

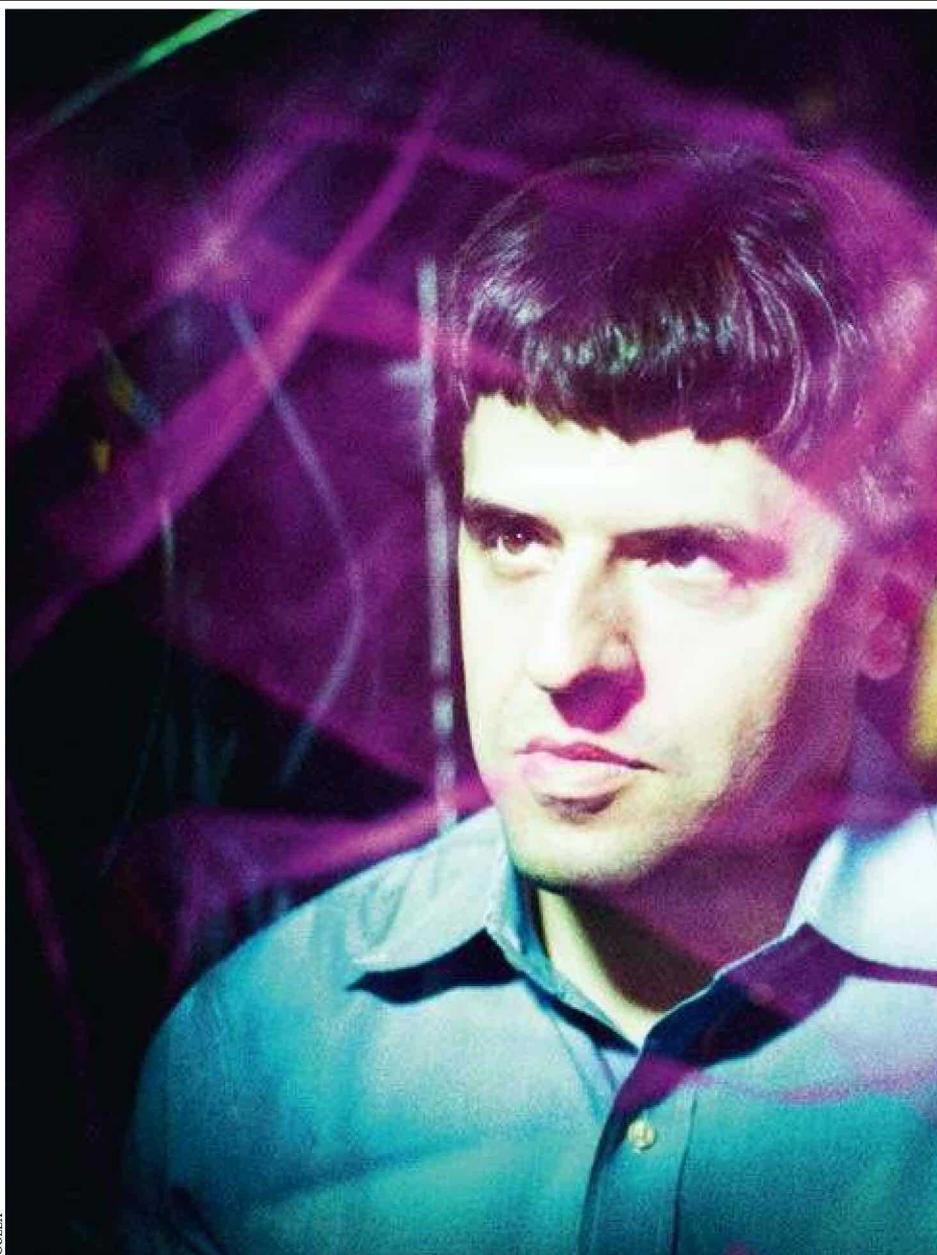
Il cervello il

**John Colapinto,
The New Yorker,
Stati Uniti**

Un neuroscienziato statunitense cerca di capire il funzionamento del cervello usando impulsi luminosi. E potrebbe rivoluzionare la cura dei disturbi mentali

Un venerdì mattina di qualche tempo fa una donna dai capelli grigi, che chiamerò Sally, si è presentata all'appuntamento con Karl Deisseroth, psichiatra e neuroscienziato del dipartimento di bioingegneria dell'università di Stanford, in California. Sally, che ha circa sessant'anni, ha sofferto fin da bambina di una grave depressione e si è sottoposta a tutte le cure tradizionali: la psicoterapia, i farmaci e perfino l'elettroshock. Ma non è servito a nulla. Ha passato buona parte della sua vita adulta a letto e ha tentato due volte il suicidio. Sette anni fa le hanno consigliato di rivolgersi a Deisseroth, che cura i casi di autismo e di depressione grave con un'insolita combinazione di stimolazione cerebrale e farmaci, e accetta solo pazienti per cui tutte le altre cure si sono rivelate inutili.

Dietro consiglio di Deisseroth, Sally si è sottoposta a un intervento chirurgico per farsi impiantare sotto la clavicola sinistra un piccolo apparecchio a batteria che invia regolarmente scariche elettriche al vago, il nervo che trasmette i segnali alla struttura del cervello profondo che secondo i medici regola l'umore. Concepita inizialmente per trattare l'epilessia, la stimolazione del nervo vago (*vagus nerve stimulation* o Vns) è stata approvata dalla Food and drug

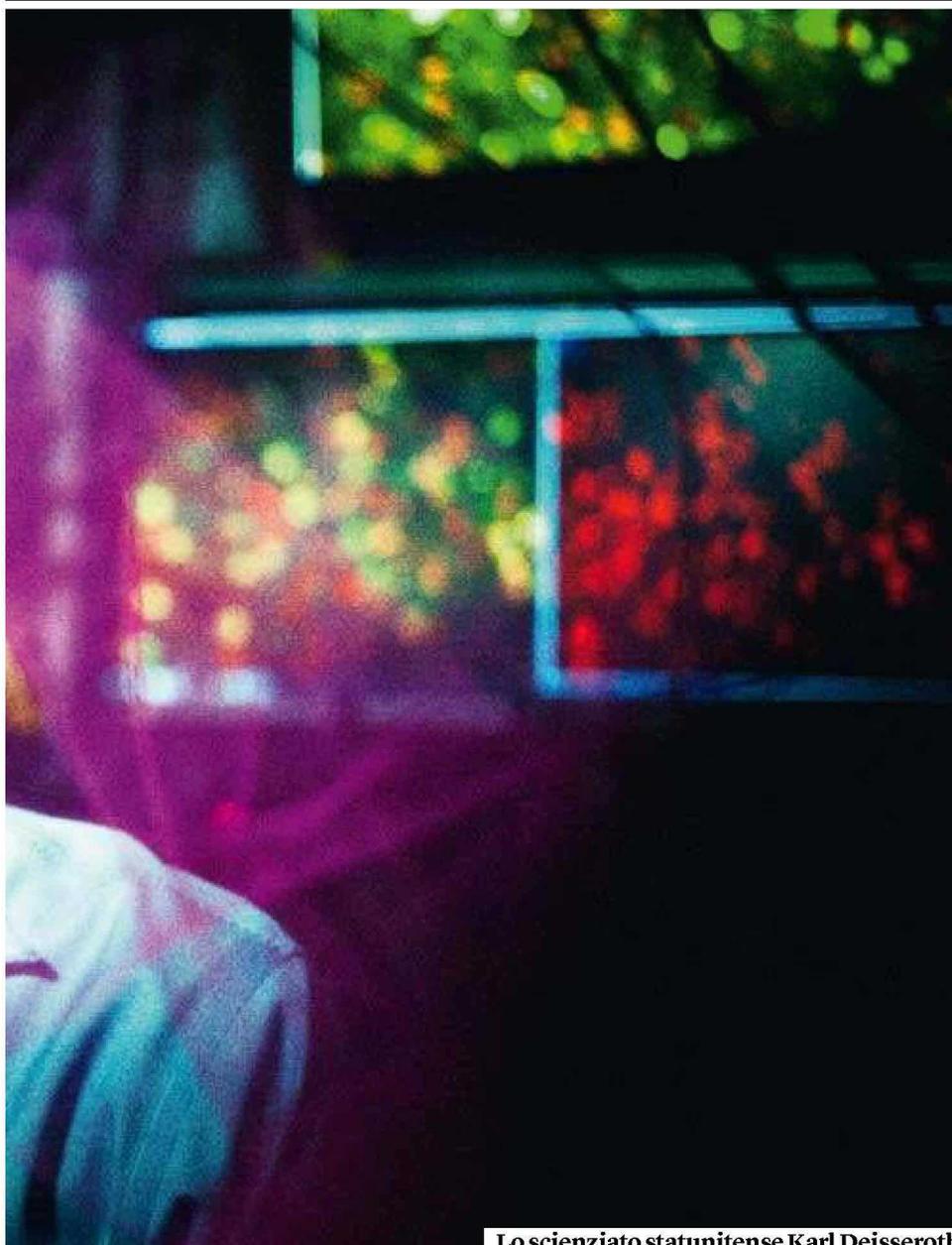


FOULX

administration, l'agenzia del governo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, per curare il tipo di depressione di cui soffriva Sally, ma nessuno ha un'idea precisa di come funziona. La donna dice che la Vns ha cambiato la sua vita e che, a parte un periodo in cui è stata "fuori di testa", ha avuto solo po-

che crisi di depressione. Quando Sally si è seduta davanti a Deisseroth sembrava che fosse uno di quei momenti. "Stanno succedendo tante cose", ha detto. Poco tempo prima aveva avuto uno svenimento, che il suo medico aveva attribuito a un calo di pressione, e aveva deciso, anche se con riluttanza, che non avrebbe più guidato fino a

luminato



Lo scienziato statunitense Karl Deisseroth

quando non ne avesse capito il motivo. Faceva fatica anche a camminare, stava aspettando che la chiamassero per un intervento al ginocchio, ma la cosa la spaventava. “Be’, ha ragione a essere preoccupata”, le ha detto Deisseroth. Parlava a bassa voce ma in tono ottimistico, per contrastare l’umore nero di Sally. “La sua pressione non è trop-

po bassa”, le ha detto dopo averla controllata. “Quindi non è grave come pensavo”. E, a proposito della sua decisione di smettere di guidare, le ha detto: “Mi sembra una buona idea, finché non avremo capito cosa è successo. Ma vedo che ha ancora rapporti sociali, e questo è molto importante”.

Lei non si è lasciata consolare. “Sono

molto giù”, ha detto, “va sempre peggio”. Non riusciva a dormire, faceva brutti sogni e non aveva appetito. “Nessun pensiero suicida?”, ha chiesto lui. “Mmm, no”, ha risposto. Poi, con un improvviso senso di urgenza, la donna ha chiesto di intensificare il trattamento. “Possiamo passare a 1,5?”. Riceveva impulsi da 1,2 milliampere per trenta secondi ogni cinque minuti, ma ormai non sentiva più l’effetto.

“La sua tolleranza dell’apparecchio è ottima”, ha spiegato Deisseroth dopo averne discusso per un po’. “Penso che possiamo aumentare leggermente il voltaggio”. Le ha dato un convertitore di frequenza che somigliava a un piccolo telecomando. Lei ha appoggiato l’estremità più larga e piatta sulla clavicola, proprio sopra l’impianto. Deisseroth ha preso dalla sua scrivania quello che sembrava uno smartphone e che serviva a controllare il convertitore, e ha digitato sullo schermo come se stesse scrivendo. Il convertitore ha emesso una specie di trillo. “Adesso lo sento”, ha detto lei.

“Ma non tossisce”, ha commentato Deisseroth. “Questa è un’ottima cosa”.

I problemi alla gola non sono gli unici effetti collaterali della Vns. Il trattamento può stimolare le cellule che circondano la zona trattata influenzando sulle capacità cognitive. Dopo aver aumentato il voltaggio, Deisseroth ha chiesto a Sally che giorno era, quali contee aveva attraversato per arrivare al suo studio e di contare all’indietro di sette in sette partendo da cento. Sally ha risposto a tutte le domande correttamente. “Bene”, ha detto lui. “Capacità cognitive impeccabili”. Nei pochi minuti successivi, Sally ha subito un notevole cambiamento. Non aveva più la fronte aggrottata, è diventata allegra e ha raccontato di quanto si fosse divertita durante le vacanze di Natale. Quando la seduta è finita e Deisseroth l’ha riaccompagnata all’ingresso, continuava ancora a sorridere e a chiacchierare. In seguito Deisseroth mi ha spiegato che la risposta di Sally al trattamento era la prova dell’efficacia della Vns, ma era anche molto utile per le sue ricerche come neuroscienziato. “Quando sono seduto davanti a un paziente e sento quello che prova, la mia mente funziona meravigliosamente”, ammette. “Comincia

a fare ipotesi, ad avere nuove idee”.

Da quando sono cominciate le ricerche sul cervello, non è stato quasi mai possibile verificare le ipotesi sul suo funzionamento. “Quando sei davanti alla complessità di un sistema biologico, e in particolare del cervello, da dove cominci?”, dice Deisseroth, che nel mondo della scienza è conosciuto soprattutto per aver ideato l’optogenetica, una tecnica che rende fotosensibili specifiche cellule cerebrali e le attiva usando lampi di luce inviati attraverso un piccolo cavo a fibre ottiche. L’optogenetica ha permesso ai ricercatori di studiare il funzionamento del cervello come prima non avevano mai potuto fare. Gli ha consentito non solo di osservare nei dettagli il circuito neuronale degli animali in laboratorio ma anche di controllarne il comportamento manipolando direttamente specifiche cellule. Deisseroth, uno dei pochi neuroscienziati che praticano anche la psichiatria, ha fatto della malattia mentale il centro della sua ricerca optogenetica. In tutto il mondo altri scienziati usano questo metodo per indagare su alcuni dei più persistenti misteri della neuroscienza, tra cui la fondamentale questione di come il cervello – i suoi quasi cento miliardi di neuroni e le loro molteplici connessioni – possa dare origine alla mente: al pensiero, agli stati d’animo, ai comportamenti e alle emozioni.

Una mappa imprecisa

Alla fine del settecento il fisiologo italiano Luigi Galvani si accorse che l’elettricità statica poteva far muovere la zampa di una rana morta. Per la prima volta, gli scienziati capirono che il sistema nervoso opera sotto l’influenza dell’attività elettrica. Ma fu solo negli anni venti del novecento che Walter H. Hess, un ricercatore svizzero, dimostrò che anche le emozioni e i sentimenti nascono da impulsi elettrici. Hess impiantò fili elettrici nel cervello dei gatti per stimolarne l’attività. Stimolando diverse regioni del cervello provocava reazioni diverse: poteva indurre un gatto ad assumere l’atteggiamento difensivo che avrebbe mostrato se si fosse trovato davanti a un cane.

Negli anni cinquanta a Yale il fisiologo spagnolo José Manuel Rodríguez Delgado condusse una serie di esperimenti con elettrodi impiantati nel cervello di alcuni esseri umani, usando un apparecchio chiamato stimoceiver, un elettrodo delle dimensioni di una moneta controllato da un telecomando. Delgado usò lo stimoceiver su circa 25 volontari, la maggior parte dei quali erano pazienti epilettici o schizofrenici dell’ospedale per le malattie mentali del Rhode

Island, e scrisse che era “possibile provocare una vasta gamma di risposte, dagli effetti motori alle reazioni emotive e intellettuali”. Quando furono resi pubblici, i suoi esperimenti suscitavano grande indignazione, e Delgado tornò in Spagna.

Negli anni novanta i dubbi etici sui trattamenti basati sull’impianto di elettrodi nel cervello umano furono messi da parte grazie alla scoperta di una nuova tecnologia non invasiva per ottenere immagini del cervello: la risonanza magnetica funzionale o fMRI. Questa tecnica è stata fondamentale per confermare la teoria secondo cui il cervello è diviso in regioni, ognuna responsabile di aspetti diversi del comportamento. Il macchinario usa potenti magneti per rile-

Deisseroth ha fatto della malattia mentale il centro della sua ricerca optogenetica

vare le modificazioni del flusso sanguigno nel cervello di soggetti sottoposti a vari tipi di stimoli: immagini, suoni, pensieri. Le regioni che si attivano appaiono su uno schermo sotto forma di luminose macchie di colore. Mala risonanza ha i suoi limiti: a causa dello scarto di tempo, quando la zona stimolata appare sullo schermo, eventi neurali che avvengono a uno o più secondi di distanza si possono confondere, e se si vuole studiare un organo che funziona alla velocità di millisecondi questo è un problema. Inoltre, la tecnica non è neanche in grado di rivelare quello che stanno veramente facendo le cellule cerebrali. Registra l’attività solo sulla scala di centinaia di migliaia di neuroni, e una zona illuminata può rappresentare un qualsiasi numero di processi neurali.

Per analizzare il ruolo che svolgono piccoli gruppi di neuroni, gli scienziati si affidano a un metodo non molto diverso da quello usato da Hess con i gatti: stimolare con minuscoli elettrodi le zone del cervello degli animali da studiare in laboratorio. Dato che gli elettrodi trasmettono la corrente a tutto il tessuto cerebrale, stimolando anche zone indesiderate, i ricercatori usano un farmaco per bloccare l’attività neuronale. Ma questo metodo è scomodo e richiede tempo.

Nel 2005 Deisseroth ha pubblicato il suo primo articolo su quella che poi sarebbe diventata l’optogenetica. Visto che permette ai ricercatori non solo di innescare l’attività

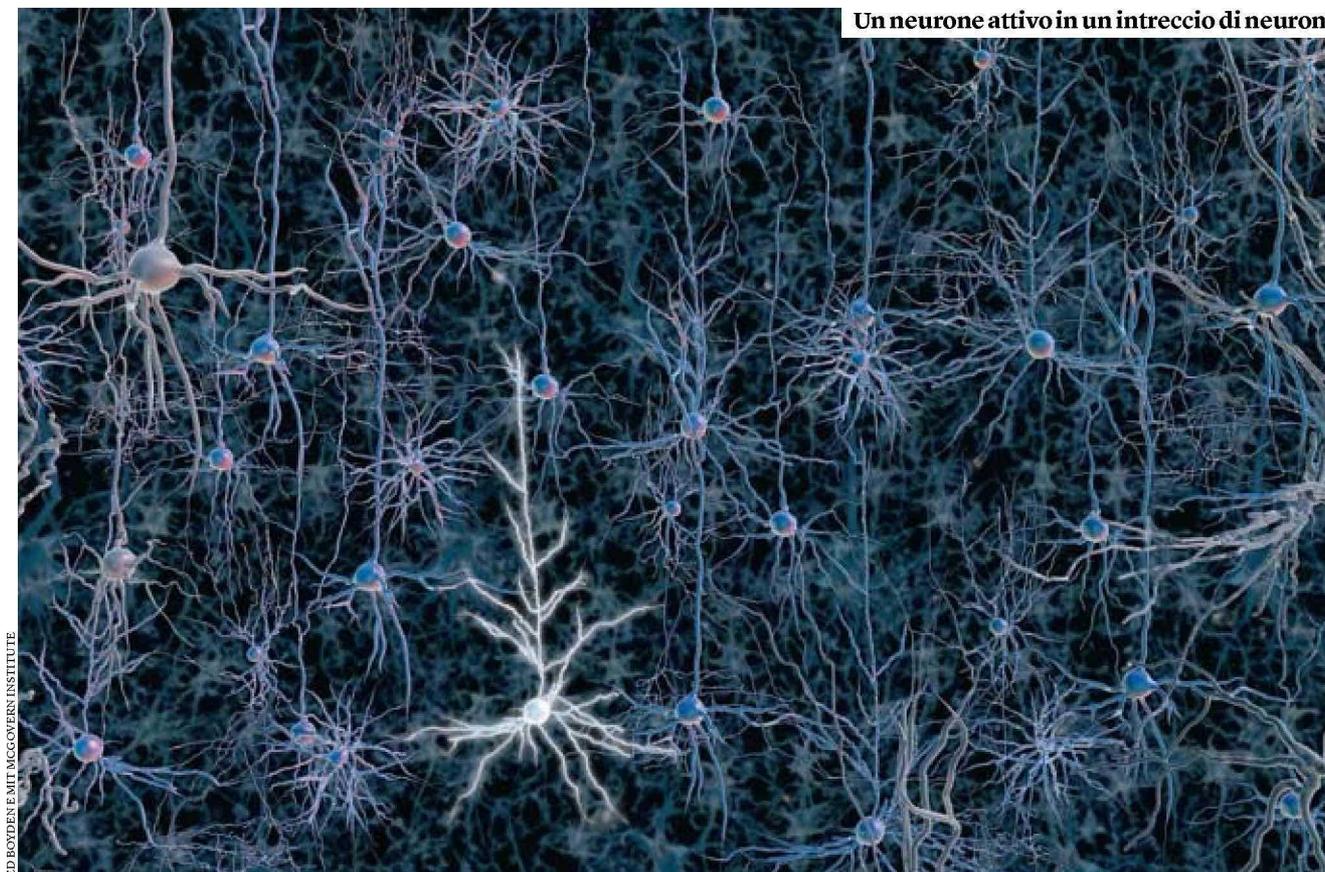
delle cellule alla velocità in cui funziona realmente il cervello ma anche di prendere di mira le cellule di regioni specifiche come l’amigdala (dove convivono popolazioni di centinaia di tipi di cellule), l’optogenetica consente di raggiungere un livello di precisione prima impensabile. Attualmente può essere usata solo su animali come i topi e i ratti, che hanno funzioni cerebrali associate alle emozioni più elementari – come la paura, l’ansia e la gratificazione – simili a quelle degli esseri umani. Ma il lavoro di Deisseroth con pazienti come Sally, le cui emozioni e azioni possono essere controllate grazie all’impianto Vns, lascia intravedere quello che forse un giorno sarà possibile fare. Christof Koch, responsabile scientifico dell’Allen Institute for Brain Science di Seattle, definisce l’optogenetica una delle più importanti scoperte degli ultimi 160 anni nel campo delle neuroscienze. “Oggi possiamo cominciare a intervenire sulla rete cerebrale in modo preciso e poco invasivo”, afferma Koch. I suoi esperimenti hanno gettato luce su varie funzioni cerebrali come l’apprendimento, la memoria, il metabolismo, il sonno, il meccanismo della gratificazione, la motivazione, la paura, l’olfatto e il tatto.

L’optogenetica è uno dei principali motivi per cui nel 2013 l’amministrazione Obama ha annunciato il lancio della Brain Initiative, un programma da 300 milioni di dollari finalizzato allo sviluppo di tecnologie per la cura di malattie neurologiche come l’Alzheimer, l’autismo, la schizofrenia e le lesioni cerebrali da trauma cranico. Deisseroth fa parte del gruppo di lavoro che ha concepito l’iniziativa e ha vagliato le richieste di sovvenzione di quelli che aspiravano a parteciparvi.

Forza creativa

Deisseroth ha 43 anni e i capelli scuri che gli cadono sugli occhi. La sua voce non supera quasi mai il livello di un bisbiglio e sembra insolitamente alla mano per essere una persona che a nemmeno quarant’anni ha inventato una tecnologia che ha cambiato completamente l’approccio alle neuroscienze. Rob Malenka, neuroscienziato di Stanford che ha seguito Deisseroth durante il dottorato di ricerca, ammette di averlo per certi versi sottovalutato: “Sapevo che era molto intelligente, ma non avevo capito che dietro quell’aspetto rilassato, quasi da surfista, c’era un’intensa forza creativa e intellettuale, una forte passione per la scoperta. Dal modo in cui si presenta sembra quasi che la voglia nascondere”.





Un neurone attivo in un intreccio di neuroni

ED BOYDEN E MIT MCCOVERN INSTITUTE

Vestito in jeans, maglietta e una giacca di pelle consunta, quando gira per il campus in un furgone Chevrolet grigio tutto ammaccato, Deisseroth potrebbe essere scambiato per un arruffato professore di scrittura creativa. In effetti, da giovane sognava di scrivere. Quando era all'università ha seguito corsi di scrittura e mentre si specializzava in medicina e neuroscienza a Stanford frequentava due volte alla settimana le lezioni di narrativa di un college vicino. È ancora un avido lettore di romanzi e poesia. Secondo Deisseroth c'è un collegamento tra la ricerca scientifica e la scrittura creativa: "Scrivere significa voler vedere la verità, cercare di arrivare al cuore delle cose con le parole, le immagini e le idee. E a volte devi trovare un modo insolito per arrivarci".

Deisseroth è nato a Boston, ma è cresciuto in varie parti degli Stati Uniti perché suo padre, che era ematologo e oncologo, era passato da Boston a Potomac e da Houston a Marin County. Sua madre insegnava fisica e chimica alle superiori; la maggiore delle sue sorelle è chirurga ortopedica, mentre la minore è una psicologa clinica. Da piccolo amava leggere ma era anche appassionato di scienze. "Mi fermavo a guardare gli insetti e pensavo a come prendevano le decisioni", dice. "E osservavo gli ani-

mali investiti con grande attenzione".

In terza elementare ha scoperto che il suo cervello funzionava in modo particolare. Un insegnante aveva chiesto alla classe di scegliere una poesia da recitare a memoria. Deisseroth aveva aperto il libro, aveva guardato la pagina su cui era stampata *La strada non presa* di Robert Frost e aveva alzato la mano. Quando l'insegnante gli aveva spiegato che prima doveva impararla a memoria, lui aveva risposto che l'aveva fatto, e poi l'aveva recitata. Incredulo, l'insegnante aveva passato il resto della lezione chiedendogli di dare un'occhiata veloce a una poesia e poi di recitarla. "Ero diventato una specie di fenomeno da circo", dice Deisseroth.

Riesce ancora a leggere e a memorizzare in modo straordinario. Non usa le solite tecniche di lettura veloce. Vede le pagine stampate "in blocco", dice, e "riempie immediatamente i vuoti". Secondo i suoi colleghi è stata questa capacità a permettergli di acquisire tutte le conoscenze necessarie per concepire l'optogenetica, che richiedeva una buona familiarità con la virologia, l'ottica, il comportamento animale, la genetica, l'imaging 3d, la microbiologia, la scienza dei materiali e la chimica.

Dopo aver completato le scuole superio-

ri a sedici anni, Deisseroth ha ottenuto una borsa di studio per Harvard, dove pensava di laurearsi in scrittura creativa. Ma poi ha finito per prendere la laurea in biochimica e, a vent'anni, è stato ammesso alla facoltà di medicina di Stanford. Spinto dal desiderio di capire meglio la natura umana, ha deciso di specializzarsi in neuroscienza. "Non volevo sapere quanti bit al secondo passano attraverso un circuito", dice. "Volevo sapere, forse perché avevo letto molto, come nascevano i sentimenti. Come facevano le parole a sollevarci il morale. Come funzionava la fantasia".

Durante il dottorato ha studiato l'influenza dell'attività delle sinapsi dei neuroni sul nucleo e sull'espressione dei geni, un argomento altamente specialistico ma fondamentale per capire un aspetto importante della mente umana: la memoria. "Le ricerche stavano cominciando a dimostrare che le variazioni dell'espressione dei geni erano importanti per cose come la memoria a lungo termine", dice Malenka. "Karl, in quello che oggi so essere il suo tipico modo di ragionare, mi chiese: 'Qual è un grosso problema che ancora non è stato affrontato in modo adeguato?'".

La sua tesi di dottorato, completata nel 1998, ha dato origine a tutta una serie di

La tecnica di Deisseroth permette di attivare le cellule cerebrali dei topi attraverso un cavo in fibra ottica



articoli su riviste come Neuron e Nature.

All'inizio, Deisseroth pensava di diventare un neurochirurgo, ma dopo le quattro settimane obbligatorie passate in psichiatria ha cambiato idea. Trovava frustrante che la visione della psichiatria sulle malattie più difficili da curare – come la depressione grave, la schizofrenia e l'autismo – fosse limitata da una fondamentale mancanza di comprensione di come funziona il cervello. “Un cardiologo può spiegare a un paziente cosa c'è che non va nel suo cuore”, mi ha detto Deisseroth. “Ma non siamo in grado di spiegare cos'è la depressione. Proviamo diversi tipi di farmaci, inseriamo elettrodi per stimolare parti diverse del cervello e vedere se i comportamenti cambiano, ma a livello dei tessuti non sappiamo cosa succede”. E ha aggiunto: “Il problema è: come facciamo a costruire strumenti che ci permettano di non danneggiare il tessuto ma al tempo stesso di vedere e controllare quello che succede?”

Nel 1979 Francis Crick, uno dei due scopritori della doppia elica del dna, pubblicò un articolo sulla rivista Scientific American in cui esprimeva le sue speranze per il futuro della scienza del cervello. I neuroscienziati usavano già gli elettrodi per stimolare il cervello ma, essendosi accorto di quanto

era impreciso quel metodo, Crick sosteneva la necessità di uno strumento che permettesse ai ricercatori di attivare e disattivare specifici neuroni senza toccare le altre cellule. In un articolo successivo suggerì anche un modo per riuscirci: “Vi sembrerà inverosimile, ma penso che i biologi molecolari potrebbero creare un tipo particolare di cellula sensibile alla luce”.

Lavorare furiosamente

A quanto sembra, il modo per creare questa cellula era stato già scoperto nei primi anni settanta, quando il biochimico tedesco Dieter Oesterhelt descrisse la prima opsina microbica. Le opsine sono proteine sensibili alla luce che in natura si trovano anche nei fotorecettori dell'occhio. L'opsina di Oesterhelt era stata estratta da un batterio monocellulare che vive nei laghi ad alta concentrazione salina dell'Egitto e del Kenya e sopravvive in quel difficile ambiente trasformando la luce in energia.

La scoperta di Oesterhelt diede il via in tutto il mondo a una serie di ricerche di laboratorio, ma nessuno ipotizzò che i geni di un batterio monocellulare nel corso di miliardi di anni di evoluzione potessero essere arrivati nel cervello dei mammiferi. “Le cellule microbiche sono molto diverse

dalle nostre”, dice Deisseroth.

Nel 2002 Gero Miesenböck, ricercatore del Memorial Sloan Kettering cancer center di New York, è stato il primo a usare un'opsina, estratta dalla retina di un moscerino della frutta, per rendere sensibile alla luce una cellula cerebrale. Miesenböck è considerato uno dei padri dell'optogenetica, e nel 2013 ha condiviso un prestigioso premio, il Brain prize, con Deisseroth e altri scienziati. Per attivare la cellula trattata, l'opsina del moscerino della frutta aveva bisogno dell'azione congiunta di tre proteine, e per adattare l'esperimento al cervello di un animale vivo sarebbe stato necessario importare il codice genetico di tutte e tre, il che era molto difficile.

Nel 2003 un gruppo di ricercatori tedeschi ha annunciato la scoperta di una nuova opsina microbica, derivata da un'alga verde che vive negli stagni. Quando viene introdotta nelle cellule renali di un embrione umano, queste reagiscono all'emissione di lampi di luce azzurra. Deisseroth ha pensato che quella scoperta fosse potenzialmente rivoluzionaria. Diversamente dall'opsina del moscerino della frutta, la nuova opsina (canalrodopsina-2 o ChR2) convertiva la luce in elettricità in un unico passaggio, praticamente alla velocità degli impulsi elettrici

ci del cervello. Deisseroth pensava già da qualche anno di usare le opsine per rendere sensibili alla luce le cellule di animali vivi; ne aveva discusso con altri colleghi di Stanford, tra cui uno studente del corso di specializzazione di nome Ed Boyden. Ma molto probabilmente sarebbe stato impossibile farlo con le cellule cerebrali, che sono molto più complesse e fragili di quelle del rene usate dall'equipe tedesca. "Per molti scienziati, il rischio di sprecare tempo e denaro era troppo alto", dice Deisseroth.

Nell'estate del 2004 Deisseroth ha aperto il suo laboratorio a Stanford e ha assunto Feng Zhang, un brillante ricercatore che aveva lavorato in un laboratorio di terapia genica. Zhang sembrava la persona ideale per portare avanti il delicato lavoro di introdurre l'opsina degli stagni in una cellula cerebrale. Per farlo sarebbe stato necessario usare come tramite un virus, ma a una concentrazione tale da non uccidere il neurone. Il laboratorio di Deisseroth ha isolato un neurone di un ratto in una piastra di coltura e per introdurre l'opsina nella cellula Zhang ha scelto un innocuo lentivirus. Poi Deisseroth ha chiesto a Boyden di fare i test sulla cellula trattata. Quando il ricercatore faceva lampeggiare una luce azzurra sulla piastra, la cellula produceva forti potenziali d'azione, i picchi di attività elettrica che i neuroni usano per comunicare. Dopo un anno di esperimenti, l'equipe ha creato la prima tecnologia affidabile al mondo per generare neuroni sensibili alla luce che inviavano segnali alla velocità del cervello.

Ma Deisseroth cercava di frenare il suo entusiasmo. "Non ero sicuro che avrebbe funzionato ai fini di quello che mi interessava di più: controllare il comportamento animale in modo da capire cosa fa veramente il cervello". Quando un loro articolo è stato pubblicato su *Nature Neuroscience*, nell'agosto del 2005, la comunità scientifica ha messo in dubbio la possibilità di applicare quella tecnica a un animale vivo. Lo scetticismo ha stimolato ulteriormente Deisseroth. "Sentivo il bisogno personale di vedere cosa era possibile fare", dice. Così ha cominciato a lavorare furiosamente. "Si alzava alle quattro o alle cinque del mattino e andava a letto all'una o alle due", dice la moglie Michelle Monje, una neuroscienziata specializzata in tumori cerebrali infantili. È andato avanti a questo ritmo per cinque anni, fino a quando gli esperimenti di optogenetica non hanno cominciato a funzionare. "Ci sono persone che non hanno bisogno di dormire molto", dice Monje. "Karl non è una di quelle. Era solo fortemente motivato". Ma Deisseroth e i suoi colleghi hanno

incontrato una serie di ostacoli. Non era facile scegliere le opsine adatte a specifiche cellule cerebrali, per esempio quelle associate al sonno, alla memoria o all'ansia. Alla fine hanno escogitato un sistema per attaccare alle opsine piccoli frammenti di dna, che fungevano da chiave d'accesso, garantendo che sarebbero state prodotte solo nelle cellule giuste. Poi hanno dovuto trovare un modo per far arrivare i lampi di luce a regioni del cervello più profonde, e hanno scelto un cavetto a fibre ottiche attaccato a un diodo laser. Alla fine del 2005 i ricercatori hanno cominciato i test preliminari per controllare il comportamento delle cavie. Durante i primi esperimenti sulle cellule dell'ipotalamo, una regione coinvolta nella

“Volevo sapere come nascono i sentimenti. Come funziona la fantasia”

regolazione del ritmo sonno-veglia, facevano dormire gli animali in una stanza buia e poi inviavano lampi di luce azzurra all'interno del loro cervello. Le cavie si svegliavano, più o meno. "Era un cambiamento quasi impercettibile", dice Zhang. "L'animale sobbalzava e poi si riaddormentava". Non era certo la reazione clamorosa che si aspettavano.

Topi depressi

Nella primavera del 2009 Viviana Gradinaru, una studentessa di Deisseroth, ha pubblicato un articolo sull'uso dell'optogenetica nei roditori per individuare le esatte connessioni neurali associate al Parkinson. Poco dopo, Zhang ha pubblicato su *Science* un articolo sul ruolo che svolgono neuroni altamente specializzati come quelli della dopamina nel senso di gratificazione, particolarmente importante per le tossicodipendenze. Altri due articoli pubblicati su *Nature* hanno dimostrato il ruolo svolto dalle cellule nell'attività cerebrale collegata alla schizofrenia e all'autismo. I due studi sono usciti a distanza di poco tempo l'uno dall'altro. "Era proprio quello che ci voleva", ha ammesso Deisseroth. "Tutti ne parlavano". Molti scienziati hanno cominciato a scrivergli chiedendo cloni delle opsine da usare nei loro esperimenti e, nel corso degli anni, la bioingegneria ha creato tutta una serie di nuove opsine. Ed Boyden, che ha lasciato Stanford per fondare un suo laboratorio all'Mit, aveva

già dimostrato che, con i lampi di luce gialla, una proteina fotosensibile imparentata con quella scoperta da Oesterhelt in Africa poteva produrre una corrente elettrica che interrompeva l'attività neuronale. Usandola insieme all'opsina sensibile alla luce azzurra, i ricercatori possono suonare il circuito neuronale come un organo, mettendo in moto e fermando l'attività cerebrale alla velocità con cui i neuroni comunicano tra loro. Un procedimento che, secondo Deisseroth, ha reso straordinariamente controllabili esperimenti pensati per stabilire come il cervello elabora le informazioni e condiziona il comportamento. Colorando le cellule con proteine che diventano fosforescenti quando i neuroni si attivano, i ricercatori possono non solo "influire" sui comportamenti - stimolando le cellule cerebrali optogeneticamente trattate con i lampi di luce portati dalle fibre ottiche - ma anche "leggere" l'attività che scatta nel circuito quando a un animale vengono fatti svolgere certi compiti.

Gary Lynch, un professore di psichiatria e comportamento umano dell'università della California a Irvine, sostiene che nelle neuroscienze l'optogenetica è diventata indispensabile. Ultimamente ha cominciato a sperimentarla sull'ippocampo, una struttura del cervello profondo fondamentale per la memoria narrativa e particolarmente difficile da studiare con i vecchi metodi a causa della miriade di input neurochimici che arrivano da altre parti del cervello. "Per anni, io e altri ricercatori abbiamo cercato di capire che effetto esercitano questi diversi input sull'ippocampo, cosa aggiungono. Se non vogliamo usare i farmaci e le stimolazioni elettriche per scoprirlo, è difficile trovare una risposta". L'optogenetica, invece, è un modo ideale per individuare i neuroni che inviano quegli stimoli, attivarli e disattivarli, e osservare gli effetti che questo ha sulla memoria. Questa ricerca, dice Lynch, potrebbe essere utile per creare farmaci in grado di alleviare i sintomi dell'Alzheimer.

Secondo Deisseroth oggi l'optogenetica è usata in più di mille laboratori del mondo, e ogni lunedì mattina lo scienziato dedica venti minuti a esaminare le richieste di opsine che gli arrivano. Sua moglie ha capito quanta fama gli avevano portato le opsine solo quando lo ha accompagnato a un recente convegno sulle neuroscienze a Washington. "La gente ci fermava all'aeroporto e voleva farsi fotografare con lui o gli chiedeva un autografo", mi ha raccontato. "Era come quando arrivavano i Beatles".



Stanford è famosa per la sua mancanza di spazi, ma quando nel 2012 Deisseroth ha cominciato a essere corteggiato da altri istituti, l'università gli ha offerto un laboratorio di ricerca tutto suo sulle colline sopra Palo Alto. Si trova in un elegante edificio bianco che un tempo ospitava un'azienda biotecnologica. L'atrio è dominato da una scalinata centrale a spirale, come un frammento di dna, che collega due piani pieni di laboratori e uffici, dove 35 studenti lavorano sotto la supervisione di Deisseroth. In uno dei suoi ultimi esperimenti lo scienziato ha cercato di capire le cause di uno dei principali sintomi della depressione: l'incapacità di provare piacere svolgendo attività che prima si consideravano piacevoli. All'inizio i topi preferiscono decisamente l'acqua zuccherata a quella semplice, ma dopo qualche settimana di quello che Deisseroth chiama "stress moderato e non doloroso", non gli importa più se nell'acqua ci sia o meno lo zucchero. Esaminando i circuiti cerebrali delle cavie sottoposte allo stress, Deisseroth ha individuato le specifiche connessioni neurali collegate alla loro apatia, e ha isolato sia le cellule sia le connessioni.

Dato che gli esseri umani condividono molti dei marcatori delle proteine che definiscono quei circuiti, si spera che farmaci creati su misura per quelle reti neurali possano eliminare certi sintomi con una precisione prima impossibile da ottenere. "Questa è la direzione in cui sta andando la psichiatria clinica: un trattamento concentrato sui sintomi", mi ha spiegato Deisseroth. Molti psichiatri pensano che i farmaci che mirano ad alleviare la depressione, come il Prozac, saranno sostituiti da altri che cercano di eliminare sintomi specifici, come l'ansia, che si riscontra in varie malattie. "La cosa più importante non è individuare esattamente in quale categoria di disturbi rientra il paziente", ha aggiunto. "È più importante capire quali sono i sintomi e quali i farmaci che possono alleviarli".

Quindi probabilmente in futuro l'optogenetica potrà essere usata per curare gli esseri umani, e Deisseroth ha ricevuto molti finanziamenti per raggiungere questo risultato. Con i fondi ha condotto esperimenti per capire se sia possibile controllare la differenziazione delle cellule staminali nell'embrione, con l'idea di arrivare un giorno a usare l'optogenetica per curare le malattie cerebrali organiche. Nel 2010 ha pubblicato diversi articoli sull'argomento. "Molte persone hanno cominciato a occuparsene", mi ha detto, ma lui è andato oltre e ora si sta concentrando sulla scienza di base del cervello, "che offre molte più op-

portunità in termini di impatto". Alcuni scienziati hanno immaginato trattamenti che rievocano lo stimociver di Delgado: impianti led che inviano lampi di luce al cervello profondo per eliminare i sintomi dell'ansia o le allucinazioni della schizofrenia. Secondo Deisseroth queste terapie presentano notevoli difficoltà, perché non si conoscono gli effetti che può avere l'iniezione dei virus nel cervello dei pazienti. Ma mi ha detto che alcuni medici stanno già pensando a possibili trattamenti mirati al sistema nervoso periferico, cioè ai nervi che vanno verso le braccia e le gambe. "Se si potessero neutralizzare le fibre del dolore senza influire sui movimenti o sulla sensibilità, sarebbe un passo avanti importante".

L'atrio è dominato da una scalinata a spirale, come un frammento di dna

Deisseroth sta provando ad applicare alla sua pratica medica quello che ha appreso dagli esperimenti di optogenetica. Uno dei suoi pazienti è un signore alto ed elegante sulla settantina che soffre di una grave depressione associata al Parkinson. Lo chiameremo Henry. Durante una seduta con lui, a Deisseroth sono tornati in mente gli studi sui topi che avevano dimostrato la correlazione tra gli stati di tipo depressivo e la carenza di neuroni che producono la dopamina. Un anno prima aveva prescritto a Henry un farmaco che agisce sul sistema dopaminico. "I farmaci che agiscono solo su quel sistema si usano raramente nei casi di depressione", mi ha detto. "Ma con lui hanno funzionato molto bene". Durante la seduta, Henry ha parlato di un significativo miglioramento del suo approccio alla vita e alla fine gli ha descritto i momenti più brutti della sua depressione, quando tutto lo riempie di disperazione e terrore. "Può anche essere un oggetto", ha detto, indicando la scrivania. "Come quel pezzo di carta. Riesce a infastidirmi in un modo inimmaginabile". Deisseroth, che stava prendendo appunti sul suo portatile, ha alzato gli occhi. "È una frase magnifica", ha detto. "Basta guardare un oggetto per stare male. Non ho mai sentito nessun paziente dire una cosa del genere. È una descrizione perfetta di come la depressione influisce su tutto: sulle percezioni, sui comportamenti e sui sentimenti". Più tardi, mentre tornavamo in macchina al laborato-

rio, ho chiesto a Deisseroth il motivo di tanto entusiasmo. Trovava interessante la frase di Henry come scrittore o gli era utile come scienziato? "Mi sarà molto utile", ha detto. "Posso pensare di fare esperimenti sugli animali partendo da questo. Per esempio, provare a vedere se disattivando i neuroni della dopamina posso fare in modo che un animale provi avversione per un oggetto verso cui prima aveva un atteggiamento neutro".

Un'idea fulminante

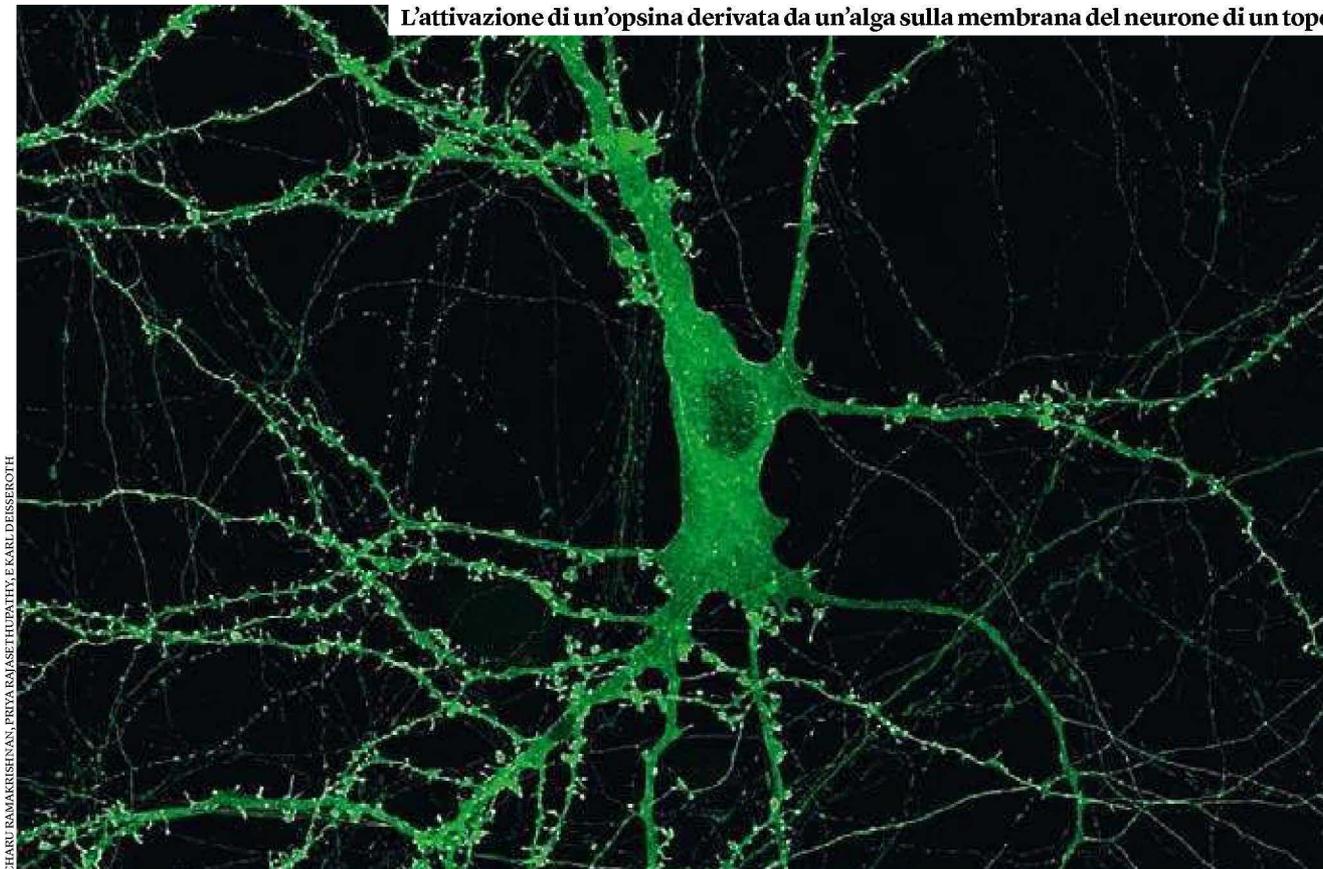
Un giorno, all'inizio del 2010, Deisseroth era nel suo ufficio e si stava godendo qualche minuto di tranquillità. L'optogenetica stava finalmente funzionando come sperava. Il suo cellulare era silenzioso. La sua corteccia motoria era inattiva. Stava riflettendo su uno dei problemi più frustranti della neuroscienza: come creare un'immagine dettagliata di tutti i neuroni cerebrali e delle loro interconnessioni. I raggi x e le altre tecniche che usano la luce per penetrare nei tessuti non funzionano a causa dell'alta percentuale di grassi e di acqua presente nel cervello, che disperde la luce. Per anni gli scienziati avevano fatto ricorso all'espediente di sezionare il cervello dei cadaveri riducendolo a fettine sottilissime, scansionarle e poi rimetterle insieme, cercando di riallineare le fibre nervose, molte delle quali erano state danneggiate dai tagli. "In pratica non si può fare", dice Deisseroth. "È possibile solo a un livello molto limitato e localizzato". Rimuovere i grassi e l'acqua è considerato impossibile,

perché costituiscono la "gelatina" che tiene insieme la delicata rete di neuroni e assoni.

Monje ricorda la prima volta che si è accorta che suo marito stava lavorando a un nuovo progetto. Stavano cambiando un pannolino insieme e lui se n'era uscito dicendo quanto sarebbe stato bello se si fosse riusciti a rendere completamente trasparente il cervello. A quel punto, anche lei ne sapeva abbastanza per non considerare assurda quell'idea. "Pensai che probabilmente avrebbe trovato un modo per farlo", mi ha confidato. Tornato nel suo ufficio, Deisseroth si era chiesto se avrebbe potuto sostituire i grassi e l'acqua con un'impalcatura che sostenesse la rete di connessioni ma permettesse alla luce di penetrare, magari un idrogel, un polimero a base di acqua usato per sostenere le cellule durante la riparazione dei tessuti. Aveva aperto un quaderno di appunti e cominciato a riempire pagine su pagine di parole, disegni, idee per realizzare quello che chiamava un "endoschele-



L'attivazione di un'opsina derivata da un'alga sulla membrana del neurone di un topo



CHARU RAMAKRISHNAN, PRIYA RAJASETHUPATHY E KARU DEISSEROTH

tro” che avrebbe “assorbito” i grassi e l’acqua. “La struttura che ne deriverebbe potrebbe essere studiata in tutti i particolari come non è mai stato possibile fare”, aveva scritto. Quell’idea si è trasformata in Clarity, un metodo per rendere completamente trasparente il cervello di un cadavere lasciando perfettamente intatte le cellule e le fibre nervose.

Diversamente da quella dell’optogenetica, quest’idea è stata messa quasi subito in pratica. Deisseroth ha ingaggiato un ingegnere chimico di nome Kwanghun Chung, e nel giro di pochi mesi ha potuto fare esperimenti con un idrogel chiamato acrilamide. Iniettavano l’acrilamide in forma liquida nei tessuti, poi immergevano il cervello nell’acqua calda, che trasformava il liquido in gel. Facendo passare una leggera corrente elettrica attraverso i tessuti il grasso si scioglieva, lasciando il circuito neuronale sospeso nel gel e rendendo il cervello “trasparente”. Nell’aprile del 2013 Deisseroth ha annunciato la nascita della nuova tecnologia su *Nature*, e il sito web della rivista ha pubblicato il video del cervello trasparente di un topo, mostrando un intreccio di microscopiche cellule e fibre nervose che brillava in verde su uno sfondo nero. Da allora Clarity è diventato uno

strumento standard per tutti gli scienziati e i medici del mondo. Alcuni recenti studi condotti con questo metodo hanno fornito ulteriori informazioni sull’accumulo di depositi nel cervello delle persone che soffrono di Alzheimer.

Capire le emozioni

Il giorno in cui sono andato a trovarlo nel suo centro, Deisseroth mi ha accompagnato attraverso i laboratori dove veniva studiato il cervello dei topi. Minuscole provette avvolte nella stagnola erano collocate su rastrelliere appoggiate su piattaforme a motore leggermente riscaldate che le facevano ruotare continuamente. Ha preso una delle provette e ha tolto la stagnola. Sul fondo si vedeva un piccolo grumo rosato semitrasparente che galleggiava in un liquido torbido. Un cervello completamente chiarificato sarebbe quasi invisibile a occhio nudo. Per decenni, i ricercatori hanno immaginato che il cervello fosse un brodo di sostanze neurochimiche il cui normale funzionamento dipendeva dal loro equilibrio. Si riteneva che le malattie mentali fossero il risultato di uno “squilibrio chimico”, della quantità sbagliata di questo o quel neurotrasmettitore in certe sinapsi. I limiti di quella visione stavano diventando evidenti

anche prima dell’avvento dell’optogenetica e di Clarity. “Se pensi che la depressione dipende da una carenza di serotonina, tutto quello che aumenta la serotonina diventa un antidepressivo”, afferma Deisseroth. “Ma non è così. Non puoi spiegare la malattia in quel modo. E lo stesso discorso vale per la schizofrenia. Alcune cose dipendono dai processi chimici, altre no”.

I neuroscienziati sono sempre più convinti che la chiave per capire come funziona il cervello risieda nel suo circuito neuronale complessivo, e nel modo in cui regioni cerebrali molto lontane tra loro comunicano attraverso la proiezione di certe fibre nervose. Se si parte da questo principio, le malattie mentali sono il frutto dell’accorciamento o dell’interruzione di circuiti più ampi, e nel loro tentativo di definire e descrivere quei circuiti le innovazioni di Deisseroth promettono di rivelarsi particolarmente utili. Ma Deisseroth ha ammesso che questo non gli permette ancora di capire il più grande mistero della mente: come fa una poesia o un brano musicale a suscitare emozioni in una massa di neuroni e circuiti sospesi nel grasso e nell’acqua? “È una domanda incredibilmente importante”, dice. “Ma è troppo presto per porla”. ♦ *bt*