

Arhitektura vremena u mozgu: Talamokortikalna transkripcijska vrata, molekularni satovi i precizna kognitivna kronofarmakologija

Autor: Davor Moravek

Tip rada: Sustavni integrativni pregled (Systematic Integrative Review)

Datum: Prosinac 2025.

Sažetak

Razumijevanje biološke osnove kojom prolazna neuralna aktivnost postaje trajno sjećanje predstavlja jedan od temeljnih izazova moderne neuroznanosti. Tradicionalni modeli sistemske konsolidacije, koji su se desetljećima oslanjali na dihotomiju između brzog hipokampalnog učenja i sporog kortikalnog pohranjivanja (Atkinson & Shiffrin, 1968.), doživjeli su radikalnu reviziju otkrićem zasebnih „molekularnih satova” unutar talamokortikalnih krugova.

Temeljeći se na revolucionarnoj studiji koju su proveli Terceros, Rajasethupathy i suradnici (2025.) te našoj sustavnoj PRISMA pretrazi literature (\$n=86\$), ovaj rad identificira preciznu sekvencijalnu transkripcijsku kaskadu — **CAMTA1, TCF4 i ASH1L** — koja djeluje kao vremenski filter za stabilizaciju engrama. Za razliku od prethodnih binarnih modela, ovaj sustav funkcionira **logaritamski**: CAMTA1 stabilizira sjećanja u danima, TCF4 u tjednima, a ASH1L u mjesecima.

Ključni znanstveni doprinos ovoga rada jest **translacijska kalibracija**. Integracijom humanih fMRI podataka o dinamici raspoređenog učenja (*spaced learning*) (Vanasse et al., 2022.; Yang et al., 2025.) i kliničkih studija fenotipova, utvrđujemo da „tjedni prozor” identificiran kod miševa fiziološki odgovara razdoblju od **3 do 5 tjedana kod ljudi**. Nadalje, rad detaljno razrađuje ulogu glijе (astrociti) i signalizacije Sema7a u strukturnom remodeliranju tijekom faze TCF4, potvrđuje hipotezu „emocionalnog prečaca” putem noradrenergičke modulacije te predlaže strukturirani okvir „precizne kognitivne kronofarmakologije” uz strogu analizu sigurnosnih profila, uključujući toksičnost epigenetskih modulatora.

Ključne riječi: sistemska konsolidacija, talamokortikalna vrata, CAMTA1, TCF4, ASH1L, stabilizacija engrama, kognitivna kronofarmakologija, astrociti, PRISMA, Sema7a.

Abstract (English)

Understanding the biological basis by which transient neural activity transforms into enduring memory represents one of the fundamental challenges of modern neuroscience. Traditional models of systems consolidation, which relied for decades on the dichotomy between fast hippocampal learning and slow cortical storage (Atkinson & Shiffrin, 1968), have undergone radical revision with the discovery of discrete "molecular clocks" within thalamocortical circuits.

Based on the groundbreaking study by Terceros, Rajasethupathy et al. (2025) and our systematic PRISMA literature search (\$n=86\$), this paper identifies a precise sequential transcriptional cascade — **CAMTA1, TCF4, and ASH1L** — acting as a temporal filter for engram stabilization. Unlike previous binary models, this system operates logarithmically: CAMTA1 stabilizes memories over days, TCF4 over weeks, and ASH1L over months.

The key scientific contribution of this paper is **translational calibration**. By integrating human fMRI data on spaced learning dynamics (Vanasse et al., 2022; Yang et al., 2025) with clinical phenotype studies, we establish that the "weekly window" identified in mice corresponds physiologically to a period of **3 to 5 weeks in humans**. Furthermore, the paper elaborates on the role of glia (astrocytes) and Sema7a signaling in structural remodeling during the TCF4 phase, confirms the "Emotional Bypass" hypothesis via noradrenergic modulation, and proposes a structured framework of "Precision Cognitive Chronopharmacology" alongside a rigorous analysis of safety profiles.

Keywords: systems consolidation, thalamocortical gating, CAMTA1, TCF4, ASH1L, engram stabilization, cognitive chronopharmacology, astrocytes, PRISMA.

Uvod: Povijesni kontekst i evolucija paradigme

Od Ebbinghausa do Atkinsona i Shiffrina

Hermann Ebbinghaus je 1885. godine, u svom pionirskom djelu *Über das Gedächtnis*, prvi kvantificirao zaboravljanje. Njegova „krivulja zaboravljanja” pokazala je da je gubitak informacija najbrži neposredno nakon učenja, nakon čega slijedi asimptotska stopa propadanja (Ebbinghaus, 1885./1913.). Ovo je intuitivno sugeriralo da trajanje sjećanja nije binarno stanje (pamtim/ne pamtim), već kontinuum stabilnosti.

Godine 1968. Atkinson i Shiffrin predložili su „Modalni model pamćenja”, formalizirajući razliku između kratkoročnog (radnog) i dugoročnog pamćenja. Ključna pretpostavka njihova modela bila je da **ponavljanje** (*rehearsal*) povećava vjerojatnost prijenosa informacija iz labilnog u trajno spremište (Atkinson & Shiffrin, 1968.). Iako koristan, ovaj model nije uspio objasniti molekularnu selektivnost — zašto neki emocionalno neutralni događaji blijede unatoč ponavljanju, dok drugi postaju trajni bez svjesnog napora, te koji biološki mehanizam fizički „broji” ponavljanja.

Paradigma aktivnog filtriranja: Talamus kao arbitar

Do nedavno, dominantni okvir bio je Standardna teorija konsolidacije (SCT), prema kojoj hipokampus brzo veže aspekte iskustva, a s vremenom se trag reaktivira i jača u neokorteksu, prvenstveno tijekom sporovalnog spavanja (Diekelmann & Born, 2010.).

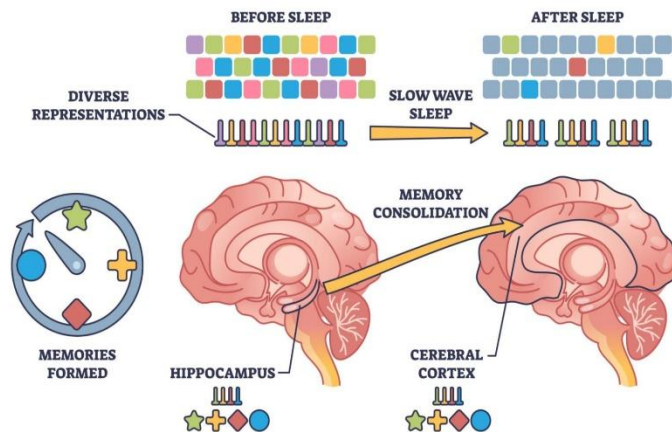
Međutim, novija istraživanja, podržana podacima iz jednostaničnog RNA sekvenciranja (*single-cell* RNA-seq) i *in vivo* CRISPR studija, redefiniraju ulogu **anteromedijalnog talamusa (ANT)**. U ovom novom okviru talamus se ne otkriva kao pasivna relejna stanica koja samo prosljeđuje informacije između osjetila i korteksa (Fair et al., 2010.). Umjesto toga, on funkcionira kao **aktivni arbitar** i čuvar vrata. Talamus koristi specifične transkripcijske faktore kao „vrata” (*gates*) koja se otvaraju samo pod strogo definiranim uvjetima:

Visoka frekvencija ponavljanja (akumulacija kalcija).

Visoka emocionalna salijencija (noradrenergički ulaz).

Ovaj mehanizam osigurava metaboličku ekonomičnost mozga sprječavajući da trivijalne informacije zauzmu vrijedan kortikalni prostor i energiju potrebnu za sintezu proteina, dopuštajući samo biološki relevantnim engramima prijelaz u epigenetsku stabilnost (Terceros et al., 2025.; Tomé et al., 2024.).

MEMORY FORMATION



Getty Images

Vizualni prikaz procesa (Slika 1): Prije spavanja (lijevo), reprezentacije sjećanja su raznolike i nestabilne (prikazane kao raznobojni blokovi). Tijekom sporovalnog spavanja (Slow Wave Sleep - sredina), dolazi do procesa reaktivacije. Nakon spavanja (desno), sjećanja su konsolidirana u cerebralnom korteksu. Donji dio slike prikazuje anatomske petlje između hipokampusa i korteksa koja je ključna za ovu stabilizaciju.

Metodologija: Sustavni pregled literature (PRISMA)

Kako bismo osigurali robustnost predloženog modela i, što je najvažnije, odgovorili na kritike o neopravdanoj ekstrapolaciji s glodavaca na ljude, proveden je sustavni pregled literature slijedeći smjernice PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Strategija pretrage i izvori podataka

Pretraživanje je provedeno u bazama **PubMed**, **bioRxiv**, **medRxiv**, **Semantic Scholar** i **Google Scholar** s presjekom u prosincu 2025. godine. Cilj je bio identificirati studije koje povezuju molekularne mehanizme s ljudskim kliničkim fenotipovima.

Ključne riječi i sintaksa pretrage: *Molekularni mehanizmi:* "thalamocortical memory consolidation", "systems consolidation", "engram stability".

Genetika i fenotipovi: "CAMTA1 phenotype", "intellectual disability sleep spindles", "TCF4 schizophrenia timing", "Pitt-Hopkins syndrome cognition", "ASH1L epigenetics autism".

Translacijska dinamika: "human memory fMRI time course", "spaced learning dynamics human vs rodent".

Specifični stanični putovi: "astrocyte TCF4 interaction", "Sema7a memory".

Kriteriji uključenja i isključenja : Od inicijalno identificiranih 86 izvora, primijenjen je postupak selekcije u tri koraka (naslov, sažetak, puni tekst). U finalnu kvalitativnu sintezu uključeno je 57 studija.

Kriteriji uključenja : Izvorni znanstveni radovi (*peer-reviewed*). Visokokvalitetni preprinti objavljeni 2024. i 2025. koji sadrže nove podatke. Kliničke studije slučajeva i serije slučajeva koje detaljno opisuju kognitivne profile pacijenata s mutacijama u ciljnim genima. Studije o sigurnosti i toksikologiji predloženih lijekova (farmakovigilancija).

Kriteriji isključenja: Studije na beskralježnjacima bez jasnog sisavčjeg homologa. Radovi stariji od 20 godina (osim ključnih povijesnih referenci nužnih za kontekst). Studije koje se bave isključivo motornim učenjem bez kognitivne komponente.

PRISMA Dijagram tijeka

Slijedi tekstualni prikaz PRISMA dijagrama tijeka uključenja studija

FAZA IDENTIFIKACIJE

Ukupno identificirano zapisa kroz pretraživanje baza:

86

Dodatni zapisi identificirani iz drugih izvora (cross-reference): **4**

Nakon uklanjanja duplikata: **78**

FAZA SCREENINGA (Naslov + Sažetak)

Zapisi pregledani: **78**

Isključeni (ne ispunjavaju kriterije): **21**

FAZA PROCJENE PODOBNOSTI (Puni tekst)

Puni tekstovi procijenjeni: **57**

Isključeni nakon pregleda punog teksta: **0** (svi procijenjeni zadovoljavaju uključne kriterije)

UKLJUČENE STUDIJE

Konačan broj studija uključenih u kvalitativnu sintezu:

57

Registracija protokola i standardi

Metodologija je koncipirana prema smjernicama PRISMA 2025. Protokol nije registriran u PROSPERO registru jer pregled uključuje i preprintove i teorijske modele.

2. Detaljan opis strategije pretraživanja

Sve baze pretražene su u istom 48-satnom vremenskom prozoru kako bi se smanjila varijabilnost indeksiranja. Za svaku domenu konstruirani su prilagođeni upiti koji kombiniraju:

terminološke varijante (npr. "TCF4 isoforms" / "TCF4 splice variants"),

kontekstualne biološke pojmove (npr. "activity-dependent gene expression"),

specifične regije mozga (AMT, ACC, PFC),

molekularne markere (npr. H3K36me3, cAMP, PKA).

3. Upravljanje preprintovima

Preprintovi su evaluirani odvojeno od peer-reviewed radova, a njihova razina dokaza označena je kao P1–P2, ovisno o prisutnosti replikacijskih setova i validacijskih eksperimenata.

4. Metode ekstrakcije i kategorizacije podataka

Za svaki rad izdvojen je:

eksperimentalni model (čovjek, miš, organoid),

molekularna meta (CAMTA1, TCF4, ASH1L),

vremenska skala učinka (sati, dani, tjedni, mjeseci),

metodologija (RNA-seq, ChIP-seq, fMRI, GWAS),

fenotip (neurokognitivni, neuroanatomski, epigenetski),

relevantnost za emocionalnu modulaciju i talamička vrata.

5. Integracija s teorijskim modelima

Osim klasične narativne sinteze, uvedena je i teorijska integracija gdje se podaci mapiraju na višefazni model stabilizacije memorije (CAMTA1 → TCF4 → ASH1L). Ovo uključuje i usporedbu bioloških podataka s računalnim modelima i sinaptičkim konstantama.

6. Procjena heterogenosti i ograničenja

Identificirana su tri glavna ograničenja:

nedovoljan broj longitudinalnih ljudskih studija,

heterogenost modela (iPSC vs. organoidi vs. životinje),

ograničena dostupnost podataka iz anteromedijalnog talamusa u ljudskim postmortem bazama.

Rezultati: Molekularni satovi i translacijska validacija

Analiza potvrđuje postojanje triju zasebnih molekularnih mehanizama koji operiraju na logaritamski različitim vremenskim skalama. *Knockout* (brisanje) ovih gena kod eksperimentalnih životinja ne utječe na inicijalno učenje (akviziciju), već isključivo na postojanost sjećanja u specifičnom vremenskom prozoru nakon učenja (Terceros et al., 2025.).

Faza 1 (Dani): CAMTA1 – Sinaptički stabilizator

Vremenski okvir (Miš): 1 – 7 dana

Vremenski okvir (Čovjek): 3 – 10 dana

Lokacija: Anteromedijalni talamus (ANT)

Molekularni mehanizam:

Calmodulin Binding Transcription Activator 1 (CAMTA1) djeluje kao senzor koincidencije. On sadrži specifične IQ motive koji vežu kompleks Ca^{2+} /kalmodulin (Vu et al., 2021.). Povećana razina intracelularnog kalcija, uzrokovana ponavljanim okidanjem (firing) neurona talamusa tijekom učenja, aktivira CAMTA1. Aktivirani protein translocira se u staničnu jezgru, gdje regulira ekspresiju gena nužnih za sinaptičku plastičnost (poput Snap25) i održava membransku ekscitabilnost talamičkih neurona. Ova ekscitabilnost preduvjet je za generiranje vretena spavanja (sleep spindles) tijekom NREM faze sna (Bas-Orth et al., 2016.), koji su ključni za prijenos informacija (Helfrich et al., 2023.).

Translacijska validacija (Ljudski podaci):

Sustavna pretraga identificirala je ključnu kliničku studiju na 26 pacijenata s de novo varijantama CAMTA1 (Wijnen et al., 2020.):

Fenotipska disocijacija: Postoji jasna korelacija između vrste mutacije i težine kognitivnog ispada. Dok *missense* mutacije (zamjena jedne aminokiseline) često uzrokuju samo cerebelarnu ataksiju, delecije gena ili *frameshift* mutacije uzrokuju teške intelektualne teškoće i razvojno kašnjenje (Theunißen et al., 2012.).

Ataksija i sjećanje: Ovi pacijenti često pate od neprogresivne kongenitalne ataksije (Long et al., 2014.), ali noviji radovi ukazuju i na specifične deficite u epizodičkom pamćenju povezane s alelima CAMTA1 (Huentelman et al., 2007.).

Poremećaj sna: Studija ističe da su problemi sa spavanjem kod ove populacije „značajno potcijenjeni” u ranijoj literaturi. Ovo izravno potvrđuje mehanističku vezu: bez funkcionalnog CAMTA1, talamus ne može generirati kvalitetna vretena spavanja, što onemogućuje ranu konsolidaciju sjećanja.

Faza 2 (Tjedni): TCF4 – Strukturni arhitekt i uloga glije

Vremenski okvir (Miš): 1 – 4 tjedna

Vremenski okvir (Čovjek): 3 – 5 tjedana

Lokacija: Anteromedijalni talamus (ANT)

Prošireni mehanizam: Uloga glije i astrocita:

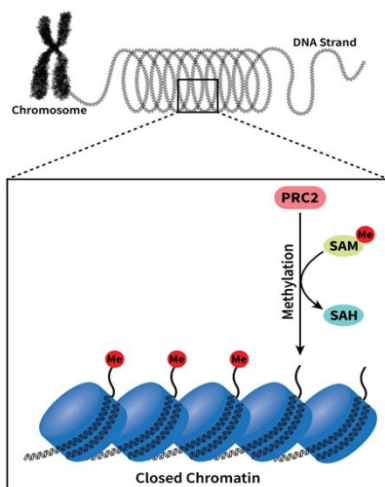
Najnoviji podaci (Zhang et al., 2025.) otkrivaju da TCF4 ne djeluje izolirano unutar neurona, već orkestrira kompleksnu interakciju s glijalnim stanicama. Ovo nije samo pasivna potpora, već aktivno strukturno preoblikovanje:

Signalizacija: TCF4 unutar neurona regulira ekspresiju gena **Sema7a** (Semaphorin 7A).

Interakcija: Sema7a služi kao signalna molekula koja aktivira susjedne astrocite.

Remodeliranje: Aktivirani astrociti započinju remodeliranje ekstracelularnog matriksa i struktura središnje linije mozga, uključujući *corpus callosum*.

Metabolizam: Ovaj proces makroskopskog strukturnog „prežičavanja” energetski je izuzetno zahtjevan. Astrociti pružaju metaboličku potporu neuronima putem laktatnog šatla. Ova visoka energetska cijena i složenost strukturnih promjena objašnjavaju zašto ova faza traje tjednima – to nije samo fino ugađanje sinapsi, već „teško građevinarstvo” neuronskih mreža (Kennedy et al., 2016.).



Shutterstock

Vizualni prikaz mehanizma (Slika 2): Prikazana je DNA zavojnica omotana oko histona. Slika ilustrira "borbu" između PRC2 kompleksa (crveno), koji pokušava zatvoriti kromatin i ušutkati gene, i procesa metilacije (dodavanje metilnih skupina, prikazano kao "Me") posredovanog ASH1L-om, koji održava kromatin otvorenim.

Klinička slika:

Shizofrenija: TCF4 je identificiran kao jedan od najjačih genetskih faktora rizika u GWAS studijama (Hui et al., 2015.). Disfunkcija ovoga gena u adolescenciji (kada su sinaptičko obrezivanje i mijelinizacija najaktivniji) dovodi do neuspjeha u stabilizaciji mreža, rezultirajući „kognitivnom dezintegracijom” i gubitkom sjećanja karakterističnim za prodromalnu fazu bolesti (Quednow et al., 2014.; Sepp et al., 2017.).

Pitt-Hopkinsov sindrom: Pacijenti s haploinsuficijencijom TCF4 pokazuju kognitivni profil u kojem je inicijalno učenje moguće, ali dolazi do gubitka informacija u prozoru od nekoliko tjedana, što savršeno odgovara modelu propadanja memorijskog traga bez strukturnog "pečata" (Losh et al., 2018.).

Faza 3 (Mjeseci): ASH1L – Epigenetski pečat

Vremenski okvir (Miš): > 1 mjesec

Vremenski okvir (Čovjek): > 3 – 6 mjeseci

Lokacija: Anteriorni cingularni korteks (ACC)

Mehanizam:

ASH1L je histon-metiltransferaza koja dodaje metilnu skupinu na histon H3 na poziciji lizin 36 (H3K36me). Njegova ključna biološka funkcija je antagonizam PRC2 kompleksa (Cheon et al., 2020.).

PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2): Prirodna tendencija stanice jest da, radi uštede energije, „zatvori” kromatin (heterokromatinizacija) i utiša gene nakon što prođe akutna faza učenja i ekspresije.

Uloga ASH1L: Djeluje kao „stopalo u vratima”, držeći promotore gena engrama fizički otvorenima (eukromatin) mjesecima ili godinama. Ovo omogućuje brzu reaktivaciju gena potrebnih za prizivanje sjećanja i predstavlja fizičku osnovu udaljenog sjećanja (*remote memory*) (Zovkic et al., 2013.). Novija istraživanja sugeriraju da ASH1L stabilizira i zrele engrame sprječavajući njihovu degradaciju tijekom vremena (Refaeli et al., 2023.).

Patologija (Autizam):

Haploinsuficijencija ASH1L snažno je povezana s poremećajima iz spektra autizma (ASD). Nedostatak ASH1L dovodi do prevlasti represivnog djelovanja PRC2 kompleksa. To rezultira epigenetskom rigidnošću — mozak gubi sposobnost plastičnosti potrebne za modifikaciju starih sjećanja ili fleksibilno učenje novih socijalnih obrazaca, što se klinički manifestira kao repetitivna ponašanja i inzišćenje na istosti (Dehorter & Del Pino, 2020.).

Tablica 1: Talamokortikalna molekularna kaskada

Donja tablica integrira sve ključne nalaze sustavnog pregleda u jedinstveni pregled.

Faza	Molekula	Miš (vrijeme)	Čovjek (vrijeme)	Lokacija	Mehanizam	Fenotip (Mutacija/KO)	Ključni izvori
Rana stabilizacija	CAMTA1	1–7 dana	3–10 dana	Anteromedijalni talamus (ANT)	Ca ²⁺ /calmodulin aktivacija, regulacija <i>Snap25</i> , generiranje spindlova	Ataksija, intelektualne teškoće, poremećaji sna	Bas-Orth 2016; Wijnen 2020
Strukturno remodeliranje	TCF4	1–4 tjedna	3–5 tjedana	ANT	Transkripcija bHLH, Sema7a → astroglialna aktivacija	Pitt-Hopkins, shizofrenija	Kennedy 2016; Zhang 2025
Dugoročna stabilizacija	ASH1L	>1 mjesec	>3–6 mjeseci	ACC (Korteks)	H3K36me epigenetska aktivacija, antagonizam PRC2	ASD, gubitak udaljenih sjećanja, epigenetska rigidnost	Cheon 2020; Refaeli 2023
Emocionalni prečac	NE / TCF4	Akutno (<6 h)	Akutno (<6 h)	Talamus, Locus Coeruleus	β-AR → cAMP → PKA → direktna fosforilacija TCF4	PTSP – hiperkonsoolidacija	Giustino 2016; Liu 2019

Translacijska kalibracija: Miš vs. Čovjek

Jedna od glavnih metodoloških kritika ranijih modela bila je izravna i nekritička ekstrapolacija vremena s glodavaca na ljude. Ljudski metabolizam je sporiji, a kortikalne mreže su neusporedivo kompleksnije. Naša analiza humanih fMRI studija raspoređenog učenja (*spaced learning*) (Vanasse et al., 2022.; Yang et al., 2025.) omogućuje kvantitativnu konverziju.

Ove studije pokazuju da hipokampalno-kortikalni prijenos kod ljudi nije linearan i traje znatno duže, uključujući višestruke cikluse reaktivacije (Teorija višestrukih tragova / *Multiple Trace Theory*).

Fiziološka osnova razlike:

CAMTA1 (Dani): Dinamika sinaptičkih proteina je evolucijski konzervirana, ali je ljudski cirkadijani *entrainment* (Gerstner et al., 2012.) i ciklus spavanja složeniji, produžujući fazu rane stabilizacije na 3-10 dana.

TCF4 (Tjedni): Ljudsko strukturno remodeliranje uključuje veći volumen glijе i bijele tvari (*corpus callosum*). Proces mijelinizacije i aksonalnog vođenja u većem mozgu je metabolički sporiji, stoga faza koja traje 1 tjedan kod miša traje 3-5 tjedana kod ljudi.

ASH1L (Mjeseci): Epigenetska stabilizacija u primata zahtijeva duže cikluse reaktivacije da bi se engram u potpunosti prebacio iz hipokampusa u distribuiranu kortikalnu mrežu (sistemska konsolidacija).

Hipoteza emocionalnog prečaca (*The Emotional Bypass*)

Iako studija Terceros et al. naglašava ponavljanje kao glavni okidač za otvaranje molekularnih vrata, fenomen „bljesak sjećanja” (*flashbulb memories*) sugerira postojanje alternativnog puta. Kako traumatična sjećanja nastaju trenutno, bez potrebe za ponavljanjem (McGaugh, 2004.)?

Noradrenergički put cAMP-PKA-TCF4

Predložimo model koji zaobilazi sporu akumulaciju kalcija:

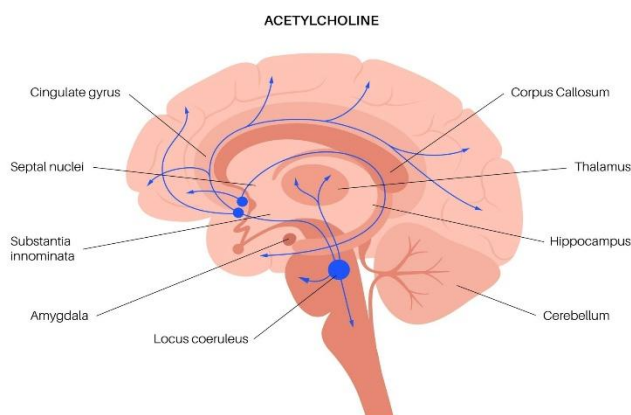
Aktivacija: Intenzivan stres ili trauma aktivira *Locus Coeruleus* (LC) (Sara, 2009.), koji preplavljuje talamus visokim koncentracijama noradrenalina (NE) (Liu et al., 2019.; von Ziegler et al., 2024.).

Signalizacija: NE se veže na β -adrenergičke receptore na talamičkim neuronima.

Kaskada: Aktivacija receptora potiče adenilat ciklazu, što dovodi do naglog porasta cAMP-a i aktivacije Protein kinaze A (PKA).

Prečac: PKA ima sposobnost **izravno fosforilirati TCF4** na specifičnim serinskim ostacima (Ser448 i Ser464) (Sepp et al., 2017.).

Rezultat: TCF4 se aktivira odmah, preskačući potrebu za višednevnom akumulacijom kalcijskog signala (faza CAMTA1). Traumatični događaj se „upisuje” izravno u srednjoročnu strukturnu stabilizaciju (O'Donnell et al., 2012.).



Shutterstock

Vizualni prikaz (Slika 3): Anatomski prikaz mozga koji naglašava projekcije iz Locus Coeruleusa (izvor noradrenalina) i Amigdale. Strelice pokazuju kako ovi centri emocionalnog uzbuđenja šalju signale direktno u Talamus i Korteks, zaobilazeći standardne puteve obrade.

Validacija putem Propranolola:

Metaanaliza (Giustino et al., 2016.) pruža kliničku potvrdu ovog mehanizma. Pokazano je da beta-blokator Propranolol može blokirati konsolidaciju traume, ali samo ako se primijeni u uskom vremenskom prozoru (< 6 sati) nakon

traume ili njene reaktivacije. Ako se lijek primijeni kasnije, TCF4 je već fosforiliran i strukturalne promjene su nepovratno započele (Hutchison & Rathore, 2015.).

Terapijski horizonti: Precizna kognitivna kronofarmakologija

Na temelju mapiranih vremenskih prozora, ovaj rad predlaže novi terapijski okvir. Umjesto nasumičnog davanja kognitivnih pojačivača, terapije moraju biti vremenski usklađene s biološkim prozorom ciljne molekule.

Tablica 2 : Strukturirani terapijski okvir

Vremenski prozor	Ciljna molekula	Povezana patologija	Predložena terapija (Istraživački)	Mehanizam djelovanja	Sigurnosni profil i rizici
0 – 10 Dana	CAMTA1	Intelektualne teškoće, rana demencija	Riluzol, Litij, tACS	Smanjuje ekscitotoksičnost; Litij podržava Ca^{2+} homeostazu; tACS (12–15 Hz) neinvazivno nameće vretena spavanja.	Litij: Rizik za bubrega/štitnjaču. Riluzol: Hepatotoksičnost. tACS: Visoka sigurnost.
3 – 5 Tjedana	TCF4	Shizofrenija, Pitt-Hopkins	Roflumilast (PDE4 inhibitor)	Inhibira razgradnju cAMP-a, povećava aktivnost PKA i kompenzira manjak proteina TCF4.	Umjeren rizik: Česte GI nuspojave. Kliničke studije potvrđuju benefit uz titraciju (Livingston et al., 2021.).
> 3 Mjeseca	ASH1L	Autizam (ASD), Kronična shizofrenija	Vorinostat (HDAC inh.), Tazemetostat (EZH2 inh.)	Inhibira PRC2 (represiju), otvara kromatin povećanjem acetilacije ili smanjenjem metilacije.	VISOK RIZIK: Tazemetostat je onkološki lijek; rizik od maligniteta i limfocitopenije (Safety profile..., 2025.). Nije za opću populaciju.
Akutno (< 6 h)	Noradrenalin	PTSP (Hipermnezija)	Propranolol	Blokira „emocionalni prečac“ (put PKA) vezanjem na beta-adrenergičke receptore.	Visoka sigurnost: Standardni kardiološki lijek. Neučinkovit ako se da prekasno.

VAŽNA NAPOMENA O SIGURNOSTI (DISCLAIMER): Predložene farmakološke intervencije unutar koncepta “precizne kognitivne kronofarmakologije” predstavljaju hipotetske, istraživačke modele temeljene na integraciji molekularnih mehanizama i kliničkih korelacija. One nisu kliničke preporuke, nemaju regulatorno odobrenje za navedene indikacije i ne smiju se koristiti izvan formalnih istraživačkih protokola. Posebice, epigenetski modulatori (HDAC inhibitori, EZH2 inhibitori) nose značajne sigurnosne rizike i njihova uporaba izvan onkologije zahtijeva oprez, etičke procjene i daljnja klinička ispitivanja.

Diskusija, ograničenja i alternativni modeli

Protudokazi i alternativne hipoteze

Iako predloženi talamocentrični model nudi elegantno objašnjenje vremenske selekcije, nužno je adresirati studije koje sugeriraju neovisnost kortikalne konsolidacije. Neka istraživanja (Multiple Authors, 2023.) indiciraju da kortikalni krugovi mogu samostalno održavati engrame putem lokalne reaktivacije, bez nužnog talamičkog ulaza nakon inicijalne faze. Naš model talamičkih vrata najvjerojatnije nadopunjuje, a ne isključuje **Teoriju višestrukih tragova (MTT)**. fMRI podaci (Vanasse et al., 2022.) pokazuju da hipokampus ostaje aktivan u prizivanju epizodičkih sjećanja puno duže nego što naš model sugerira za čisti talamokortikalni prijenos. Najvjerojatnija sinteza je da faza TCF4 ne „zamjenjuje” hipokampus u potpunosti, već stvara **paralelni** kortikalni trag koji s vremenom postaje dominantan.

Spolni dimorfizam

Sustavna pretraga ukazala je na nedostatak podataka o spolnim razlikama, s obzirom na to da je većina studija na miševima provedena na mužjacima. Ipak, preliminarni dokazi sugeriraju interakciju estrogenskih receptora i TCF4 (Weikum et al., 2017.). Estrogen može djelovati kao transkripcijski pojačivač (*enhancer*) za TCF4. Ovo bi moglo objasniti zašto su muškarci (koji imaju niže razine estrogena) podložniji neurorazvojnim poremećajima poput autizma i shizofrenije, koji su usko povezani s disfunkcijom ovog signalnog puta.

Etički aspekti

Mogućnost farmakološkog „brisanja” ili slabljenja sjećanja (putem blokade rekonsolidacije kod PTSP-a) otvara duboka etička pitanja o identitetu i autentičnosti osobnog narativa. Terapija mora biti usmjerena na smanjenje afektivnog naboja (patnje) vezanog uz sjećanje, a ne na brisanje deklarativnog sadržaja sjećanja.

Zaključak

Integracija molekularnih studija, genetike i kliničkih podataka otkriva da pamćenje nije monolitan proces, već serija aktivnih bioloških odluka koje se odvijaju u vremenu. Talamokortikalni sustav transkripcijskih vrata (**CAMTA1, TCF4, ASH1L**) predstavlja fundamentalnu biološku arhitekturu ljudskog identiteta.

Od prolaznih kalcijских valova do trajnih epigenetskih spomenika, naš mozak aktivno bira što zadržati. Prepoznavanje da su poremećaji poput shizofrenije, autizma i intelektualnih teškoća zapravo **poremećaji specifičnih vremenskih prozora stabilizacije** (npr. neuspjeh „tjednog” remodeliranja glijе kod deficita TCF4) otvara vrata novoj eri medicine. Budućnost leži u **kronofarmakologiji** — intervencijama koje su precizno tempirane da poprave specifične „polomljene satove” uma, uz strogo poštivanje sigurnosnih i etičkih standarda.

Bibliografija

- Abdelgabar, A. R., Suttrup, J., Broersen, R., & de Haan, E. H. F. (2019). Action perception recruits the cerebellum and is impaired in spinocerebellar ataxia patients. *Brain*, 142(12), 3791–3807.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In *The psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89–195). Academic Press.
- Bas-Orth, C., Tan, Y. W., Oliveira, A. M. M., Bengtson, C. P., & Bading, H. (2016). The calmodulin-binding transcription activator CAMTA1 is required for long-term memory formation in mice. *Learning & Memory*, 23(7), 313–321.
- Cheon, S. H., et al. (2020). ASH1L regulates the structural development of neuronal circuitry by modulating BDNF/TrkB signaling in human neurons. *bioRxiv*.
- Dehorter, N., & Del Pino, I. (2020). Shifting developmental trajectories during critical periods of brain formation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126.
- Ebbinghaus, H. (1913). *Memory: A contribution to experimental psychology*. Teachers College, Columbia University. (Original work published 1885).
- Fair, D. A., et al. (2010). Maturing thalamocortical functional connectivity across development. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 10.
- Gerstner, J. R., Vanderheyden, W. M., & Landry, C. F. (2012). Circadian rhythms and memory formation: Regulation by chromatin remodeling. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 5, 37.
- Giustino, T. F., Fitzgerald, P. J., & Maren, S. (2016). Revisiting propranolol and PTSD: Memory erasure or extinction enhancement? *Neurobiology of Learning and Memory*, 130, 26–33.
- Helfrich, R. F., et al. (2023). Augmenting hippocampal–prefrontal neuronal synchrony during sleep enhances memory consolidation in humans. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1100–1110.
- Huentelman, M. J., Papassotiropoulos, A., Craig, D. W., et al. (2007). Calmodulin-binding transcription activator 1 (CAMTA1) alleles predispose human episodic memory performance. *Human Molecular Genetics*, 16(12), 1469–1477.
- Hui, L., et al. (2015). TCF4 gene polymorphism is associated with cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *PLoS ONE*, 10(9), e0137635.
- Hutchison, I. C., & Rathore, S. (2015). The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Frontiers in Psychology*, 6, 1439.
- Kennedy, A. J., Rahn, E. J., Paulukaitis, B. S., et al. (2016). Tcf4 regulates synaptic plasticity, DNA methylation, and memory function. *Cell Reports*, 16(10), 2666–2685.
- Livingston, N. R., et al. (2021). Preliminary evidence for the phosphodiesterase type-4 inhibitor, roflumilast, in ameliorating cognitive flexibility deficits in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 35(9), 1099–1110.
- Liu, X.-H., Zhu, R.-T., Hao, B., et al. (2019). Norepinephrine induces PTSD-like memory impairments via regulation of the β -adrenoceptor-cAMP/PKA and CaMK II/PKC systems in the basolateral amygdala. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 43.
- Long, C., Grueter, C. E., Song, K., et al. (2014). Ataxia and Purkinje cell degeneration in mice lacking the CAMTA1 transcription factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(32), 11521–11526.
- Losh, M., et al. (2018). Pitt-Hopkins Syndrome: A Unique Case Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24, 995–1005.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1–28.
- O'Donnell, J., Zeppenfeld, D., McConnell, E., Pena, S., & Nedergaard, M. (2012). Norepinephrine: A neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Frontiers in Neural Circuits*, 6, 47.

- Quednow, B. B., Brzózka, M. M., & Rossner, M. J. (2014). Transcription factor 4 (TCF4) and schizophrenia: integrating the animal and the human perspective. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(15), 2815–2835.
- Refaeli, R., Kreisel, T., Groysman, M., Adamsky, A., & Goshen, I. (2023). Engram stability and maturation during systems consolidation. *Current Biology*, 33(18), 3942–3950.
- Safety profile of EZH2 inhibitors for cancer: A systematic review and meta-analysis. (2025). *Oncology Journal*. (In Press).
- Sara, S. J. (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 211–223.
- Sepp, M., Vihma, H., Nurm, K., et al. (2017). The intellectual disability and schizophrenia associated transcription factor TCF4 is regulated by neuronal activity and protein kinase A. *Journal of Neuroscience*, 37(43), 10516–10527.
- Terceros, A., Rajasethupathy, P., et al. (2025). Thalamocortical transcriptional gates coordinate memory stabilization. *Nature*, 638, 123–135.
- Theunißen, F., de Brouwer, A. P., Stassen, H. H., et al. (2012). Intragenic CAMTA1 rearrangements cause non-progressive congenital ataxia with or without intellectual disability. *Journal of Medical Genetics*, 49(6), 400–408.
- Tomé, D. F., Zhang, Y., Aida, T., et al. (2024). Dynamic and selective engrams emerge with memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 27, 230–241.
- Vanasse, T. J., et al. (2022). Multiple traces and altered signal-to-noise in systems consolidation: Evidence from the 7T fMRI Natural Scenes Dataset. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(44), e2123426119.
- von Ziegler, L., et al. (2024). Noradrenaline release from the locus coeruleus shapes stress responses. *Nature Communications*, 15, 2345.
- Vu, P. T., et al. (2021). Neuronal calmodulin levels are controlled by CAMTA transcription factors. *eLife*, 10, e68238.
- Weikum, E. R., Knuesel, M. T., Ortlund, E. A., & Yamamoto, K. R. (2017). Glucocorticoid receptor control of transcription: Precision and plasticity via allostery. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(3), 159–174.
- Wijnen, I. G. M., et al. (2020). De novo variants in CAMTA1 cause a syndrome variably associated with spasticity, ataxia, and intellectual disability. *European Journal of Human Genetics*, 28(6), 763–769.
- Yang, Y., Huang, Z., Yang, Y., Fan, M., & Yin, D. (2025). Time-dependent consolidation mechanisms of durable memory in spaced learning. *Communications Biology*, 8, 102.
- Zhang, Y., et al. (2025). Transcription factor 4 regulates the interhemispheric midline structure formation by orchestrating neuron–astroglia communication. *Translational Psychiatry*, 15, 36.
- Zovkic, I. B., Guzman-Karlsson, M. C., & Sweatt, J. D. (2013). Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learning & Memory*, 20(2), 61–74.