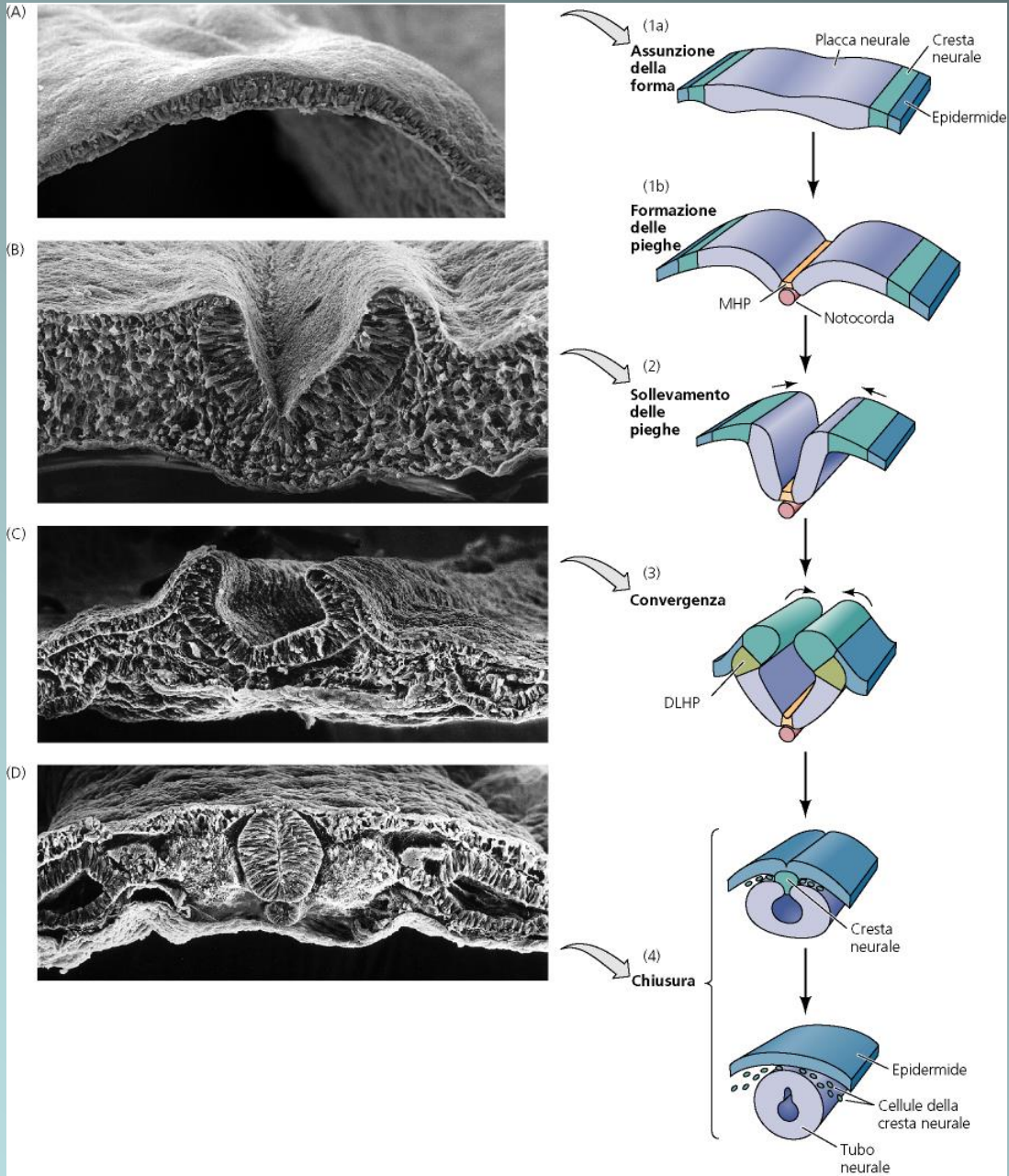
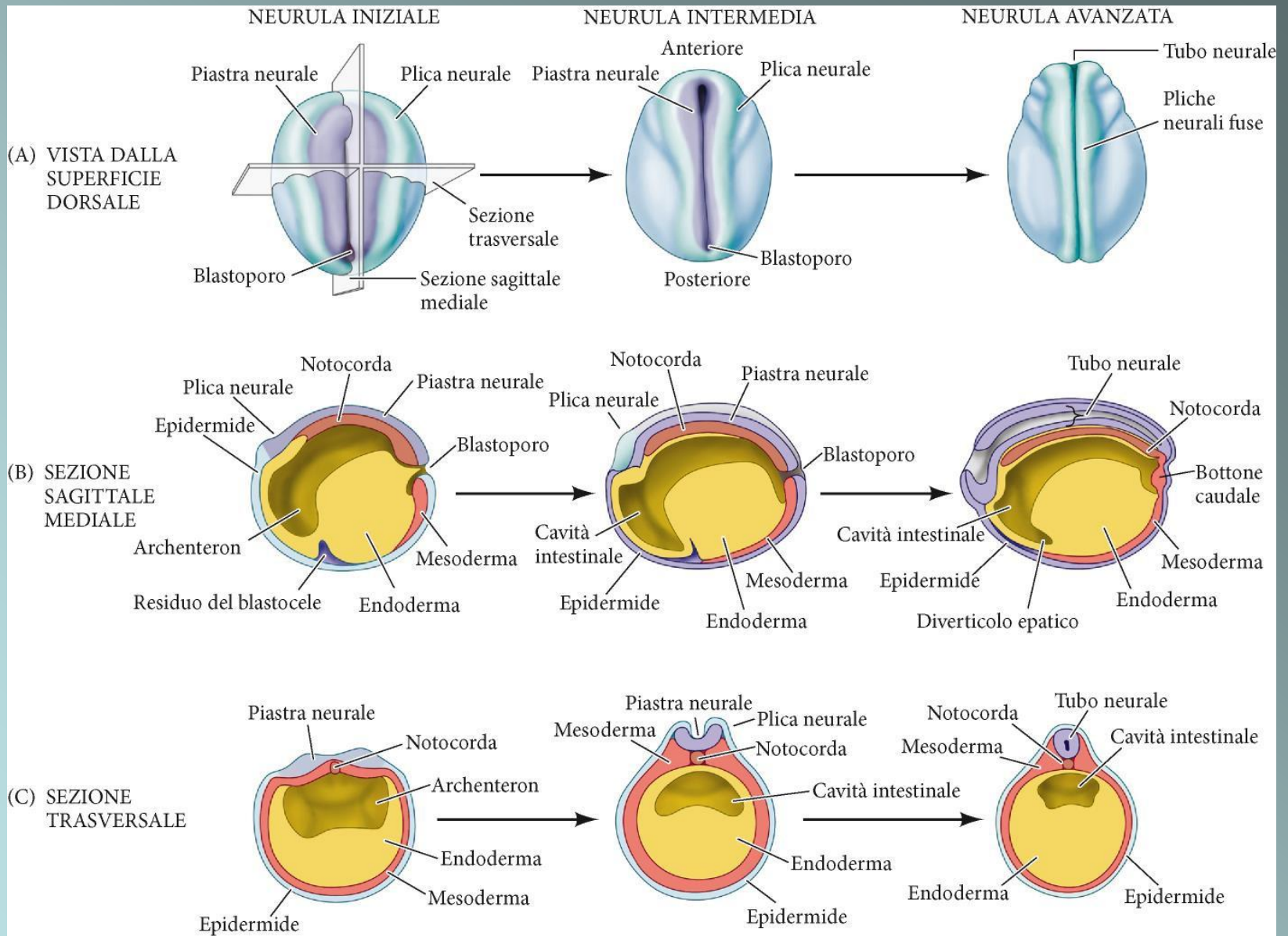


Definizione della polarità antero- posteriore e dorso ventrale nel Sistema nervoso

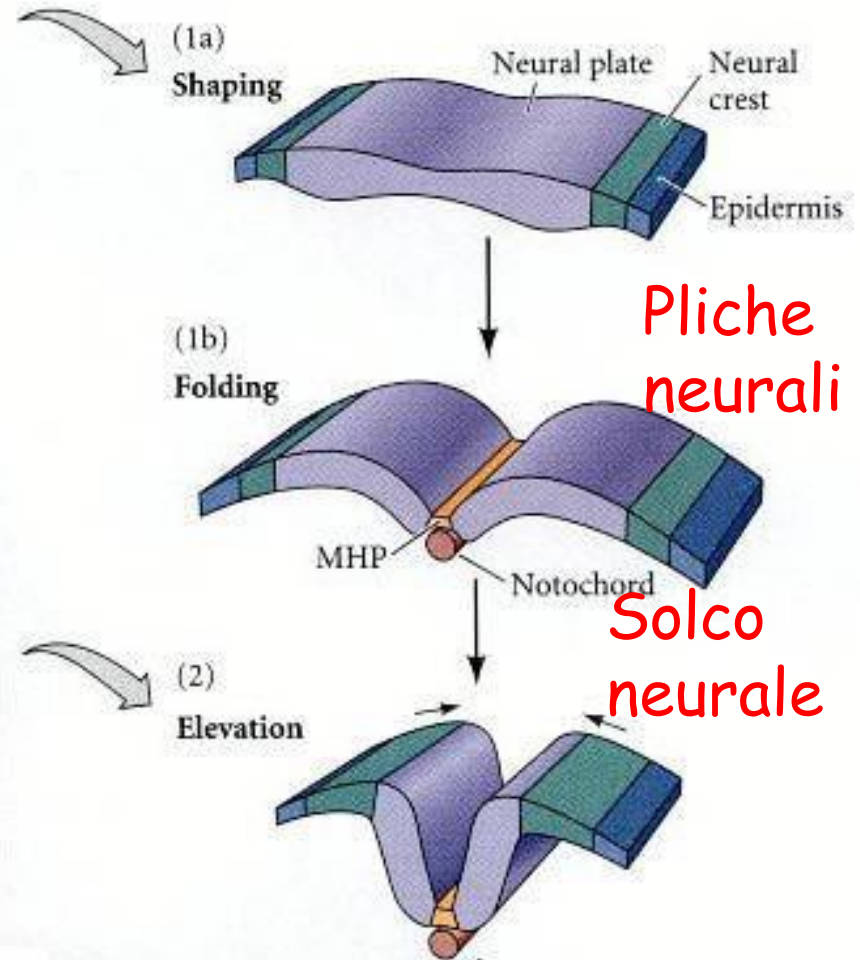
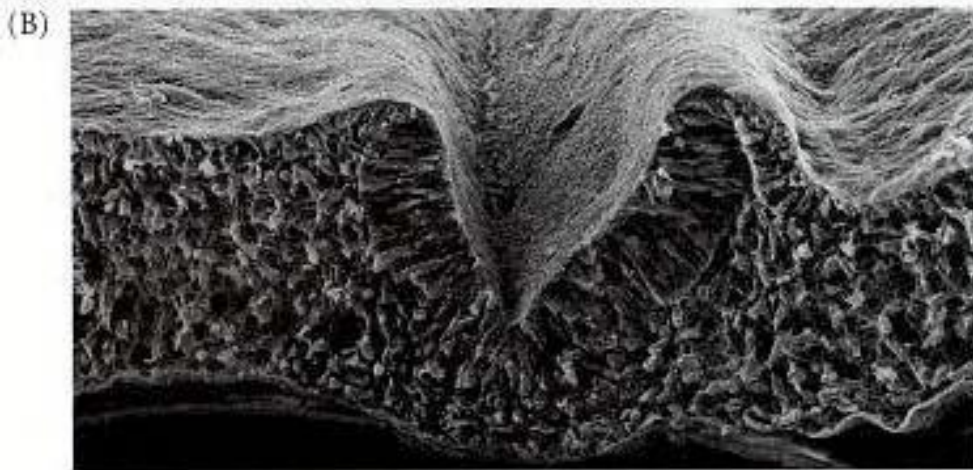




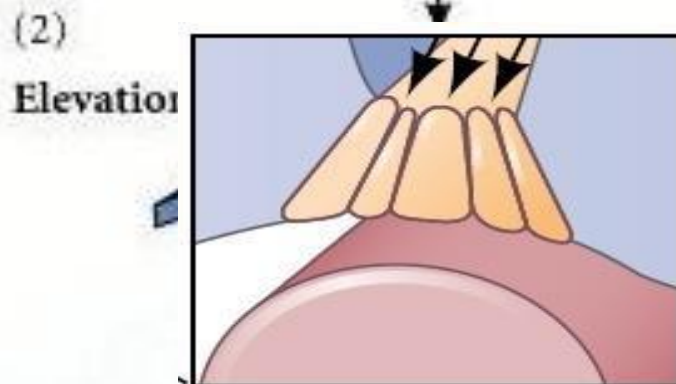
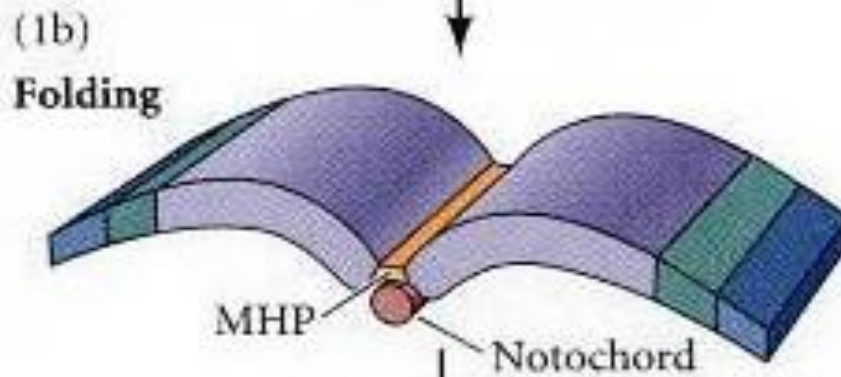
La neurulazione primaria

Avviene nelle regioni anteriori dell'embrione

Piastra neurale



Punti cardine per la neurulazione



MHP: cellule del punto cardine mediale.

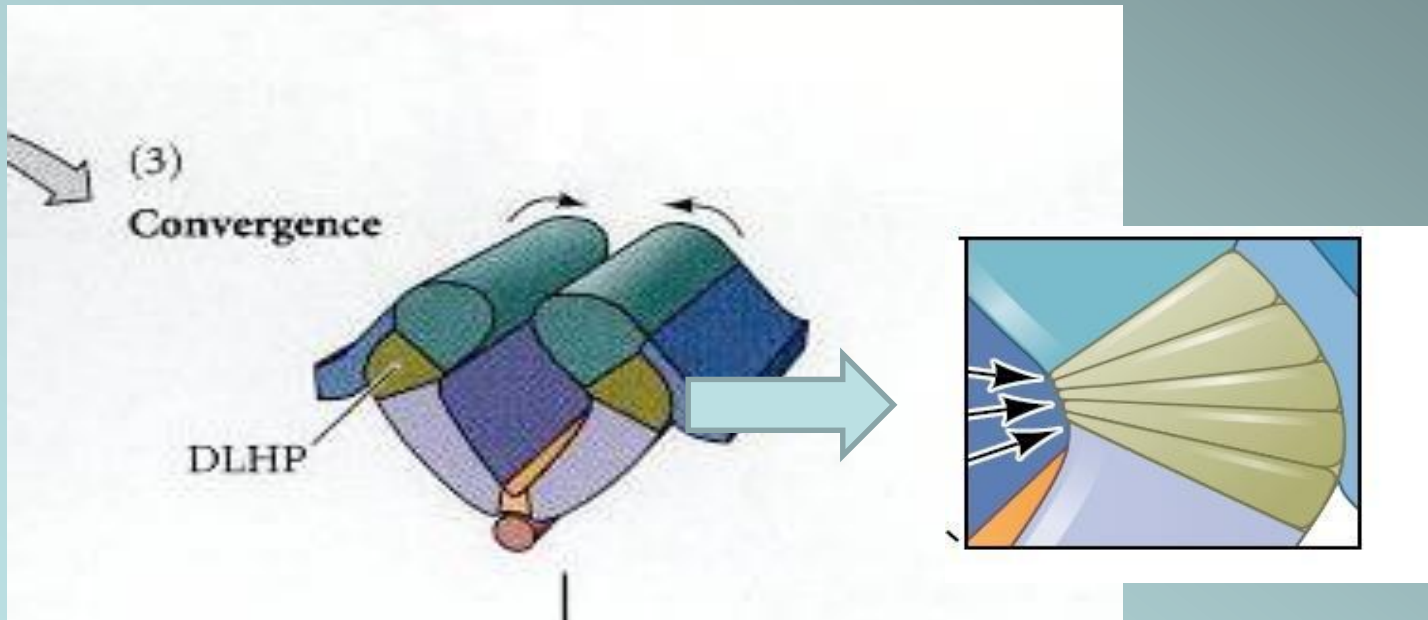
Cellule posizionate sopra la notocorda che acquisiscono una forma a cuneo (modificazioni del citoscheletro di actina)

Punti cardine per la neurulazione

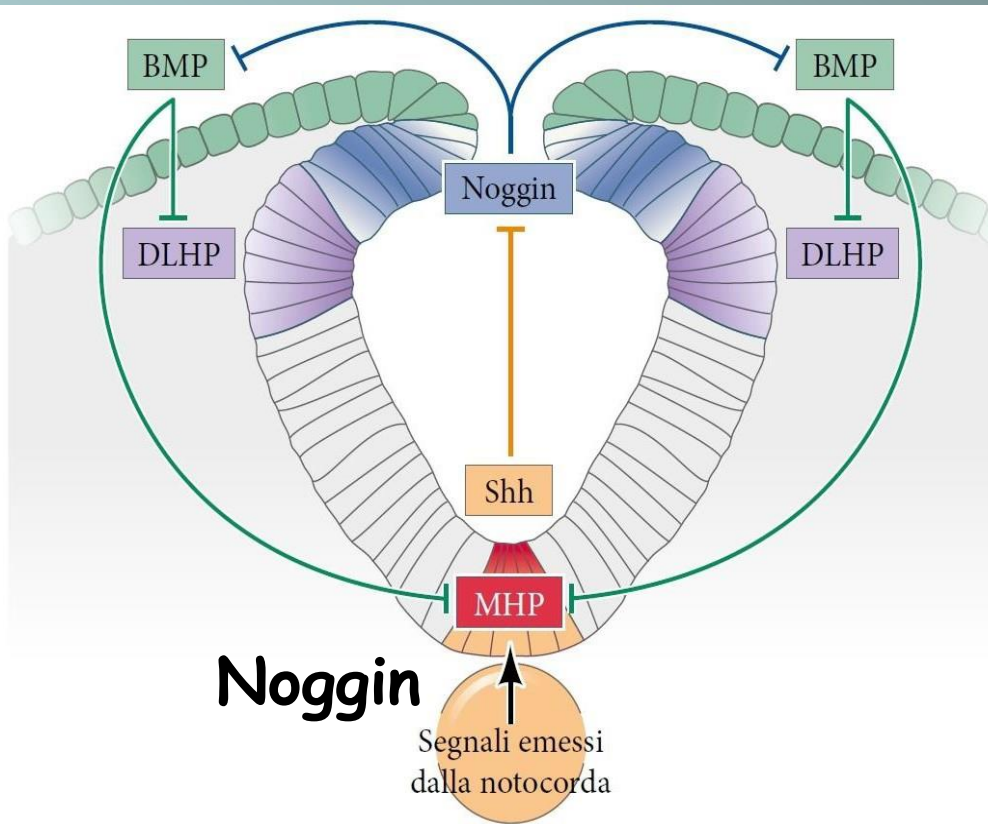
DLHP: **cellule del punto cardine dorsolaterale.**

Cellule posizionate ai lati della piastra neurale che acquisiscono una forma a cuneo (modificazioni del citoscheletro di actina)

Maggiore proliferazione nella porzione dorsale



La formazione dei punti cardine per la neurulazione sono regolati da gradienti di BMP, Noggin e SHH



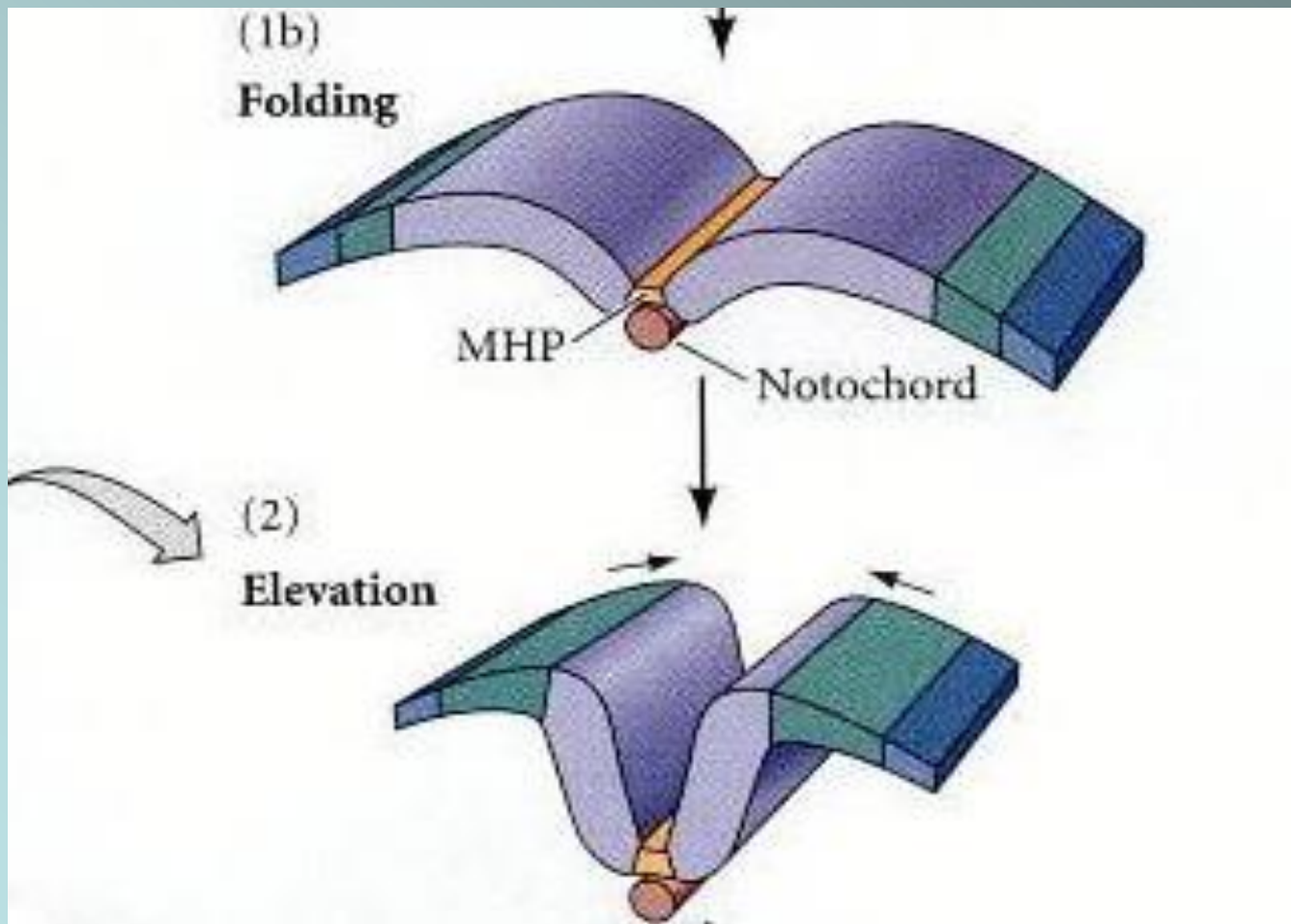
BMP inibisce la formazione di punti cardine

Noggin inibisce BMP e permette la formazione dei punti cardine

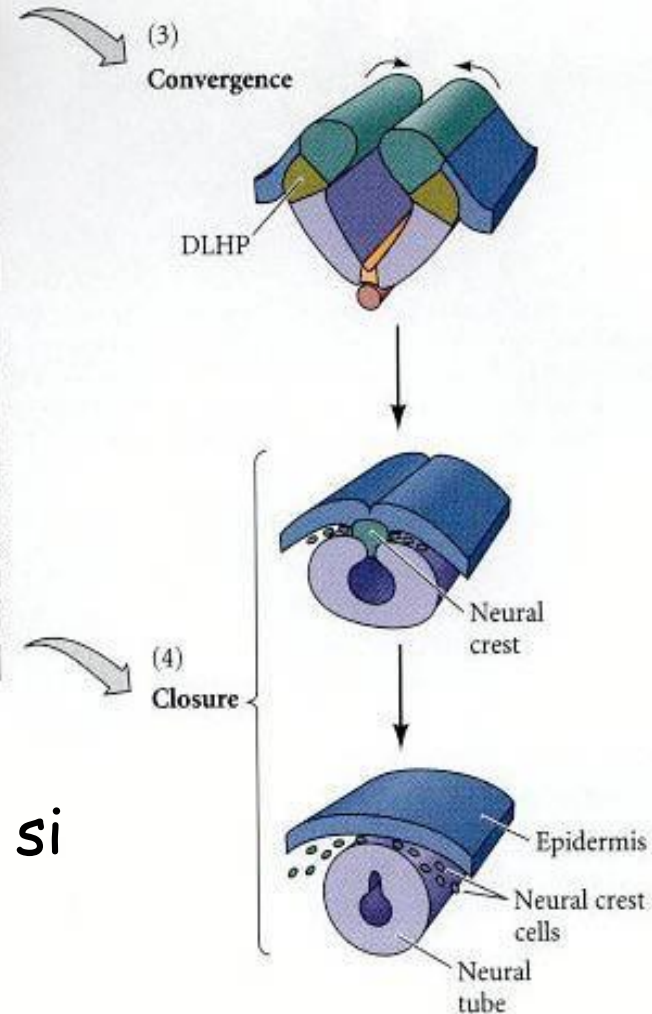
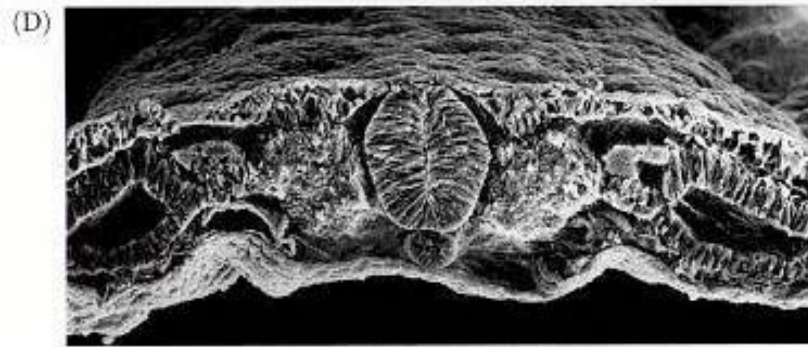
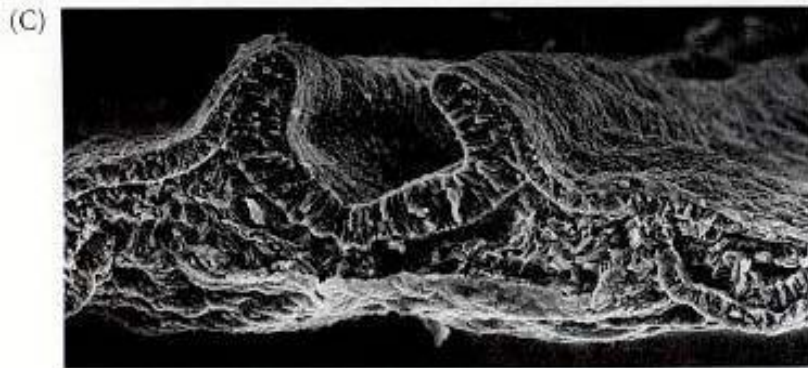
SHH determina la piastra neurale ventrale ed blocca la formazione di punti cardine

Ruolo dell'ectoderma prossimale nella neurulazione

Spinta dell'ectoderma verso la linea mediale aiuta a far piegare la piastra neurale

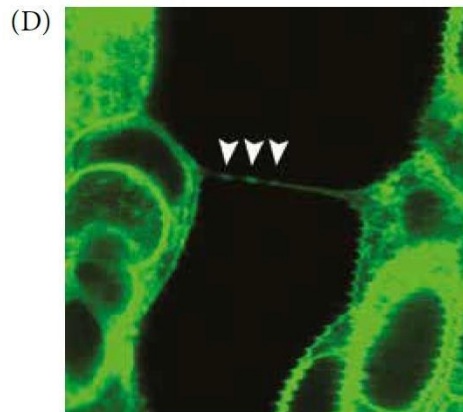
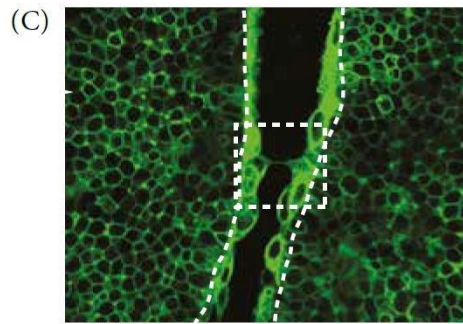
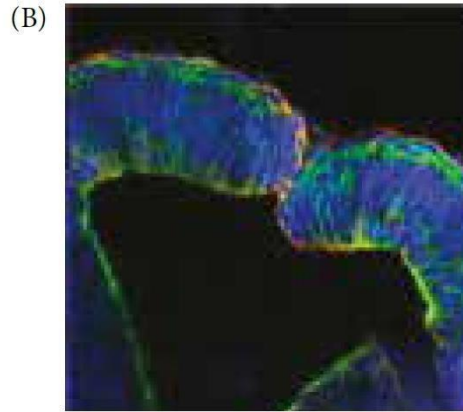
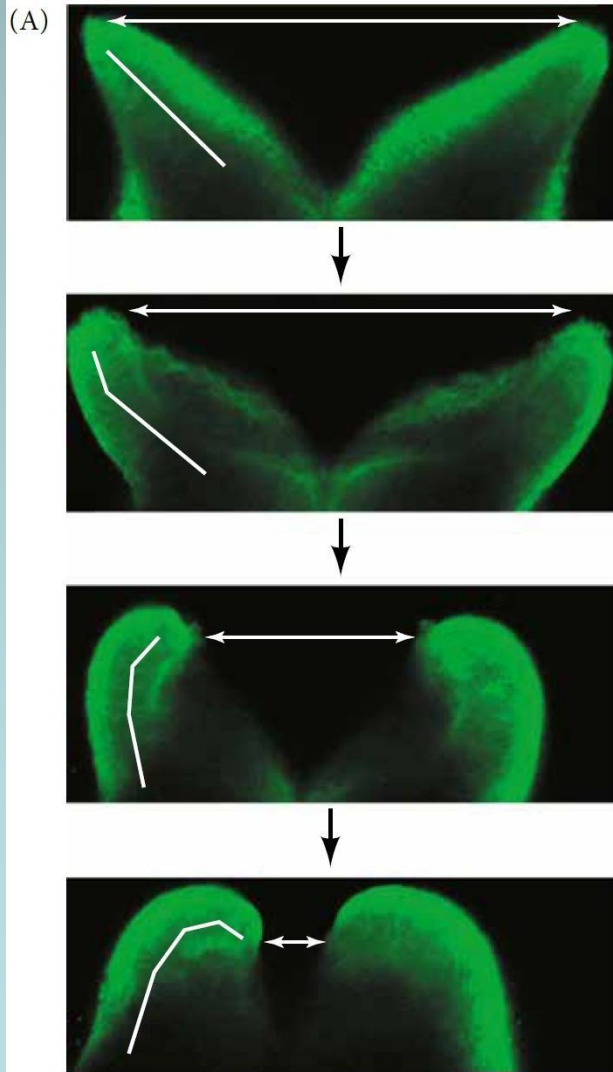


La neurulazione primaria



Tutto il tratto medio anteriore del tubo neurale si forma attraverso questo processo

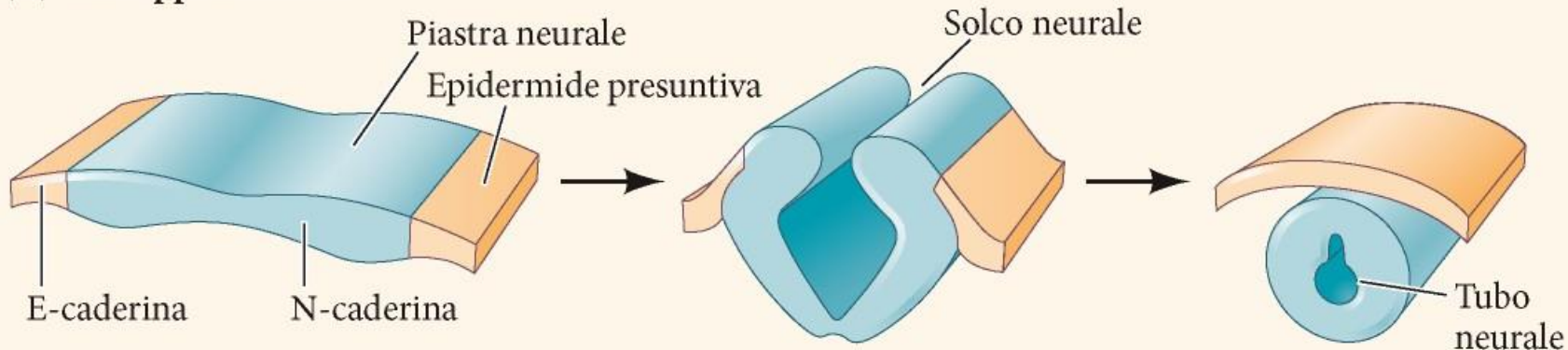
Avvicinamento per la chiusura del tubo neurale



Presenza di filopodi
"ponte" tra l'ectoderma
non neuronale ai due
lati delle pliche

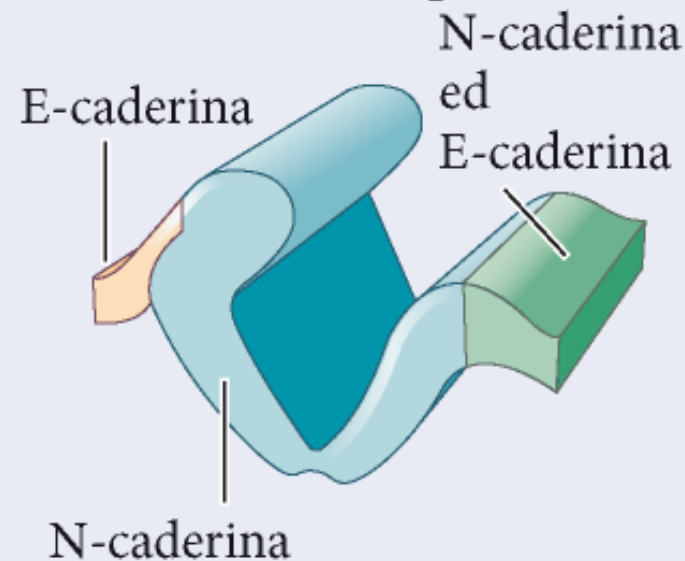
Chiusura del tubo neurale

(A) Sviluppo normale



L'espressione di N-caderina o E-caderina permettono l'adesione differenziale tra cellule

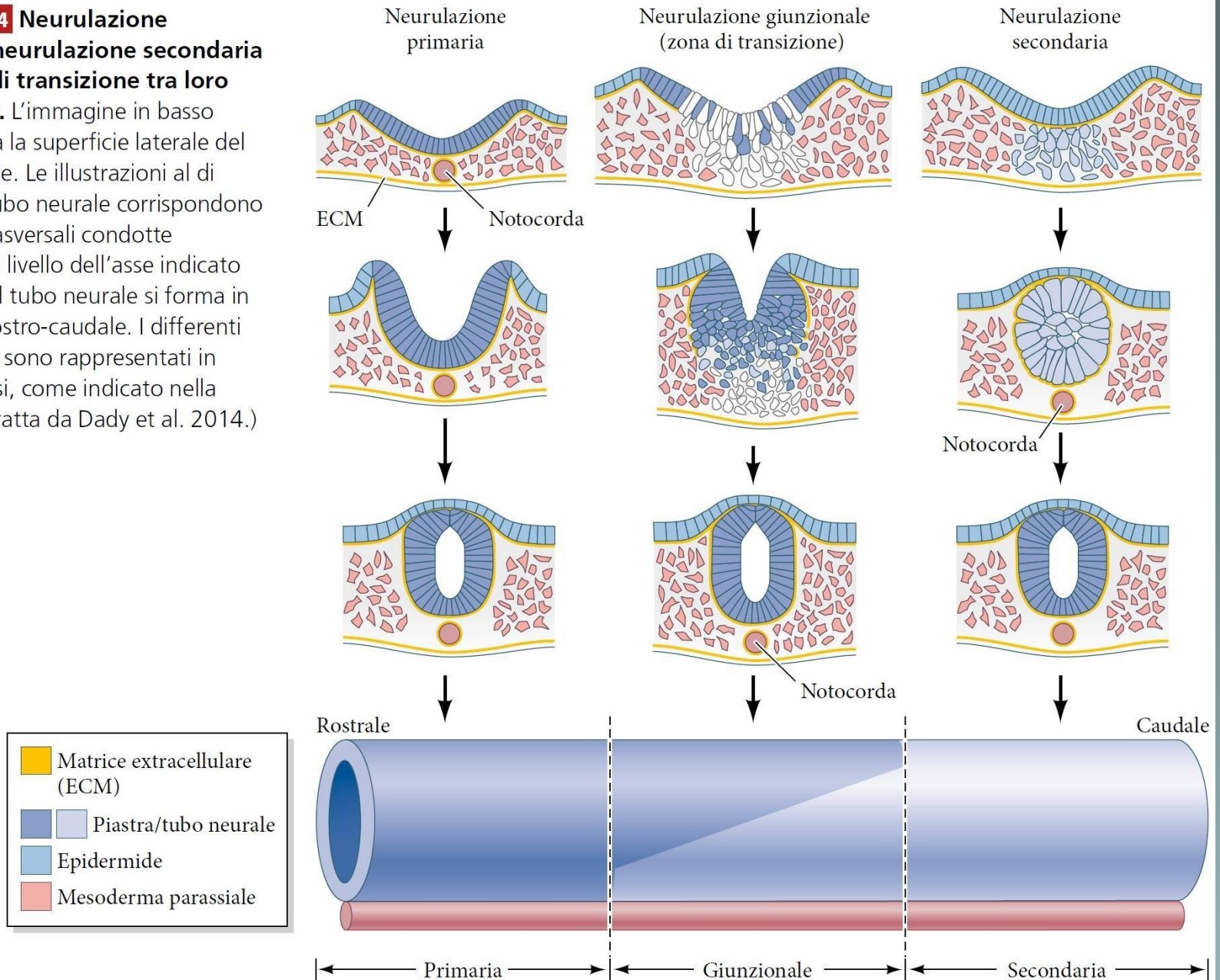
(B) Condizioni sperimentali



Neurulazione primaria e secondaria

FIGURA 13.4 Neurulazione primaria, neurulazione secondaria e le zone di transizione tra loro interposte.

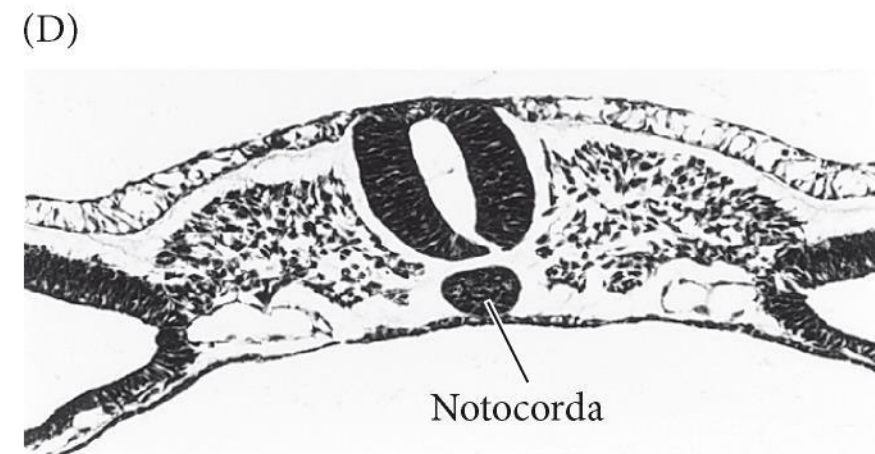
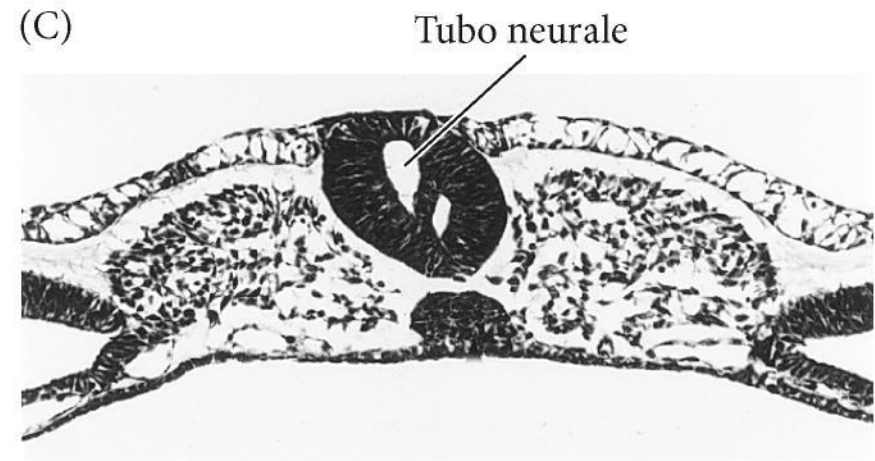
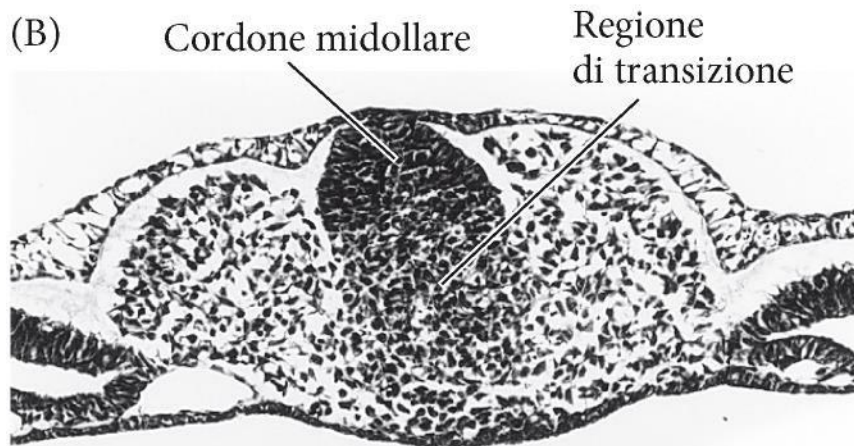
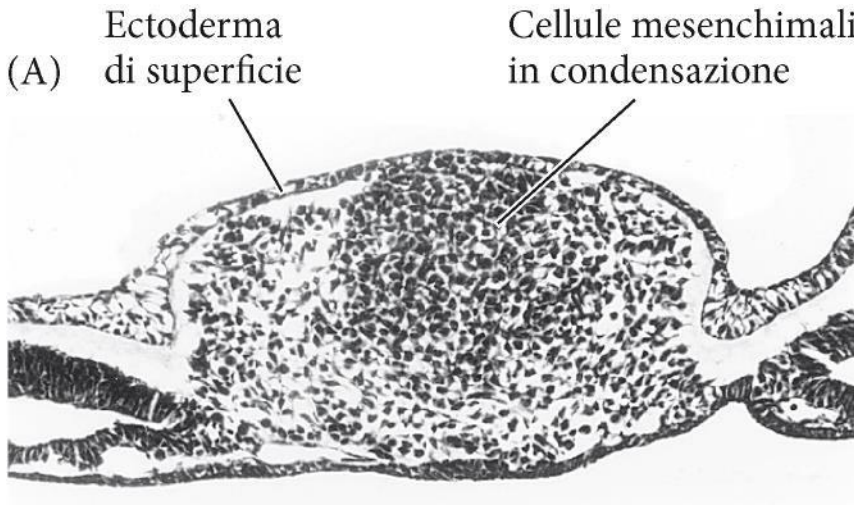
L'immagine in basso rappresenta la superficie laterale del tubo neurale. Le illustrazioni al di sopra del tubo neurale corrispondono a sezioni trasversali condotte attraverso il livello dell'asse indicato via via che il tubo neurale si forma in direzione rostro-caudale. I differenti tipi cellulari sono rappresentati in colori diversi, come indicato nella legenda. (Tratta da Dady et al. 2014.)



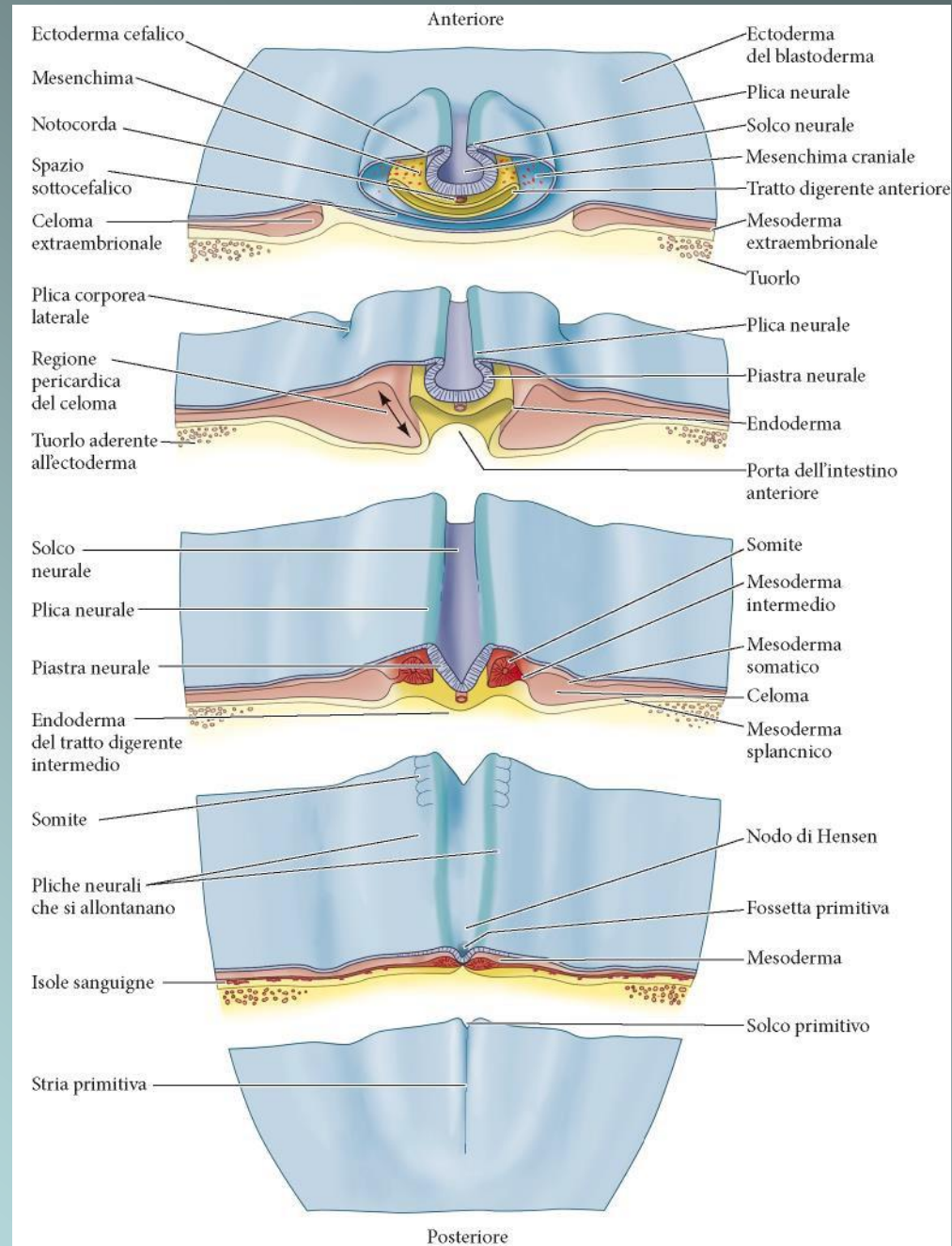
La neurulazione secondaria: condensazione e cavitazione

- Avviene nelle regioni posteriori dell'embrione a partire da cellule di natura mesenchimale

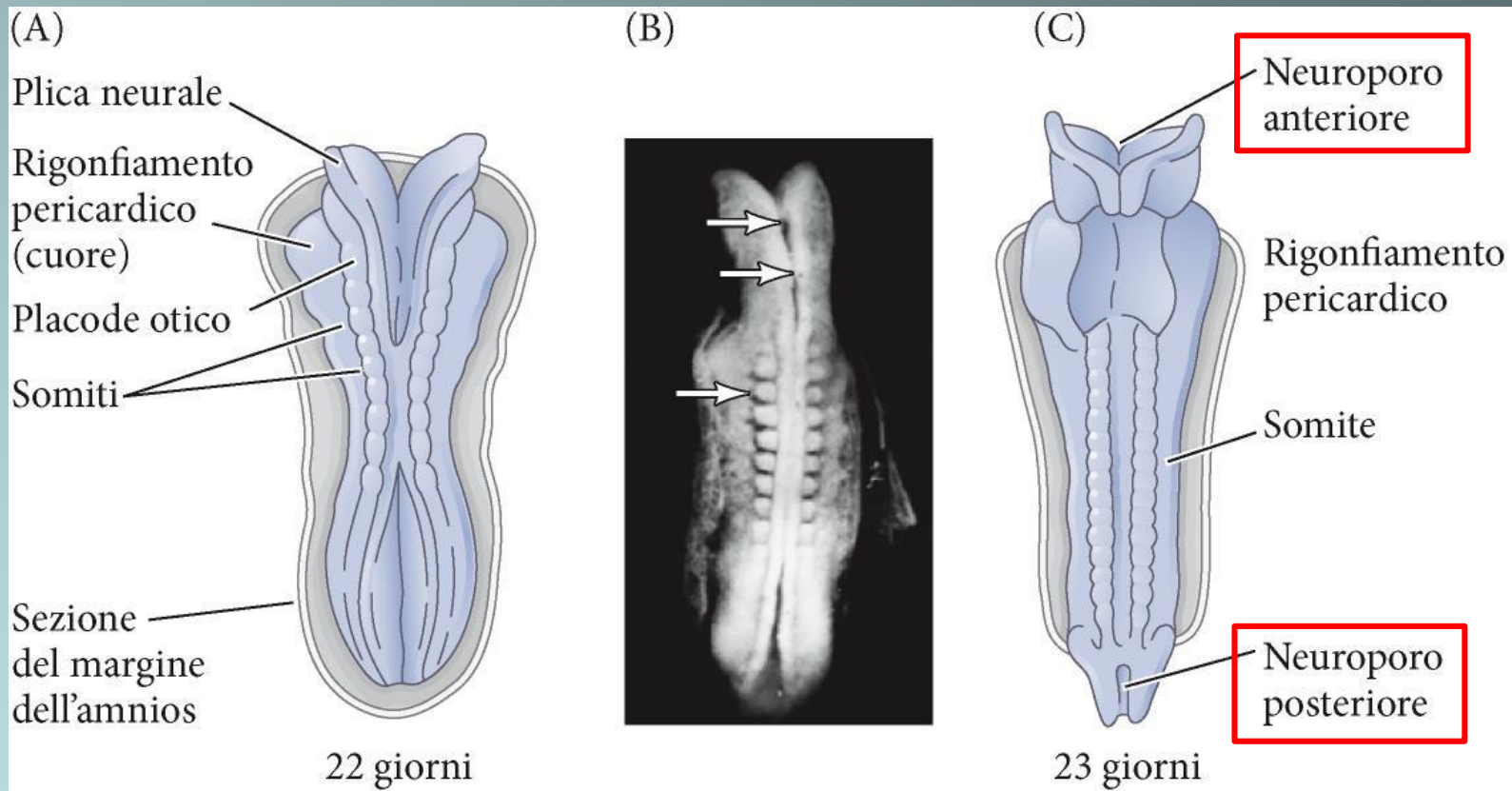
- Processo di transizione mesenchima-epitelio



Negli uccelli, la chiusura del tubo neurale avviene prima nella porzione cefalica e dopo nella porzione caudale.



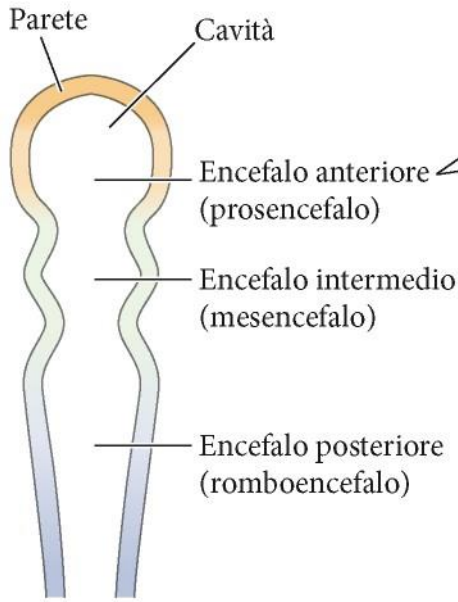
Nei mammiferi la chiusura del tubo neurale avviene in diversi punti contemporaneamente



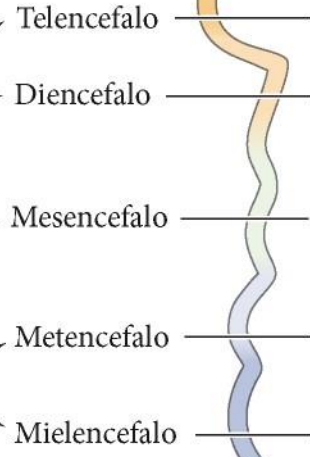
Difetti nella chiusura del tubo neurale. Frequenza: 1:500
Difetti anteriori: anencefalia
Difetti posteriori: spina bifida

Strutture derivate nell'adulto

3 vescicole primarie

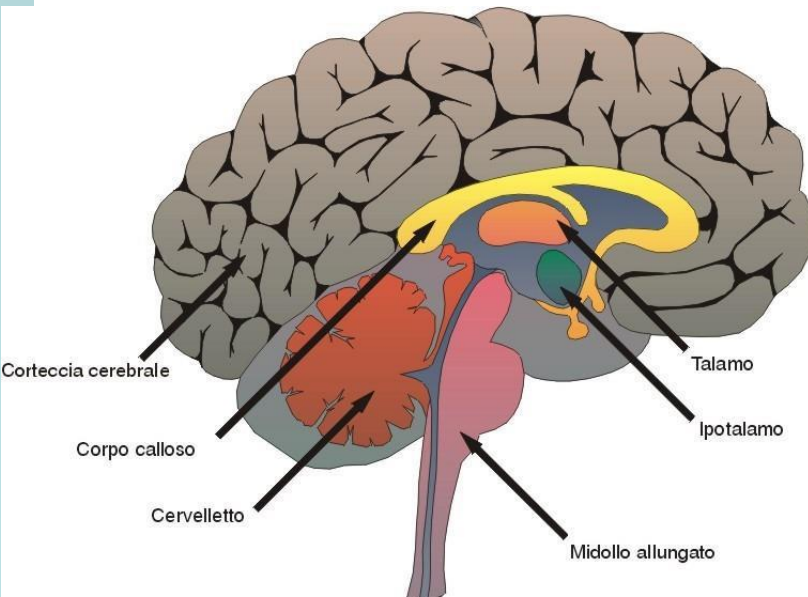


5 vescicole secondarie



Midollo spinale

Lobi olfattivi	- Olfatto
Ippocampo	- Memorizzazione
Corteccia cerebrale	- Associazione ("intelligenza")
Vescicola ottica	- Vista (retina)
Epitalamo	- Epifisi
Talamo	- Centro di smistamento per neuroni ottici e uditivi
Ipotalamo	- Temperatura corporea, sonno, regolazione della respirazione
Encefalo intermedio	- Tratti di fibre tra l'encefalo anteriore e quello posteriore, lobi ottici, tetto
Cervelletto	- Coordinazione dei movimenti muscolari complessi
Ponte	- Tratti di fibre tra il cervello e il cervelletto (solo nei mammiferi)
Midollo allungato	- Centro dei riflessi delle attività involontarie



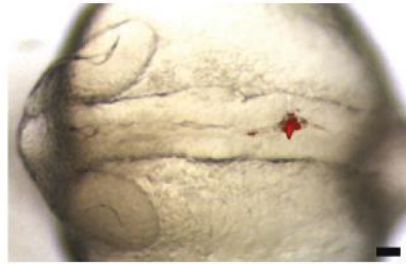
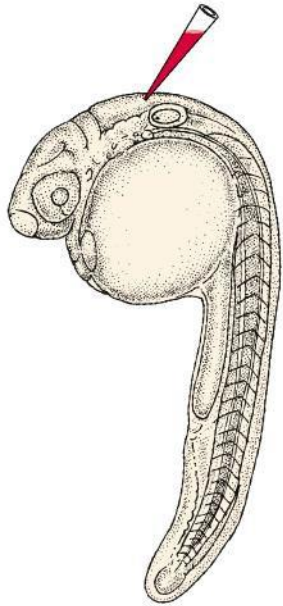
Regionalizzazione del tubo neurale

Asse antero-posteriore

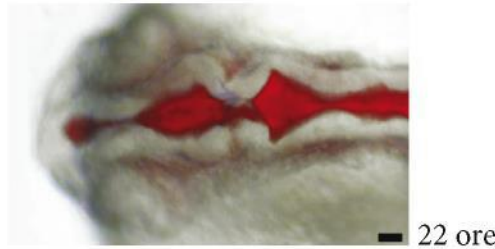
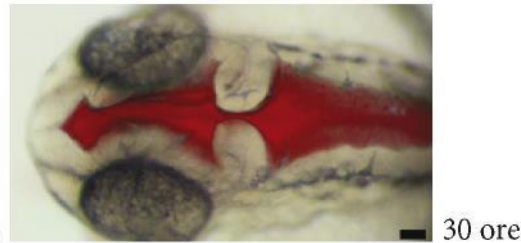
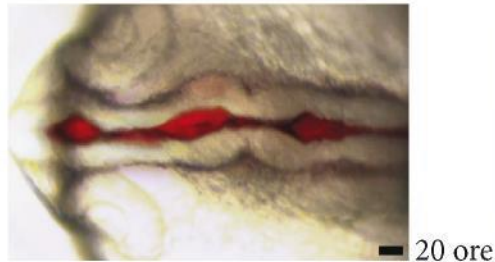
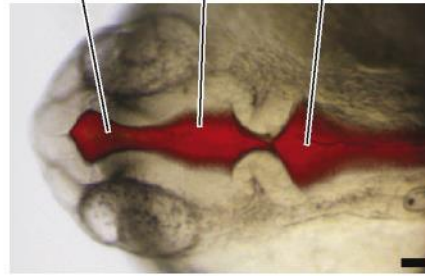
Formazione dell'encefalo: ruolo del liquido contenuto nella cavità del tubo neurale

(A)

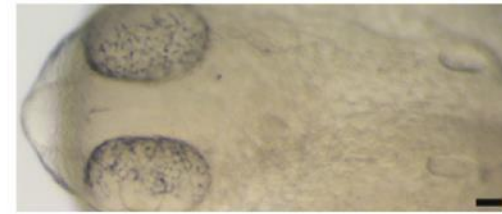
Iniezione di un colorante rosso nella cavità ventricolare dell'encefalo intermedio (18 ore dopo la fecondazione)



Encefalo anteriore Encefalo intermedio Encefalo posteriore

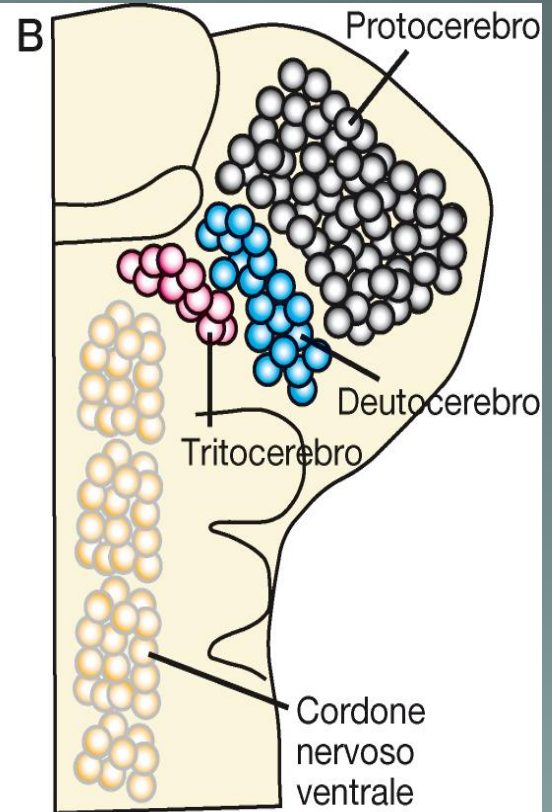
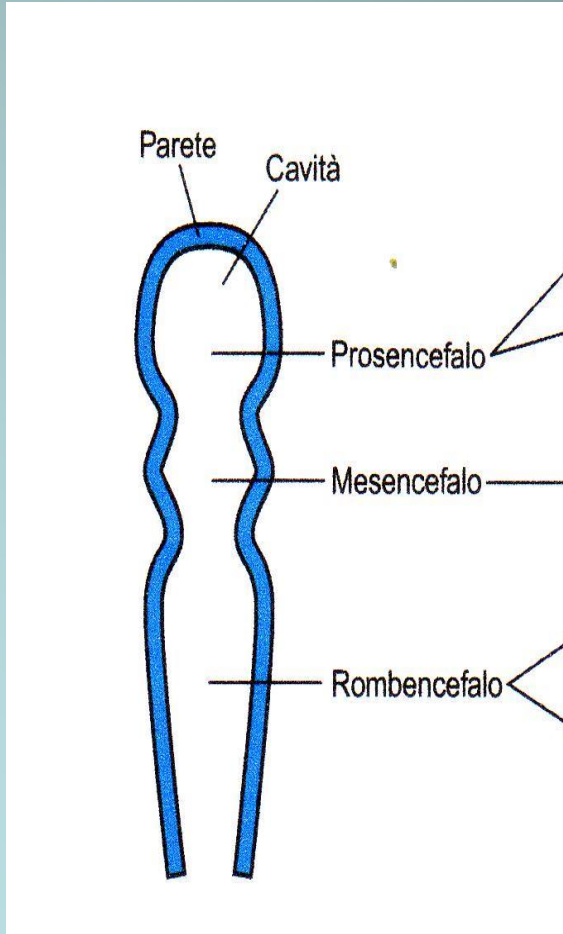


(B) Mutante *snakehead*
(a testa di serpente)

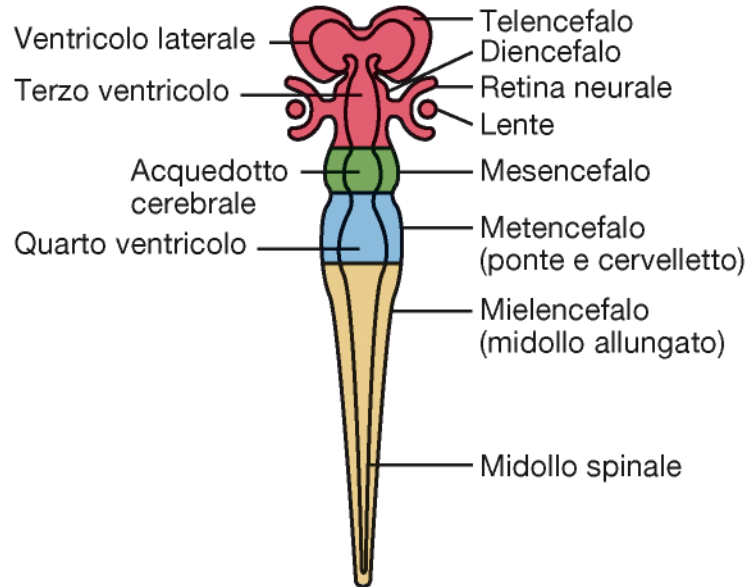
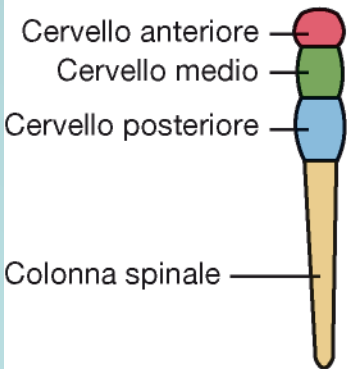
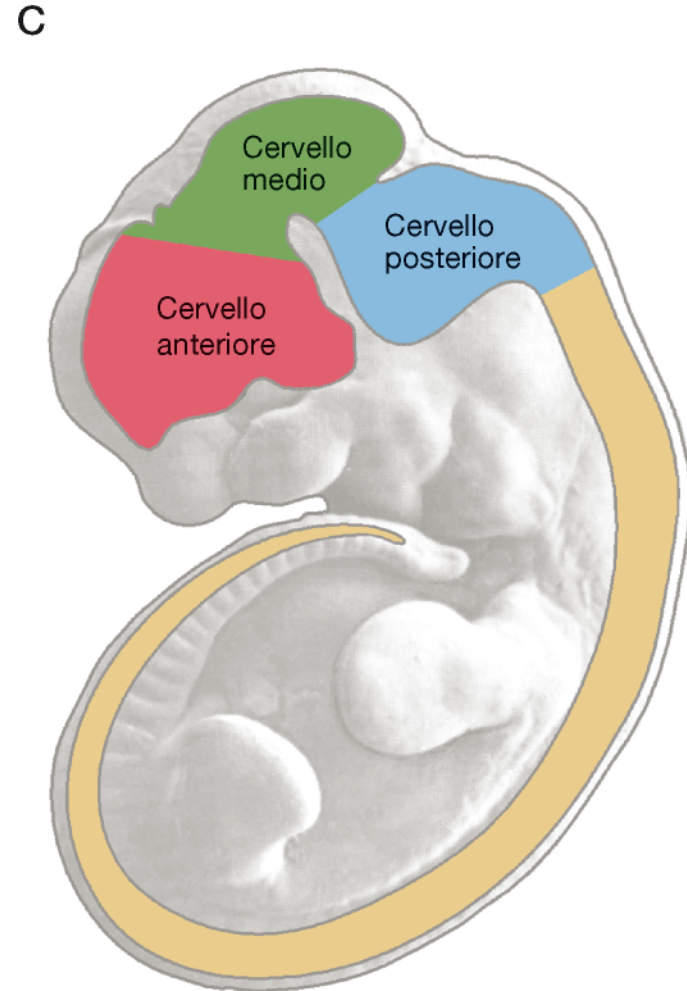
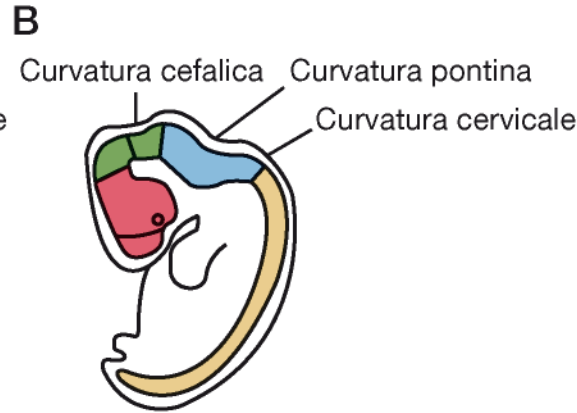
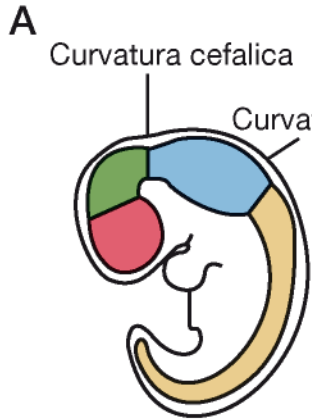


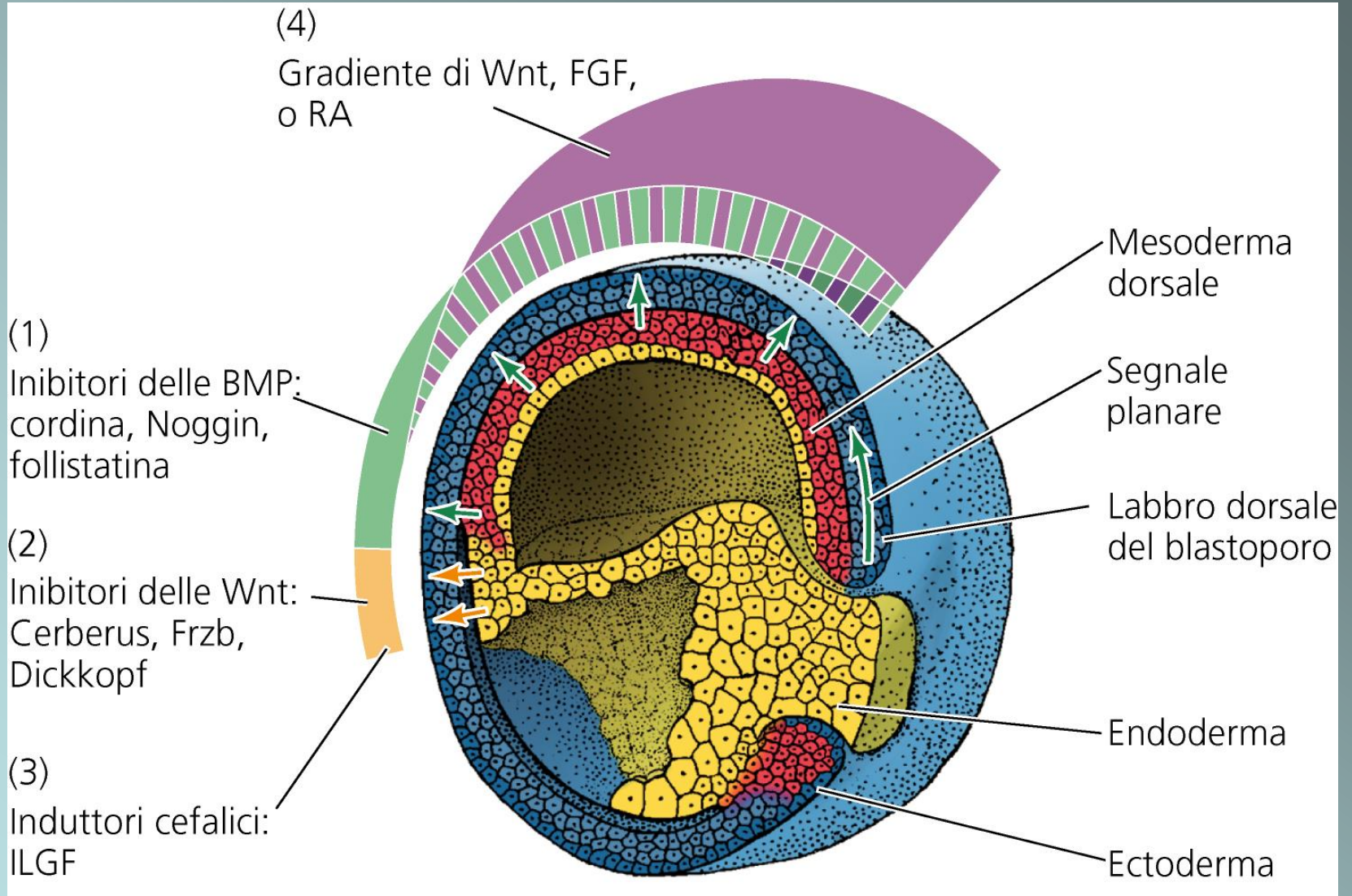
Aumento di 30 volte del volume

Regionalizzazione SN



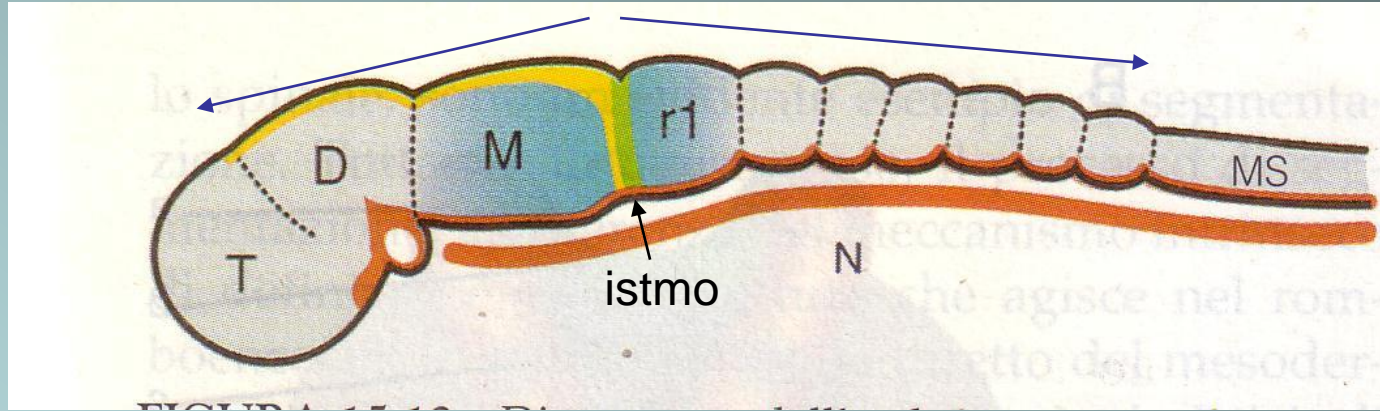
Regionalizzazione SN nel Vertebrato





La definizione dell'asse antero posteriore è dipendente da specifiche molecole e dalla loro concentrazione

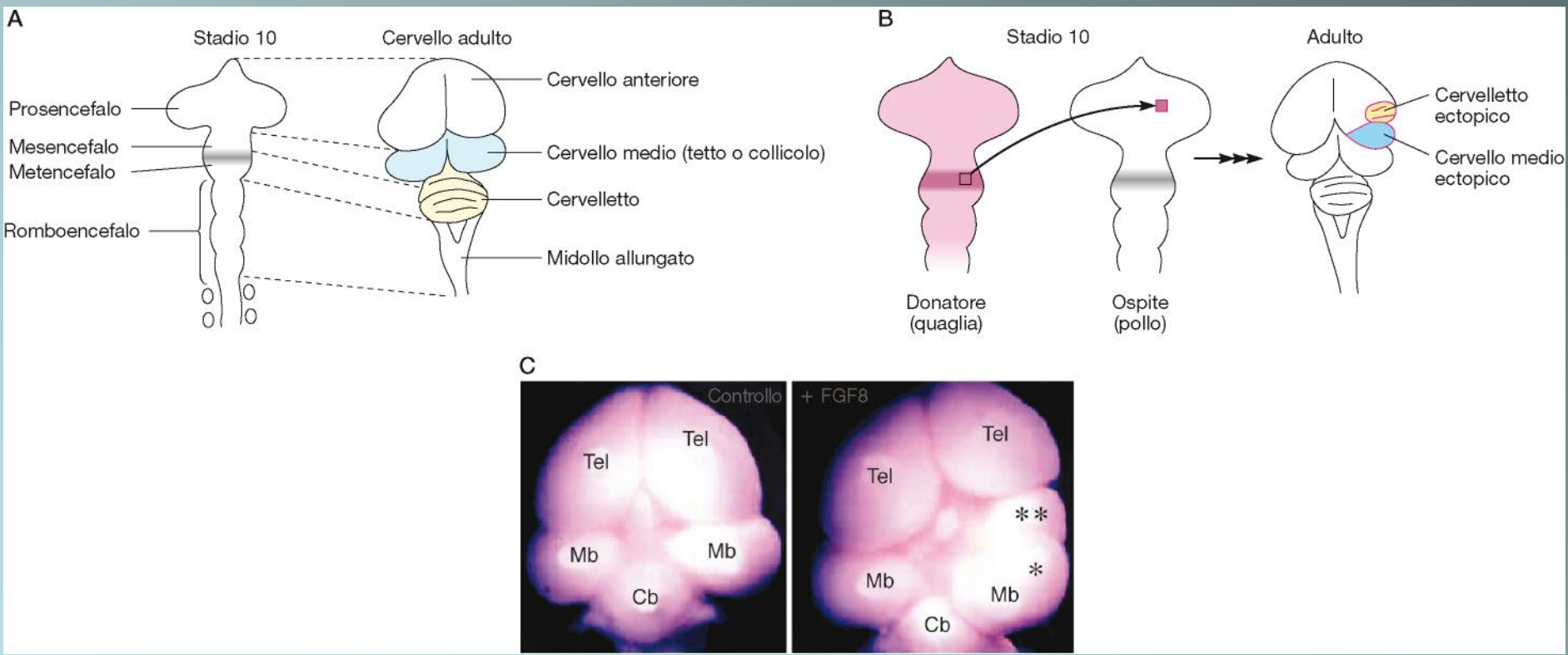
I geni di confine



FgF8: Marca il confine nella zona dell'istmo tra mesencefalo e romboencefalo

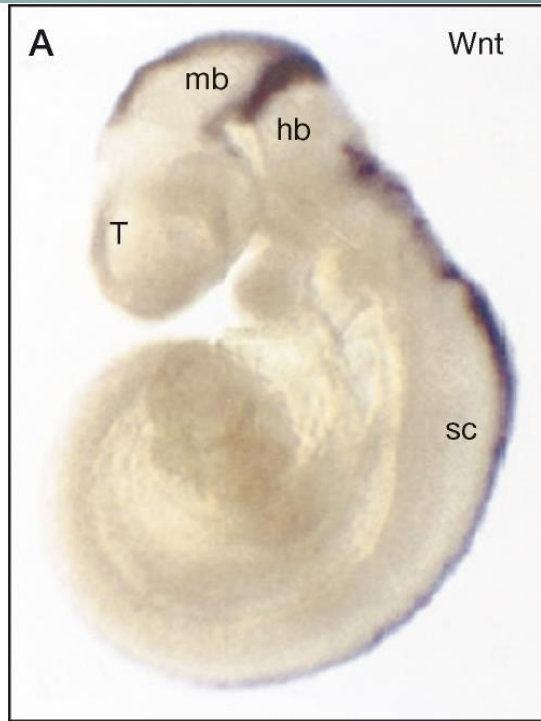
WNT: Dalla zona dell'istmo alla regione rostrale

Engrailed: massima concentrazione nell'istmo e segue poi gradiente in direzione rostrale e caudale

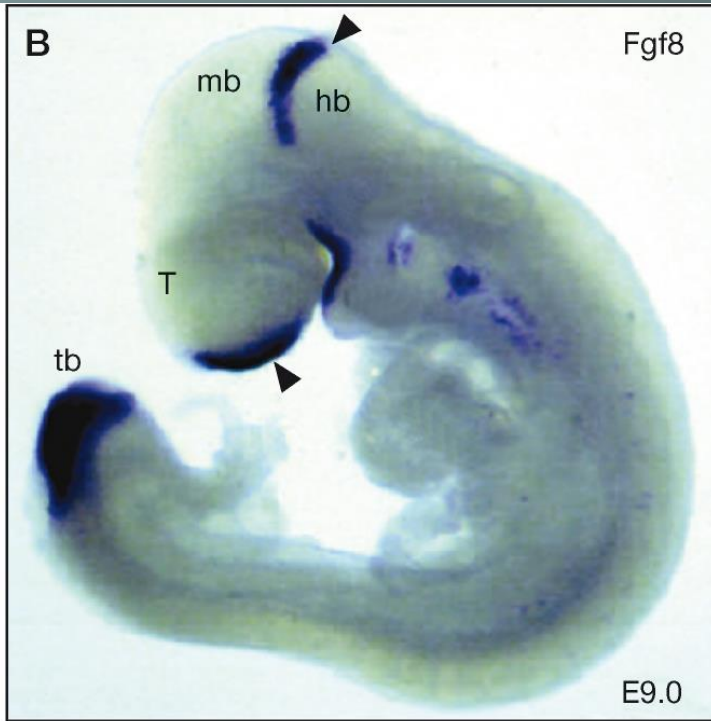


1. Trapianto della regione dell'istmo nel cervello anteriore
2. Trapianto di sfera imbevuta di FGF8

WT



WT



KO WNT1 non presenta regione mesencefalica

Il KO di WNT1 mostra assenza di espressione anche di engrailed 1

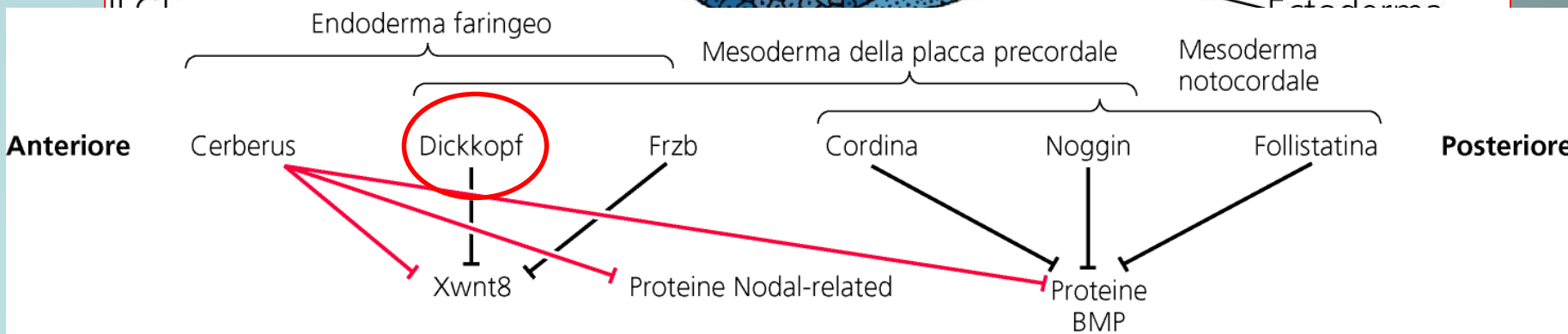
(4)
 Gradiente di Wnt, FGF,
 o RA

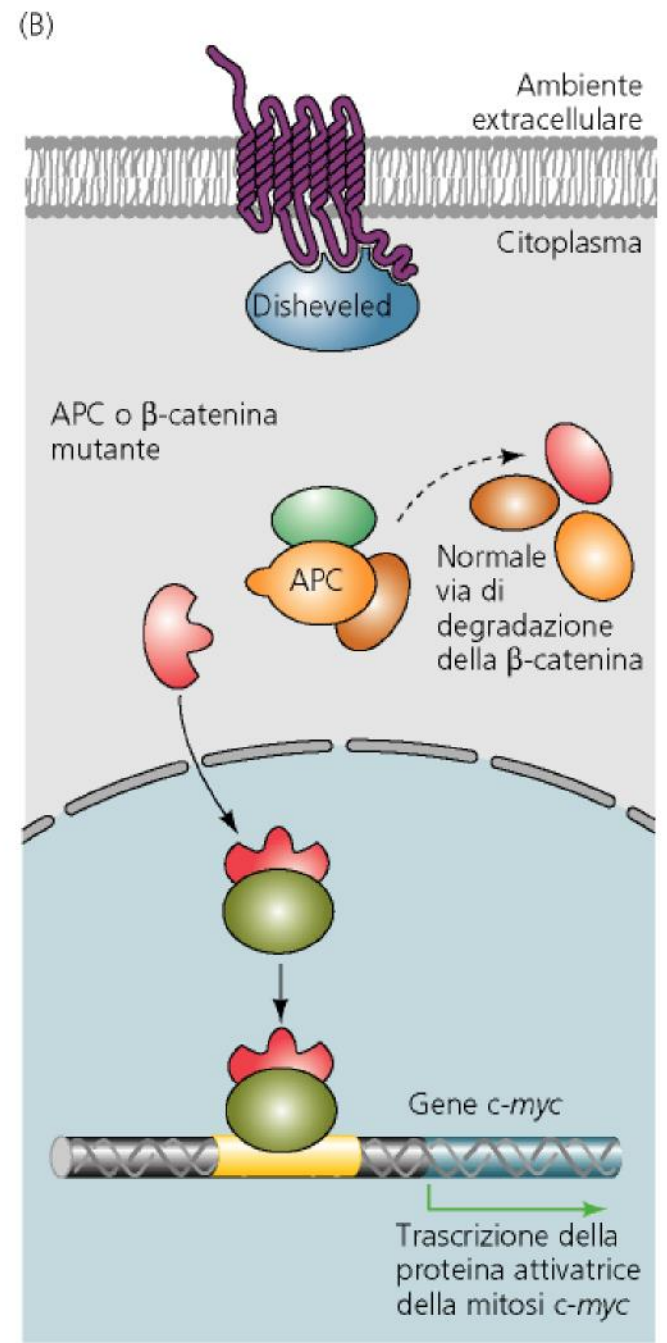
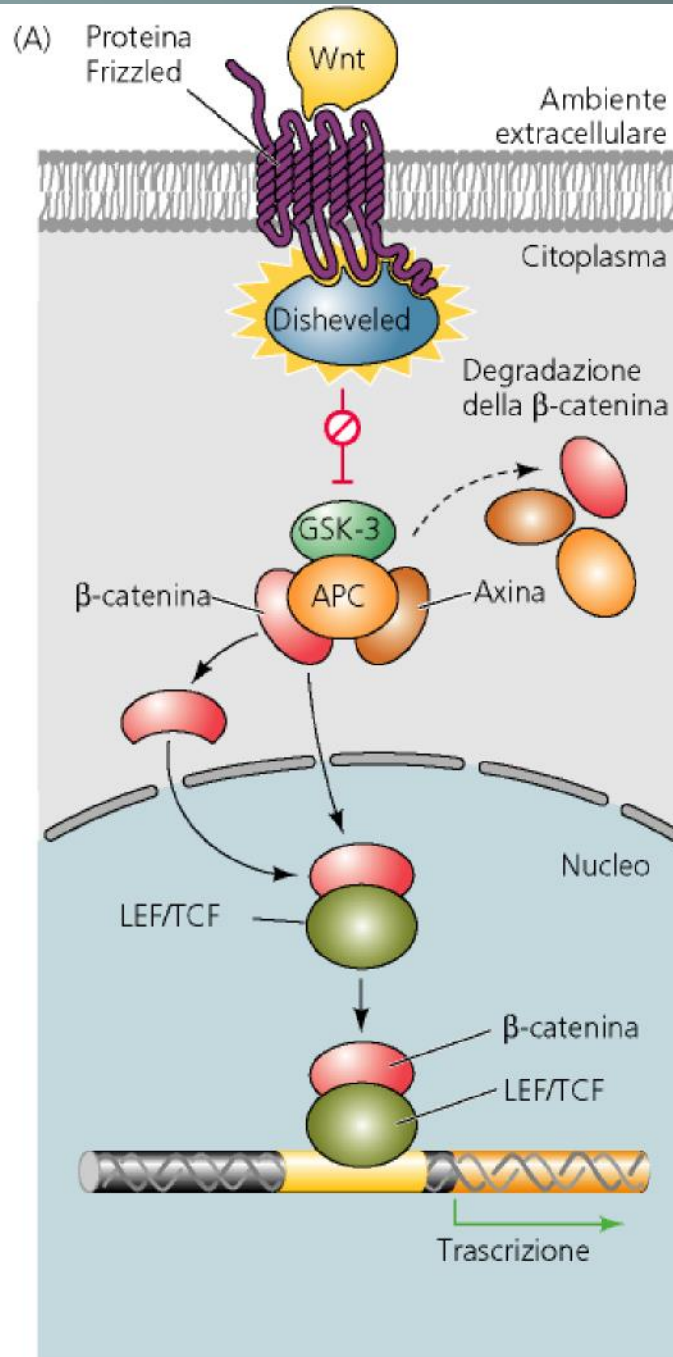
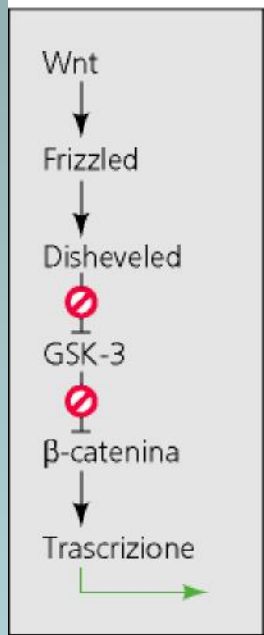
(1)
 Inibitori delle BMP:
 cordina, Noggin,
 follistatina

(2)
 Inibitori delle Wnt:
 Cerberus, Frzb,
 Dickkopf

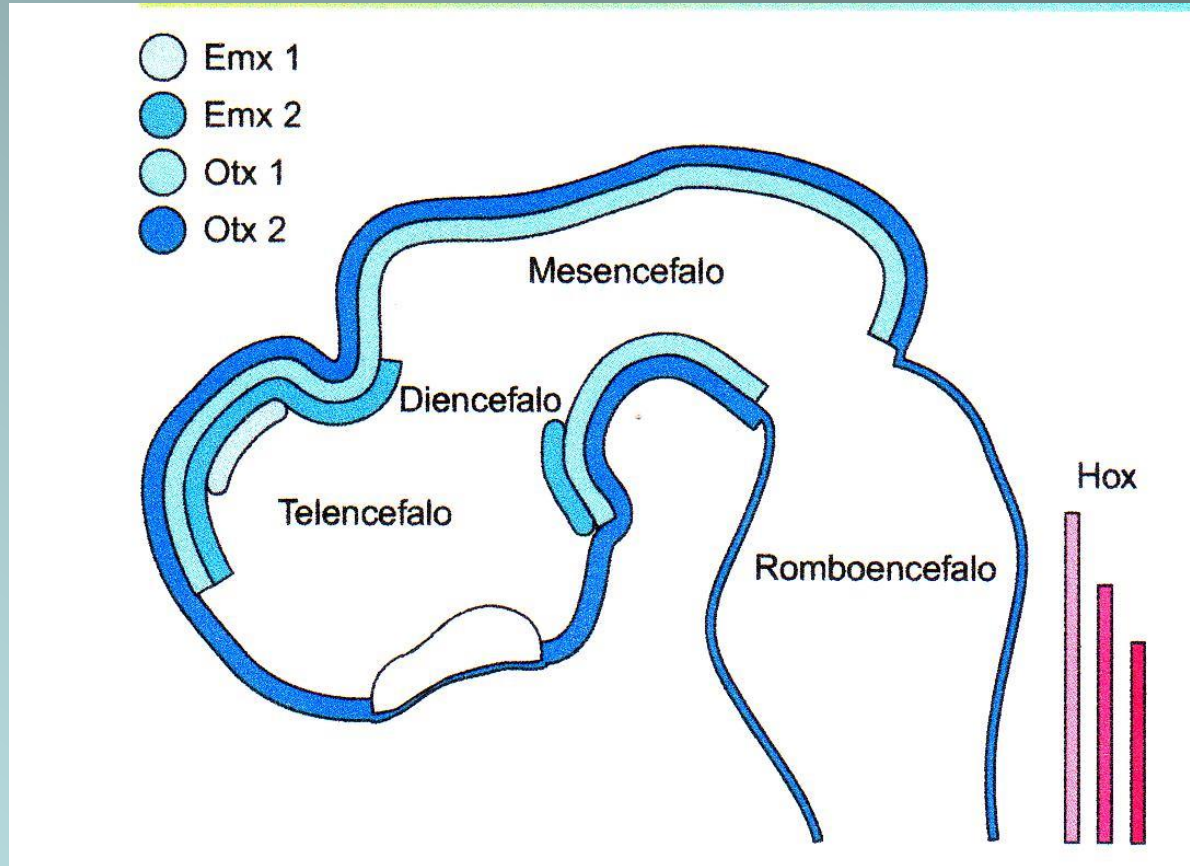
(3)
 Induttori cefalici:
 "CF"

Mesoderma dorsale
 Segnale planare
 Labbro dorsale del blastoporo
 Endoderma





Gli omeotici contribuiscono alla regionalizzazione del Forebrain e del Midbrain



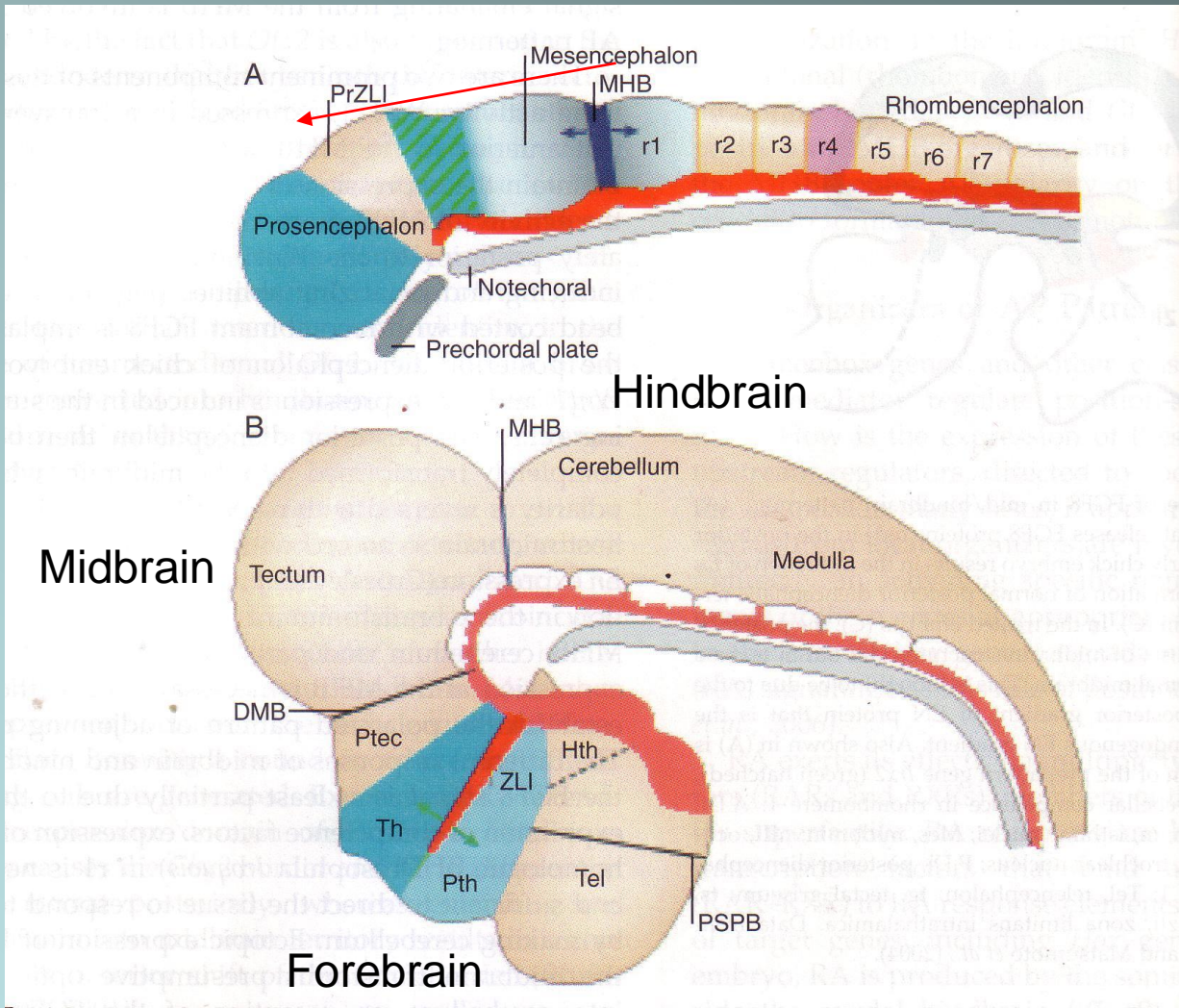
Otx: omologo del gene *orthodenticle* (*otd*)

Emx: omologo di *empty spiracles* (*ems*)

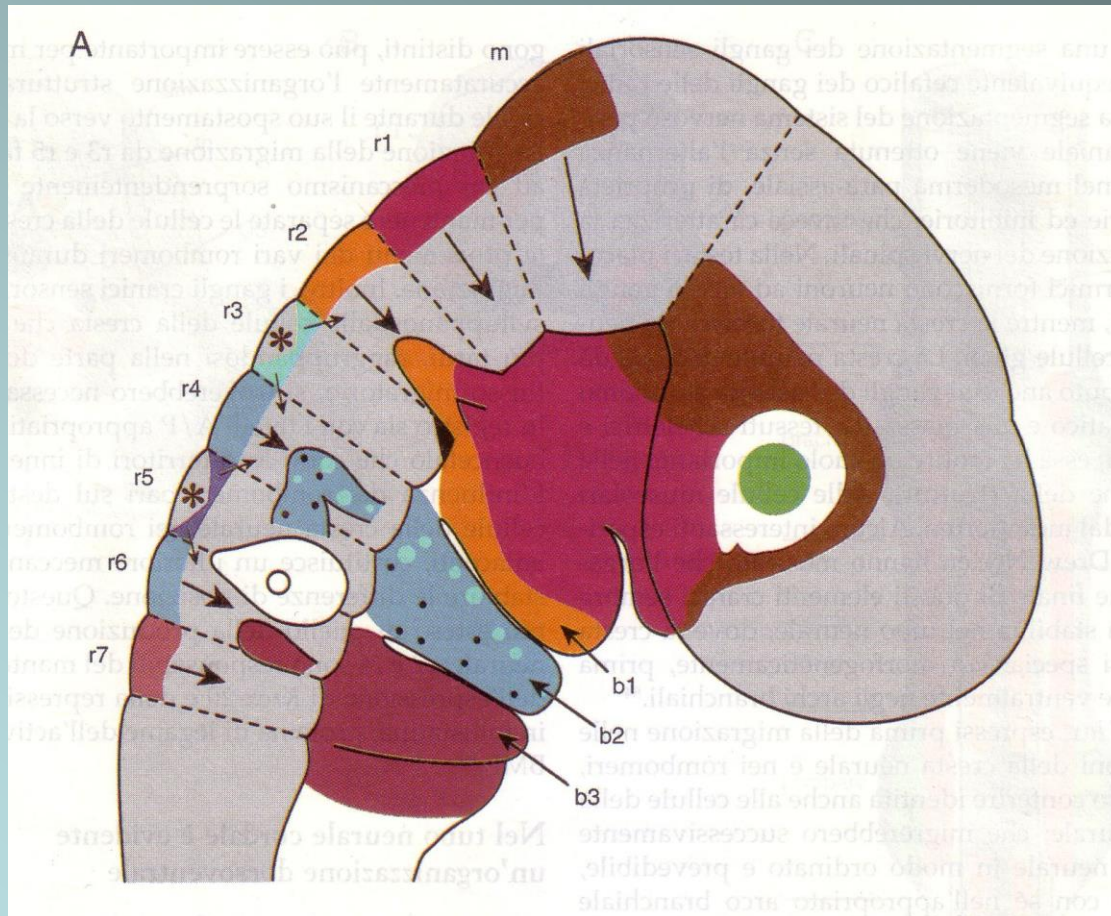


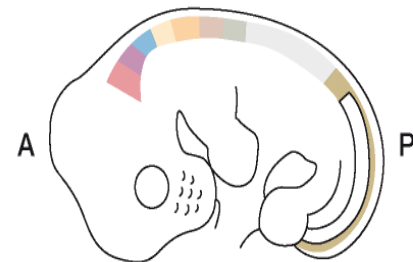
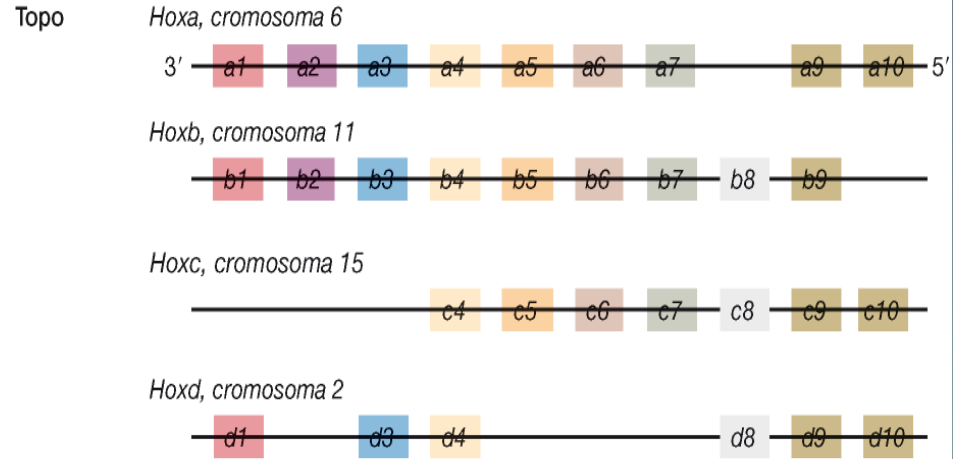
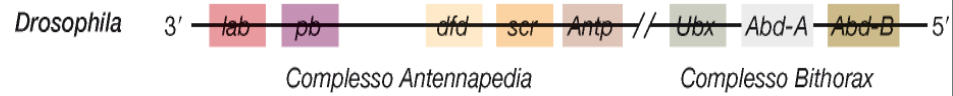
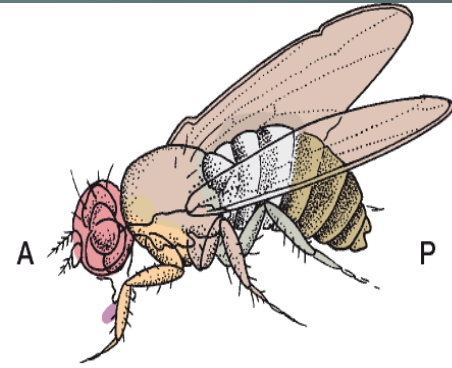
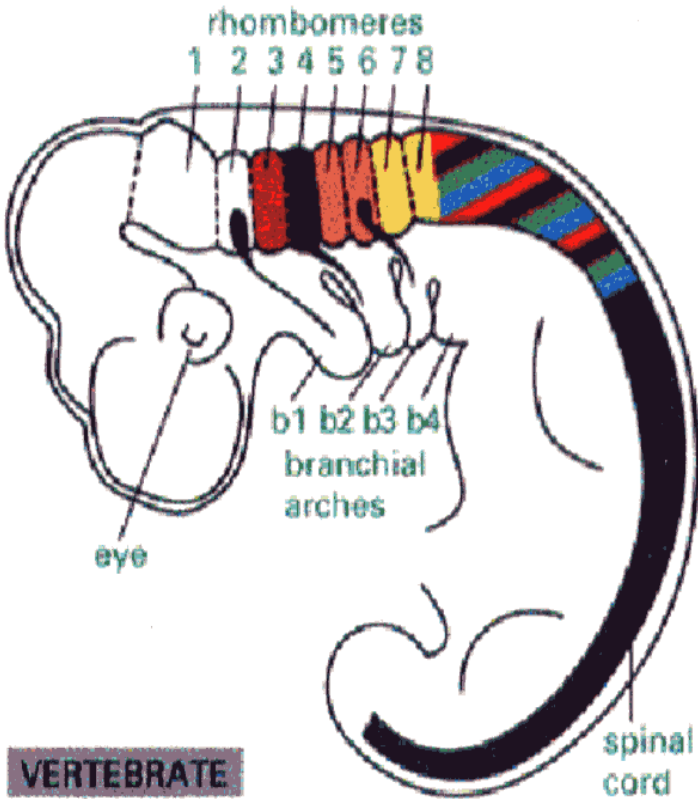
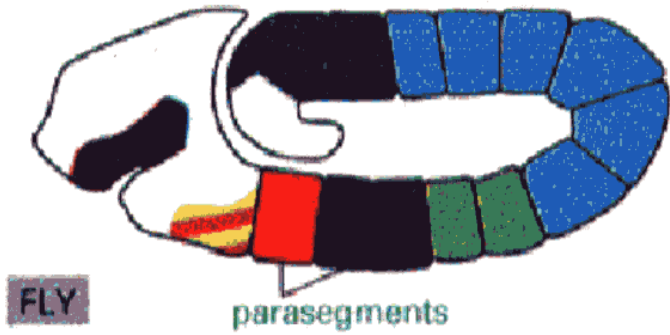
La loro parziale sovrapposizione contribuisce a definire le regioni del telencefalo, diencefalo e mesencefalo dorsali

$emx1 < emx2 < otx1 < otx2$

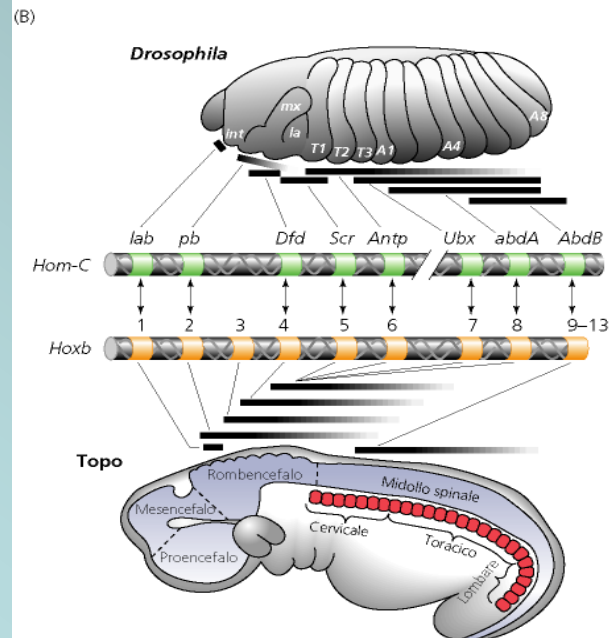
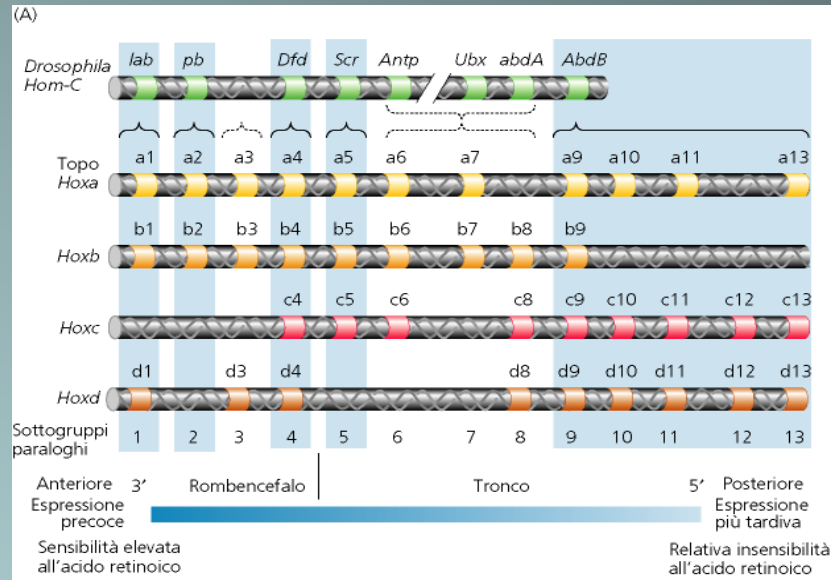


La segmentazione del Romboencefalo





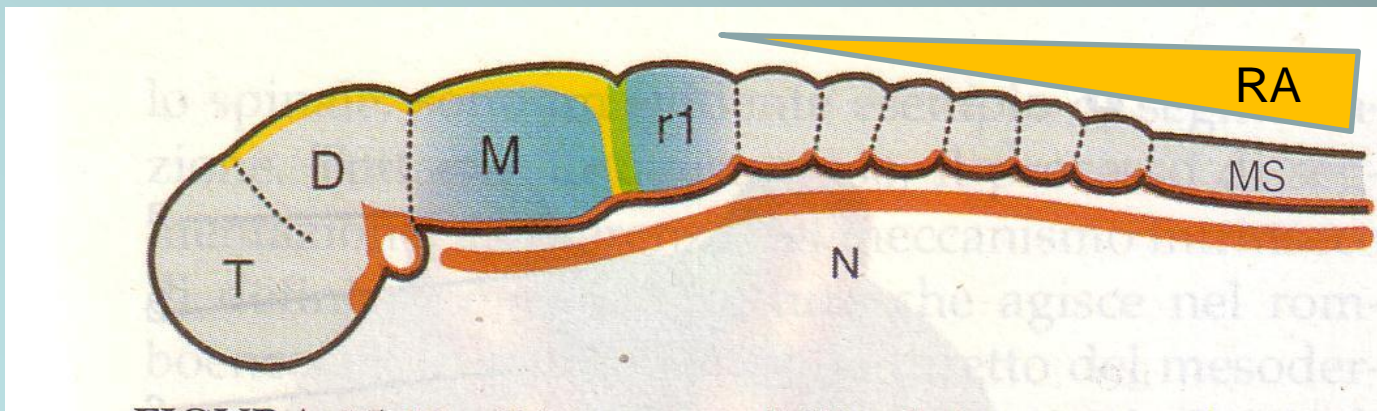
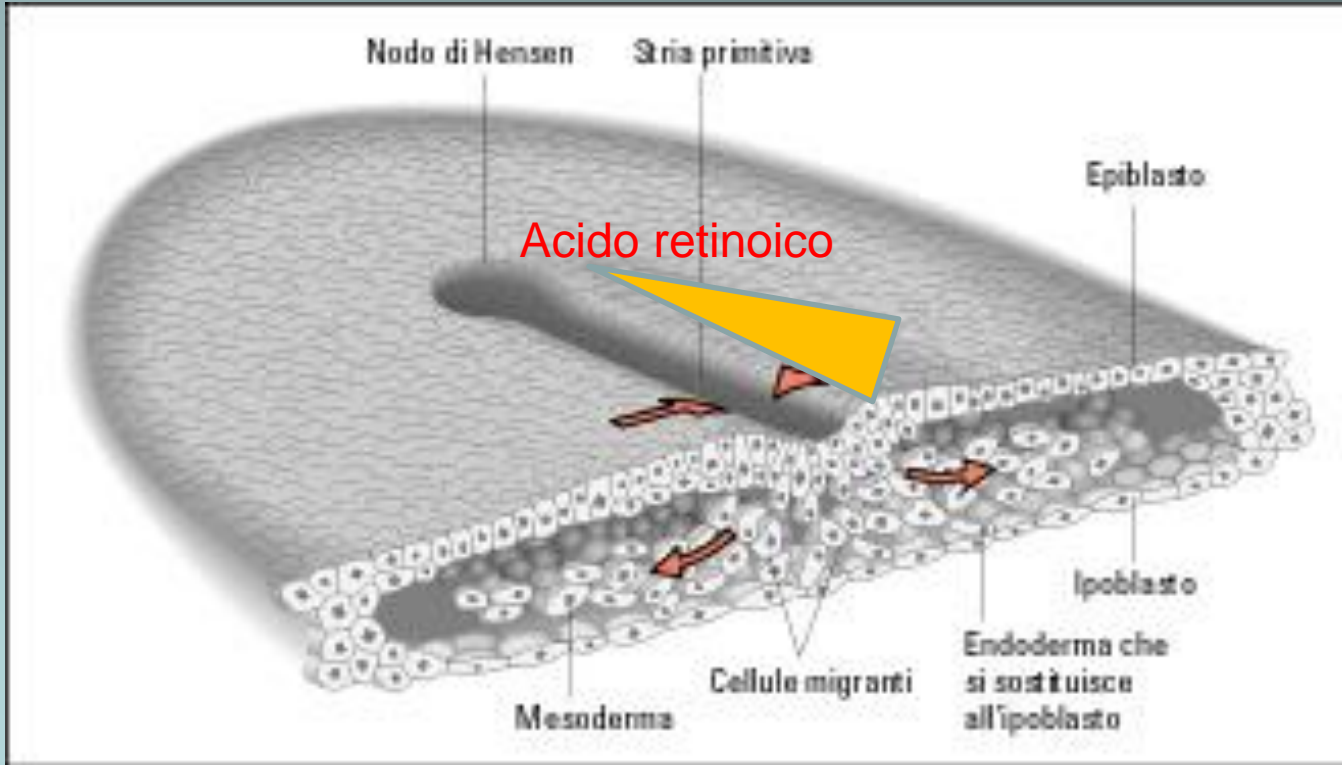
Accensione progressiva dalla regione 3' al 5'



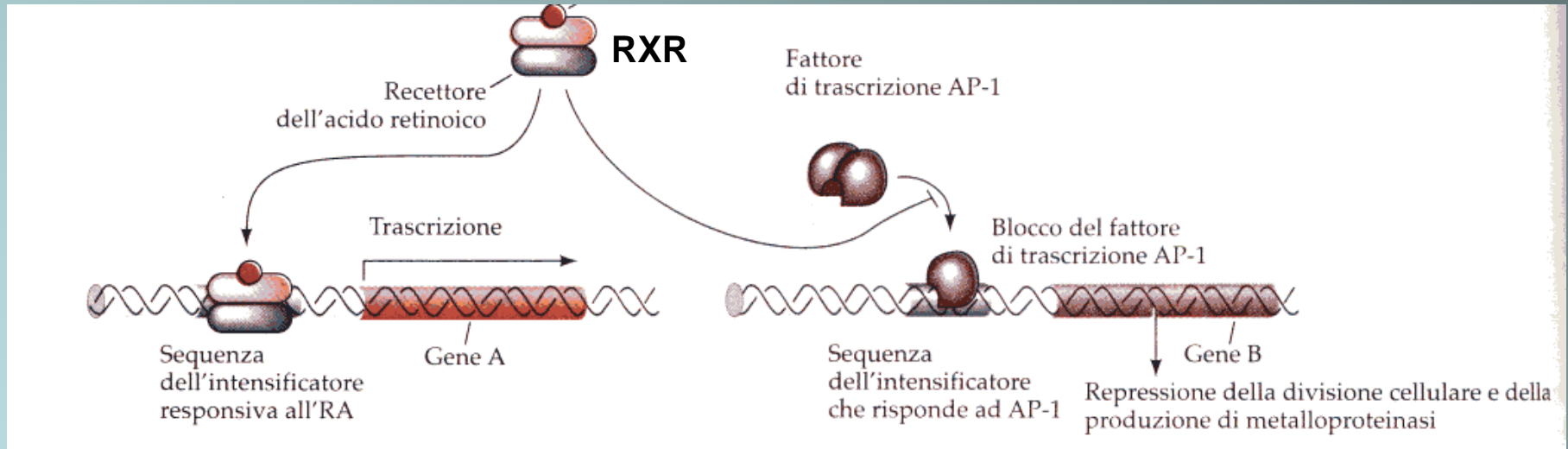
Progressiva accensione dei geni HOX lungo l'asse A-P



Gradiente di Acido Retinoico



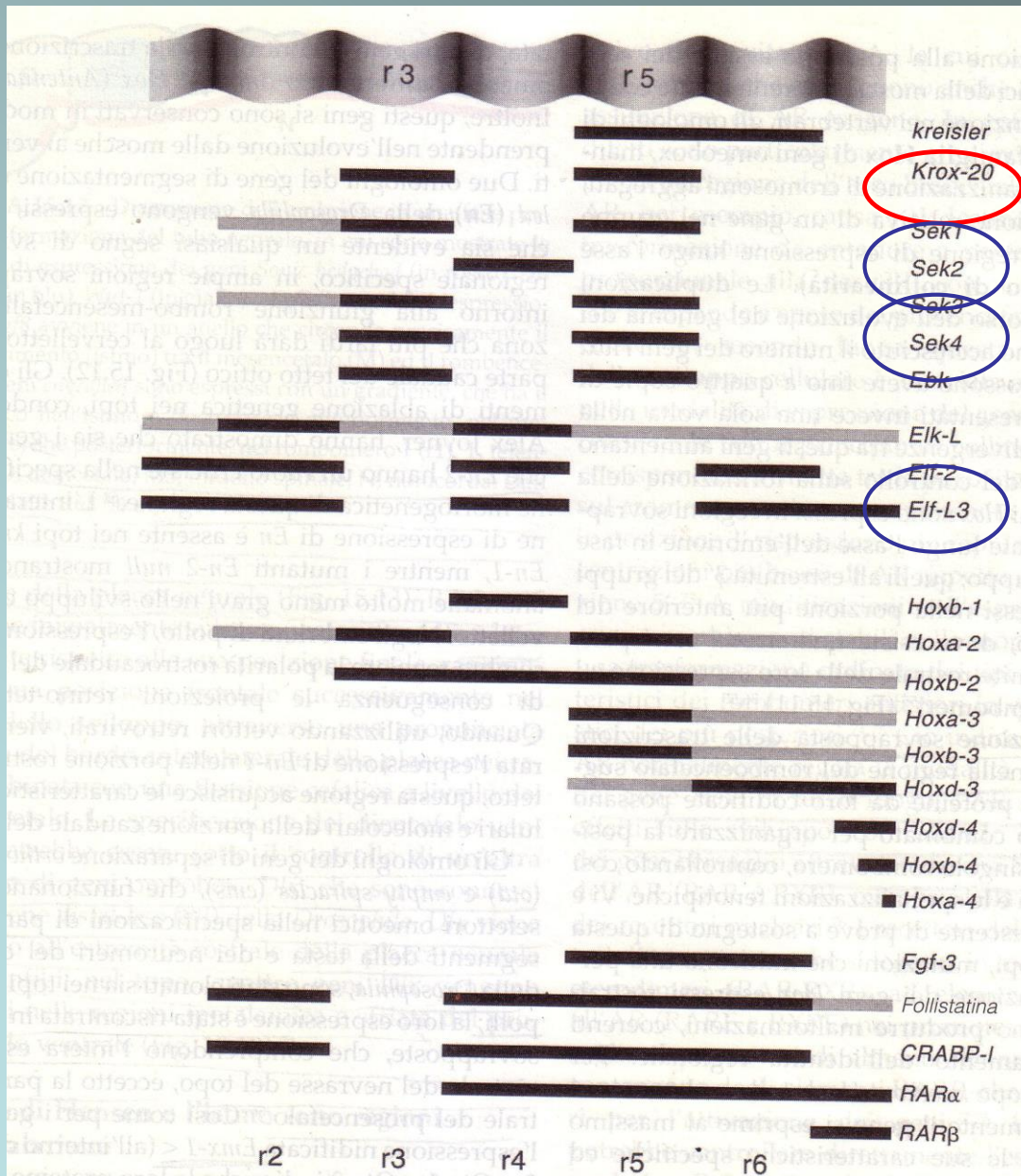
RA controlla accensione dei geni HOX



RAR e RXR = recettori intracitoplasmatici per RA- permettono traslocazione di RA nel nucleo

CRABP= binding protein per acido retinoico – non permette la traslocazione di RA nel nucleo

Il confine tra i rombomeri

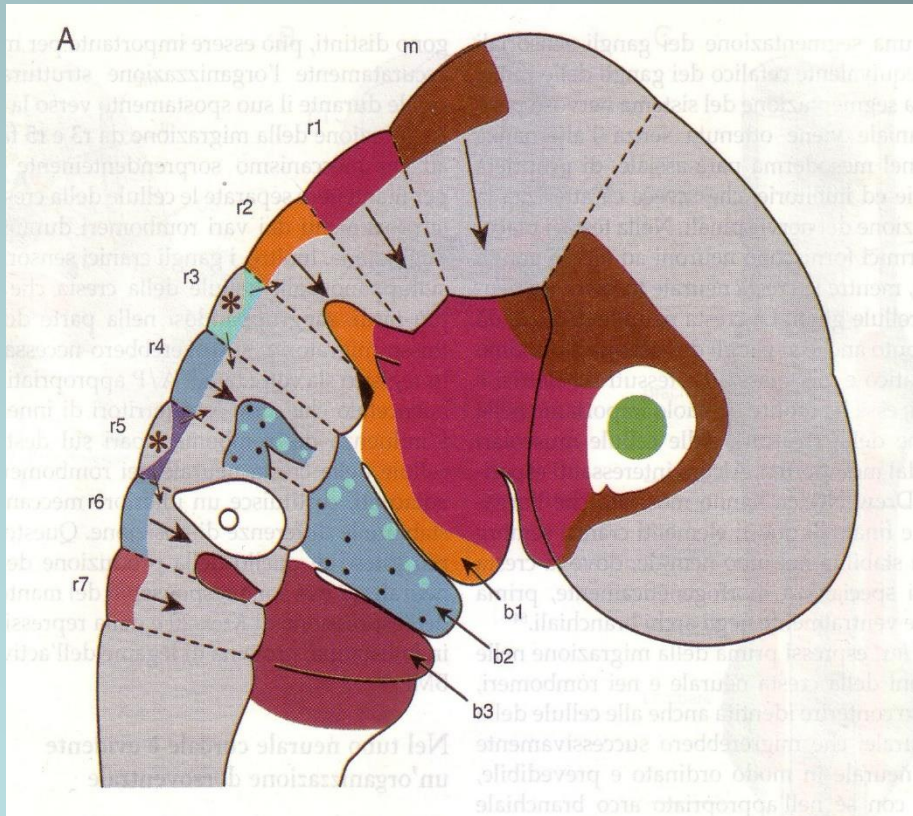


Recettori per Eph (Sek) e i loro ligandi Elf

1. Efrine si esprimono nei rombomeri dispari

2. Recettori per efrine si esprimono nei rombomeri pari

Migrazione delle cellule di cresta neurale



24 Migration of neural crest cells

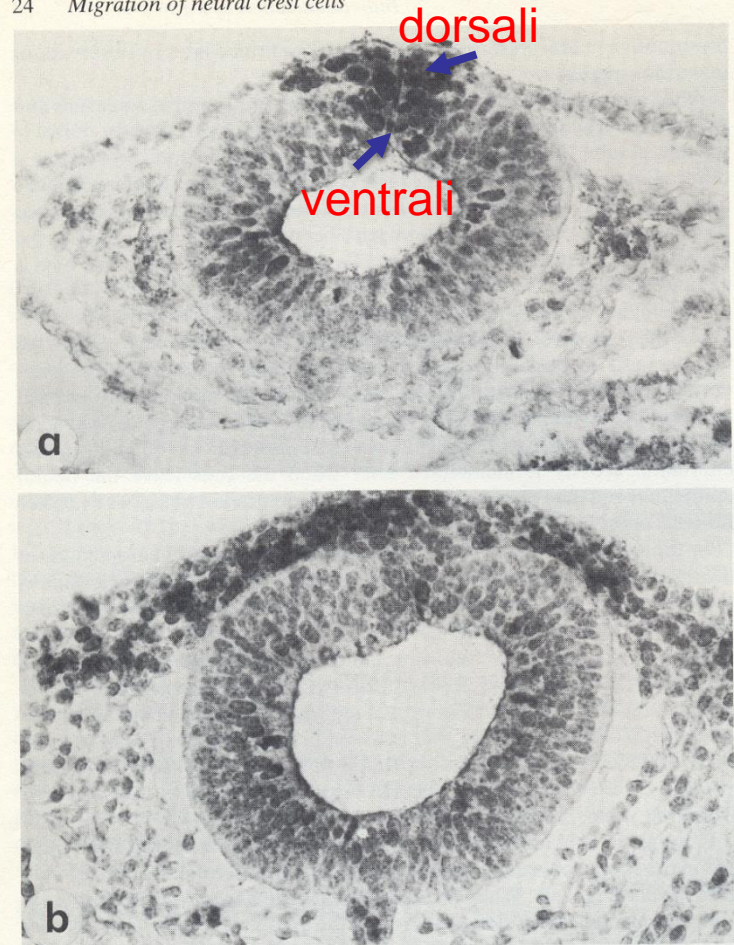
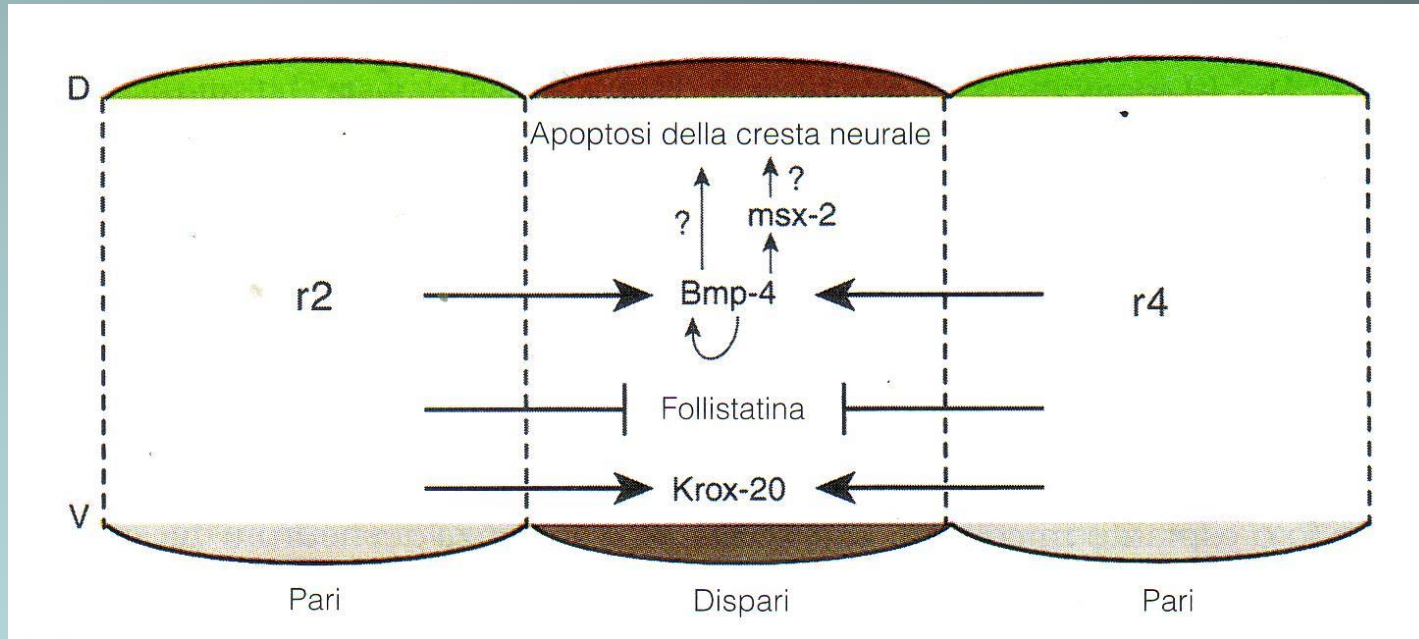


Fig. 2.1. The neural crest cells during (a) and after (b) closure of the neural tube at the mesencephalic level; at the trunk level, in (c) the crest is not yet individualized; in (d) crest cells are in the process of migration. Method of Karnovsky and Roots (1964) and action of iso-OMPA, an inhibitor of non-specific cholinesterases. ($\times 240$)

Interazioni tra i rombomeri



Le cellule della cresta neurale più dorsali dei rombomeri r3 e r5 vengono indotte a morire sotto influenza dei rombomeri pari.

Questo effetto è mediato da BMP4

Prima ondata migratoria: migrano le NC dorsali

24 Migration of neural crest cells

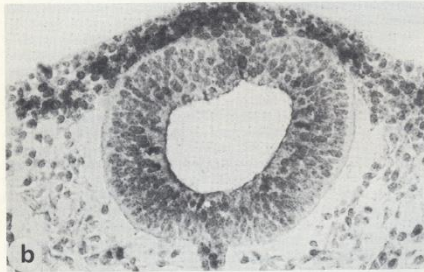
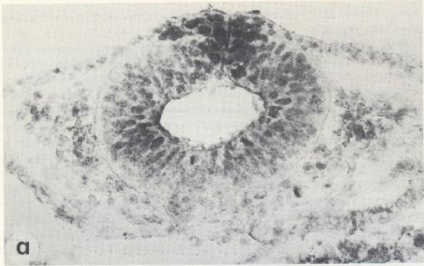
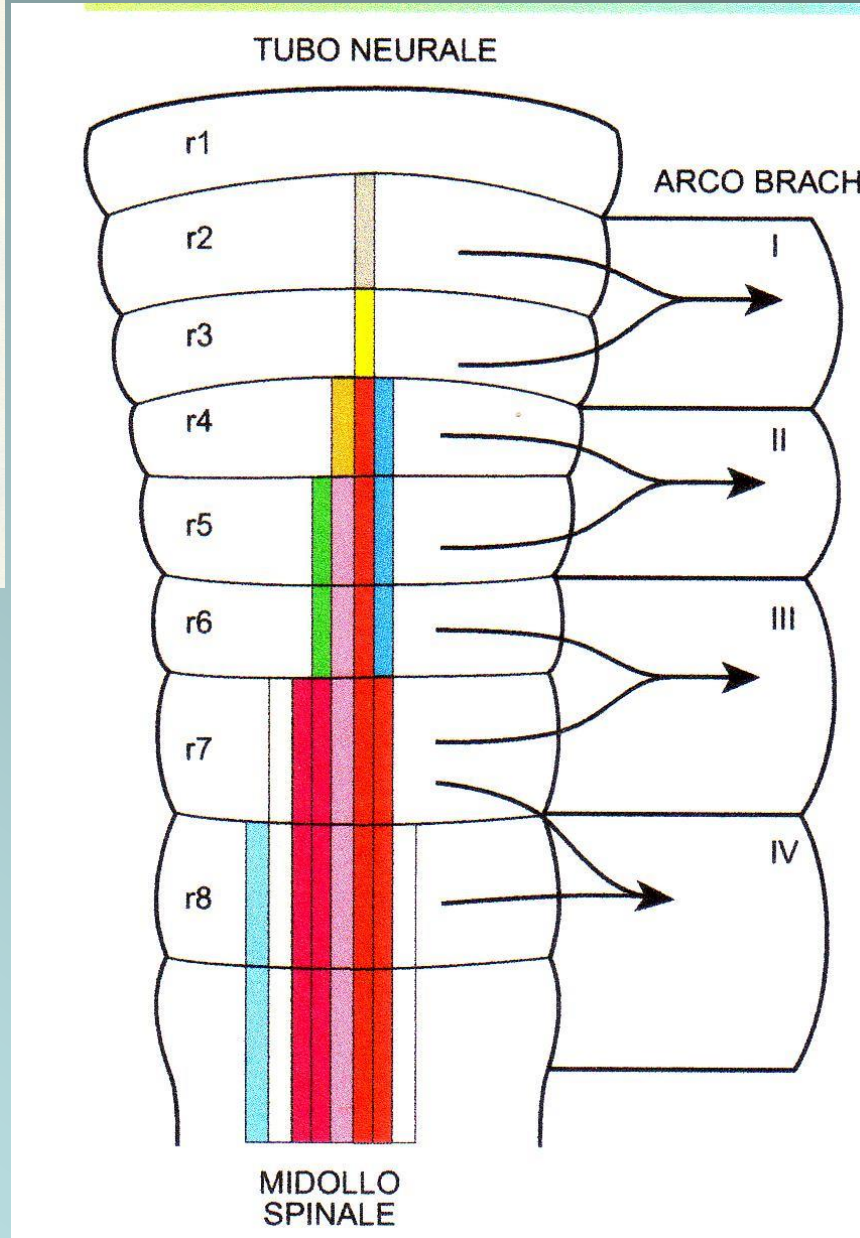


Fig. 2.1. The neural crest cells during (a) and after (b) closure of the neural tube at the mesencephalic level; at the trunk level, in (c) the crest is not yet individualized; in (d) crest cells are in the process of migration. Method of Karnovsky and Roots (1964) and action of iso-OMPA, an inhibitor of non-specific cholinesterases. ($\times 240$)



Prima ondata migratoria

Coinvolge principalmente le cellule dorsali del r2 e r4

24 Migration of neural crest cells

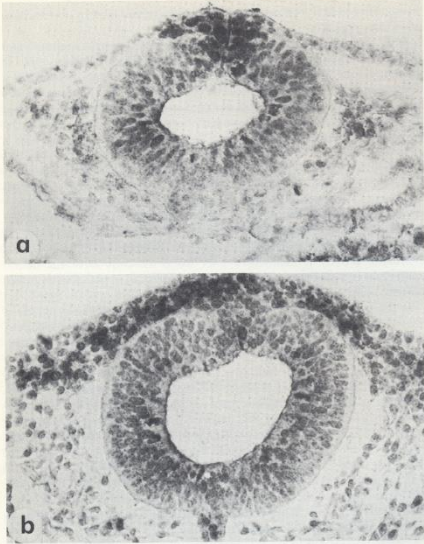
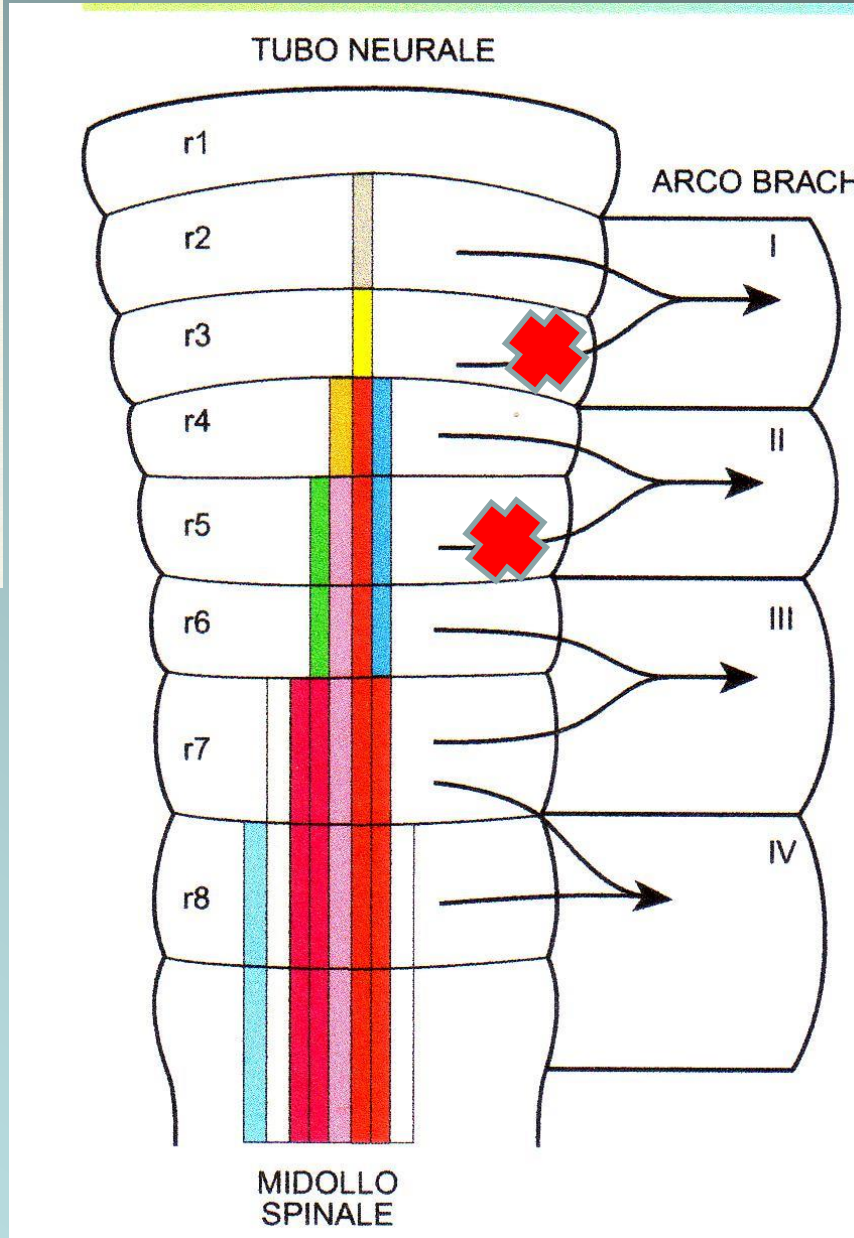
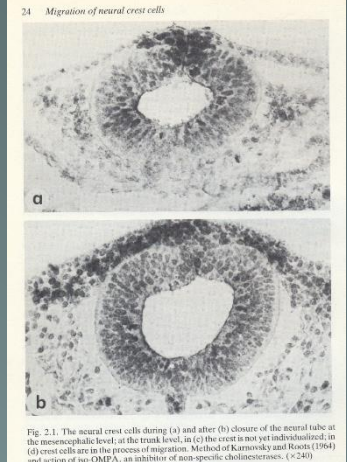
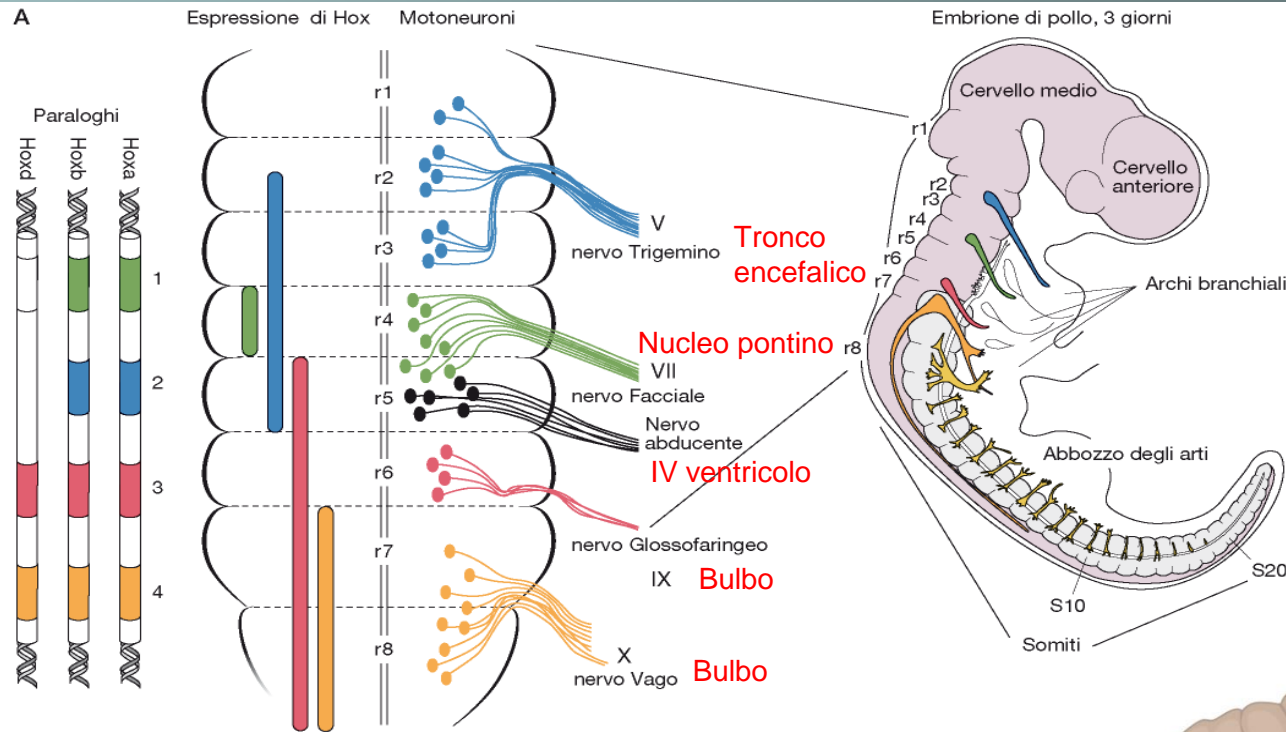


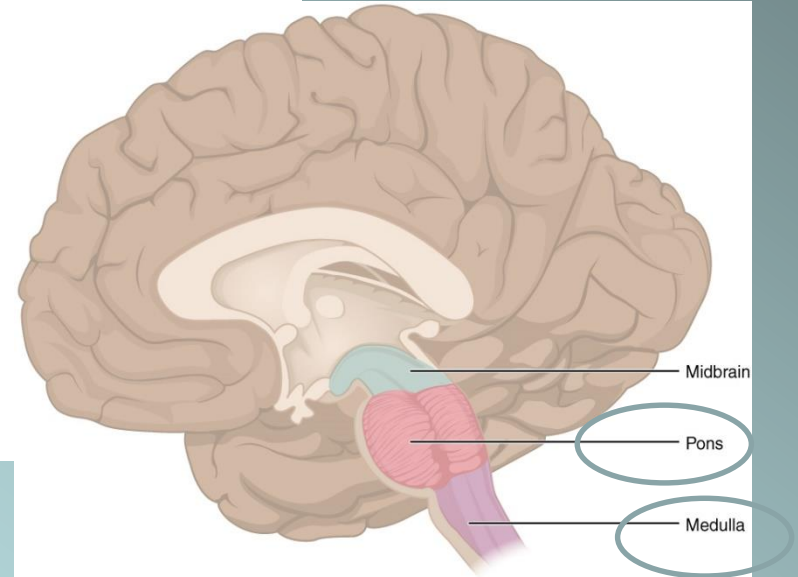
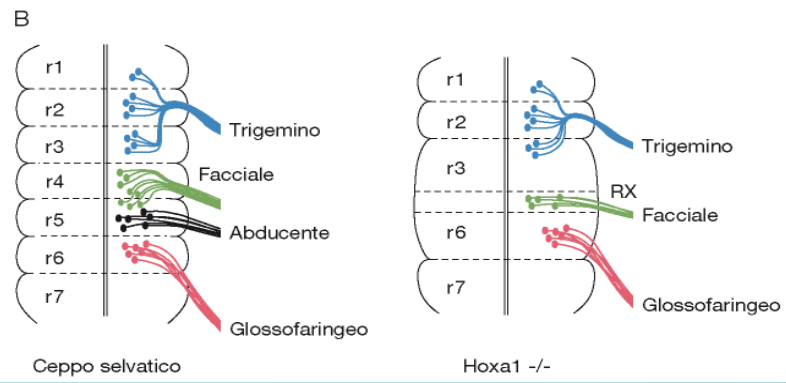
Fig. 2.1. The neural crest cells during (a) and after (b) closure of the neural tube at the mesencephalic level; at the trunk level, in (c) the crest is not yet individualized; in (d) crest cells are in the process of migration. Method of Karnovsky and Roots (1964) and action of iso-OMPA, an inhibitor of non-specific cholinesterases. (x240)



Seconda ondata migratoria



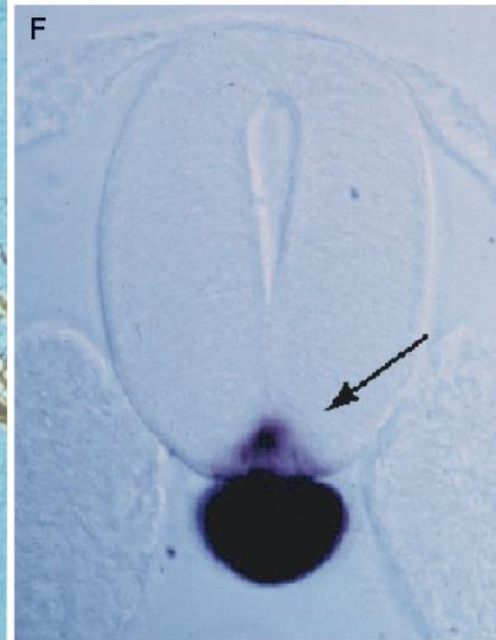
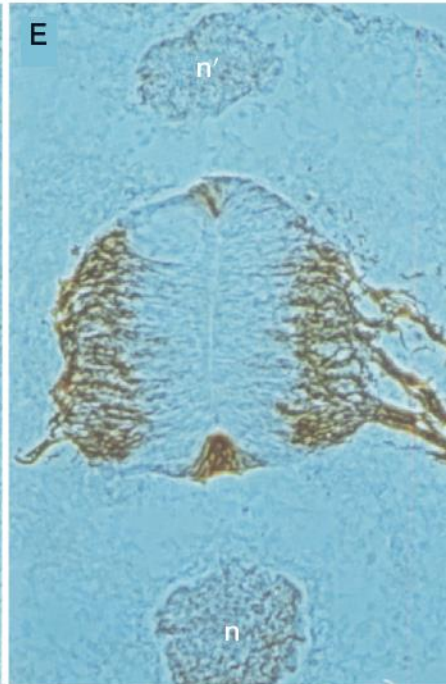
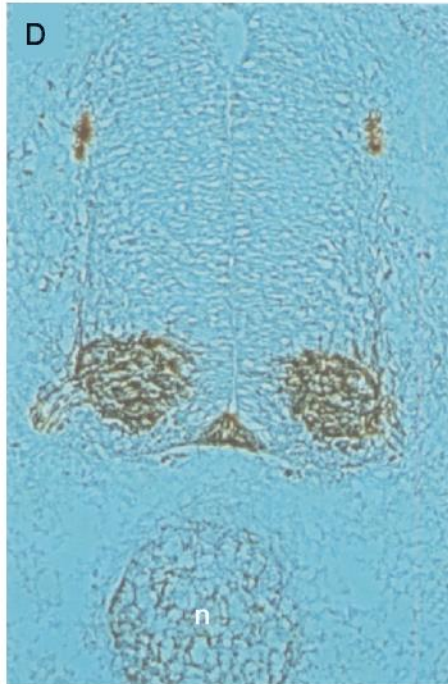
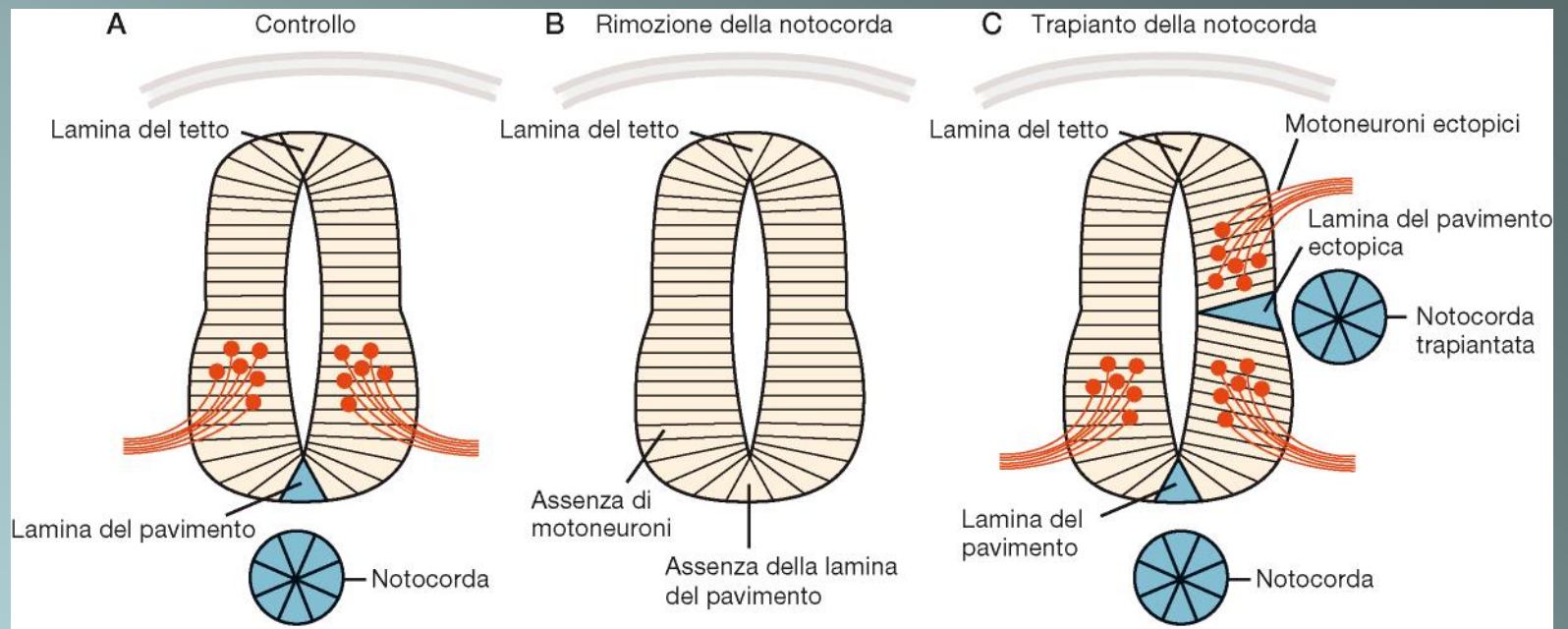
Coinvolge tutte le cellule più ventrali dei vari rombomeri



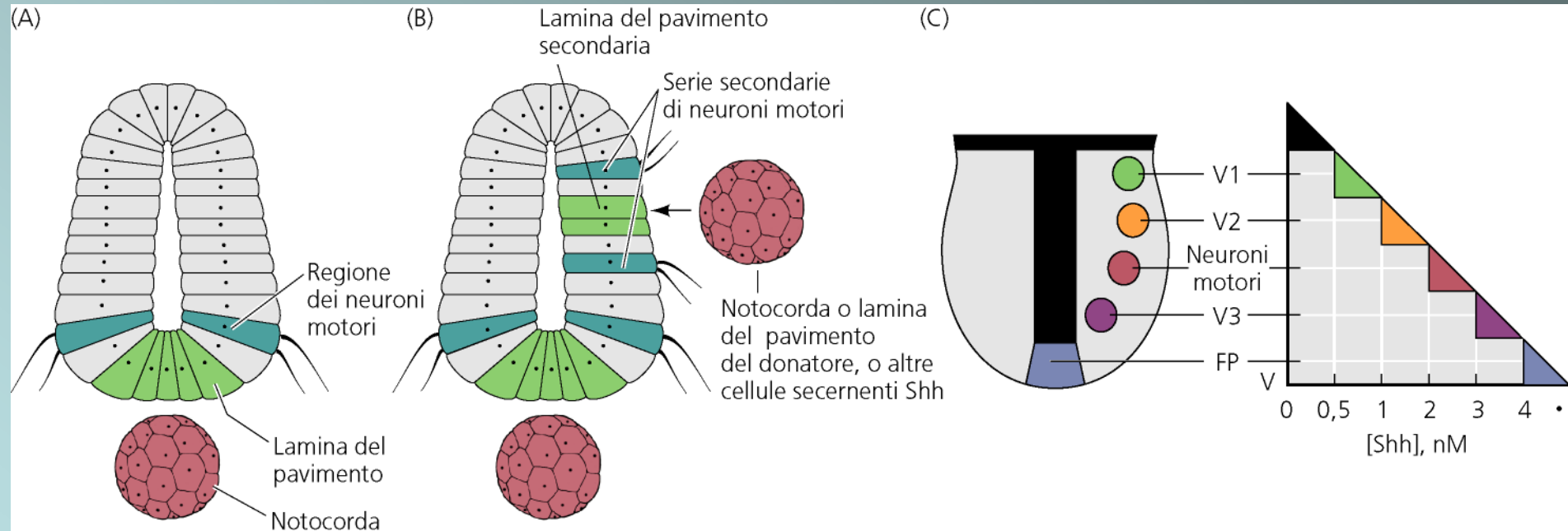
Quindi.....

- La segmentazione transiente del romboencefalo è determinata da differenziale accensione dei geni *hox* e *Krox20*
- La segmentazione transiente garantisce l'uscita ordinata delle NC dal tubo neurale (prima le dorsali e poi le ventrali)
- Questa migrazione coordinata permette alle NC di raggiungere specifiche tasche faringee nei giusti tempi per avviare la formazione dei differenti derivati cellulari

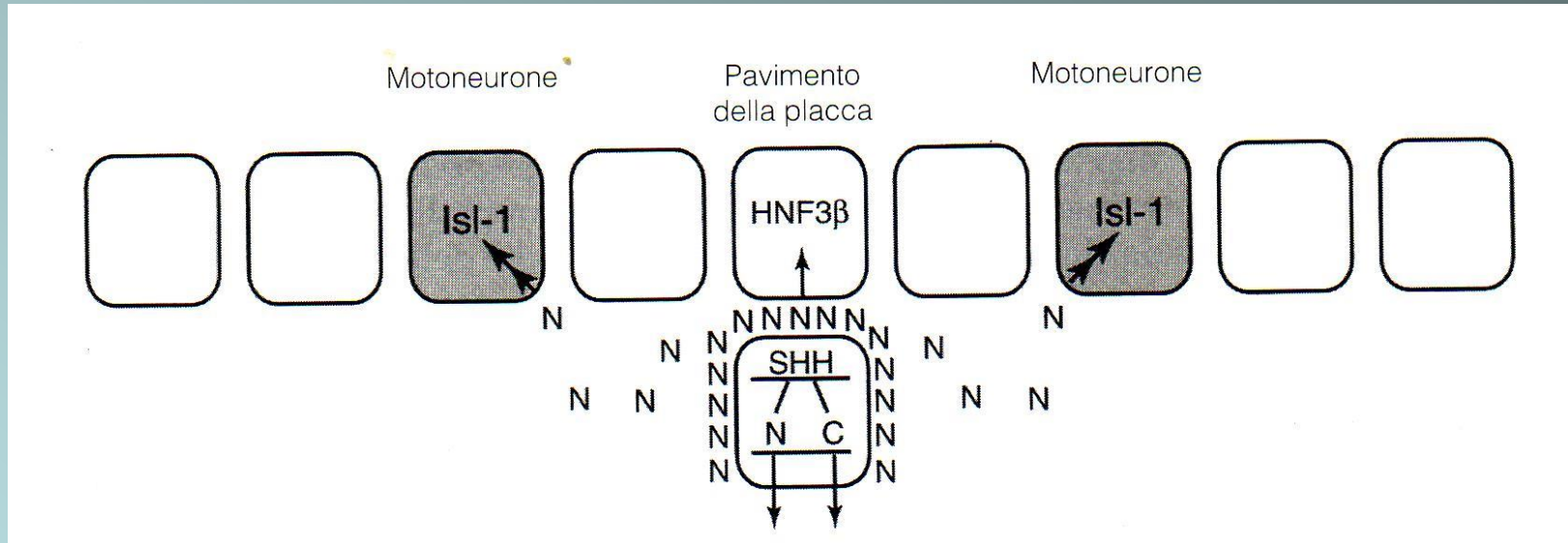
Asse Dorso Ventrare



Distribuzione del gradiente di Shh



Effetti prodotti dal gradiente di Shh



Alte concentrazioni di Shh inducono la lamina del pavimento (HNF3β)

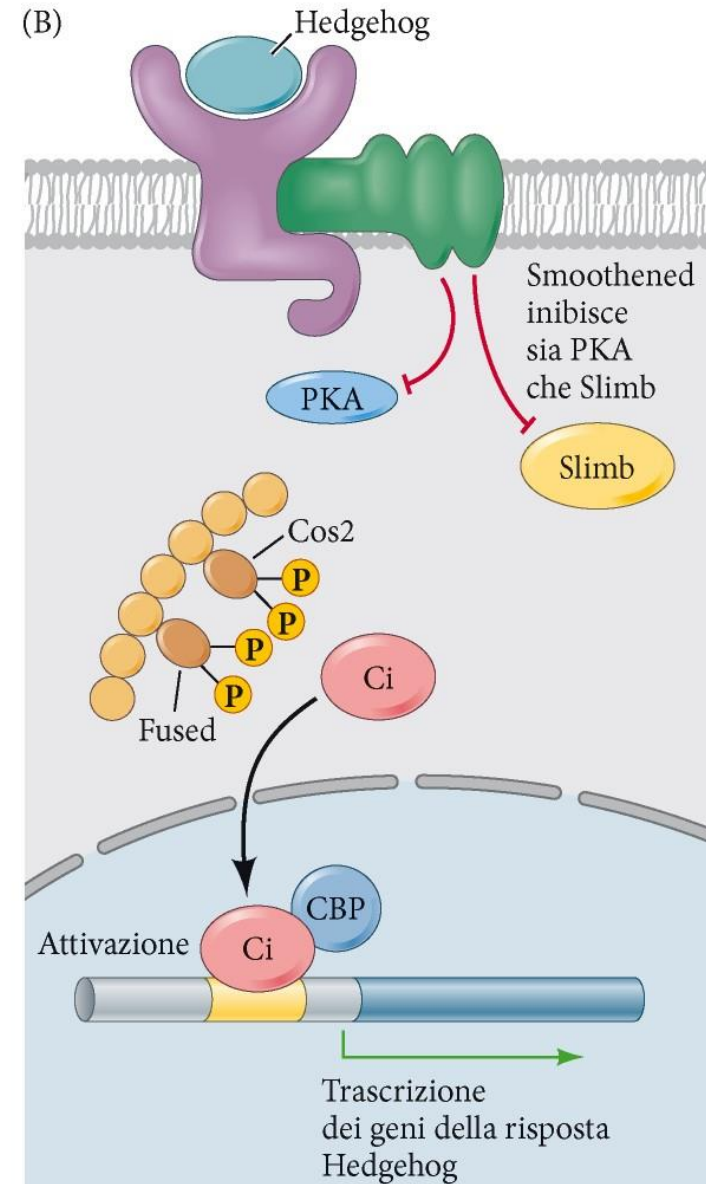
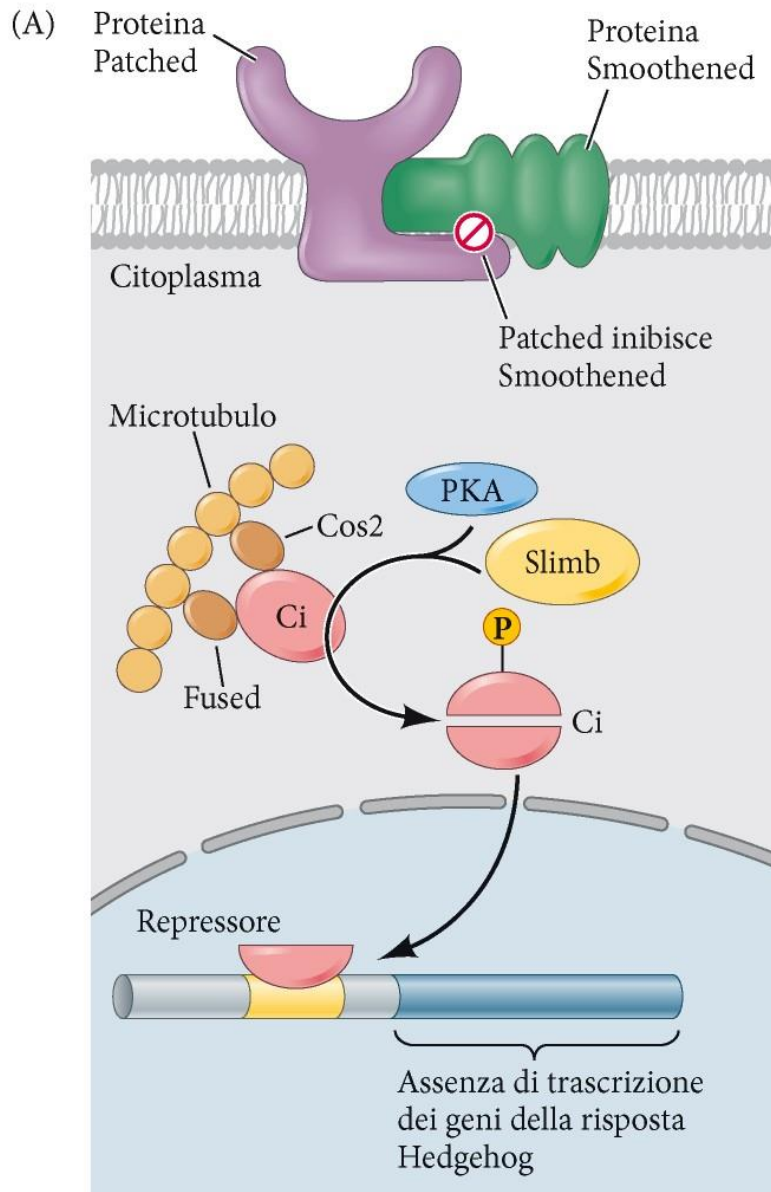
Minori concentrazioni di Shh inducono la zona dei motoneuroni (islet1)

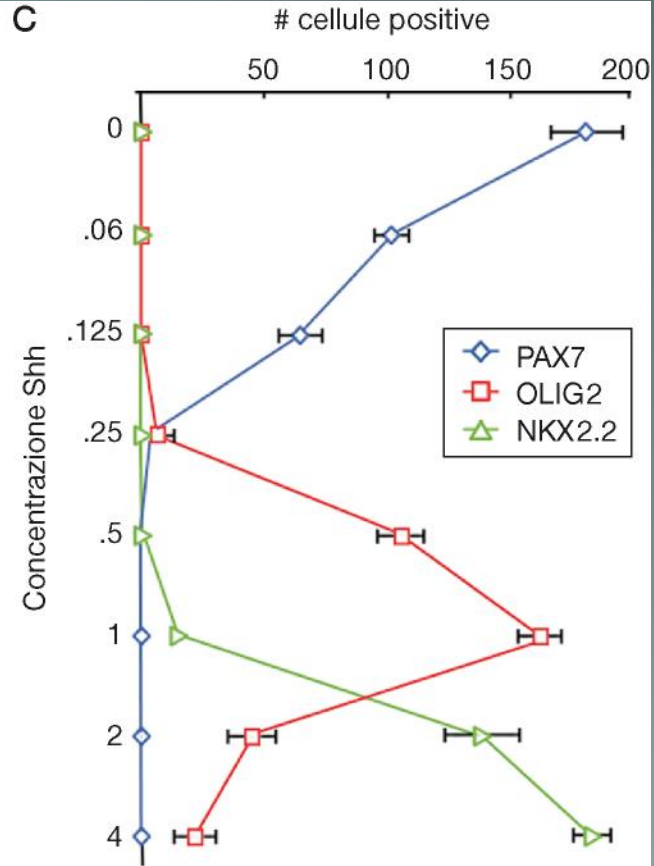
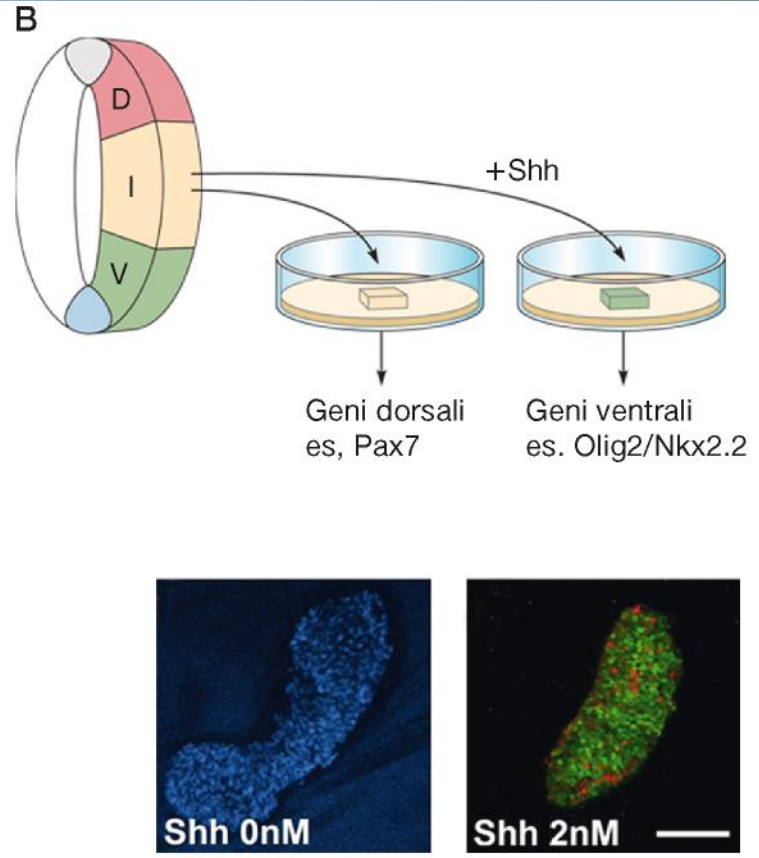
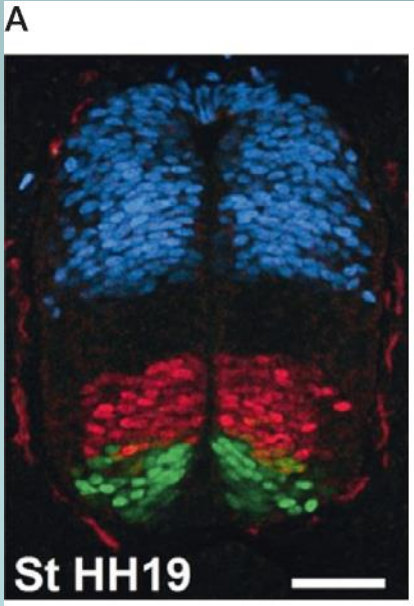
Via di trasduzione del segnale di Sonic Hedgehog

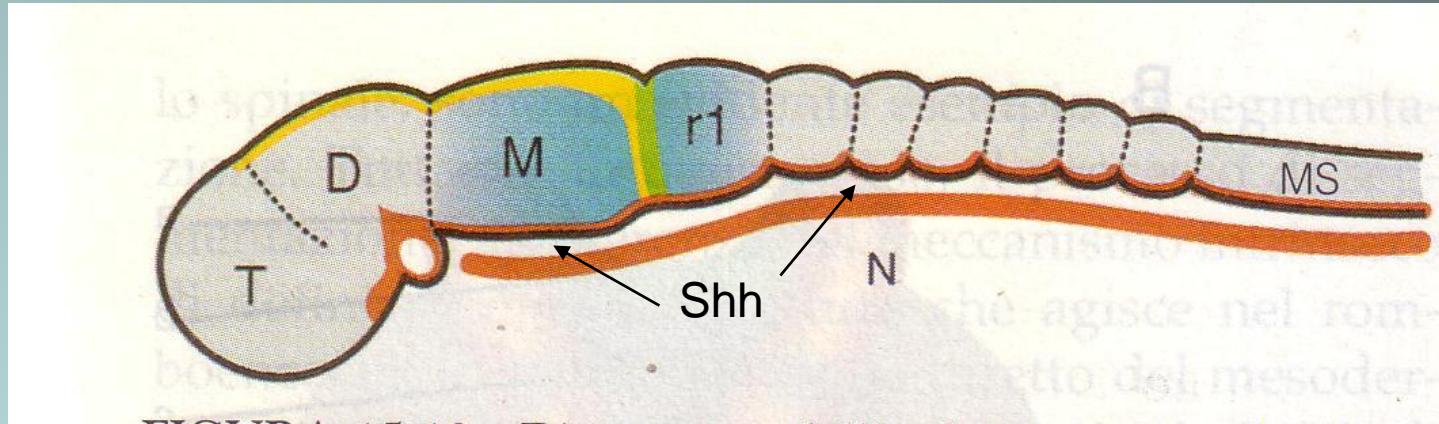


Ci:
cubitus interruptus.

GLI nei mammiferi



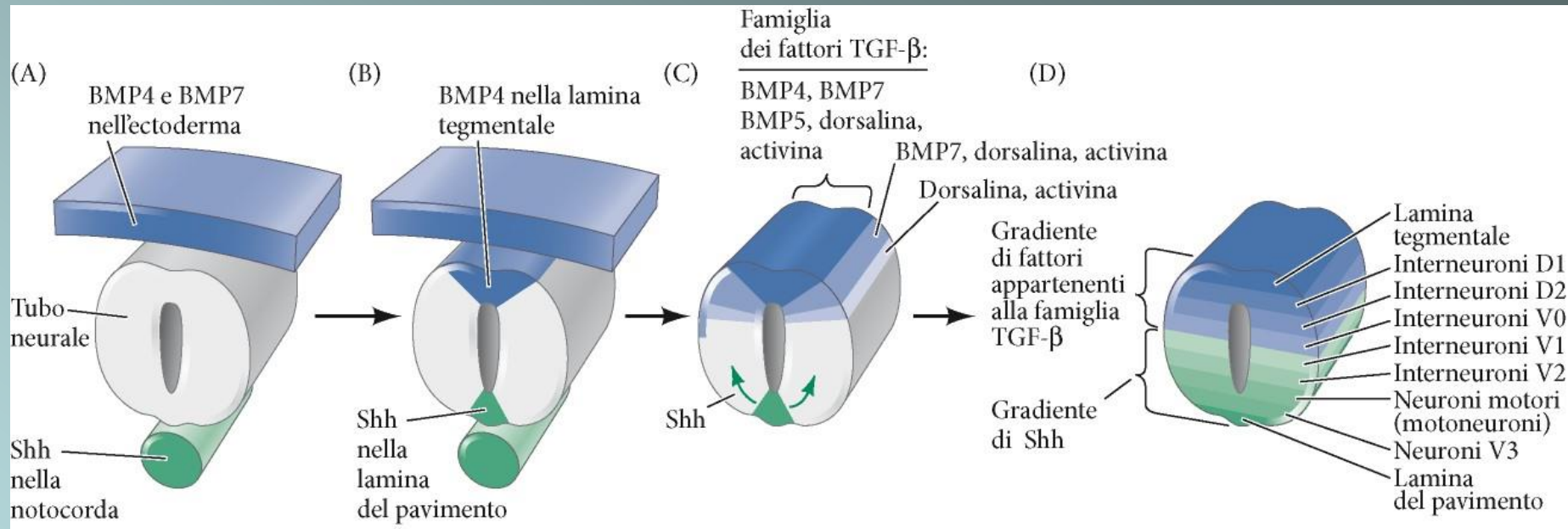




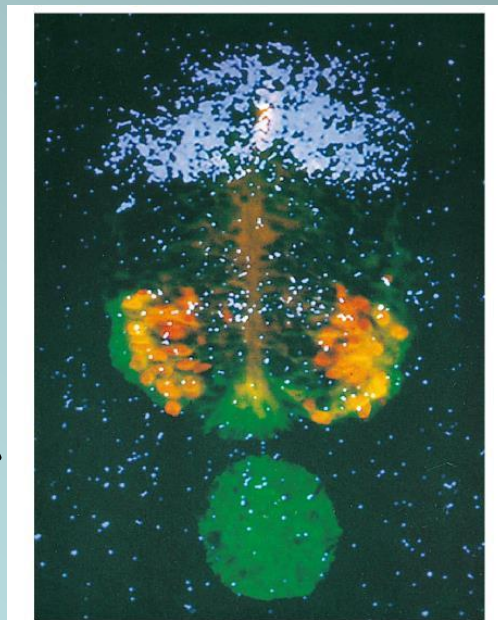
Shh è distribuito lungo tutto l'asse ventrale del tubo neurale

Influenza la formazione oltre che dei motoneuroni spinali anche i neuroni serotoninergici del nucleo del *Rafe* (*romboencefalica*) e quelli dopaminergici della *substantia nigra* (*mesencefalica*).

Differenziamento del tubo neurale



Gradienti opposti di sonic-hedgehog e fattori della famiglia TGF-beta



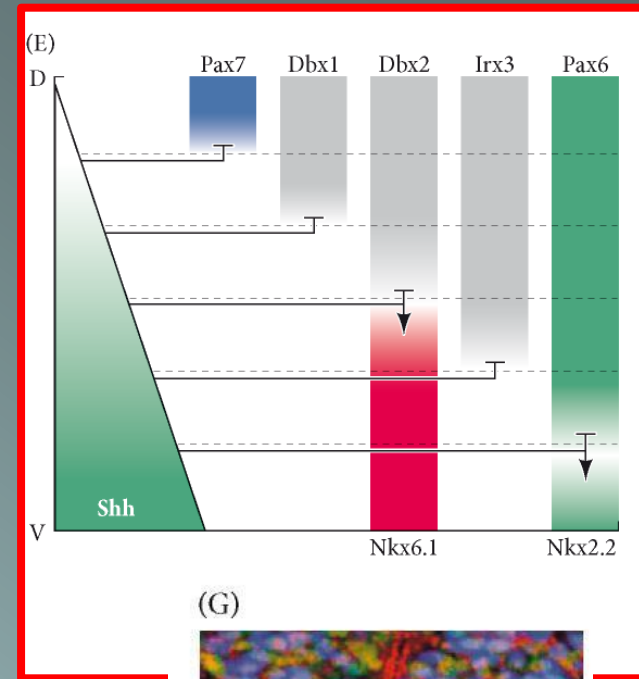
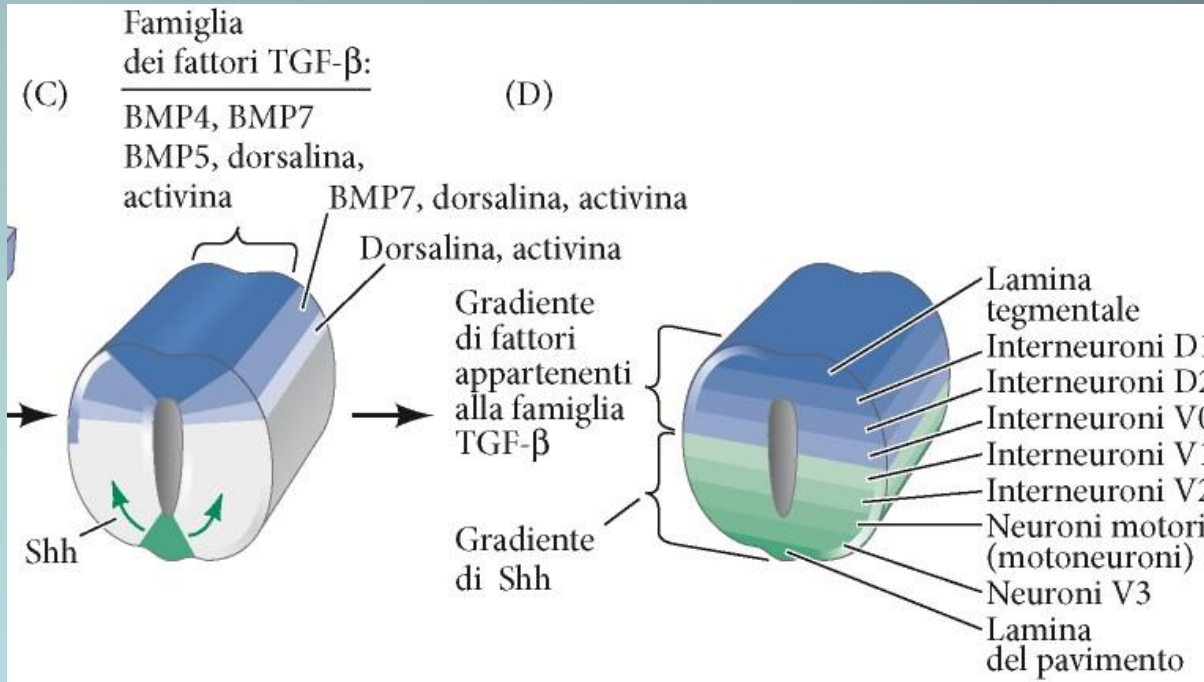
Dorsalin, BMP (blu)

Interneuroni

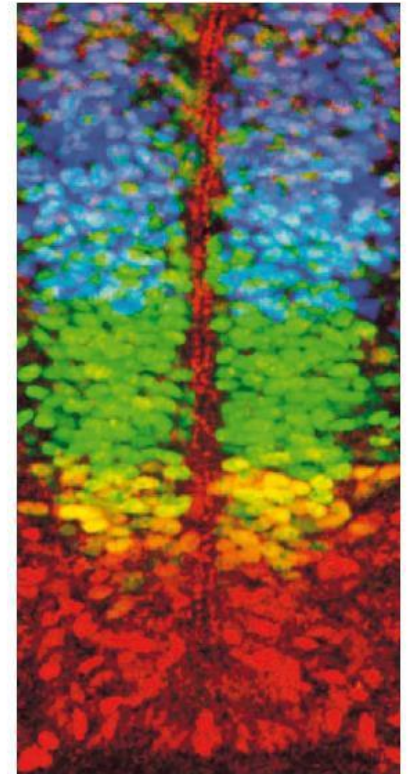
Motoneuroni (arancio)

Sonic-hedgehog (verde)

Differenziamento dorso-ventrale del tubo neurale

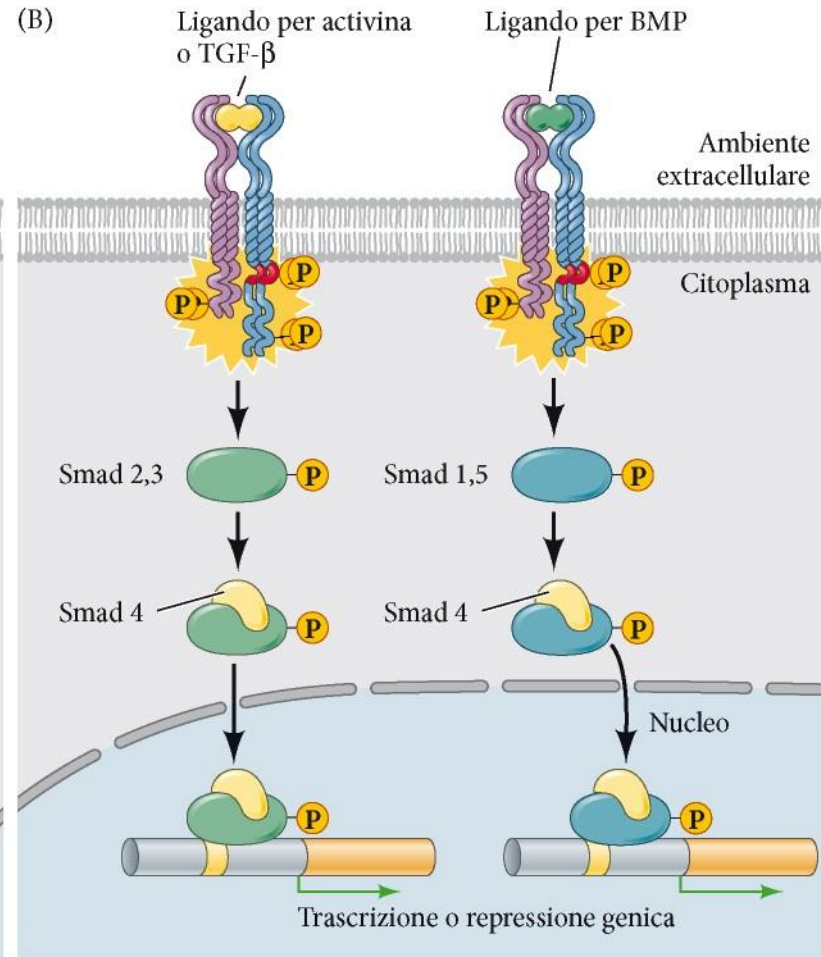
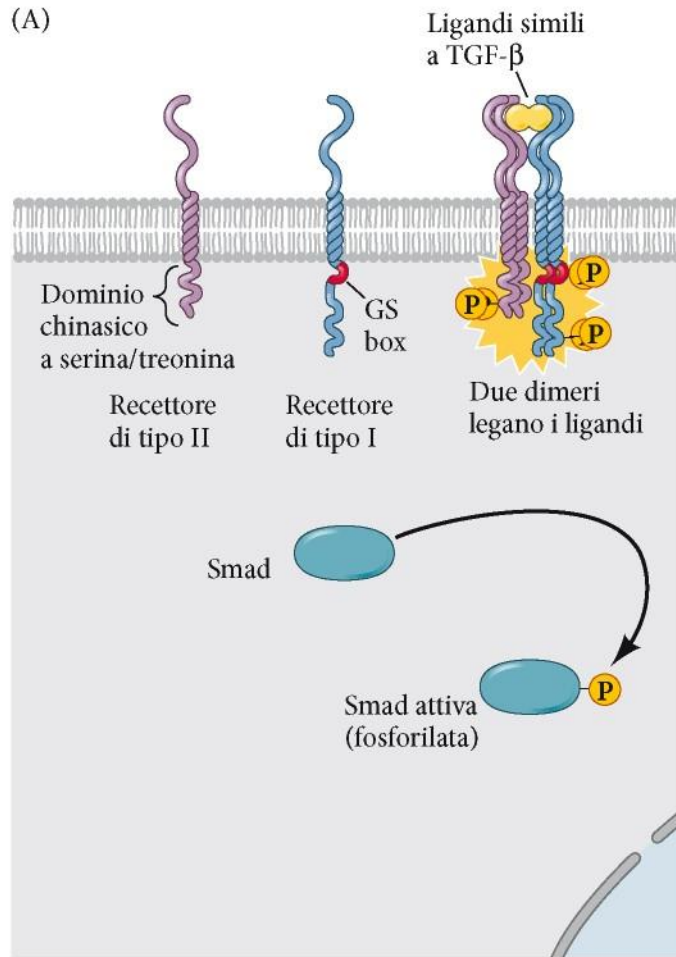


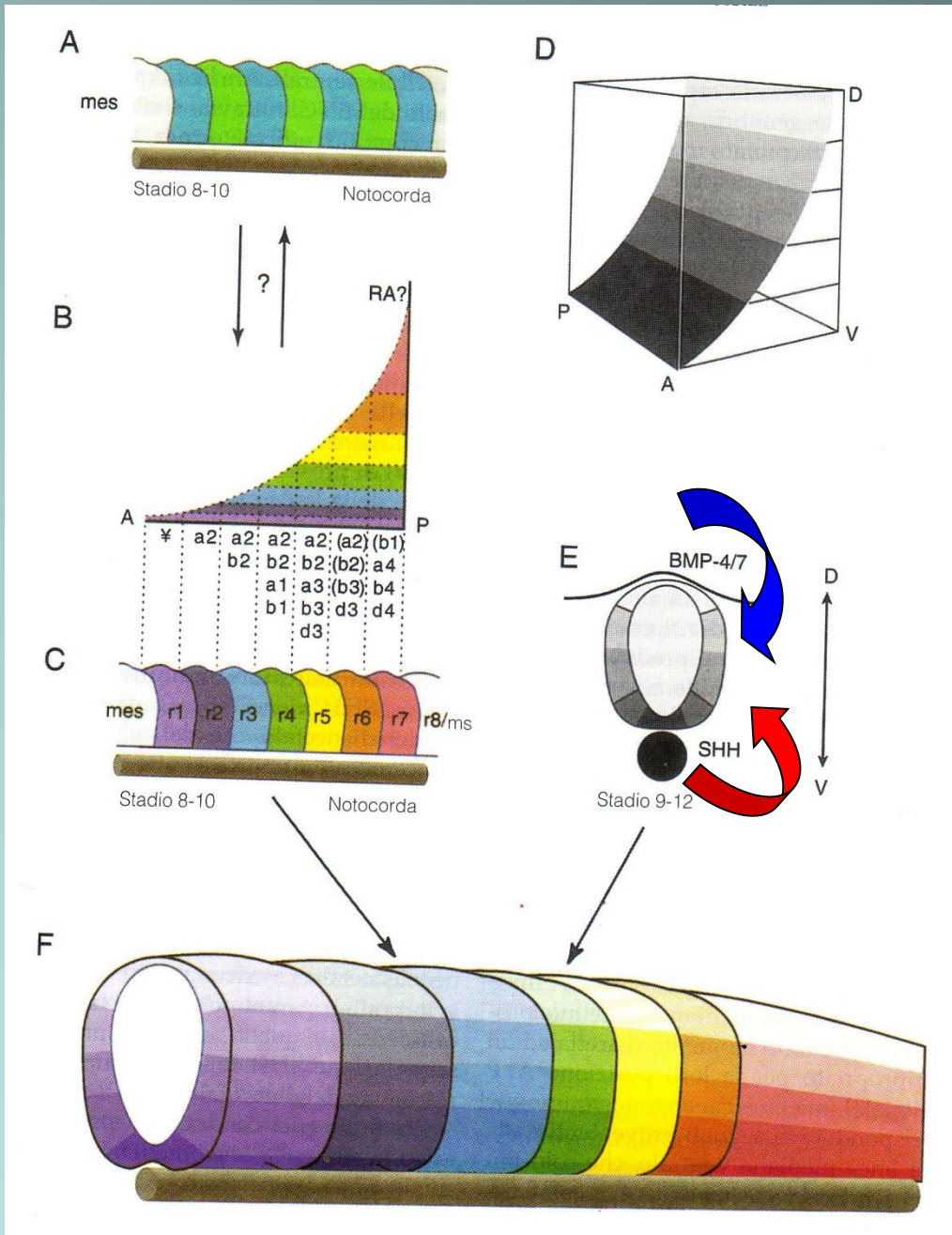
(G)



I gradienti di fattori diffusibili stabiliscono dei territori specifici di espressione di fattori trascrizionali

Trasduzione del segnale dei fattori della famiglia $TGF\beta$

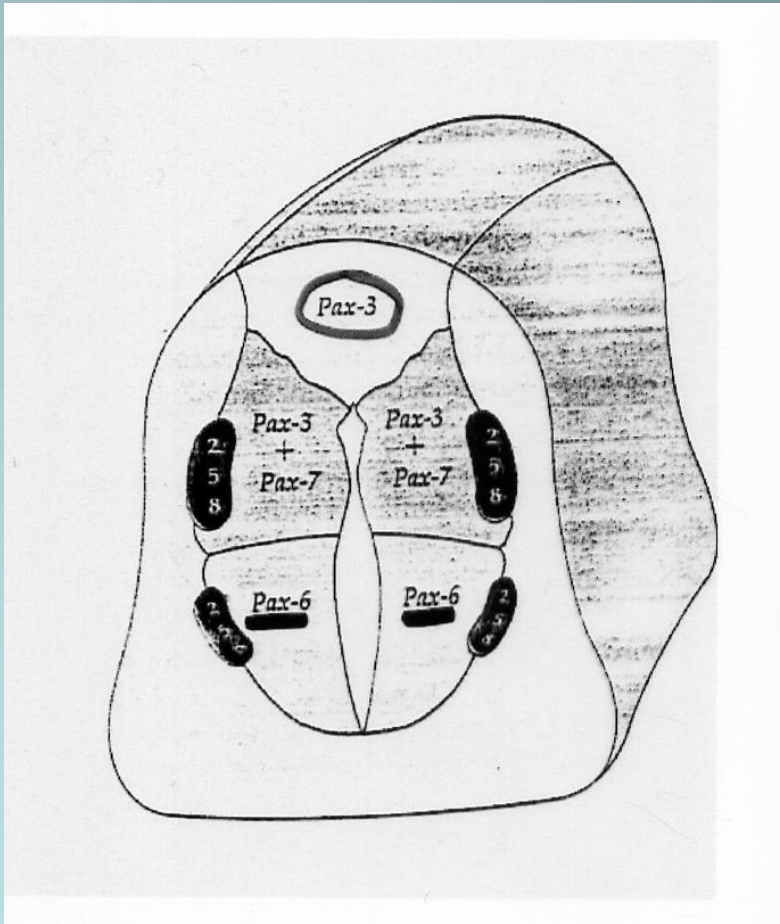




BMP4-7: gradiente dorso-ventrale

Shh: gradiente ventro-dorsale

Geni Pax



- Sono omologhi dei geni *paired* di *Drosophila*
- Regolano l'asse D-V del tubo neurale
- Pax 3 è richiesto per la chiusura del tubo neurale
- Pax 3 e Pax 7 sono sotto controllo di gradienti di BMP-4/7
- Pax 6 è controllato da gradienti di Shh

Mutazioni dei geni PAX

Gene	Chromosome	Structural Features			Mouse Mutants	Homologous Human Syndromes
		PD	OP	HD		
<i>Pax -1</i>	2				<i>undulated (un)</i> <i>(sclerotomy)</i>	
<i>Pax -2</i>	19					Nervo ottico (coloboma)
<i>Pax -3</i>	1				<i>splotch (sp)</i> <i>(SNC.)</i>	<i>Waardenburg</i> <i>Syndrome I</i> <i>(diff. udito</i> <i>lit. ment.)</i>
<i>Pax -4</i>	6					
<i>Pax -5</i>	4					
<i>Pax -6</i>	2				<i>small eye (sey)</i> <i>(occhio)</i>	<i>Aniridia</i> <i>(Irada)</i>
<i>Pax -7</i>	4					
<i>Pax -8</i>	2				<i>Danforth's</i> <i>short tail (Sd) ?</i>	

Integrazione tra segnali che agiscono nell'asse D/V

