

Neuroni che parlano a se stessi

ALBERTO BACCI STUDIA COME L'AUTO-INIBIZIONE NEURONALE AIUTI A COORDINARE L'ATTIVITA' CEREBRALE

Alberto Bacci Ph.D. | Awarded 2005
A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory
European Brain Research Institute (EBRI), Rome
a.bacci@ebri.it

\ Carol Cruzan Morton
\ Autore Scientifico, Harvard Medical School

Parlare fra sé e sé è talvolta considerato un sintomo di disagio mentale; tuttavia alcuni neuroni fondamentali riescono a garantire la regolare funzionalità del cervello parlando a loro stessi invece che ad altre cellule nervose. Alberto Bacci, Ph.D., scienziato presso l'EBRI (European Brain Research Institute) di Roma, e i ricercatori del suo laboratorio vogliono capire come questo "parlare fra sé e sé" favorisca il buon funzionamento del principale centro cerebrale di elaborazione dati: la corteccia cerebrale.

"Nei mammiferi, la corteccia cerebrale rappresenta circa l'80% dell'intero volume del cervello," dice Bacci. "È la destinazione finale dell'informazione sensoriale, la zona dove tale informazione viene elaborata, immagazzinata, e utilizzata per generare comportamenti complessi e funzioni cognitive. Come in molte altre parti del cervello, nella corteccia cerebrale la comunicazione fra cellule avviene attraverso connessioni sinaptiche fra neuroni corticali di diverso tipo, le quali vanno a formare reti funzionali complesse."

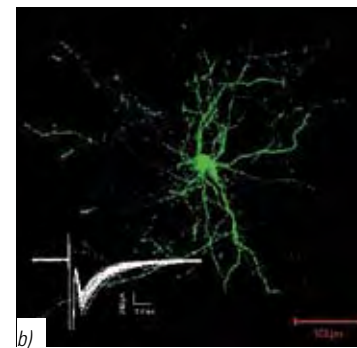
Bacci studia neuroni interconnessi della corteccia cerebrale che comunicano utilizzando un linguaggio chimico detto GABA. Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio del cervello ed è "parlato" da un quarto delle cellule nervose della corteccia. I neuroni GABA proteggono dall'eccitazione incontrollata, come quella che si osserva nell'epilessia, e dal sovraccarico sensoriale, provocato da ogni vista, suono, odore, gusto e contatto, che si riversa nelle cellule piramidali, che sono i neuroni principali della corteccia. I neuroni GABA - noti come interneuroni - stabiliscono le connessioni fra le cellule piramidali, ma al tempo stesso interrompono o rallentano attivamente l'eccesso di stimoli nella rete funzionale.

Si sta scoprendo che i neuroni GABA sono più introspettivi di quanto gli scienziati avessero immaginato. Nei suoi studi post-dottorato alla Stanford University in California, Bacci e i suoi colleghi hanno trovato che due sottotipi dei vari neuroni GABA si auto-sedavano con modalità differenti. Uno di questi tipi è noto come *basket cells*. Tali cellule possiedono un'ampia rete di connessioni, ma i loro assoni tornano anche indietro e formano una quantità sorprendente di connessioni sinaptiche con se stesse (dette autapsi). Il gruppo di ricercatori ha scoperto che questo "parlare a se stessi" attraverso le autapsi regola l'accuratezza temporale (timing) dei propri impulsi. Sappiamo che questo tipo di cellulare è importante per sincronizzare le attività neuronali complesse, come un direttore d'orchestra o un istruttore di aerobica dettano il ritmo per coordinare le azioni di molti soggetti distinti.

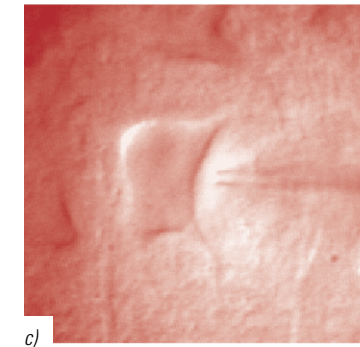
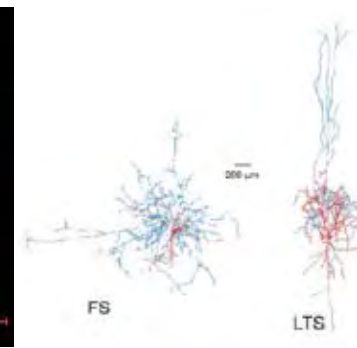
Più di recente, in Italia, Bacci ha trovato le prime prove che le *basket cells* possono avere più contatti autaptici che sinaptici: in altre parole, possono trasmettere a loro stesse in misura maggiore di quanto trasmettono alla (e ricevono dalla) loro estesa rete. Adesso, i ricercatori nel laboratorio di Bacci vogliono sapere se e quanto ciò influisca nella sincronizzazione di alcune attività di rete corticali. >



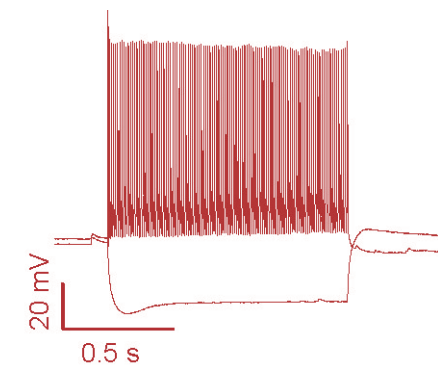
a)



b)



c)



Neuronal self talk

ALBERTO BACCI STUDIES HOW FEEDBACK LOOPS HELP COORDINATE BRAIN ACTIVITY

Alberto Bacci Ph.D. | Awarded 2005
A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory
European Brain Research Institute (EBRI), Rome
a.bacci@ebri.it

\ Carol Cruzan Morton
\ Science Writer, Harvard Medical School

Talking to oneself is sometimes seen as a sign of mental distress, but some crucial neurons may safeguard normal brain function by speaking to themselves more than to other nerve cells. Alberto Bacci, Ph.D., a scientist at the European Brain Research Institute in Rome, and researchers in his laboratory want to understand how this self-talk keeps the brain's major information processing center, known as the cerebral cortex, running smoothly.

"In mammals, the cerebral cortex makes up about 80 percent of the entire brain volume," Bacci says. "It is the final destination of sensory information and the site where this information is processed, stored, and used to generate complex behaviors and cognitive functions. As in many other brain areas, the communication between cells in the cerebral cortex is accomplished by synaptic con-

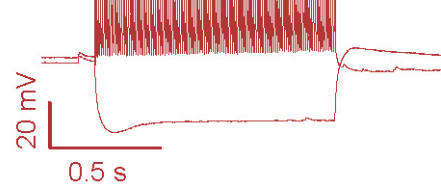
nections between different cortical neuron types, which form complex functional networks."

Bacci studies interconnected neurons in the cerebral cortex that speak in a chemical language known as GABA. GABA is the most abundant inhibitory neurotransmitter in the brain and is spoken by one-quarter of all cortical nerve cells. GABA neurons protect against runaway excitation, such as that seen in epilepsy, and against sensory overload from every sight, sound, smell, taste, and touch that stream into the prevalent pyramid cells. GABA neurons known as interneurons connect the pyramid cells to each other and actively pause or slow down the firing in the network.

GABA neurons are turning out to be more introspective than scientists had suspected. In his postdoctoral studies at Stanford University in California, Bacci and his colleagues found that two subtypes of the varied GABA neurons called themselves in different ways. One kind, known as basket cells, have a vast network of connections, but their axons also loop back and make a surprising number of synaptic connections with themselves (known as autapses). The self-talk at its autapses resets the timing of each basket cell's own electric spikes, the team found. Basket cells are known to sync complex neuronal activity, much like an orchestra director or aerobics teacher sets the pace to coordinate the actions of many different individuals.

More recently in Italy, Bacci has found preliminary evidence that basket cells may spend more time transmitting signals among themselves than to their large network. Now, researchers in Bacci's lab want to know if and how that matters in synchronizing cortical activity. >

a) From left to right: **Frederic Manseau, Pablo Mendez, Alberto Bacci, Simone Pacioni, Silvia Marinelli.** b) **Left:** A cortical inhibitory interneuron filled with a dye and reconstructed. This neuron made massive inhibitory contacts with itself, known as autapses, whose activation generate the electrical responses shown in white. **Right:** Two interneuron subtypes (FS and LTS) filled with biocytin and reconstructed to show different axonal (blue) and dendritic (red) patterns. c) **Infrared image** of an inhibitory interneuron of the cerebral cortex (left) and its electrical activity (right). a) From left to right: **Frederic Manseau, Pablo Mendez, Alberto Bacci, Simone Pacioni, Silvia Marinelli.**



> Bacci ha inoltre proseguito nello studio di un altro tipo di neurone GABA che droga se stesso. Tali cellule, chiamate LTS (da low-threshold spiking) producono e sprigionano cannabinoidi che si legano ai loro stessi recettori; in questo modo sospendono la loro capacità di inviare segnali agli altri neuroni. L'auto-somministrazione di cannabinoidi endogeni può far dormire queste cellule fino a 35 minuti. I ricercatori continuano a indagare i dettagli molecolari per scoprire il motivo di questo comportamento e studiarne la rilevanza funzionale.

Bacci è tornato in Italia, dove si era laureato e aveva ottenuto il dottorato di ricerca, nel dicembre 2005. È stato tra i primi a essere reclutato nonché uno dei cinque membri fondatori dell'EBRI, fondato all'inizio di quello stesso anno, secondo l'intuito scientifico del Premio Nobel Rita Levi-Montalcini, con lo scopo di studiare il cervello, dalle molecole fino al comportamento, sia in stato di salute che nella malattia, con l'ausilio congiunto di numerosi approcci biologici sperimentali, come per esempio, genomica e proteomica. L'istituto è fornito della tecnologia e delle infrastrutture più all'avanguardia. L'EBRI fa parte di un complesso neuroscientifico che comprende i laboratori di ricerca della Fondazione Santa Lucia e un istituto di neuroscienze del CNR.

Un'offerta generosa di avvio da parte dell'EBRI, il Career Development Award ricevuto dalla Armenise-Harvard Foundation, e un contributo europeo a breve scadenza per il reinserimento hanno permesso a Bacci di allestire il suo laboratorio e di assumere i suoi primi borsisti post-dottorali sei mesi prima del suo ritorno. Entro tre mesi era già pronto a condurre esperimenti, nonostante qualche shock culturale dovuto al passaggio da una grande e affermata università a un piccolo e nuovo istituto.

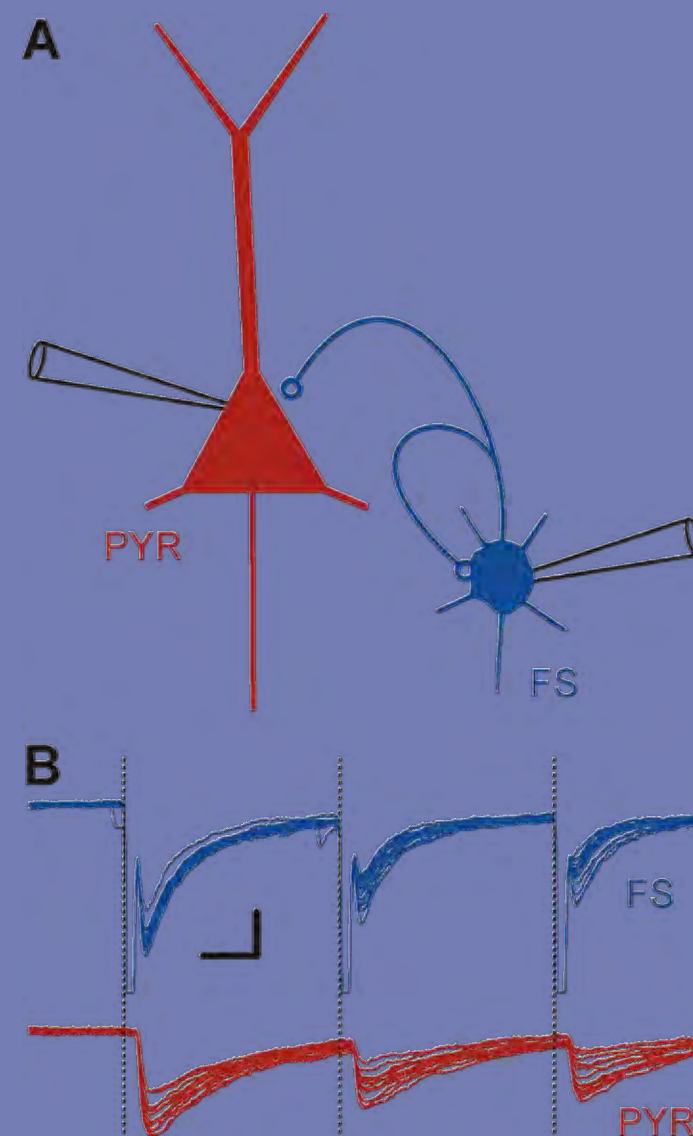
"Qui stiamo cercando di migliorare la massa critica degli scienziati," ha detto Bacci. "Idealmente, ogni ricercatore dovrebbe essere inserito in un ambiente multidisciplinare. Un elettrofisiologo come me dovrebbe avere accanto un biologo cellulare, un fisico, un matematico, un biologo molecolare e un anatomista ai quali ricorrere. E questi, a loro volta, potrebbero venire a chiedermi consiglio. Questo comincia a realizzarsi qui all'EBRI. Qui le persone sono eccellenti in ciò che fanno."

> Bacci has also continued to explore a type of self-drugging GABA neuron. These LTS cells make and release cannabinoids that bind to their own cannabinoid receptors and shut down their ability to signal other neurons. The self-administration of endogenous cannabinoids can put themselves to sleep for as long as 35 minutes. The researchers continue to explore the molecular details to learn why it works that way.

In December 2005 Bacci returned to Italy, where he had received his masters and doctorate degrees. He was the first recruit and one of five founding members of the European Brain Research Institute (EBRI), established earlier that year under the scientific vision of Nobel Laureate Rita Levi-Montalcini, with the goal to study the brain, from molecules to behaviour, in health and disease, using the combined systems biology approaches of genomic and proteomic information. The institute is equipped with state-of-the art technology and infrastructure. EBRI is part of a neuroscience campus including the research labs of Fondazione Santa Lucia and a neuroscience institute of CNR.

A generous start-up package, a career-development award from EBRI, a career-development award from the Armenise-Harvard Foundation, and a short-term European re-integration grant helped Bacci set up his lab and hire his first postdoctoral fellow six months before he moved back. He was up and running experiments within three months, despite some culture shock in transitioning from a large established university to a small new institute.

"We're trying to improve the critical mass of scientists here," Bacci said. "Ideally every researcher should be embedded in a multidisciplinary environment. An electrophysiologist like me should have a cell biologist, physicist, mathematician, molecular biologist, and anatomist nearby to call on. And those people can come to me and ask me for advice. This is starting to happen here at EBRI. People here [are] good at what they do."



d) Scheme of multiple patch-clamp recordings. This example shows the equivalent of a triple recording with one presynaptic inhibitory cell (blue) and two postsynaptic targets: the same presynaptic inhibitory cell, which is self-connected through autapses and a principal glutamatergic neuron (red). B: Voltage clamp recording showing autaptic (blue) and synaptic (red) current in the FS and P neuron respectively. Shown are 15 overlapped responses to brief depolarizations in the FS cell. Scales: 250 pA; 5 ms.