

Genetica dei ricordi

Che sia il primo giorno di scuola o il primo bacio, alcuni ricordi ci restano impressi per decenni. Come mai? Sembra che le esperienze molto coinvolgenti lascino tracce nei nostri geni

di JOHANNES GRÄFF



Quando avevo sei anni andavo spesso in bicicletta con il mio migliore amico. Sfrecciavamo a destra e a manca con i nostri trabiccoli in manovre spericolate lungo la via, e facevamo a gara a superarci. Il ricordo me lo porto ancora dentro. Com'è possibile dopo 36 anni? Come fa il cervello a preservare così a lungo i contenuti della memoria?

All'incirca negli stessi anni delle mie scorribande con la bicicletta, questa domanda assillava il premio Nobel Francis Crick (vissuto dal 1916 al 2004). Il co-scopritore della struttura del DNA annotava in un saggio del 1984 che buona parte dei componenti delle cellule nervose non è idonea a immagazzinare ricordi per anni o addirittura decenni. Infatti i neuroni sono composti in gran parte da proteine la cui emivita è di alcune ore o al massimo di pochi giorni.

Ma esistono molecole nel corpo che durano più a lungo? La risposta è affermativa, perlomeno per un elemento molto importante della cellula: il DNA, che codifica l'informazione ereditaria in modo piuttosto stabile. Crick si domandava quindi se i ricordi non si depositino sotto forma di modificazioni chimiche del patrimonio genetico.

Negli anni ottanta la sua idea non eb-

be molta presa tra i colleghi scienziati. In seguito, però, molti studi hanno dimostrato che tali alterazioni del DNA - molecole aggiunte sul DNA o sulle proteine vicine, dette modifiche epigenetiche - contribuiscono alla formazione e alla conservazione dei ricordi (*si veda il box a p. 77*).

Il primo indizio lo aveva fornito nel 2004 il neurobiologo David Sweatt, allora alla University of South Alabama a Birmingham. Aveva condizionato alcuni topi affinché fossero spaventati da un certo rumore. Come osservò lui stesso, nel loro cervello comparivano in seguito molte modificazioni chimiche, per esempio gruppi acetilici legati sugli istoni dei geni. Gli istoni sono proteine che permettono ai cromosomi di assumere la propria struttura: il DNA si avvolge su di loro come su una serie di rocchetti, e così addensato (a formare la cosiddetta cromatina) riesce a stare dentro al nucleo della cellula. Le molecole aggiunte sugli istoni rilassano la cromatina e permettono ai geni di essere meglio leggibili.

Sweatt e altri ricercatori hanno poi scoperto che le modifiche si trovavano soprattutto nei geni importanti per la memoria a lungo termine. Forse quindi rappresentano una sorta di promemoria del cervello.

Come il team di Sweatt ha dimostrato nel 2010, le modificazioni epigenetiche possono essere assai stabili. Nel cervello dei topi di laboratorio erano presenti ancora 30 giorni dopo, e ciò equivale a una memoria umana di circa 10 anni. In più, se i ricercatori annullavano con certi farmaci le modificazioni del DNA, la memoria degli animali diminuiva.

MEMORIE EVANESCENTI

In seguito molti ricercatori, tra cui il sottoscritto, si sono chiesti se particolari forme di perdita della memoria non fossero legate a difetti nelle corrispondenti modificazioni epigenetiche. È una faccenda pressante, perché la perdita di memoria caratterizza varie malattie neurodegenerative, tra cui l'Alzheimer.

Quando nel 2010, appena laureato, mi sono trasferito nel laboratorio di Li-Huei Tsai, al Massachusetts Institute of Technology (MIT) di Boston, siamo andati subito a fondo alla questione. Ci siamo concentrati dapprima sull'acetilazione degli istoni (ovvero l'aggiunta dei già citati gruppi acetilici), e in particolare sugli enzimi che la eseguono, ossia l'istone acetiltransferasi, che trasporta i gruppi acetilici sugli istoni, e l'istone deacetilasi, che li rimuove.

Come sapevamo da studi precedenti di Tsai, l'istone deacetilasi 2 (HDAC2; ne esistono undici forme diverse) inibisce la formazione dei ricordi negli animali normali. Forse svolgeva un ruolo anche nella malattia di Alzheimer?

Per scoprirlo, abbiamo valutato la quantità di HDAC2 nelle aree della memoria in topi di laboratorio che manifestavano sintomi simili a quelli dei malati di Alzheimer. E infatti abbiamo rilevato concentrazioni di enzima maggiori rispetto agli animali sani. Di conseguenza gli istoni dei topi malati erano meno acetilati e quindi i geni necessari per la memoria erano letti più di rado.

A quel punto volevamo sapere se queste osservazioni erano trasferibili all'uomo. Così abbiamo marcato l'enzima con un colorante in sezioni di tessuto cerebrale di persone morte con l'Alzheimer, e abbiamo osservato i preparati al micro-

Quando i topi erano condizionati a spaventarsi per un certo rumore, nel loro cervello si modificavano chimicamente le proteine su cui si avvolge il DNA

L'AUTORE

Johannes Gräff

È professore all'École Polytechnique Fédérale di Losanna (EPFL), dove dirige il laboratorio di neuroepigenetica.

scopio. Abbiamo riscontrato che in questi malati la quantità di HDAC2 era maggiore che nelle persone decedute senza Alzheimer. La differenza si manifestava già quando, nelle persone colpite, comparivano i primi vuoti di memoria. Così, la HDAC2 sembra bloccare epigeneticamente la memoria.

Per dimostrare che l'acetilazione difettosa era davvero responsabile della perdita di memoria, abbiamo condotto un altro esperimento. Con tecniche di ingegneria genetica abbiamo ridotto nei topi affetti da demenza la concentrazione di HDAC2. Dopo l'intervento, gli animali avevano più gruppi acetilici sugli istoni e non avevano più problemi di memoria, nonostante la loro perdita di cellule cerebrali fosse simile a quella dei topi con Alzheimer il cui livello di HDAC2 era rimasto immutato.

Questi promemoria chimici posti sui cromosomi svolgono un ruolo anche in una malattia del tutto diversa, il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), che può comparire dopo eventi traumatici come un incidente d'auto o un attentato. Le persone colpite non riescono più a liberarsi del ricordo, che le perseguita notte e giorno e le mette in agitazione, sfociando non di rado nella depressione.

EMOZIONI SCOLORITE

Uno dei trattamenti più efficaci per il PTSD è la terapia di esposizione: uno psicoterapeuta espone ripetutamente il paziente, in un ambiente sicuro come lo studio, allo stimolo che ha scatenato l'ansia. Il soggetto impara quindi a percepire come non più «minacciosi» elementi che lo turbavano come, per esempio, la marca o il colore del veicolo coinvolto nell'incidente. Il ricordo, fonte del panico, perde così la propria coloritura emotiva.

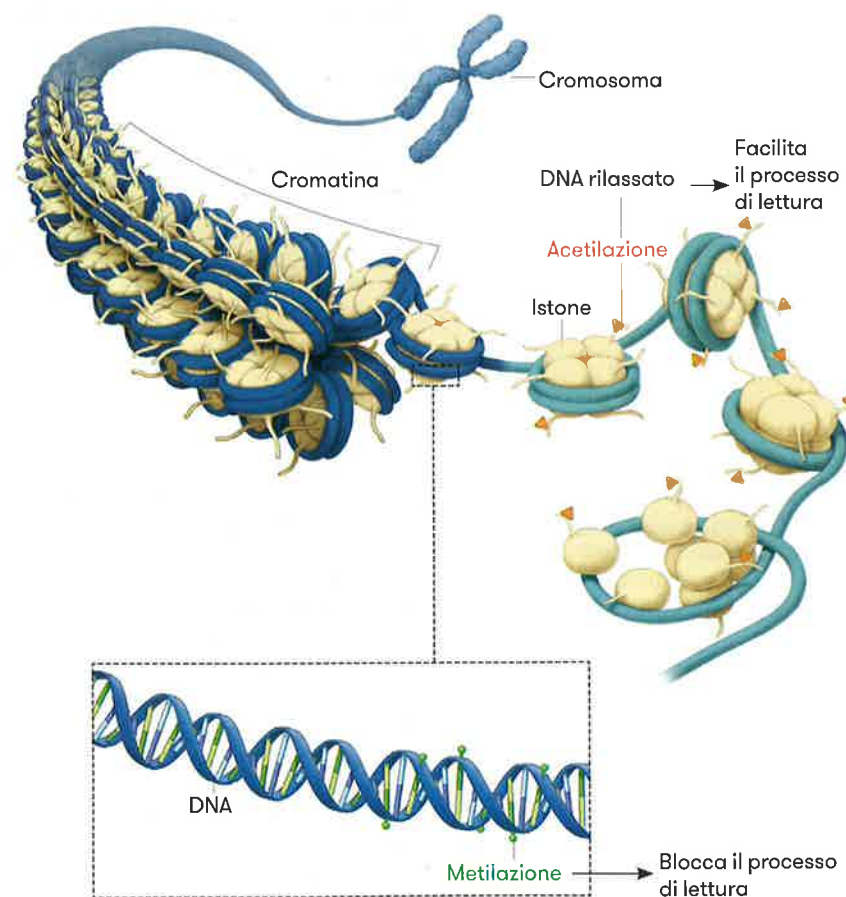
Il funzionamento di questa terapia è stato indagato con animali di laboratorio. Tuttavia quasi tutti questi studi su animali si occupano di ricordi traumatici risalenti soltanto a un giorno prima, mentre nei pazienti con PTSD di norma i traumi sono ben più remoti. Sappiamo inoltre, dagli studi sulla memoria, che

L'epigenetica, in breve

Il DNA di tutte le cellule del nostro corpo contiene gli stessi geni, ma le diverse cellule si distinguono per il cosiddetto epigenoma, l'insieme delle modifiche epigenetiche. Sono modificazioni chimiche della cromatina (ossia del DNA e delle proteine istoniche), che fanno sì che il DNA sia avvolto in modo più o meno stretto. Per effetto della carica elettrica di queste molecole poste su DNA e istoni, la struttura della cromatina in certi tratti può dipanarsi, facendo sì che i geni in quel punto siano letti più facilmente e la rispettiva proteina sia quindi prodotta più in abbondanza.

Le modificazioni epigenetiche meglio indagate nel sistema nervoso centrale sono la metilazione del DNA e l'acetilazione degli istoni. La prima fa in modo che la cromatina diventi ancora più compatta e che i rispettivi geni riducano o annullino la loro attività. L'acetilazione ha l'effetto opposto: la cromatina si apre e i geni diventano più attivi.

Le modificazioni epigenetiche possono essere trasmesse in eredità attraverso la divisione cellulare. Tuttavia, poiché le cellule nervose nel cervello adulto non si dividono più, nella memoria questo aspetto ricopre un ruolo secondario.



Yousun Koh, cortesia di G&G

i ricordi a lungo termine, oltre a essere archiviati in aree cerebrali differenti da quelli a breve termine, sono anche più difficili da eliminare.

Con i miei colleghi del MIT ci siamo allora chiesti se le persone con PTSD fanno tanta fatica a liberarsi dei ricordi perché il loro genoma è stato modificato geneticamente. Per scoprirlo, abbiamo emulato nei topi la terapia di esposizione: abbiamo collocato ripetutamente gli animali in una scatola nella quale, un giorno o un mese prima, avevano ricevuto una scossa elettrica.

Sulle prime, alla vista della scatola i roditori si irrigidivano dalla paura. Ma poi gli animali nei quali il ricordo risaliva soltanto al giorno prima dimenticavano molto in fretta questa reazione. Se però il trauma risaliva a un mese prima, i topi resistevano al trattamento: non si liberavano più del ricordo.

Abbiamo poi indagato il cervello di entrambi i gruppi. E abbiamo osservato che i topi con un ricordo a lungo termine impresso indelebilmente mostravano una minore acetilazione degli istoni nell'ippocampo, un'area importante nell'apprendimento. Mancavano quindi i «puntelli» epigenetici che fissano i nuovi contenuti di memoria, e gli animali non imparavano nuove associazioni.

Abbiamo allora indotto artificialmente le modificazioni epigenetiche, usando i cosiddetti inibitori della HDAC, che bloccano l'attività delle deacetilasi come la HDAC2, favorendo così la collocazione di nuovi gruppi acetilici sugli istoni. Se somministravamo questi inibitori ai topi con un ricordo traumatico a lungo termine, mentre li sottoponevamo alla terapia di esposizione, gli istoni nel loro ippocampo erano più acetilati e gli animali non manifestavano più alcuna paura. D'improvviso, erano di nuovo in grado di sostituire i ricordi vecchi con ricordi nuovi.

Forse gli inibitori della HDAC possono anche migliorare le prestazioni cognitive delle persone con l'Alzheimer? Per chiarirlo sono stati condotti vari studi clinici, ma purtroppo i più si sono rivelati finora deludenti, sia perché sono insorti effetti collaterali inattesi, sia per-

ché i malati hanno ricevuto l'inibitore in uno stadio in cui la malattia era già troppo avanzata.

Il trattamento dell'Alzheimer è così difficile, tra l'altro, perché le alterazioni patologiche del cervello insorgono molto prima che si manifestino i primi problemi di memoria. Spesso, quindi, i medici arrivano troppo tardi.

Proprio per questo, però, resta la speranza che una terapia potrebbe funzionare se iniziata in modo tempestivo. Un risultato significativo lo ha dato uno studio su soggetti normali nei quali gli inibitori della HDAC hanno migliorato decisamente la capacità di memoria, senza effetti collaterali di rilievo. Ora il gruppo di ricerca di André Fischer, alla Georg-August Universität di Gottinga, in Germania, sta verificando se questi inibitori - somministrati tempestivamente - possano ostacolare l'insorgere di una demenza. Purtroppo i primi risultati arriveranno solo tra qualche anno.

Anche nella terapia di disturbi d'ansia come le fobie sono prevedibili novità. Dai topi già sappiamo che gli inibitori rafforzano l'effetto della terapia di esposizione. Se avviene lo stesso anche nell'uomo lo sta indagando il gruppo di Dominique de Quervain all'Università di Basilea, in Svizzera. I ricercatori mettono le persone aracnofobiche - cioè terrorizzate dai ragni - davanti a insetti virtuali che, su uno schermo, danno l'impressione di correre verso di loro. Il terrore scompare più in fretta se il volontario assume al contempo inibitori della HDAC? Lo studio ce lo dirà presto.

I promemoria epigenetici, tuttavia, non hanno solo lati positivi: poiché compaiono con l'apprendimento, possono anche cementare nel genoma i ricordi negativi. Perciò, almeno a volte, sono responsabili delle conseguenze a lungo termine degli stress nella prima infanzia, come ha scoperto lo psicologo canadese Michael Meaney, della McGill University di Montreal. Meaney ha indagato col proprio team alcuni topi che nelle prime settimane di vita erano stati trascurati dalla madre, venendo riscaldati e leccati molto di rado. Al confronto con gli animali che dopo la nascita avevano

goduto delle premure materne, da grandi questi topi si comportavano in modo molto più pauroso e mostravano presto reazioni di stress.

TRACCE DOLOROSE NEI GENI

L'effetto si manifestava anche nei loro geni. Il gene *GR-1*, che regola la reazione del corpo allo stress, era infatti particolarmente ricco di un altro tipo di modifiche epigenetiche, che ne bloccano l'attività: i gruppi metilici. Di conseguenza nel loro cervello circolava più ormone dello stress, e per questo erano ansiosi.

Sembra che nell'uomo succeda lo stesso. In uno studio di *follow-up*, Me-

aney e colleghi hanno indagato il cervello di vittime di suicidio. Prima hanno chiesto informazioni a loro parenti e amici circa il legame tra i genitori e la vittima nella prima infanzia. Una buona metà delle persone morte, nell'infanzia aveva subito un abuso sessuale o violenze fisiche, o era stata trascurata; nell'altra metà non si avevano segni di simili traumi precoci. Poi hanno valutato quanto il gene *GR-1* era metilato nel loro cervello. Come atteso, lo era molto di più nelle persone reduci da traumi infantili che nelle altre che pure si erano suicidate. Nell'uomo avviene quindi qualcosa di identico ai topi: chi sperimenta un dolore precoce ne porta tracce a lungo

termine, che influenzeranno la sua salute psichica.

Le modificazioni epigenetiche possono risalire addirittura a prima della nascita. Un team di psicologi e pediatri guidati da Tim Oberlander, dell'Università della British Columbia a Vancouver, ha rilevato lo stato d'animo di future madri dal secondo trimestre di gravidanza fino alla nascita, valutando con test psicologici se fossero più o meno soggette ad ansia e depressione.

È risultato che, nei bambini di madri ansiose e piuttosto depresse, il gene *GR-1* aveva il DNA più metilato, e già a tre mesi di età nel loro sangue circolavano più ormoni dello stress rispetto ai figli di

madri psicologicamente stabili. Benché non sappiamo come si sia evoluta la situazione dei bambini, queste osservazioni indicano che il periodo prima della nascita è sufficiente per imprimere sui promemoria epigenetici le modalità di risposta allo stress.

LA RICERCA DEL PERCHÉ

Ma per quale ragione le esperienze - positive o negative - sono archiviate nei geni? Una possibile risposta ce la dà la biologia dello sviluppo: una cellula nervosa è geneticamente identica a una cellula della pelle (ha lo stesso genoma), ma ha un diverso epigenoma. Per esempio,

Modifiche epigenetiche
stessi geni
glidano? *well*
osim.

nei neuroni vengono attivati epigeneticamente i geni importanti per trasmettere i segnali elettrici, che nelle cellule della pelle sono disattivati; è la cosiddetta memoria epigenetica dell'identità cellulare, che si stabilisce durante lo sviluppo prenatale e nella prima infanzia.

Se le esperienze si imprimono a tal punto nell'epigenoma, quindi, forse è perché il cervello usa questo stesso meccanismo di memorizzazione cellulare, assai stabile; una sorta di codice epigenetico della memoria. Potremo mai decifrarlo appieno? È improbabile. Si stima che nel cervello umano risiedano 80 miliardi di cellule nervose, ciascuna contenente circa 100.000 istoni, che possono essere marcati epigeneticamente in diversi modi. E il DNA può essere metilato in tanti punti diversi del suo filamento. Le possibili combinazioni sono pressoché infinite.

Tuttavia possiamo già ricavare una visione d'insieme: come ha scoperto Steve Horvath, biostatistico dell'Università della California a Los Angeles, esistono *hot spot* epigenetici, cioè regioni del DNA la cui metilazione cresce e cala notevolmente nel tempo ed è molto sensibile agli influssi dell'ambiente. Così per esempio l'età, il peso corporeo e differenti stili di vita, come il fumo eccessivo, plasmano l'epigenoma degli *hot spot*. Horvath è riuscito a decifrare il codice di alcune centinaia di *hot spot*, calcolando quanto a lungo una persona ha fumato nella vita con una precisione di pochi mesi.

Può darsi che ogni ricordo che si fissa in noi sia archiviato con un simile codice epigenetico in pochi *hot spot* del DNA. Forse i collegamenti tra cellule nervose in cui si memorizzano particolari ricordi (le tracce mnestiche) hanno un proprio schema epigenetico? E magari ricordi simili lasciano variazioni simili nei geni? Non è facile scoprirlo, ma forse i progressi tecnici offriranno presto risposte.

Così capiremo non solo come mai io continuo a ricordare i miei giri in bici negli anni ottanta, ma anche come si imprimono nel nostro cervello le esperienze poco piacevoli e - cosa ancora più importante - come sbarazzarcene. ■

LETTURE

Burns A.M. e Gräff J., *Cognitive Epigenetic Priming: Leveraging Histone Acetylation for Memory Amelioration*, in «Current Opinion in Neurobiology», Vol. 67, pp. 75-84, 2020.

Horvath S. e Raj K., *DNA Methylation-Based Biomarkers and the Epigenetic Clock Theory of Ageing*, in «Nature Reviews Genetics», Vol. 19, pp. 371-384, 2018.

Gräff J. e altri, *An Epigenetic Blockade of Cognitive Functions in the Neurodegenerating Brain*, in «Nature», Vol. 483, pp. 222-226, 2012.

Gräff J. e altri, *Epigenetic Priming of Memory Updating During Reconsolidation to Attenuate Remote Fear Memories*, in «Cell», Vol. 156, pp. 261-276, 2014.



AGENDO SULLE MODIFICHE EPIGENETICHE DEL DNA E DELLE PROTEINE CIRCONSTANTI SI SPERA CHE UN GIORNO SI POTRANNO FRENARE LE PERDITE DI MEMORIA NELLE PERSONE CON DEMENZA

wildpixel/iStock