

10. giugno

## L'enigma della "amnesia infantile" e il mistero degli "engrammi nascosti"

*Io non soffro di amnesie.  
Se soffrissi di amnesie me ne ricorderei.*  
Erma Bombeck

Penso che il mio primo ricordo risalga a quando avevo circa due, due anni: sono seduto e forse gattono su un orribile tappeto marrone senape. Nel tempo ho realizzato che, probabilmente, questo non è un *vero ricordo*, ma qualcosa che ho inconsciamente ricostruito da foto o descrizioni del luogo in cui vivevo.

L' **enigma dell'amnesia infantile**, ovvero *perché non ricordiamo la nostra infanzia*, il periodo in cui stavamo imparando così tanto sul mondo, ma che oggi non ricordiamo di averlo appreso. E' imbarazzante quanto poco ricordiamo, penso che in parte sia andato via man mano che sono invecchiato, ma c'è sicuramente una *grossa fetta temprale ignota* che mi è sempre mancata.

Durante il neurosviluppo quando i nostri cervelli erano così impegnati a divorare tutto, abbiamo imparato a mangiare, muoverci, vedere, a parlare. Momenti fondamentali della nostra vita che oggi non ricordiamo. Perché dimentichiamo le esperienze dei primi mille giorni e di quelli che seguiranno ?.

In Stupori e tremori **Amélie Nothomb** scrive a proposito dell'amnesia: *In che consiste la vita all'interno di questa frazione di secondo in cui hai il raro privilegio di non avere identità? In questo: hai paura. Non c'è libertà più grande di questa breve amnesia del risveglio.*

La prima persona a coniare il termine **amnesia infantile** e a studiarlo in modo approfondito, credo, sia stato **Sigmund Freud** e lui, ovviamente, pensava che fosse perché abbiamo avuto l' *orribile esperienza psicosessuale* della nascita, che dovevamo rimuovere (cancellare?) dai nostri ricordi, altrimenti saremmo rimasti traumatizzati per sempre, e nonostante alcune perplessità personali, penso che non aveva del tutto torto.

Ci sono prove sempre più evidenti che questi ricordi *vengono soppressi per qualche motivo*, piuttosto che semplicisticamente *non si sono formati*. Questo significa che alcune delle nostre prime esperienze siano ospitate da *qualche parte* nel cervello, archiviate, ma drasticamente *non accessibili*.

Molti neurobiologi contestano questa ipotesi osservando che al momento della nascita il cervello è immaturo e che i suoi neuroni, semplicemente, non sono in grado di formare questi ricordi, oppure li formano per un po' e vengono semplicemente cancellati per fare spazio ad altre cose. Un'altra ipotesi, sicuramente più intrigante, è che si formino e siano lì per sempre conservati, ma che vengano in qualche modo "soppressi" per fare spazio a nuovi ricordi.

L'idea dominante è che lo *sviluppo della memoria* nei primi mille giorni sia intimamente correlata allo sviluppo del linguaggio; non sapendo descrivere le nostre esperienze "a parole" non le ricordavamo davvero.

La scoperta del comportamento di topi, ratti e altri tipi di mammiferi hanno in un certo senso negato quella teoria. Infatti si è visto che quelli che chiamano “mammiferi precoci”, quelli nati con gli occhi aperti, sono in grado di badare a se stessi immediatamente ed in maniera autonoma

*Ad esempio i porcellini d'India sono così. Non dipendono dalle loro madri, davvero e non sembrano soffrire di amnesia infantile.*

In questo esempio e in modelli sperimentali analoghi stiamo analizzando quella che chiamiamo **memoria episodica**, legata ad eventi o avvenimenti che la definiscono ovvero: **cosa, dove, quando**, praticamente un tipo di memoria difficile da studiare o simulare in modelli animali.

*Esempio: Se sei andato a Disney World quando avevi tre anni ed hai incontrato Topolino, questo accadimento della tua vita, è oggettivamente difficile impegnativo studiarlo negli animali perché non possono dirti cosa, dove e quando.*

Pertanto i ricercatori si sono concentrati su quelli che chiamano **ricordi contestuali o memoria contestuale**, una sorta di **proxy** per i ricordi episodici che vengono studiati nei topi.

Questa metodologia si sta applicando anche a gruppi di bambini che vengono calati in ambienti stimolanti per valutare cosa ricordano nei mesi successivi. Sebbene queste esperienze siano **“prototipali”** si stima che intorno ai **20 mesi** si verifichi il passaggio dalla capacità di non ricordare nulla alla capacità di ricordare fuggacemente “le cose”

Pertanto quella che definiamo **amnesia infantile** dura fino ai tre anni circa, quando in realtà non riesci a ricordare proprio nulla. Tuttavia tra i **tre e i dieci anni** affiora quella che viene chiamata **amnesia infantile discontinua** cui i loro ricordi sono occasionali anche se i cuccioli non sono capaci a separare i ricordi

Esperimenti sui topi che utilizzano **metodologie optogeniche** che consentono di individuare e controllare neuroni di alcune regioni del cervello in particolare a livello **dell'ippocampo** la parte del cervello del cervello che **elabora i ricordi e in particolare quali neuroni codificano uno specifico ricordo**.

**L'ipotalamo** è una di costellazione di neuroni. È un insieme di essi che si conetteranno insieme e si accenderanno insieme. Ed è questo che forma la memoria o **engram specifici**.

**Un engramma è un ipotetico elemento neurobiologico che consentirebbe alla memoria di ricordare fatti e sensazioni immagazzinandoli come variazioni biofisiche o biochimiche nel tessuto del cervello e di altre strutture nervose. Un engramma perciò, sarebbe una sorta di traccia mnemonica che si andrebbe ad organizzare nel sistema nervoso a seguito di processi d'apprendimento e d'esperienza.**

*Quando un topolino sta imparando il compito per la prima volta ad esempio che il cibo è nella scatola si attivano **neuroni specifici engrammici** che vengono etichettati con una proteina che potrebbe essere successivamente attivata. E così il topolino farà i fatti suoi. Dimenticherà come farlo da adulto. Non si ricorda neanche quello. Ma se i ricercatori accendono una luce nel cervello, questo **Neuroni engrammici sensibili alla luce** si accenderanno. E questo fa sì che il topo richiami improvvisamente la memoria e sappia di nuovo dove si trova il cibo.*

Il corollario di queste osservazioni sperimentali è che un ricordo andato perduto per amnesia infantile o approssimazione di essa può essere recuperato.

Non so se tutti siano convinti che quanto costruito artificialmente in laboratorio sia ciò che accade in natura e che ognuno di noi ha **engrammi nascosti** che possiamo far emergere e portare a livello di coscienza.

Tuttavia i meccanismi del neurosviluppo ci confermano della **continua formazione di engrammi** a cui non possiamo accedere, pertanto l'idea che dimenticare i ricordi d'infanzia (*o più semplicemente di dimenticare dove hai lasciato le chiavi della macchina*) potrebbe essere solo una funzione di un engramma che viene sovrascritto con un nuovo engramma con neuroni che il cervello decide essere più importanti. Il **primo engramma** è ancora lì. Semplicemente non è quello preferito a quel punto.

Il punto in cui questo entra in gioco con **l'amnesia infantile** è che il cervello sta crescendo molto velocemente, imparando ogni genere di cose, e sta accadendo anche un sacco di crescita di neuroni. E quindi una volta che inizia a rallentare, forse il cervello è più bravo a conservare le cose piuttosto che a scriverci sopra costantemente.

### **E' possibile bloccare l'amnesia infantile ?**

Ricordo di aver letto un articolo pubblicato su **Science Advances** l'anno scorso che riportava che se si infetta la *madre topo* quando è incinta con una proteina che imita un'infezione virale, i piccoli di topo, i maschi solo per qualche motivo, hanno meno probabilità di avere amnesia infantile.

Sembra che siano in grado di formare ricordi molto prima. Non è del tutto chiaro il motivo per cui ciò accada. Potrebbe essere che alcune cellule immunitarie nel cervello sembrano implicate. Potrebbero influenzare il modo in cui il cervello si sta sviluppando in generale o il modo in cui si formano determinate connessioni tra i neuroni. Ma non so se questa linea di ricerca è proseguita.

Tuttavia queste **fragili sperimentazioni** suggeriscono che alcune persone che hanno avuto effetti avversi quando erano molto piccole o quando erano nell'utero potrebbero effettivamente avere questi ricordi super precoci.

La controprova è che se i neonati si separano dalle loro madri il loro cervello **sembra** maturare prima. E se questa sia una cosa positiva o meno per il resto della loro vita, non lo sappiamo davvero. Questi animali sembrano avere livelli più elevati di ansia. E sappiamo che negli esseri umani, in molti modi, quei primi anni di vita sono cruciali per formare la personalità e le capacità mentali. Quindi è logico che se il processo di maturazione viene accelerato o interferito in qualche modo, potrebbero esserci degli effetti davvero duraturi che sono difficili, se non impossibili, da invertire.

### **Ma quale è , o potrebbe essere, il vero significato evolutivo dell' amnesia infantile**

Molti ritengono che il cervello conserva ciò che sia più importante ( a meno che non sia una cavia) perché puoi contare sui tuoi genitori. È più importante in quella fase della tua vita imparare a conoscere il mondo in generale, imparare cos'è un gatto invece di ricordare che vivo accanto a questo particolare gatto arancione. Quindi puoi dimenticarti del gatto arancione, ma ricordi la parola per gatto. Ti ricordi quali cose sono associate ad esso. E potresti concentrarti più sulla ricerca di schemi che sull'avere ricordi individuali.

Il cervello infantile attraversa una serie di **cosiddetti periodi critici**.

L'esempio "classico" a cui penso sempre è come imparare una lingua, per esempio. Sappiamo che i bambini possono imparare una lingua molto più facilmente degli adulti. Questo perché il loro

cervello è molto plastico, può captare ogni genere di cose. E quel periodo critico, dicono, si chiude ad una certa età. E dopo quel punto, non puoi davvero riaprirlo. E il tuo cervello non sarà mai più così plastico e malleabile. E la formazione della memoria sembra essere una cosa simile in cui il tuo cervello va avanti, raccogliendo ogni sorta di cose, formando questi ricordi in un modo molto diverso rispetto a quanto accadrà più avanti nella vita.

E quindi ci sono molte ricerche anche su questo. Come quello che sta accadendo durante e dopo la pandemia, sta cambiando il modo in cui il cervello matura. Ci sono alcune ricerche che dimostrano che, a seconda delle esperienze che hai durante quel periodo critico, il cervello maturerà più velocemente o in modi diversi rispetto a se avessi avuto una serie diversa di esperienze. Quindi tutto dipende da quanto cruciali siano quei primi anni.

[L'amnesia infantile è un enigma interessante legato a una questione più ampia è controversa: se l'amnesia infantile, questo tipo di oblio, sia simile all'oblio che facciamo da adulti.](#)

Ci sono prove, ad esempio, che durante *'Alzheimer*, ovviamente, il cervello si carica di tutte placche micidiali che ne distruggono completamente l'integrità e rendono impossibile ricordare qualsiasi cosa. Ma anche prima che inizino a formarsi, le persone iniziano a dimenticare le cose.

E non siamo del tutto sicuri di cosa stia succedendo a quel punto. Se lo capiamo meglio, potremmo essere in grado di iniziare a ottenere alcuni indizi per capire se quei ricordi sono ancora lì e semplicemente non accessibili prima che il cervello inizi ad accumulare tutto questo danno. Ci sono molte ipotesi diverse in giro e non necessariamente si escludono a vicenda.

Potrebbe esserci qualche neurogenesi in corso in certi punti. Potrebbero esserci periodi critici che si aprono e si chiudono in modi che ancora non comprendiamo appieno. Ma il fatto che disponiamo di queste tecniche optogenetiche, stiamo migliorando anche nell'imaging del cervello umano, con bambini sempre più piccoli. Potremmo davvero iniziare a imparare molto di più a riguardo e a rispondere ad alcune di queste domande nei prossimi anni.

In fine **'enigma amnesia** si collega direttamente con **'enigma sonno** qualcosa che è onnipresente nelle nostre vite e non pensiamo mai a quanto sia tecnico, a cosa serve e quanto sia importante. Semplicemente non lo sappiamo.

## I rapporti tra leptina e l'istone deacetilasi nella gestione dell'obesità

La resistenza alla leptina durante l'aumento di peso in eccesso contribuisce in modo significativo alla recidiva dell'obesità alle terapie farmacologiche a base di leptina.

I meccanismi alla base dell'inibizione della segnalazione del recettore della leptina (LepR) durante l'obesità sono ancora sfuggenti. Il team della Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Nel report

*Guan D et al.*

### **Central inhibition of HDAC6 re-sensitizes leptin signaling during obesity to induce profound weight loss.**

*Cell Metab. 2024 Apr 2;36(4):857-876.e10.*

Riporta che **l'istone deacetilasi 6 (HDAC6)** interagisce con LepR, riducendo l'attività di quest'ultimo, e che l'inibizione farmacologica dell'attività HDAC6 interrompe questa interazione e aumenta la segnalazione della leptina.

Il trattamento di topi obesi indotti dalla dieta con inibitori HDAC6 permeabili alla barriera ematoencefalica (BBB) riduce profondamente l'assunzione di cibo e porta a una potente perdita di peso senza intaccare la massa muscolare.

L'esaurimento genetico di *Hdac6* nei neuroni che esprimono la proteina correlata ad Agouti (AgRP) o la somministrazione di inibitori HDAC6 impermeabili al BBB determinano una mancanza di tale effetto anti-obesità.

#### **In sintesi i punti salienti:**

- 1- HDAC6 interagisce con il recettore della leptina (LepR), deacetila e riduce la sua attività
- 2- Gli inibitori HDAC6 permeabili alla BBB agiscono come agenti anti-obesità aumentando la sensibilità alla leptina
- 3- I neuroni ARC AgRP sono il bersaglio diretto dell'effetto anti-obesità dell'inibitore dell'HDAC6

Insieme, questi risultati rappresentano il primo rapporto che descrive un approccio terapeutico meccanicamente validato e trattabile dal punto di vista farmaceutico per aumentare direttamente l'attività di LepR e identificare gli inibitori dell'HDAC6 ad azione centrale ma non periferica come potenti sensibilizzatori della leptina e agenti anti-obesità.