

# Capire i misteri dell'olfatto

CLAUDIA LODOVICHI STUDIA LA FORMAZIONE E LA FUNZIONE DEI CIRCUITI NEURONALI NEL SISTEMA OLFATTIVO

Claudia Lodovichi M.D., Ph.D. | Awarded 2006  
A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory  
Venetian Institute of Molecular Medicine (VIMM), Padua  
claudia.lodovichi@unipd.it



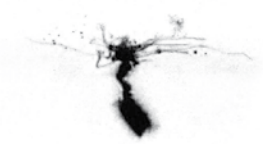
\ di Courtney Humphries  
\ Autore Scientifico, Harvard Medical School

Uno dei grandi enigmi della biologia è come i singoli neuroni nel cervello si uniscano per formare specifici circuiti che sottendono la realizzazione di azioni complesse quali le sensazioni, la memoria e la conoscenza. Per risolvere i misteri delle connessioni neurali, Claudia Lodovichi affronta una parte limitata del problema: il sistema olfattivo. Questo gruppo di neuroni permette di sentire gli odori intorno a noi traducendo le informazioni chimiche in percezioni odorose a livello cerebrale.

Lodovichi ha cominciato studiando la formazione dei circuiti neuronali nel sistema visivo ma ha rivolto la sua attenzione al sistema olfattivo nel corso della sua borsa di studio di post-dottorato alla Duke University. Sostiene che per molti versi il sistema olfattivo è più accessibile da un punto di vista sperimentale di quanto non lo sia il sistema visivo, ma che è anche meno conosciuto. “Ci sono molti istinti primari connessi al sistema olfattivo,” dice. E ancora, “rispetto agli altri sistemi sensoriali, non sappiamo molto su quello olfattivo.” È particolarmente affascinante, dice Lodovichi, come l'olfatto sia collegato alla memoria, come la traccia di un certo profumo possa evocare vivi ricordi dell'infanzia, per esempio. Quello olfattivo è un sistema primitivo che si è notevolmente conservato attraverso le diverse specie. Il laboratorio di Lodovichi si serve dei topi che hanno un sistema olfattivo ben sviluppato e si affidano all'odorato per la loro sopravvivenza.

Sia gli umani che i topi percepiscono gli odori usando una proteina chiamata recettore olfattivo che risiede sulla superficie dei neuroni olfattivi. Gli umani hanno circa 1000 differenti tipi di tali recettori, ognuno dei quali sensibile a un odore diverso, e ogni neurone olfattivo possiede soltanto una forma di recettore. Alla fine, questa cacofonia di singoli segnali si convoglia nel bulbo olfattivo del cervello, dove viene codificata in nuovi segnali che proseguono in altre parti del cervello. “All'interno del bulbo, l'odore è rappresentato da una mappa olfattiva,” spiega Lodovichi, ma non sappiamo esattamente come i diversi input vengano codificati. La formazione dei circuiti dei neuroni olfattivi è un processo di gran lunga più dinamico di quelli di altre parti del cervello. “Il sistema olfattivo si rigenera costantemente,” dice; per converso, la maggior parte delle connessioni neurali del cervello si formano durante lo sviluppo e le cellule non vengono rimpiazzate. E il sistema olfattivo è interessante per le scienze biomediche non solo per il suo ruolo nell'odorato ma anche per il suo coinvolgimento nelle patologie neurologiche quali il Parkinson. “I deficit olfattivi sono uno dei primi segnali di queste malattie degenerative,” dice Lodovichi, rilevando che il sistema olfattivo è colpito anche nella schizofrenia. Per gli scienziati offre un modo più semplice e più accessibile per studiare l'evoluzione di malattie neurodegenerative e psichiatriche.

Dopo aver ricevuto il Career Development Award nel 2006, Lodovichi si è trasferita all'Istituto Veneto di Medicina Molecolare dove ha avviato il suo laboratorio per la ricerca sulla formazione e funzione dei circuiti nel sistema olfattivo. Oltre a studiare come i neuroni si uniscano e comunichino all'interno del bulbo olfattivo, il laboratorio di Lodovichi esamina anche gli eventi chimici all'interno dei neuroni che permettono alle cellule di reagire a segnali olfattivi esterni. La sua ricerca è focalizzata su una proteina chiamata AMP ciclico, che è cruciale nella trasmissione di questi segnali, ma che ha anche molte altre funzioni nella cellula. Una delle domande alle quali il suo laboratorio cerca di rispondere, dice Lodovichi, è come l'AMP ciclico traduca i segnali olfattivi e “come la stessa molecola possa avere così tante funzioni diverse nelle stesse cellule.” Per studiare il comportamento dell'AMP ciclico all'interno di cellule vive, Lodovichi usa la tecnica di imaging. Utilizzando biosensori fluorescenti rivolti alla molecola di interesse, il suo gruppo di lavoro può seguire i movimenti della molecola di interesse con microscopi a fluorescenza. Con questa tecnica si possono osservare le dinamiche delle interazioni molecolari nel tempo e nello spazio, in tempo reale. Attualmente il suo lavoro si avvale di colture cellulari, ma il fine di Lodovichi per il futuro è quello di estendere la ricerca su animali in vivo.



# Unraveling the mystery of smell

CLAUDIA LODOVICHI STUDIES CONNECTIONS AND COMMUNICATION IN THE OLFACTORY SYSTEM

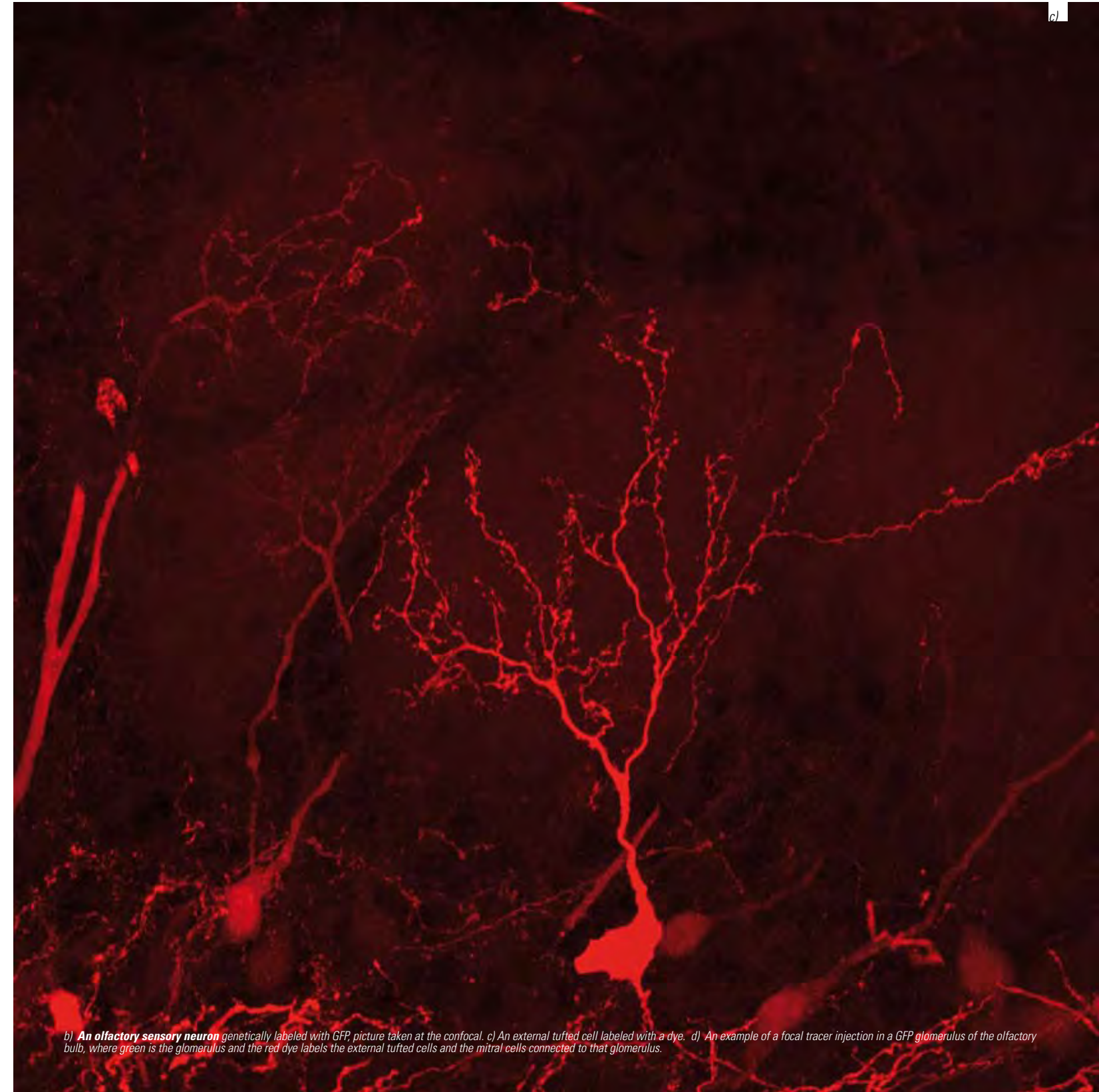
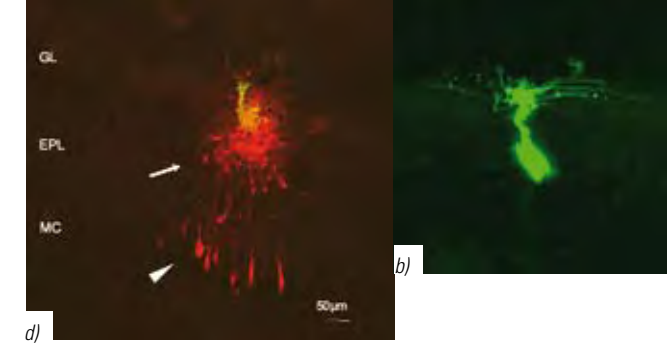
Claudia Lodovichi M.D., Ph.D. | Awarded 2006  
 A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory  
 Venetian Institute of Molecular Medicine (VIMM), Padua  
 claudia.lodovichi@unipd.it

\ by Courtney Humphries  
 \ Science Writer, Harvard Medical School

One of the great puzzles of biology is how the assortment of individual neurons in the brain link together to perform such complex feats as sensation, memory, and consciousness. To sort out the mysteries of neural connections, Claudia Lodovichi tackles a smaller piece of the problem: the olfactory system. This collection of neurons makes sense of the smells around us by translating chemical information into the complex smells we perceive in the brain.

Lodovichi initially began studying neural connections involved in vision but moved to the olfactory system during a postdoctoral fellowship at Duke University. She says that the olfactory system is in many ways more accessible to study than the visual system, but is also more of a mystery. “There are a lot of basic instincts that are connected to the olfactory system,” she says. And yet, “we don’t know a lot about the olfactory system compared to other sensory systems.” It’s particularly fascinating, she says, how deeply smell is connected to memory—how a whiff of a certain scent can conjure up strong memories from childhood, for instance. The olfactory system is an ancient system that is highly conserved across species. Lodovichi’s lab takes advantage of mice, which have well developed olfactory systems and rely on smell for their survival.

Both humans and mice sense odors using a protein called the odorant receptor that sits on the surface of olfactory neurons. Humans have around 1000 different kinds of odorant receptors, each sensitive to a different odor, and each olfactory neuron expresses just one form of the receptor. Eventually, this cacophony of individual signals join together in the olfactory bulb, where they are encoded into signals that are passed on to other parts of the brain. “Within the bulb, odor is represented by an olfactory map,” Lodovichi explains, but exactly how the different inputs are encoded is unknown. The wiring of olfactory neurons is a far more dynamic process than in other parts of the brain. “The olfactory system is constantly regenerating,” she says; in contrast, most of the brain’s neural connections are formed during development, and the cells are not replaced. And the olfactory system is interesting to medical scientists not only for its role in smell but also as a target of neurological diseases like Parkinson’s. “Olfactory deficits are one of the earliest signs of these degenerative diseases,” she says, noting that the olfactory system is also involved in schizophrenia. For scientists, it presents a simpler and more accessible way to study the disease process in neurons. After receiving a Career Development Award in 2006, Lodovichi moved to the Venetian Institute of Molecular Medicine where she has established her own lab to research the wiring and function of the olfactory system. In addition to studying how neurons within the olfactory bulb come together and communicate, Lodovichi’s lab also looks at chemical events inside neurons that allow the cells to respond to outside olfactory signals. Her research focuses on a protein called cyclic AMP, which is critical for transmitting these signals, but also plays many other roles in the cell. One question her lab is trying to answer, Lodovichi says, is how cyclic AMP translates olfactory signals, and “how the same molecule can have so many different functions in the same cells.” To study cAMP’s behavior within living cells, Lodovichi has turned to imaging. By attaching fluorescent tags to molecules of interest, her team can track their movements under a light microscope. With this technique they can watch the dynamics of molecular interactions in time and space in real time. Her current work uses cultured cells, but Lodovichi’s goal for the future is to extend the work in living animals.



b) An olfactory sensory neuron genetically labeled with GFP, picture taken at the confocal. c) An external tufted cell labeled with a dye. d) An example of a focal tracer injection in a GFP glomerulus of the olfactory bulb, where green is the glomerulus and the red dye labels the external tufted cells and the mitral cells connected to that glomerulus.