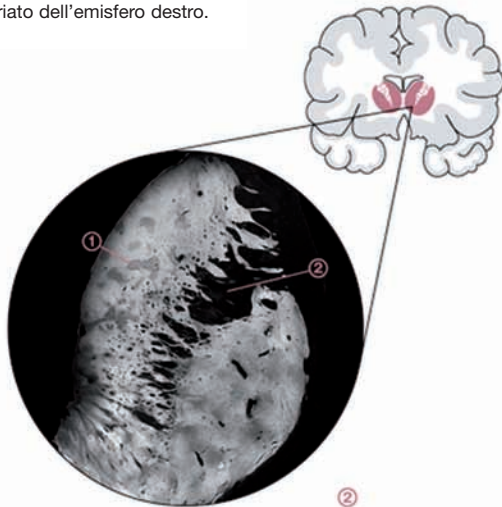
Sebbene questa tecnica, conosciuta come optogenetica, sia ancora solo uno strumento di ricerca, la professoressa Graybiel è convinta che questi progressi tecnologici contengano promesse terapeutiche e che la conoscenza di questi schemi profondi nel cervello possa diventare importante per chiunque si chieda cosa lo spinga ad agire in un certo modo. «È davvero importante nella vita di tutti i giorni ed è davvero importante a livello sociale e societario», spiega la professoressa Graybiel, che opera presso il McGovern Institute for Brain Research del MIT ed è membro del Department of Brain and Cognitive Sciences. «In quanto esseri umani abbiamo bisogno di capire le cose che ci riguardano».

Una nuova architettura cerebrale

Lo studio del cervello è stato a lungo ostacolato dall'esiguità delle tecniche disponibili per affrontare le grandi domande sulla natura dei pensieri, dei ricordi e delle decisioni. Oggi, questo campo di ricerca sta rinascendo grazie a tecnologie che offrono nuove modalità per lo studio degli schemi di comunicazione tra le cellule e le regioni del cervello, dando spazio ad

Il corpo striato

I traccianti chimici della Gaybiel hanno permesso d'individuare la struttura segreta del corpo striato, che fa parte dei gangli basali. L'immagine, del 1984, rivela lo striato dell'emisfero destro.



① Le chiazze di grigio più intenso rappresentano le aree chimicamente separate che la Gaybiel chiama striosomi. I singoli striosomi e le circostanti cellule matriciali (grigio chiaro) sembrano essere collegati a diverse parti del cervello.

② Questo esteso fascio fibroso (la pennellata scura) attraversa il corpo striato e mette in connessione la neocorteccia e le altre regioni.

alcune sbalorditive scoperte sulla capacità di manipolare comportamenti complessi. Le intuizioni fondamentali della professoressa Graybiel per quanto concerne l'architettura di base del cervello sono tra quelle che hanno gettato le basi per queste innovazioni.

La professoressa Graybiel è nata a Boston nel 1942, ma è cresciuta a Pensacola, in Florida, dove, in prima superiore, le donne studiavano cucito e non scienze. Dopo il collegio a Washington ha studiato chimica e biologia ad Harvard e si è spostata al MIT, il cui dipartimento di psicologia, guidato da Hans-Lukas Teuber, era una calamita per i pionieri nel campo delle neuroscienze.

In quel periodo, alla fine degli anni Sessanta, si stavano conducendo alcuni degli esperimenti decisivi che avrebbero delineato l'organizzazione dei sistemi cerebrali che governano la vista e il tatto. «C'erano pochissime tecniche per studiare il cervello», spiega la professoressa Graybiel, «ma è stato un periodo molto emozionante». Gli scienziati cominciavano a misurare i segnali elettrici nelle cellule cerebrali degli animali per mappare l'organizzazione della neocorteccia, la corteccia esterna avvolta sul cervello, dove hanno sede le funzioni superiori, come la percezione e il pensiero cosciente.

Quando è entrata nel MIT, due anni dopo avere conseguito il suo dottorato di ricerca, nel 1971, la professoressa Graybiel si è specializzata nello studio dell'anatomia del cervello. Era pre-

parata per tale compito grazie alla sua formazione sotto la guida del grande neuro-anatomista Walle Nauta, che aveva sviluppato colorazioni speciali per il tessuto cerebrale umano o animale allo scopo di rintracciare i collegamenti tra le fibre cerebrali. È stato «un lavoro esteticamente gradevole. Il cervello è semplicemente molto bello. Non ha bisogno di esserlo, ma è straordinariamente bello».

La massima parte di quelle colorazioni era destinata a mostrare le proprietà fisiche delle cellule, ma la professoressa Graybiel ha sviluppato nuove colorazioni che hanno rivelato la localizzazione delle sostanze chimiche utilizzate dalle cellule per comunicare, creando una mappa delle attività chimiche.

Questa strategia ha consentito di spiegare l'organizzazione del cervello. In molte aree una tale organizzazione è stata facilmente visibile: la neurocorteccia era affascinante perché aveva uno strato di neuroni ordinati che suggerivano la complessità delle sue funzioni.

Altre regioni, a prima vista, parevano invece caotiche. «È semplicemente favolosa», dice la professoressa Graybiel della neocorteccia. «Si guarda al di sotto e si scopre un enorme conglomerato di neuroni apparentemente disorganizzati, che ha un aspetto semplice, ma è immenso».

Questa vasta materia di tessuto cerebrale è il corpo striato, parte dei gangli basali, che veniva considerato la parte più primitiva del cervello.

Quando ha applicato i suoi coloranti chimici alla massa apparentemente omogenea del corpo striato, però, si è potuto notare improvvisamente un principio di organizzazione. Le cellule del corpo striato erano distribuite in compartimenti chimicamente distinti, che la professoressa Graybiel ha soprannominato «striosomi».

Questa idea ha rivelato un nuovo metodo per comprendere l'anatomia del cervello: attraverso la chimica, piuttosto che attraverso la forma o l'orientamento delle cellule. Paul Glimcher, un neurobiologo presso la New York University, che si è ispirato dal suo lavoro, definisce la ricerca della professoressa Graybiel sulla struttura del corpo striato «l'ultimo degli eroici progetti neuroanatomici».

Decifrare un mosaico

Il corpo striato si è rivelato molto più interessante di quanto si pensava e la professoressa Graybiel ha investito la propria carriera nella sua comprensione, inclusi i circuiti neurali ai quali fa da perno.

All'inizio della sua ricerca, il corpo striato era noto per essere coinvolto nei disturbi del movimento come il morbo di Parkinson, che è causato dalla morte delle cellule cerebrali che forniscono dopamina a quella parte del cervello. Da allora, è stato collegato a una affascinante serie di funzioni cerebrali, compresa la motivazione, la ricompensa, la formazione delle abitudini, e il processo decisionale.

Per la professoressa Graybiel, l'organizzazione del corpo striato è la chiave per capire come funziona: «Se si potesse immaginare il mosaico più bello, sarebbe come il corpo striato, solo che questo è in 3-D». Le «piastrelle» di questo mosaico sono striosomi chimicamente distinti. I singoli striosomi e le

matrici cellulari circostanti sembrano costituire gruppi separati di piastrelle o moduli collegati a parti distinte del cervello.

È chiaro che il corpo striato contiene centri di informazione che connettono aree collocate al di sopra di esso, nella neocorteccia, con regioni poste al di sotto di esso, che governano le emozioni e l'umore. Negli ultimi anni, il laboratorio della professoressa Graybiel ha prodotto dei risultati che chiariscono il modo di comunicare tra queste regioni e il ruolo che questa comunicazione gioca nel determinare il comportamento.

Secondo lei, l'architettura modulare del corpo striato ha un modo molto diverso di organizzare l'informazione rispetto a quello della corteccia a strati.

La professoressa Graybiel lo vede come un dispositivo di apprendimento, che raccoglie informazioni da altre regioni del cervello così da imparare a scegliere velocemente quale comportamento tenere, eventualmente agendo istintivamente.

Alcune parti del corpo striato sono coinvolte nell'apprendimento, nella programmazione e nell'anticipazione della ricompensa, nel dare giudizi di valore su ciò che è positivo o negativo. Altre parti ci permettono di formare le abitudini.

Queste sembrano coinvolgere un diverso tipo di funzionamento cerebrale, in cui non siamo attivi nel prevedere e nel valutare, ma portiamo a termine automaticamente un copione che abbiamo appreso in precedenza.

Gli studi del laboratorio della professoressa Graybiel esplorano entrambi questi processi e il modo in cui interagiscono. Uno di questi studi, guidato dal ricercatore Ken-ichi Amemori, ha indagato un'area della corteccia che sembra comunicare con il corpo striato ed è associata ad ansietà e depressione.

Quando gli animali si trovano davanti a un compito che ha prodotto combinazioni di risultati positivi e negativi, la stimolazione di quest'area li rende più propensi a evitare il risultato negativo, anche se ciò significa rinunciare alla ricompensa, riflettendo una tendenza a prendere decisioni pessimiste.

I ricercatori sono stati in grado di bloccare questa tendenza con un farmaco anti-ansia.

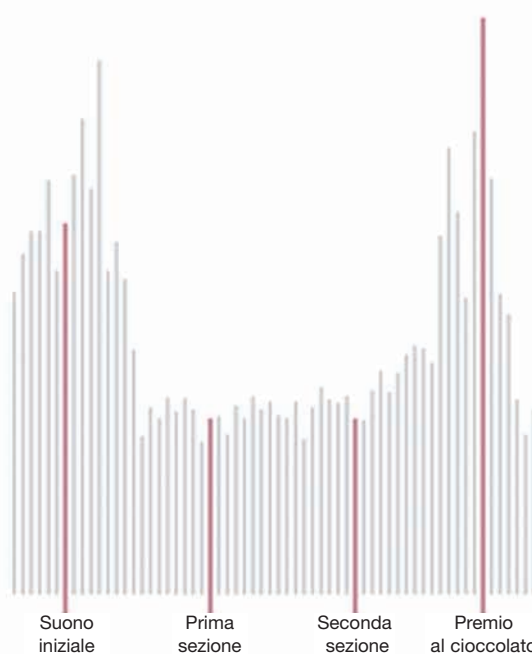
La ricerca di Amemori suggerisce che questa tendenza decisionale pessimistica è controllata da un circuito cerebrale indipendente e ora sta indagando su un altro circuito che può controllare le decisioni prese sul presupposto di un risultato positivo, sfidando la visione convenzionale che la valutazione costi-benefici sia un singolo processo unificato.

La professoressa Graybiel pensa che tali risultati potrebbero identificare i circuiti cerebrali che si occupano delle decisioni emotive e che dipendono dalla valutazione buona o cattiva di un risultato: «Molta della nostra vita emotiva è ricca, ma dobbiamo prendere delle decisioni che a volte si sentono nello stomaco». In altre parole, le emozioni e le percezioni complesse devono condensarsi in un semplice sì o no.

La professoressa Graybiel vuole capire cosa porta a prendere queste decisioni e perché questo giudizio emotivo non funziona bene in certi disturbi psichiatrici.

Un altro studio ha rivelato il ruolo che gioca la dopamina nel prevedere quanto siamo distanti da ricompense lontane. Esaminando i ratti correre in un labirinto, il ricercatore Mark Howe ha rilevato che la dopamina liberata nel corpo striato

Come si crea un'abitudine



I ratti che hanno imparato a percorrere un labirinto a T memorizzano le azioni necessarie per orientarsi all'interno di un blocco facilmente accessibile. La loro attività neuronale mostra due picchi quando avvertono il suono di partenza e si avvicinano alla ricompensa.

aumentava lentamente appena i topi si avvicinavano al loro obiettivo. Questi "picchi" di dopamina, più alti quando si aspetta una ricompensa più grande o quando l'obiettivo è più lontano, possono aiutare a mantenere la motivazione per raggiungere un obiettivo.

Dalle decisioni alle abitudini

Gli obiettivi, le motivazioni e i valori ci aiutano a scegliere come comportarsi di fronte a un particolare evento, ma i comportamenti abituali sono fondamentalmente differenti.

All'inizio una persona fuma una sigaretta ogni tanto, spiega la professoressa Graybiel: «Ogni cosa è volontaria, si prova». Se, però, ogni azione del fumare diventa ripetitiva, estrarre la sigaretta dal pacchetto, accenderla e inalarla, quest'abitudine tende a radicarsi.

Lo stesso fenomeno si verifica negli animali da laboratorio. Il suo gruppo allena i ratti a correre in un semplice labirinto a forma di T, premiandoli quando girano a destra o a sinistra in risposta a uno di due toni acustici.

Alla fine l'attività diventa abituale: i topi continuano a girare a destra o a sinistra anche se il premio è tolto o reso sgradevole (il cioccolato che normalmente ricevono è trattato con una sostanza chimica dal sapore sgradevole).

Quando i topi, all'inizio, esplorano il labirinto, i neuroni nel corpo striato si attivano. Quando il percorso diventa abi-

tuale, l'attività neuronale culmina all'inizio e alla fine del compito. Ciò suggerisce che le abitudini siano collegate a sequenze di comportamenti memorizzate come "pezzi" facilmente accessibili, che possono venire eseguiti senza pensare ad ogni passaggio. Il laboratorio della professoressa Graybiel è stato all'avanguardia nella ricerca che ha usato l'optogenetica per lo studio dei comportamenti complessi.

Con questa tecnica, gli scienziati possono utilizzare l'esposizione alla luce per spegnere o stimolare parti del cervello in animali che si muovono liberamente, aprendo nuove strade per lo studio del comportamento.

Come studente di postdottorato, Kyle Smith, ora assistente presso il Dartmouth College, ha guidato una ricerca che ha dimostrato la possibilità di interrompere nei ratti l'abitudine di correre nel labirinto, spegnendo una parte del cervello chiamata corteccia infralimbica, una delle aree della corteccia che dialoga con il corpo striato appena i topi corrono.

Lo studio suggerisce che anche i compiti più automatici sono sotto l'immediato controllo dei centri decisionali del cervello. Uno studio più recente, condotto da Smith e Graybiel, ha evidenziato come, spegnendo la corteccia infralimbica, si impedisca ai topi di adottare delle abitudini.

Uno studio che la professoressa Graybiel e i suoi colleghi hanno pubblicato lo scorso anno su "Science", si è occupato del lato negativo della formazione delle abitudini: i comportamenti compulsivi.

Un gruppo guidato da Eric Burguière, studente di postdottorato, ha studiato il modello del disturbo ossessivo-compulsivo negli animali, utilizzando topi ingegnerizzati per la mancanza di un gene coinvolto nella comunicazione cellulare nel corpo striato. Facendo seguire ripetutamente un suono con la caduta di una goccia d'acqua sul muso, che di riflesso induceva i topi a pulirsi, hanno condizionato i topi a compiere l'azione ogni volta che sentivano il suono.

Topi ingegnerizzati e topi normali hanno adottato l'abitudine a pulirsi dopo il suono, ma i topi normali hanno imparato ad aspettare finché la goccia non li colpiva, mentre i topi "compulsivi" si pulivano non appena sentivano il suono. Quando i ricercatori hanno utilizzato l'optogenetica per silenziare le cellule sensibili alla luce nella corteccia che comunica con il corpo striato, i topi DOC hanno smesso di pulirsi compulsivamente, moderandosi fino a quando la goccia non li toccava.

Secondo la professoressa Graybiel, «ora, vogliamo sapere cosa avvia questo processo che rende i comportamenti ripetitivi», allo scopo di sviluppare nuovi metodi per curare i disturbi di questi sistemi cerebrali. Per esempio, i dispositivi attualmente utilizzati per la stimolazione del cervello profondo potrebbero venire raffinati e combinati con i dispositivi che rilasciano i farmaci. Un approccio come quello dell'optogenetica potrebbe venire utilizzato anche per modulare in modo sicuro circuiti cerebrali specifici.

Un programma ambizioso

La professoressa Graybiel ha ottenuto i maggiori riconoscimenti scientifici, incluso il National Medal of Science nel 2001, il premio statunitense per la scienza e la tecnologia più

importante, e ha condiviso nel 2012 il Kavli Prize per la neuroscienza.

Nel 2002 è stata premiata con il James R. Killian Faculty Achievement Award del MIT, riservato ai membri della Facoltà. Ha ottenuto onorificenze anche per la sua ricerca sul morbo di Parkinson ed, è stata nominata nel 2006 Harold S. Diamond Professor dalla National Parkinson Foundation.

Decenni dopo le sue scoperte fondamentali sull'anatomia del cervello, ora si trova all'avanguardia della ricerca che collega l'attività cerebrale e il comportamento.

Ha collaborato con Karl Deisseroth, bioingegnere alla Stanford University e pioniere dell'optogenetica, per diventare esperta di strumenti innovativi.

Deisseroth sostiene che la sua utilizzazione dell'optogenetica per studiare il comportamento «è un punto di riferimento e una base per definire il campo di ricerca».

Molti laboratori sono specializzati in un numero limitato di tecniche, alcuni usano la biologia molecolare e la genetica, altri utilizzano immagini, altri ancora analizzano le onde cerebrali o registrano i segnali elettrici nel cervello.

La professoressa Graybiel e i suoi colleghi hanno fatto tutte queste cose, poiché perseguono una serie eccezionale di varietà di progetti di ricerca. «Si reinventa sempre», afferma Glimcher della NYU.

Le sue incursioni nella fisiologia degli animali, che collegano l'attività cerebrale a comportamenti specifici, sono straordinariamente ambiziose per chi è già in carriera, in quanto richiedono una disciplina assai dura, una particolare attenzione per gli animali allo scopo di metterli in grado di svolgere compiti complessi, sensibilissimi dispositivi d'ingegneria per la registrazione elettrica e l'analisi di una quantità di dati.

La professoressa Graybiel, aggiunge con un sorriso, «semplicemente non è una persona normale».

Anche se il suo precedente lavoro, che ha studiato la organizzazione e la logica dell'anatomia del cervello, aveva un rilevante valore scientifico, ciò che oggi più la emoziona è la prospettiva concreta di aiutare le persone: «Siamo molto fiduciosi che questi risultati possano avere una influenza importante sulla medicina».

Una collaborazione tra il suo laboratorio e alcuni ricercatori in Nuova Zelanda e Giappone, per esempio, ha scoperto che il cervello delle persone affette dalla malattia di Huntington presenta degenerazioni insolitamente gravi proprio nei striosomi, suggerendo un rapporto diretto tra queste strutture e la regolazione dell'umore. Inoltre districare le diverse fasi della formazione delle abitudini potrebbe portare a nuovi modi per trattare i comportamenti compulsivi che a volte accompagnano l'autismo.

Sebbene possa riposare sugli allori, la professoressa Graybiel è più propensa a guardare avanti: «Parte del mio tempo penso a cosa stiamo facendo ora, mentre per il resto penso a cosa potremmo fare. Ho sempre l'impressione che il bello debba ancora venire». ■

Courtney Humphries è un'esperta di informazione scientifica. Collabora con "Boston Globe", "Science", "Nature", "Wired" e "New Scientist".