

# Running throughout Middle-Age Keeps Old Adult-Born Neurons Wired

Carmen Vivar, Ben Peterson, Alejandro Pinto, Emma Janke and Henriette van Praag

<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0084-23.2023>

## ABSTRACT

L'esercizio fisico può prevenire o ritardare la perdita di memoria e la neuro degenerazione legati all'invecchiamento.

Nei roditori, la corsa aumenta il numero di neuroni nel giro dentato (DG) dell'ippocampo che si sono sviluppati nel giovane adulto; inoltre favorisce una migliore plasticità sinaptica e l'attività mnesica.

Tuttavia, non è chiaro se questi neuroni rimangano completamente integrati nella rete ippocampale durante l'invecchiamento e se, nel lungo periodo, la corsa influisca sulla loro connettività.

Per chiarire questo dubbio, abbiamo etichettato le cellule progenitrici neurali DG proliferanti con retrovirus che esprimono il recettore TVA aviario, in topi C57Bl/6 maschi sedentari o attivi, dell'età di due mesi.

Dopo più di sei mesi, abbiamo iniettato il virus della rabbia EnvA nel DG come tracciante retrogrado monosinaptico, per infettare selettivamente il recettore TVA che esprimeva i "vecchi" nuovi neuroni. Abbiamo identificato e quantificato gli input afferenti, diretti a questi neuroni all'interno dell'ippocampo e delle aree (sub)corticali.

In questo studio dimostriamo come la corsa, nel lungo periodo, modifica sostanzialmente, dopo la mezza età, la rete dei neuroni generati nei topi giovani adulti.

L'esercizio aumenta l'input degli interneuroni ippocampali sui neuroni sviluppati in età adulta, questi possono svolgere un ruolo nella riduzione dell'ipereccitabilità ippocampale correlata all'invecchiamento. Inoltre, la corsa previene la perdita della loro innervazione dalla corteccia peririnale e aumenta l'input dal subiculum e dalla corteccia entorinale, aree cerebrali essenziali per la memoria contestuale e spaziale.

Pertanto, la corsa, nel lungo periodo, mantiene la connessione dei neuroni sviluppati in età giovane-adulta, all'interno di una rete che è importante per la funzione della memoria durante l'invecchiamento.

## INTRODUZIONE

In tutto il mondo, la popolazione anziana è ormai la fascia di età maggiormente rappresentata. L'invecchiamento è spesso accompagnato da declino cognitivo, e tra le prime strutture anatomiche colpite ci sono l'ippocampo e le corteccie adiacenti; aree cerebrali essenziali per l'apprendimento e la memoria. Un sintomo iniziale è una ridotta capacità a distinguere tra stimoli ed eventi molto simili, chiamata "Pattern separation". Questi deficit sono associati a volume ippocampale ridotto e degradazione della connettività sinaptica tra la corteccia (peri)entorinale e l'ippocampo. Prove sempre più numerose indicano che l'attività fisica può, negli anziani, ritardare o prevenire tali alterazioni strutturali e funzionali. Si ritiene che i meccanismi sottostanti coinvolgano cambiamenti centrali e sistemici, che si traducono in un aumento dei livelli di neurotrofine ippocampali, neurotrasmettitori, migliore vascolarizzazione e in una riduzione del processo infiammatorio. Inoltre, nei roditori, la neurogenesi dell'ippocampo, utilizzata per lo studio della memoria spaziale e contestuale è notevolmente aumentata dalla corsa volontaria sulla ruota. I neuroni sviluppati, nel giovane adulto, nel giro dentato (DG) fanno parte di un'estesa rete (sotto)corticale e il loro

incremento è positivamente associato a una migliore capacità di "Pattern separation" e memoria spaziale. Tuttavia, non è chiaro se e come l'esercizio influisca sulla connettività di nuovi neuroni durante l'invecchiamento.

In questo studio ci siamo concentrati sugli effetti a lungo termine della corsa, sulla rete di nuovi neuroni che sono stati generati in topi giovani adulti. Considerando che la neurogenesi dell'adulto è fortemente diminuita con l'invecchiamento i neuroni nati nei giovani adulti possono avere maggiore rilevanza funzionale rispetto a quelli generati nella mezza età o nella vecchiaia.

La ricerca suggerisce che i neuroni nati in età adulta sono importanti solo temporaneamente, durante il cosiddetto "periodo critico" a circa tre-sei settimane di età cellulare, quando possono mostrare, transitoriamente, una maggiore plasticità sinaptica e determinare modifiche nei circuiti neurali. I nuovi neuroni rimangono presenti per molti mesi; non è chiaro se rimangano integrati nelle reti neurali e se i loro circuiti siano modificabili dall'attività fisica nella metà età.

Per iniziare a rispondere a questa domanda, abbiamo utilizzato un approccio unico di tracciamento dei circuiti basato sul virus della rabbia, facendo intercorrere un lungo intervallo di tempo tra l'etichettatura iniziale di nuovi neuroni e la successiva identificazione dell'input. In topi giovani adulti le cellule progenitrici neurali dell'ippocampo in divisione sono state etichettate con un retrovirus (che esprime un reporter fluorescente, un recettore TVA aviario e una glicoproteina della rabbia). La valutazione della rete di neuroni nati in età adulta è avvenuta mesi dopo, quando i topi avevano raggiunto la mezza età, utilizzando il virus della rabbia EnvA come tracciante retrogrado monosinaptico.

La nostra ricerca mostra che la rete afferente dei neuroni nati adulti viene drasticamente modificata dalla corsa a lungo termine. A livello intra ippocampale, l'input dalle cellule piramidali (PYR) dell'area dorsale CA3, gli interneuroni a lungo raggio (INT; aree CA3 e CA1) e il subiculum sono aumentati. Inoltre, la corsa aumenta la connettività dalla corteccia entorinale caudomediale (CEnt), che trasmette informazioni spaziali, e previene la perdita di input dalla corteccia peririnale (PRH), un'area del cervello essenziale per la discriminazione spaziale.

Complessivamente, i nostri risultati mostrano che la corsa, nel lungo periodo, collega "vecchi" nuovi neuroni, nati durante la prima età adulta, in una rete che è rilevante per il mantenimento della codifica della memoria episodica durante l'invecchiamento.

## **MATERIALI E METODI**

...

## **RISULTATI**

...

## **DISCUSSIONE**

Questo studio fornisce la prova che la corsa, nel lungo periodo, durante la mezza età aumenta la sopravvivenza delle cellule granulari nate durante la prima età adulta e rimodella la loro rete neuronale. Nell'ippocampo, la corsa promuove il reclutamento di input sinaptici da interneuroni, dalle cellule piramidali dell'area CA3 e dal subiculum. Notevoli cambiamenti si osservano negli input corticali. Nei topi corridori, viene mantenuta l'innervazione dalla corteccia peririnale, un'area cerebrale essenziale per il riconoscimento degli oggetti, mentre questo input è del tutto assente nei topi di controllo sedentari. La corsa sposta anche l'equilibrio dall'innervazione entorinale laterale preferenziale dei neuroni nati in età adulta a un'area del cervello che è fondamentale per la

navigazione spaziale, la corteccia entorinale caudo mediale. A livello subcorticale, gli input sinaptici dal prosencefalo basale, dal talamo, e dai nuclei mammillari erano presenti ma invariati durante la corsa. Complessivamente, i cambiamenti a lungo termine indotti dalla corsa nella rete dei neuroni nati in età adulta possono ritardare o prevenire il declino della funzione della memoria correlato all'età.

Nel lungo periodo, la corsa aumenta la sopravvivenza dei neuroni dell'ippocampo dorsale, nati durante la prima età adulta. Si ritiene che le cellule granulari, nate in questa età, contribuiscano alla funzione di memoria dipendente dall'ippocampo e i loro circuiti neurali siano influenzati dall'ambiente, durante una finestra temporale "critica" in cui sono estremamente eccitabili e plastiche (dalle 3 alle 6 settimane di vita della cellula). Successivamente questi neuroni, secondo quanto riferito, diventano meno eccitabili e possono andare in "pensionamento" anticipato. In contrasto all'ipotesi del "pensionamento", altre ricerche hanno dimostrato che questi neuroni continuano a subire modifiche morfologiche che possono essere influenzate dall'esperienza e che raggiunti i due mesi vengono reclutati durante i processi cognitivi; infatti, esprimono marcatori di attività neuronale, come Arc, cFos e Zif268 (Erg1) in risposta all'esperienza o a task comportamentali.

Pertanto, la corsa, nel lungo periodo, può prevenire il declino della memoria correlato all'invecchiamento aumentando la sopravvivenza e modificando la rete dei neuroni nati durante l'età giovane-adulta e facilitando la loro partecipazione ai processi cognitivi. Complessivamente, la corsa, nel lungo periodo, può fornire una riserva di plasticità, attraverso questi neuroni, al cervello che invecchia.

A livello intra ippocampale, il modello di connettività nei "vecchi" neuroni, in topi di mezza età, è stato mantenuto nel tempo in condizioni sedentarie (topi di controllo), poiché si osservano anche cellule granulari mature, interneuroni, cellule piramidali e astrociti tracciati.

Ciò suggerisce che questi neuroni hanno una rete intra ippocampale sostanzialmente stabile fino alla mezza età. Questo microcircuito di base può mostrare una connettività distintiva a seconda dell'età del neurone, esibire funzioni specifiche ed essere mantenuto attraverso diversi stimoli, come è stato osservato durante la neurogenesi sequenziale durante lo sviluppo embrionale.

Nei soggetti anziani vi è un'ipereccitabilità della regione DG/CA3 che è associata alla perdita di memoria dipendente all'età. L'innervazione potenziata degli interneuroni può mitigare l'ipereccitabilità intra ippocampale e quindi migliorare la funzione della memoria.

Le cellule piramidali sono tra i primi input intra ippocampali glutamatergici eccitatori che favoriscono lo sviluppo di neuroni nati in età giovane-adulta... Sebbene il numero totale di input di cellule piramidali non sia stato modificato, la nostra analisi di distribuzione ha mostrato un sostanziale aumento indotto dalla corsa dei neuroni che proiettano all'indietro dall'area CA3 dorsale. Questa retroproiezione può essere un meccanismo per codificare informazioni sequenziali. Pertanto, i vecchi neuroni (nati in età giovane-adulta) possono facilitare la correzione degli errori, tramite retroproiezioni di cellule piramidali, prodotte dalla propagazione seriale di informazioni corticali.

Nel presente studio, dimostriamo che la corsa aumenta sostanzialmente la retroproiezione dal subiculum dorsale sulle vecchie cellule granulari. Questa connettività può fornire informazioni associate allo spazio e influenza, a lungo termine, la memoria spaziale.

Si ritiene che la corteccia peririnale, un'area cerebrale essenziale per il riconoscimento degli oggetti, proietti all'ippocampo indirettamente attraverso la corteccia entorinale laterale e direttamente all'area CA1... I nostri risultati mostrano che la corsa non solo ha salvato la connettività peririnale, ma ha anche aumentato e alterato il contributo relativo delle cortecce entorinali laterali e caudomediali alla rete dei vecchi neuroni nati da adulti...

Nel complesso, l'esercizio a lungo termine avvantaggia profondamente il cervello nel contrasto del processo di invecchiamento. Mostriamo che l'attività fisica cronica dal giovane adulto sino alla mezza età mantiene e migliora la rete che innerva i neuroni sviluppati nel giovane adulto. Ci aspettiamo che questi risultati siano rappresentativi e indicativi degli effetti della corsa sul cervello nel suo complesso e forniscano nuove informazioni su come l'esercizio aiuta a mantenere la funzione della memoria durante l'invecchiamento.