La migrazione neuronale

Sviluppo del Sistema Nervoso

- Specificazione /Induzione
- Regionalizzazione
- Proliferazione
- **Migrazione**
- Determinazione del fenotipo cellulare



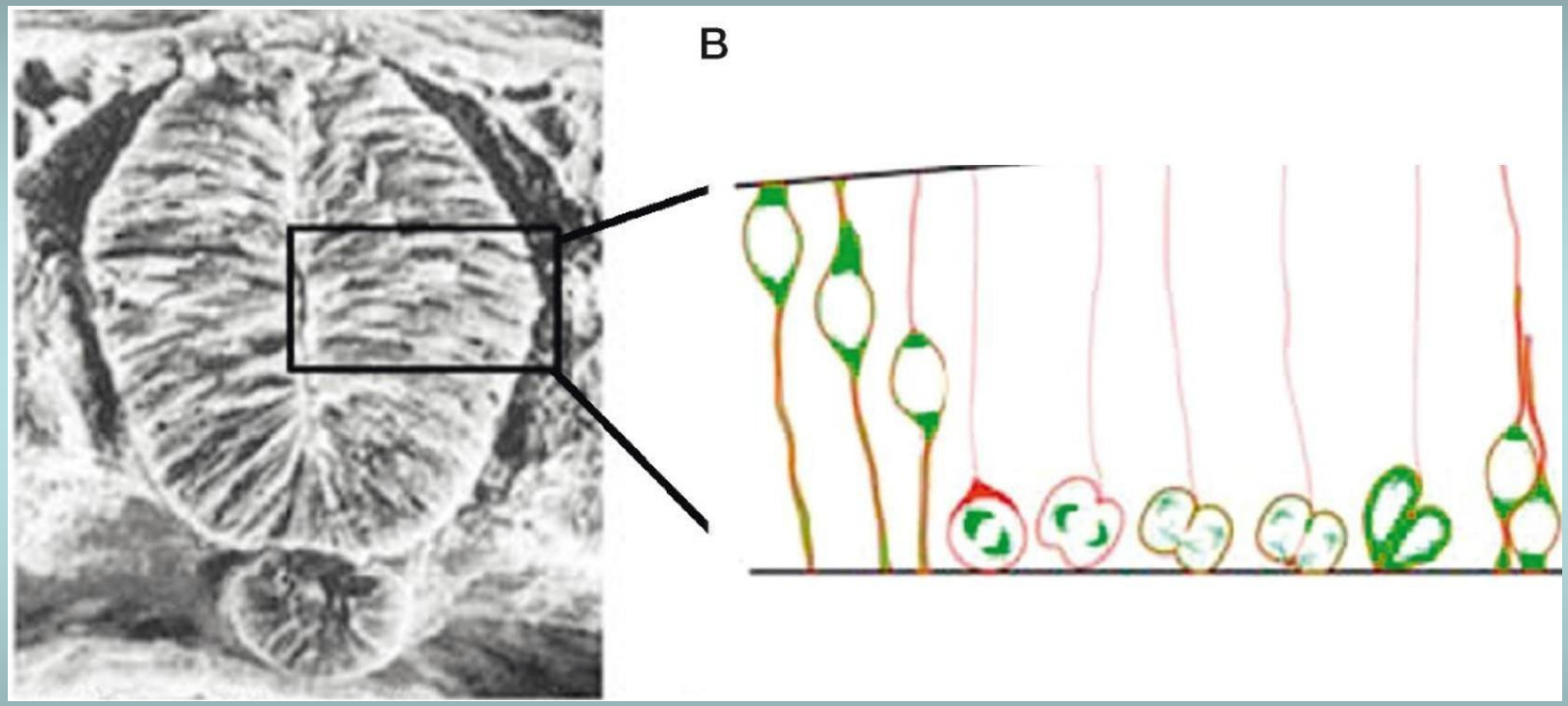
Neuroni

- Differenziamento Neurone

Glia

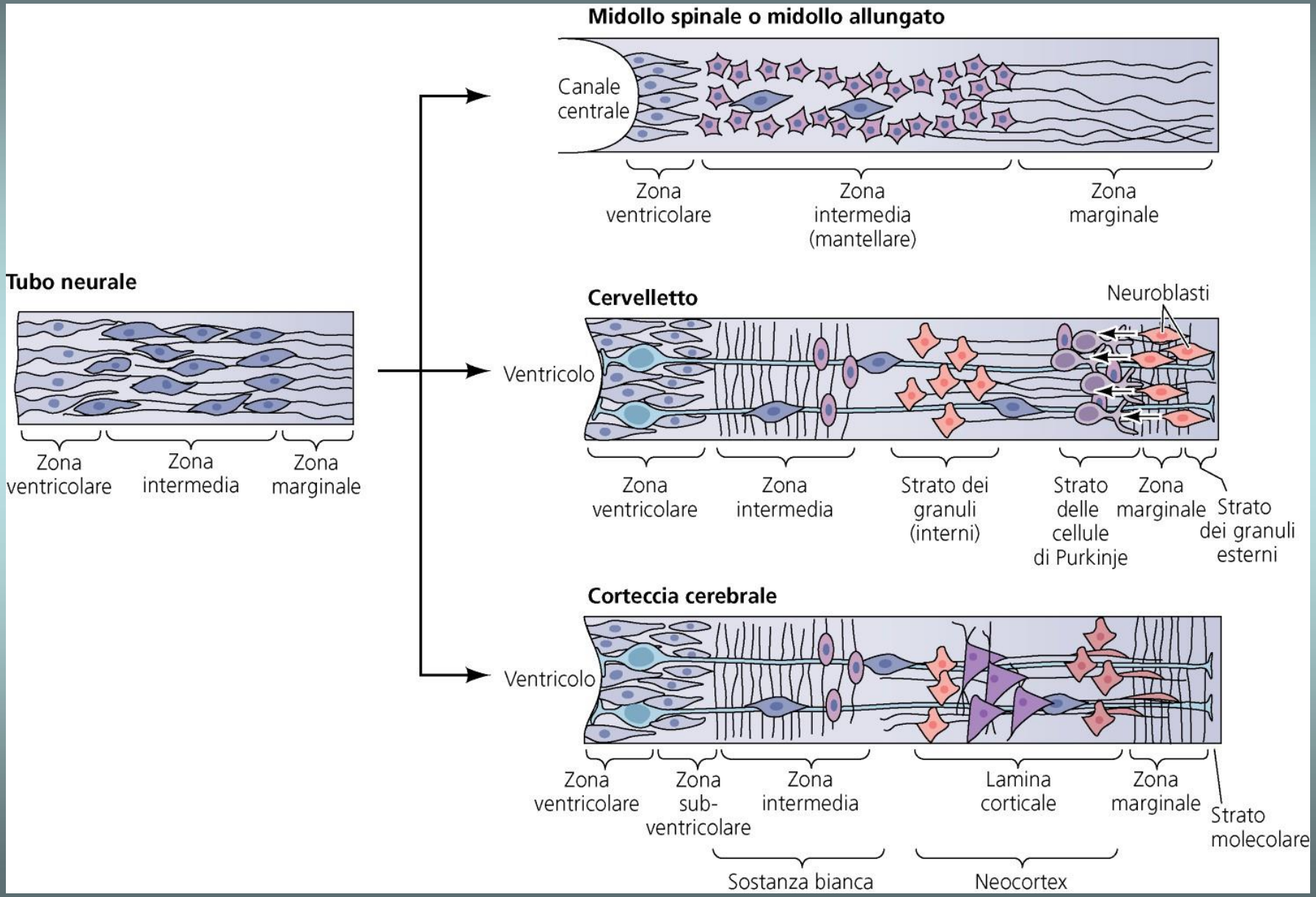
Crescita assonale
Formazione sinapsi

Neuroepitelio pseudostratificato



Quando i neuroblasti escono dall’epitelio germinativo cominciano una complessa migrazione che li porterà a raggiungere il loro sito definitivo

Stratificazione delle varie aree del Sistema nervoso centrale

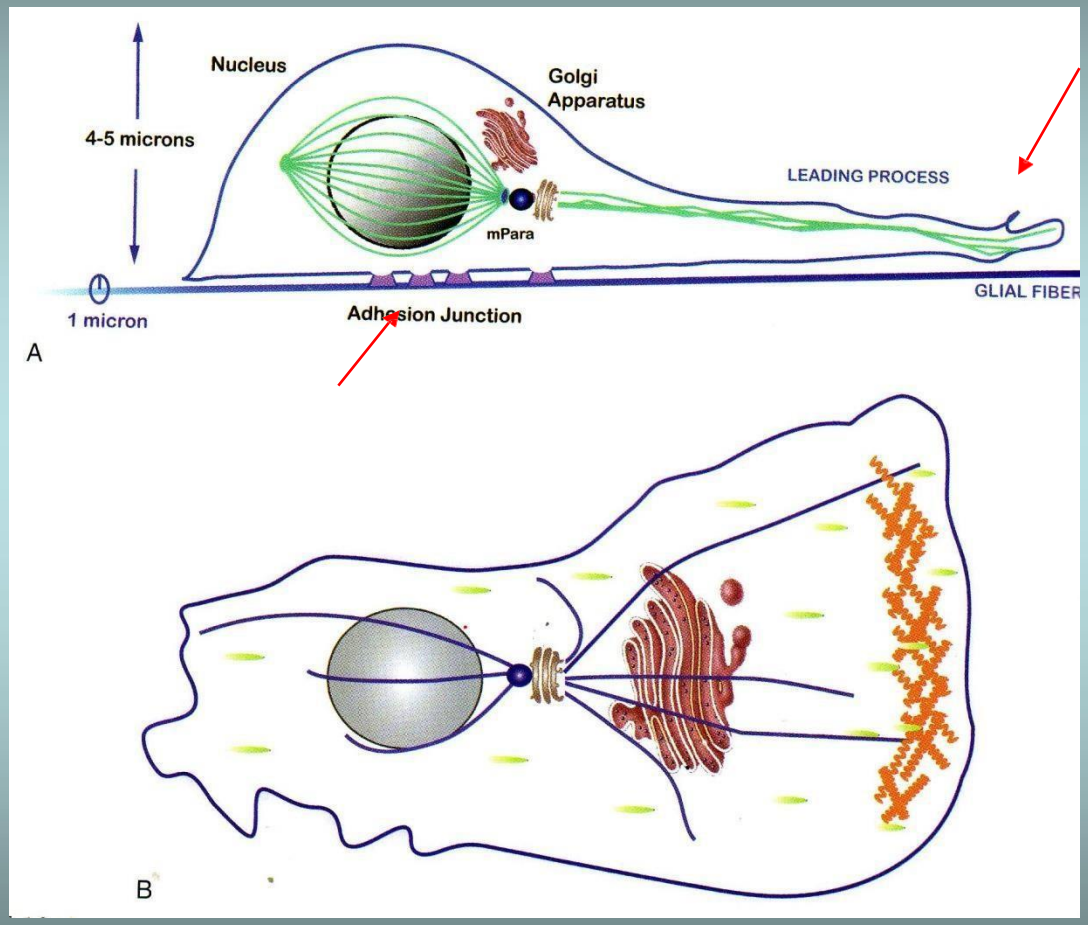


Due sono i momenti critici nello sviluppo del Sistema Nervoso :

- La corretta uscita dei neuroblasti dal ciclo cellulare
- La migrazione cellulare

La Migrazione cellulare è un evento indispensabile nello sviluppo del SN poiché sia i neuroni che le cellule gliali non differenziano nella zona di origine

La migrazione



1. Modifiche del citoscheletro

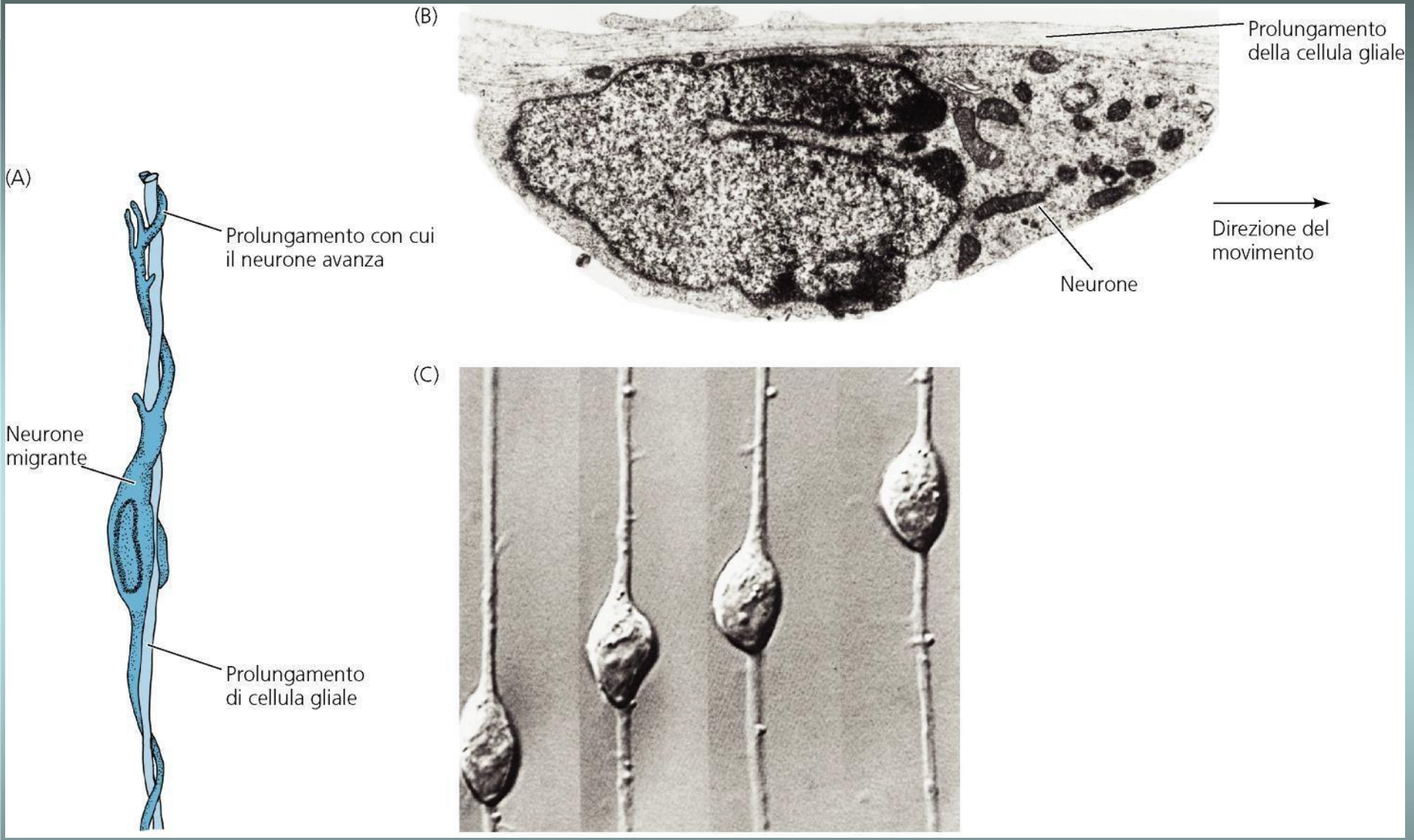
2. Segnali extracellulari
   a. Attivatori o inibenti
   b. Regolatori della velocità
   c. Regolatori della direzione

3. Ogni neurone migrante possiede un processo simile ad un assone in crescita che guida la migrazione

4. Molecole di adesione (CAM)

La matrice extracellulare (parenchima cerebrale) gioca un ruolo importante nella migrazione:

1. **Forma gradienti di molecole chemioattraenti o chemiorepellenti**
2. **Favorisce la presentazione di segnali regolatori (es. fattori di crescita)**
3. **Regola la formazione di strutture necessarie per favorire la migrazione e la crescita assonale**



La migrazione neuronale può avvenire:

1. Su substrato appropriato (matrice extracellulare)
2. Su prolungamenti delle cellule gliali (glia radiale)
3. Su altri neuroni o assoni pionieri

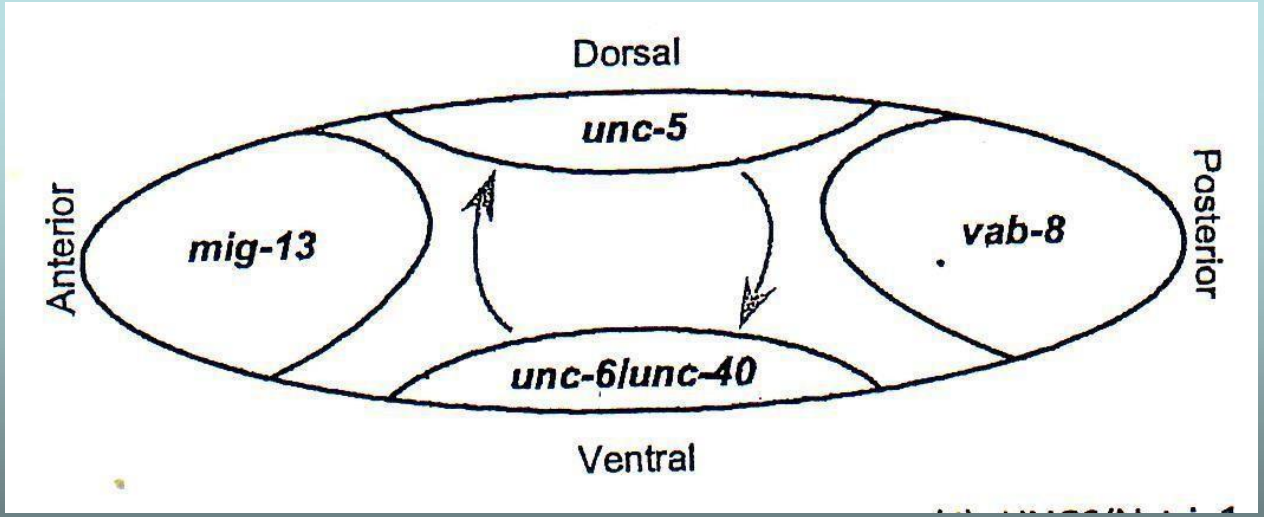
La migrazione neuronale in C.elegans

- **La migrazione neuronale implica un orientamento dei neuroni in migrazione attraverso i due principali assi corporei (AP e DV).**
- **Sono stati isolati diversi geni che codificano per molecole chemioattraenti e recettori coinvolti nell'evento di migrazione**

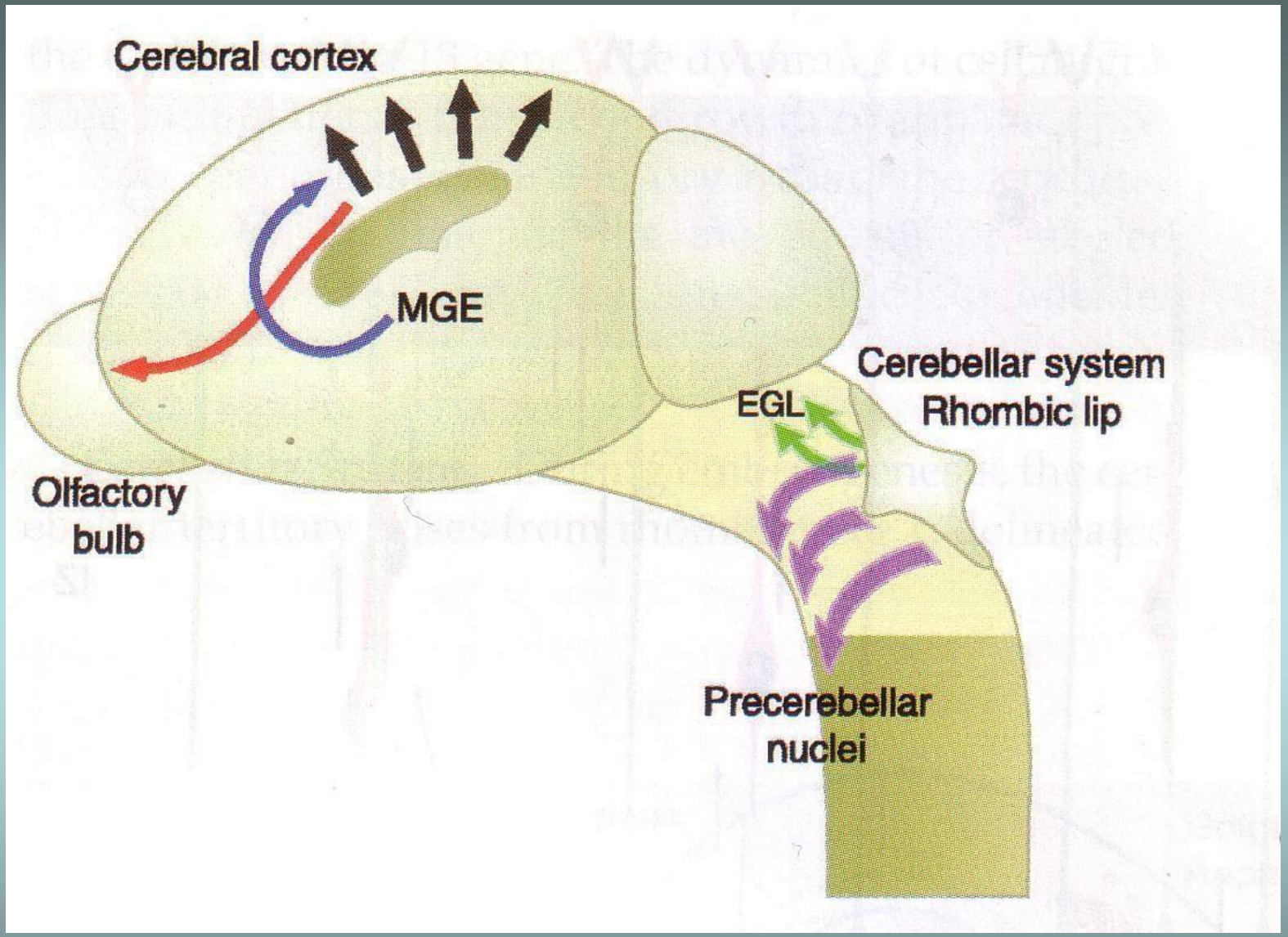
La migrazione DV richiede il sistema *unc6*/Netrin1:

***unc-6* : proteina secreta dalla regione mediale ventrale**
unc- 5: recettore per unc-6 chemiorepellente (dorsale)
unc-40: recettore per unc-6 chemioattraenete (ventrale)

Neuroblasti esprimenti unc5 migrano dorsalmente



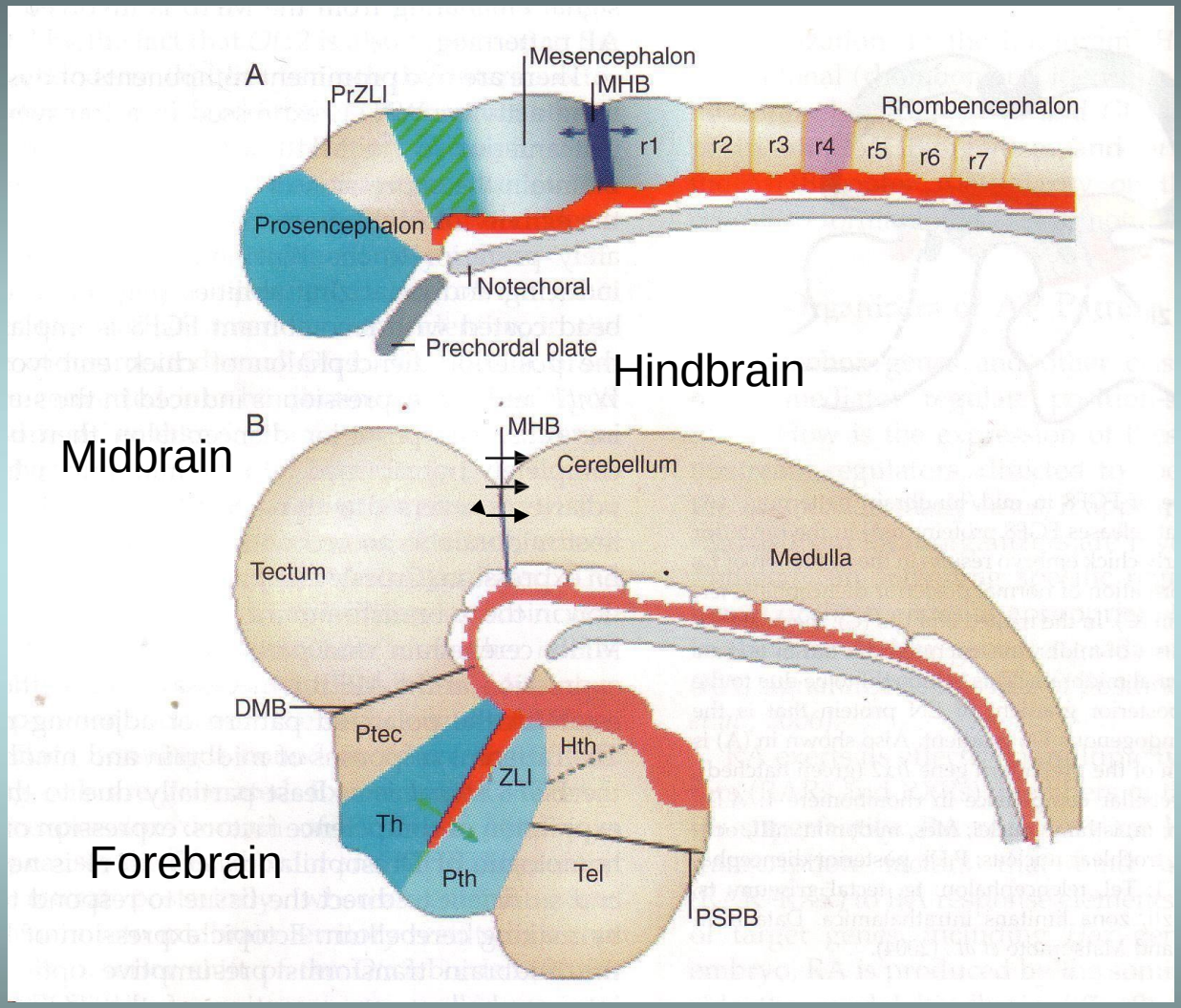
Neuroblasti esprimenti unc40 migrano ventralmente



Nei Vertebrati la migrazione nel Sistema nervoso avviene attraverso tre vie

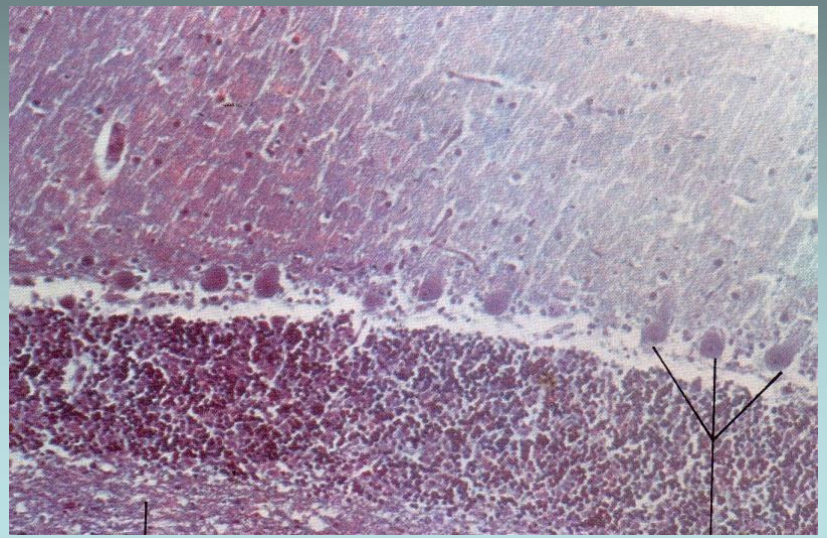
1. Migrazione A-P
2. Migrazione D-V o tangenziale (laterale alla zona ventricolare)
3. Migrazione radiale

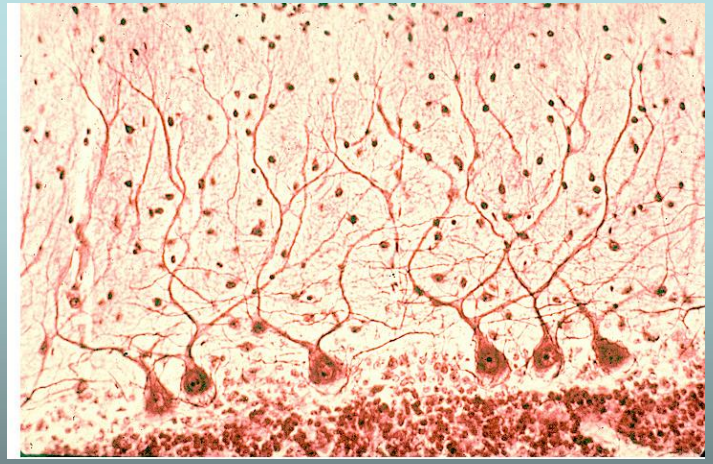
Migrazione dorso-ventrale in Vertebrati

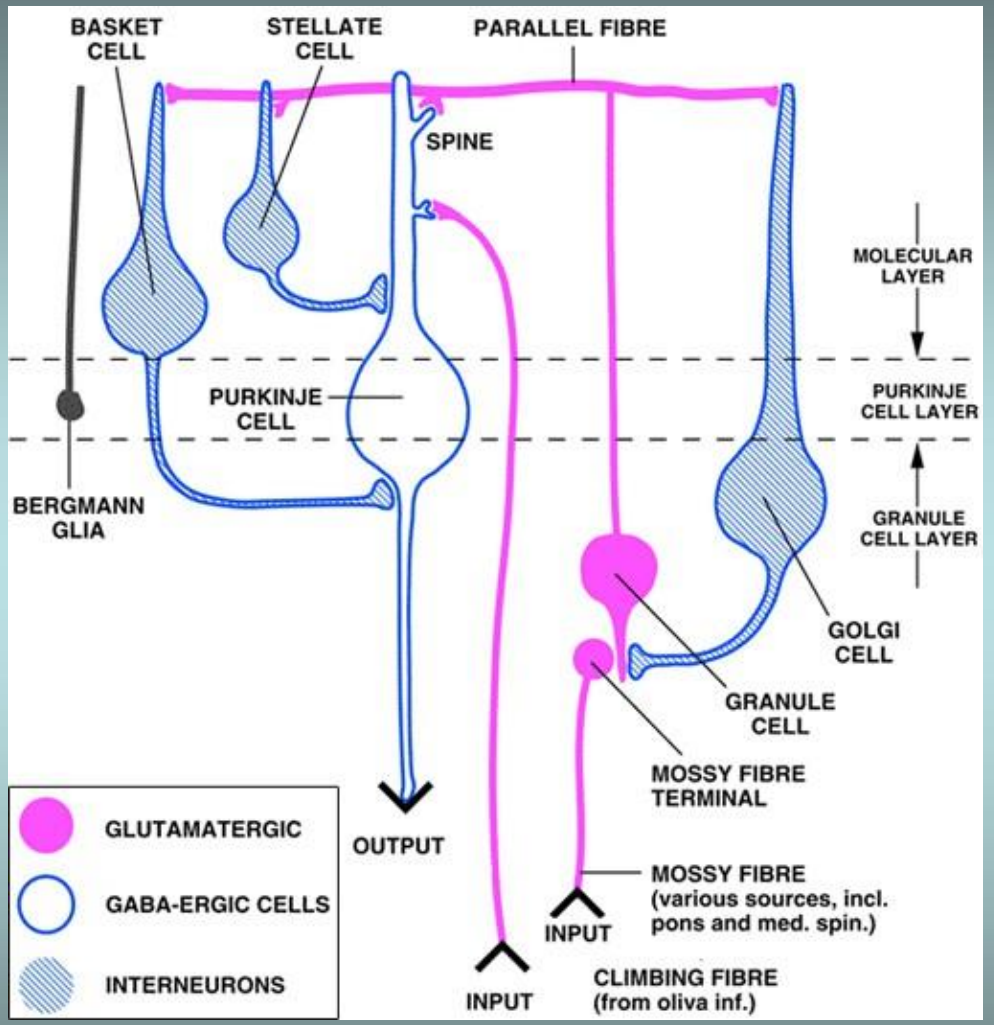


La migrazione delle cellule del cervelletto

Organizzazione del cervelletto

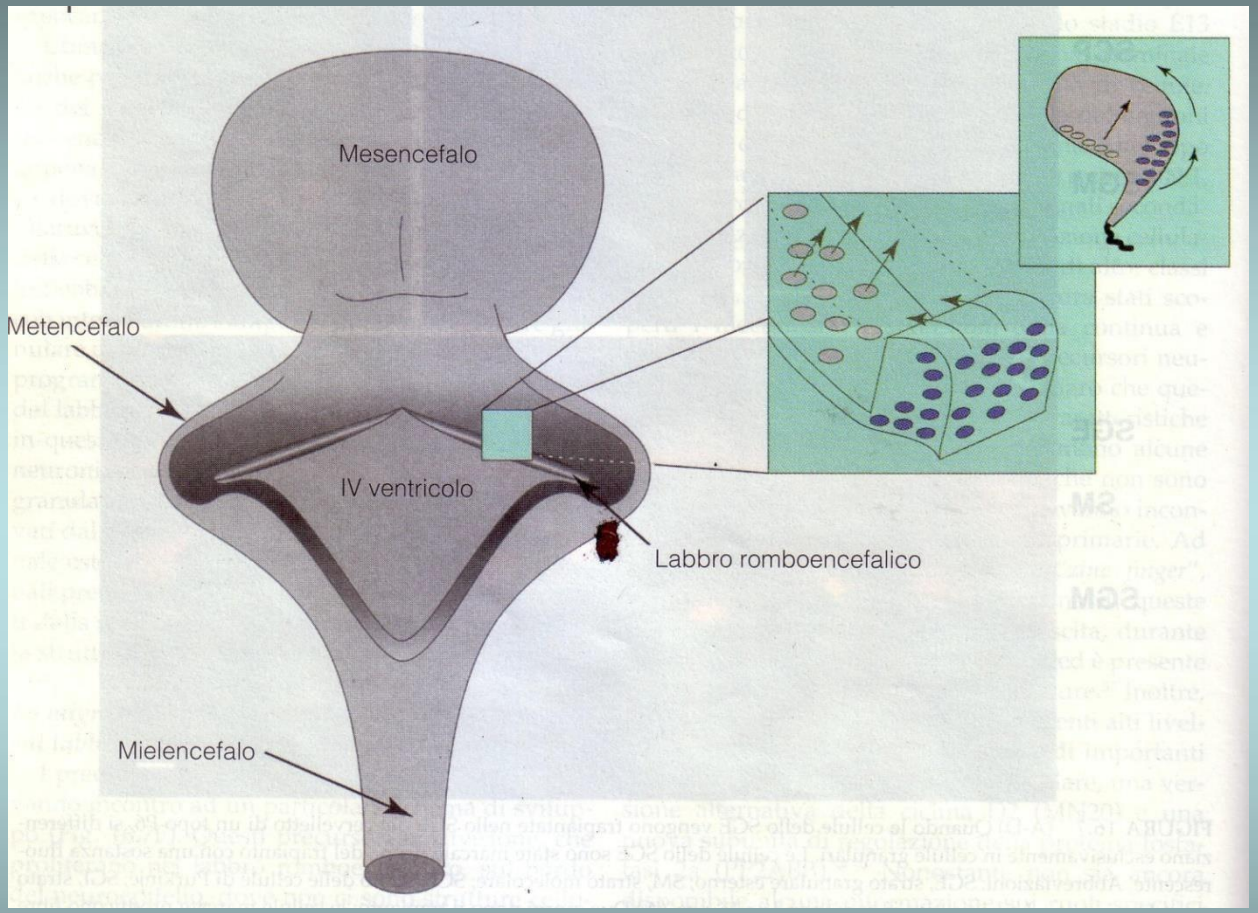






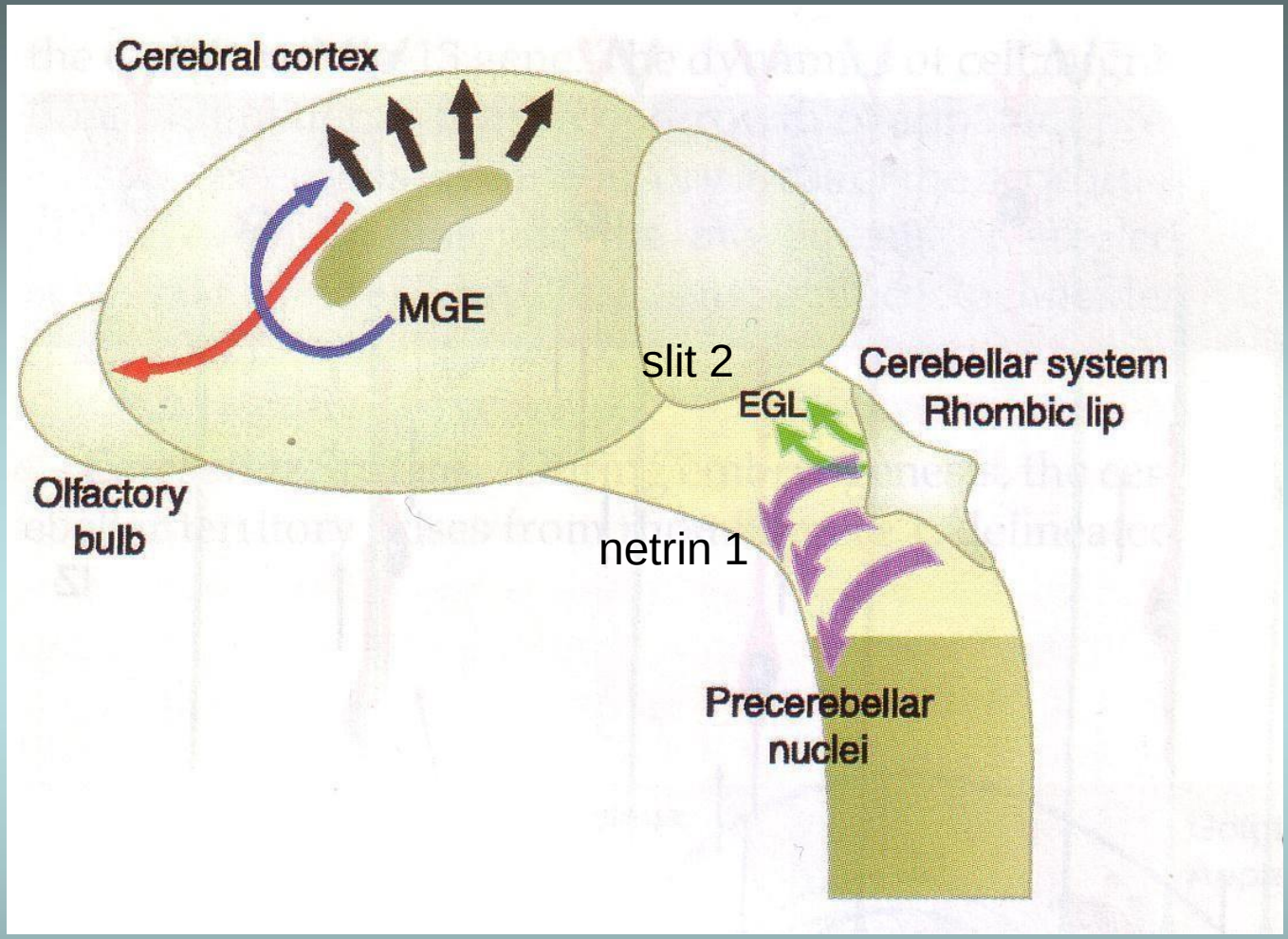
Cellule del Golgi. Stellate, Basket e Purkinje sono Gabaergiche
Cellule dei granuli sono glutammatergiche

ISTOGENESI DEL CERVELLETTO



Cellule del Purkinje, cellule stellate e cellule basket: originano dal 4 ventricolo, sono post mitotiche

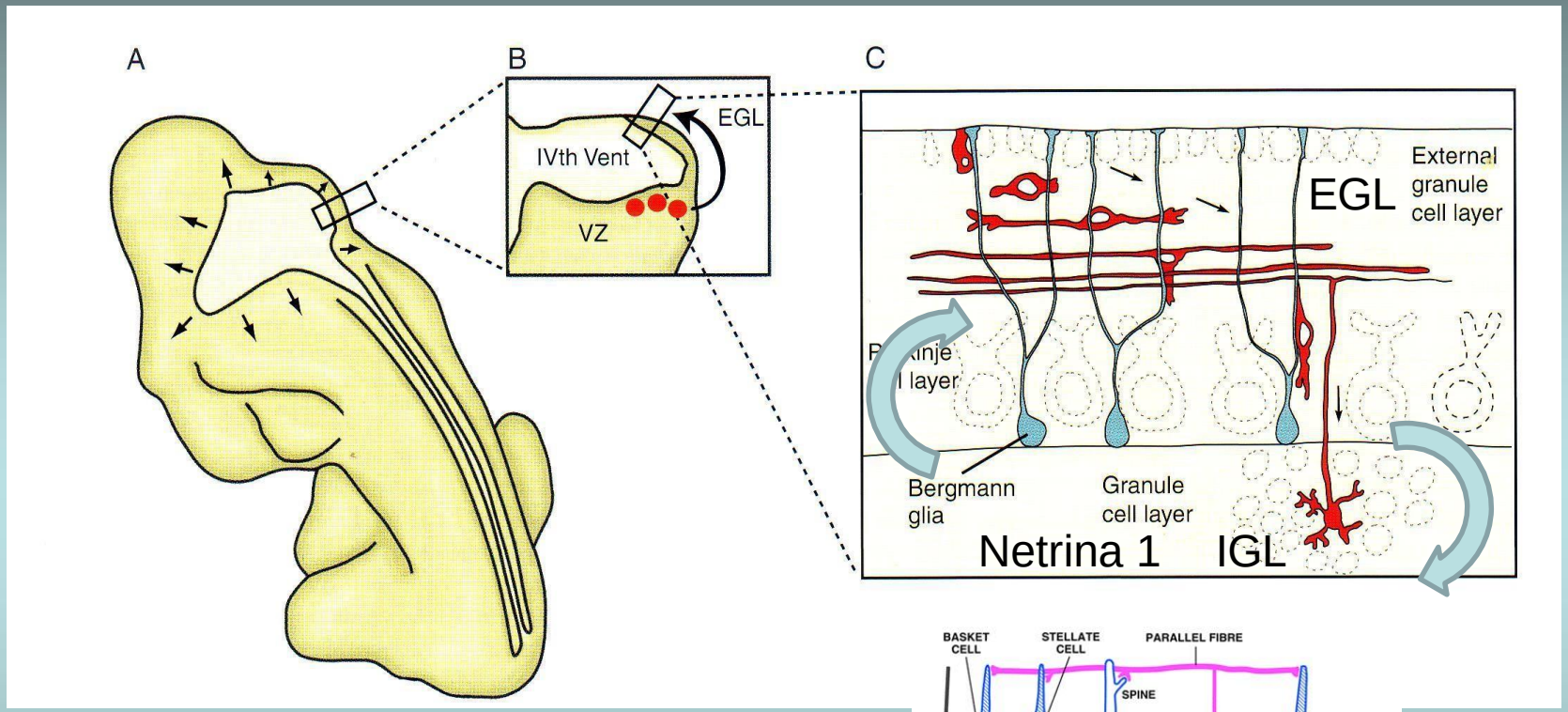
Cellule granulari: dal rhombic lip, sono proliferanti sotto effetto di Shh



Il sistema *unc-6/netrin1* è coinvolto nella migrazione dei neuroni granulari del cervelletto

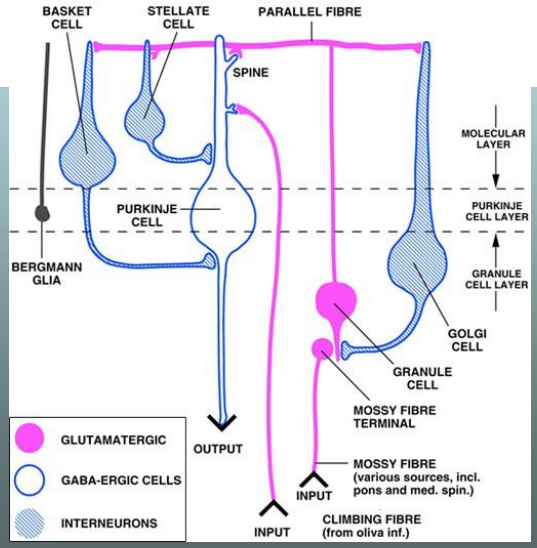
Lo stesso sistema può avere una funzione chemioattraente per i neuroni che devono migrare ventralmente e chemiorepulsivo per neuroni che migrano più dorsalmente (EGL).

ISTOGENESI DEL CERVELLETTO

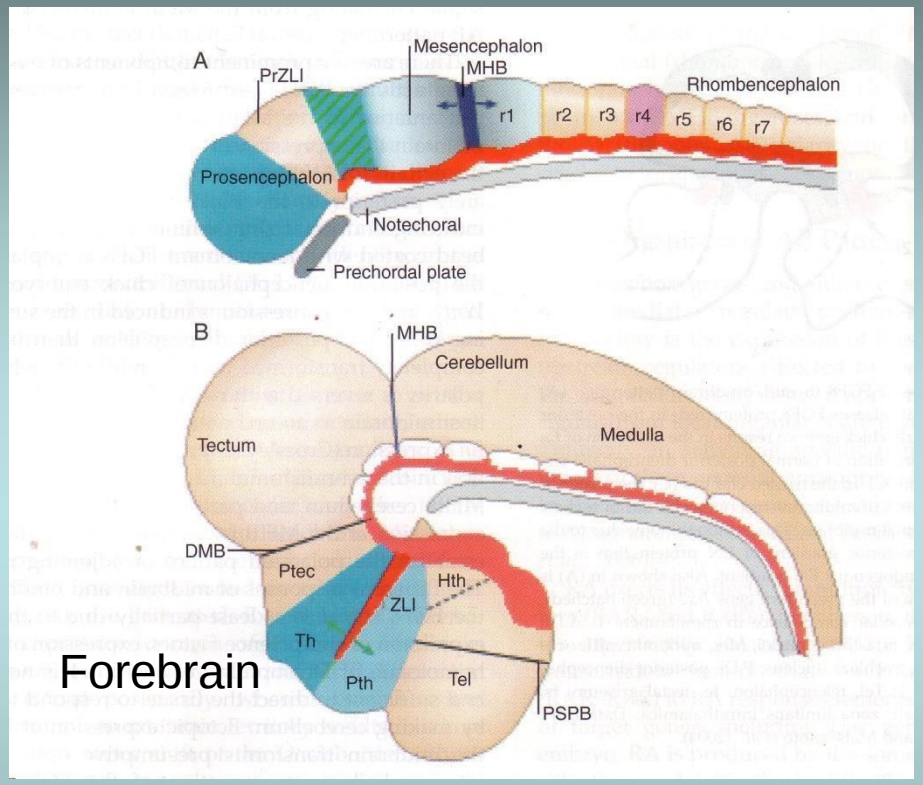


Le cellule del Purkinje producono Shh, che induce proliferazione dei granuli nell'EGL (external granular layer)

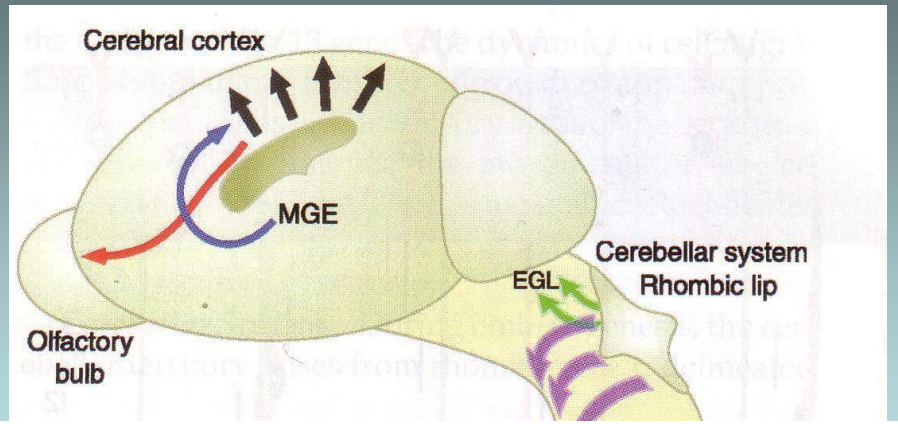
IGL (internal granular layer) – è lo strato che contiene i granuli maturi

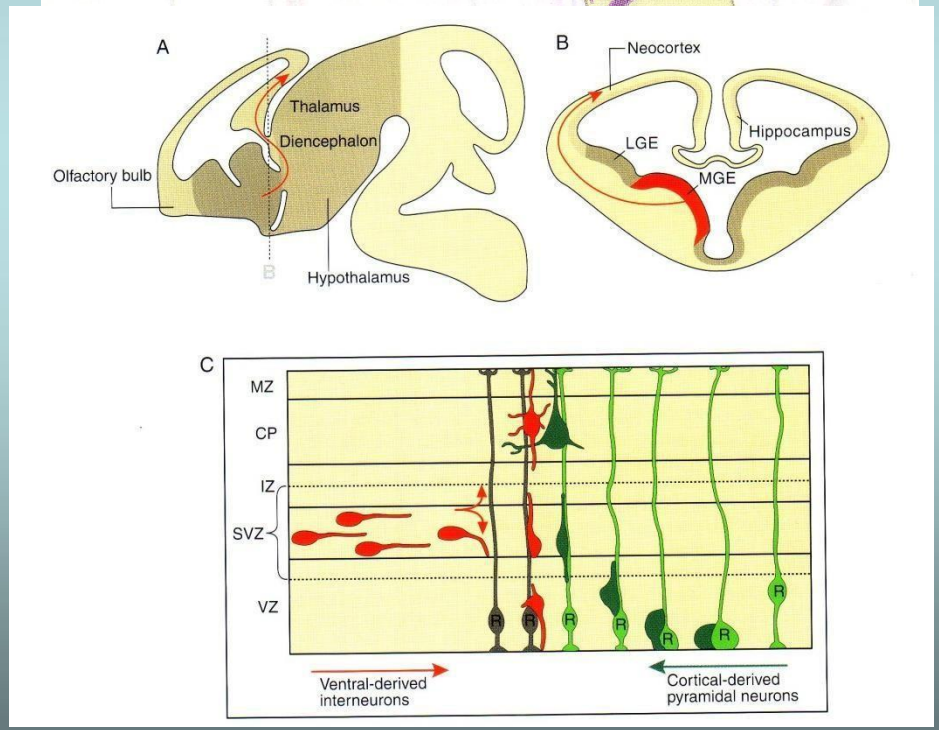


Migrazione DV /tangenziale nel forebrain



Forebrain

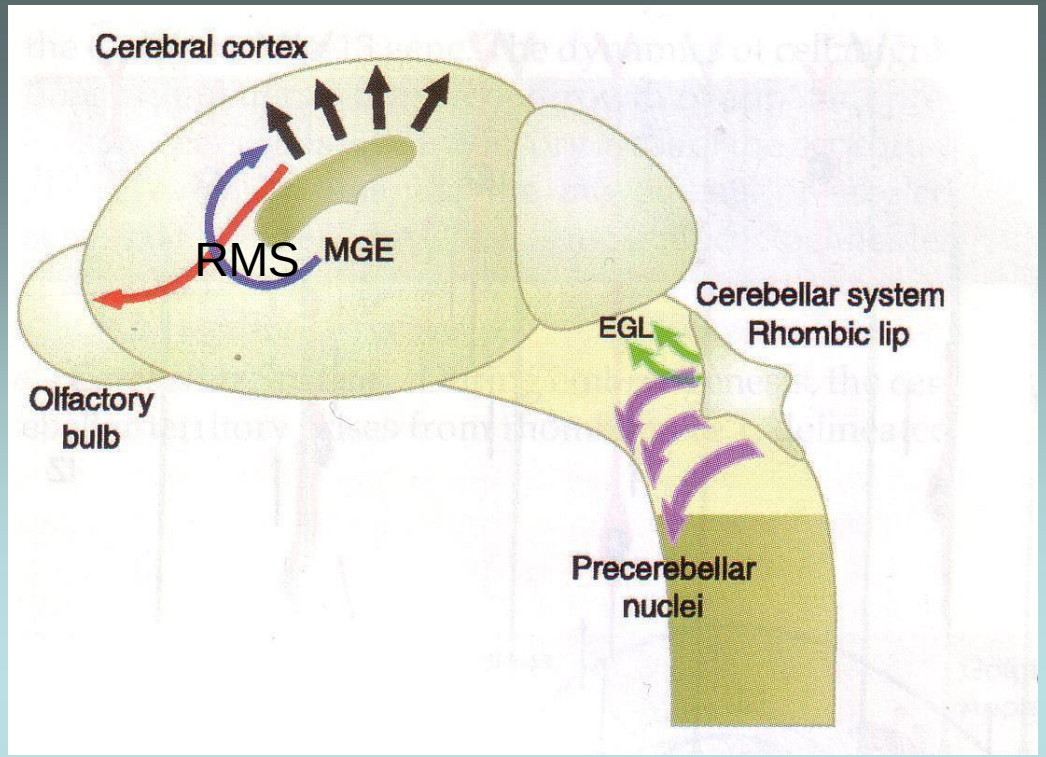




MGE: zona dei progenitori dei gangli della base

La migrazione DV coinvolge il sistema semaforina 3A/neuropilina (segnali repulsivi)

Interneuroni GABAergici



Migrazione P-A
Neuroni GABAergici bulbo olfattorio

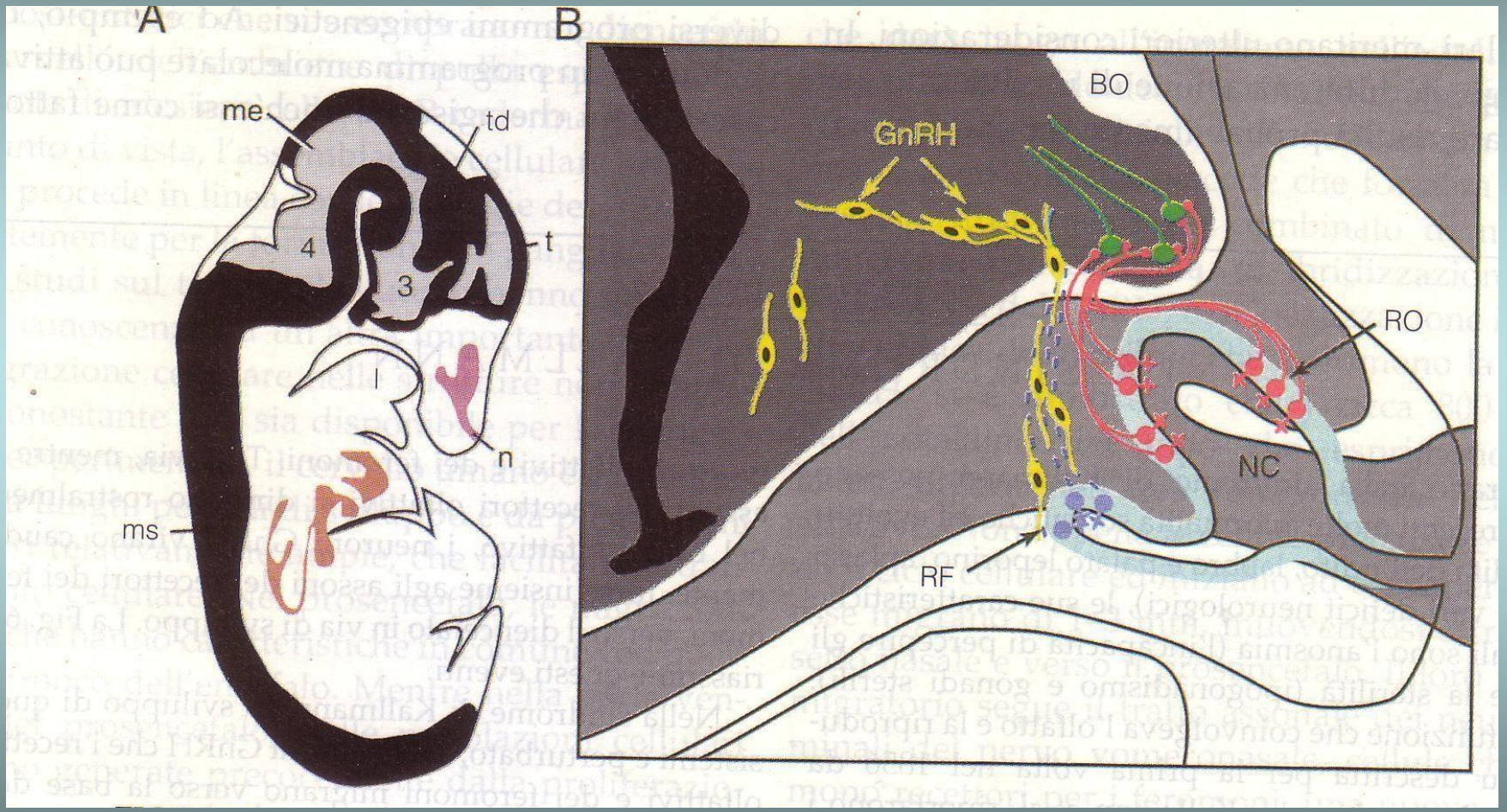
Dal 3° ventricolo del forebrain verso
bulbo olfattorio
(rostral migratory stream)

La migrazione A-P è modulata da Slit

Slit è stata identificata in Drosophila come fattore repellente la crescita assonale

Slit (fattore diffusibile) sembra coinvolto nella migrazione delle cellule della SVZ verso il bulbo olfattorio (impedendo l'ingresso delle cellule migranti nello striato)

Migrazione A-P dei neuroni GnRH



Nascono nel bulbo olfattorio e migrano posteriormente verso l’ipotalamo in formazione

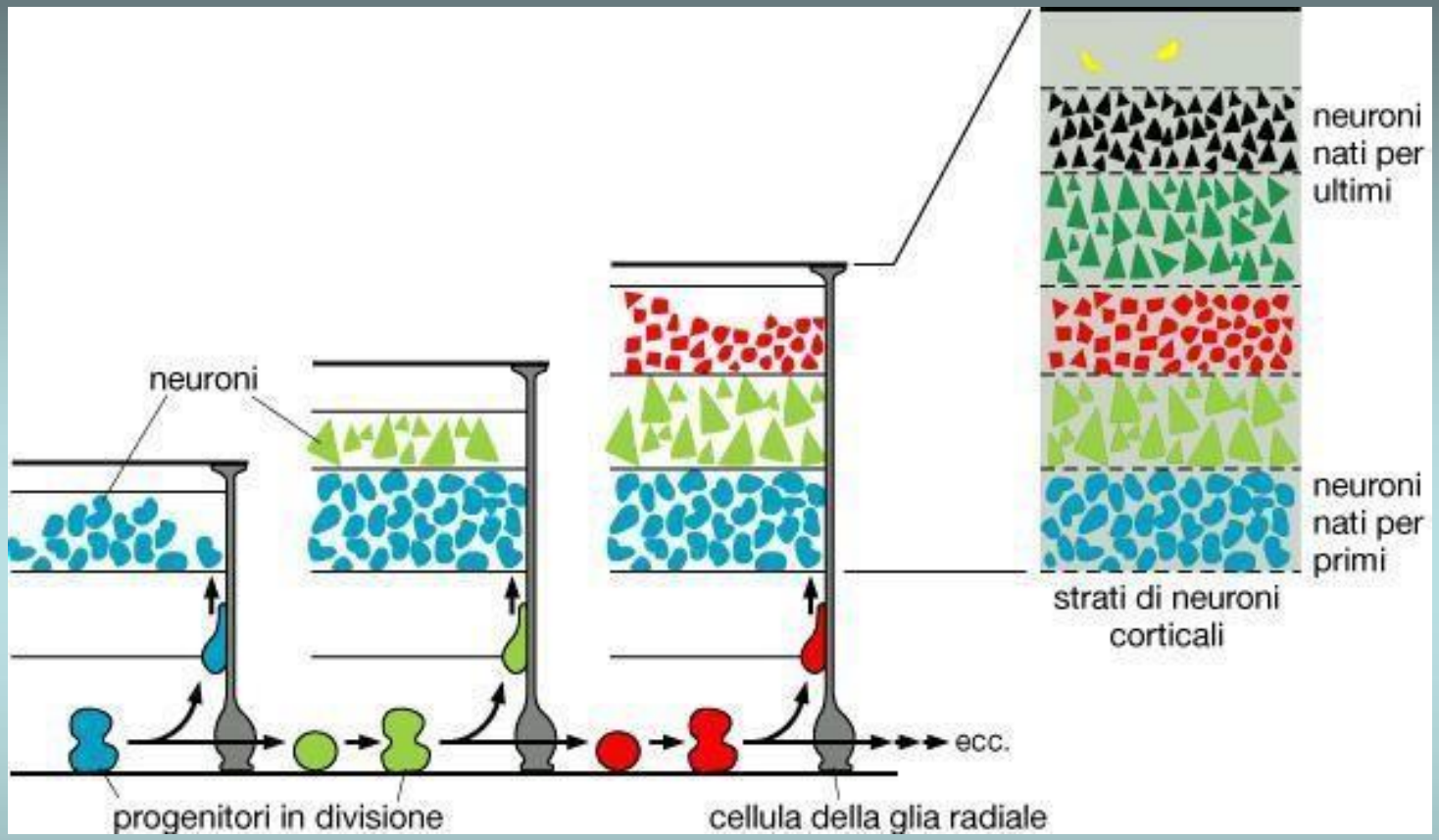
La sindrome di Kallman:

1. **Ritardo mentale**
2. **Ipogonadismo**

L'ipogonadismo è derivato dal difetto di migrazione dei neuroni ipotalamici che secernono GnRH i quali non riescono a raggiungere la regione ipotalamica a causa di un difetto di fascicolazione degli assoni lungo i quali questi neuroni migrano.

- **La migrazione D/V e A/P possono coinvolgere neuroblasti ancora proliferanti**
- **Non necessitano della guida della Glia radiale ma i neuroblasti si muovono legandosi l'un l'altro o appoggiandosi ai primi assoni formati (assoni pionieri)**

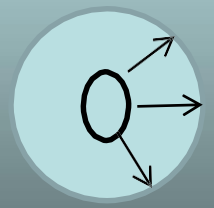
Migrazione Radiale (neuroni della corteccia)

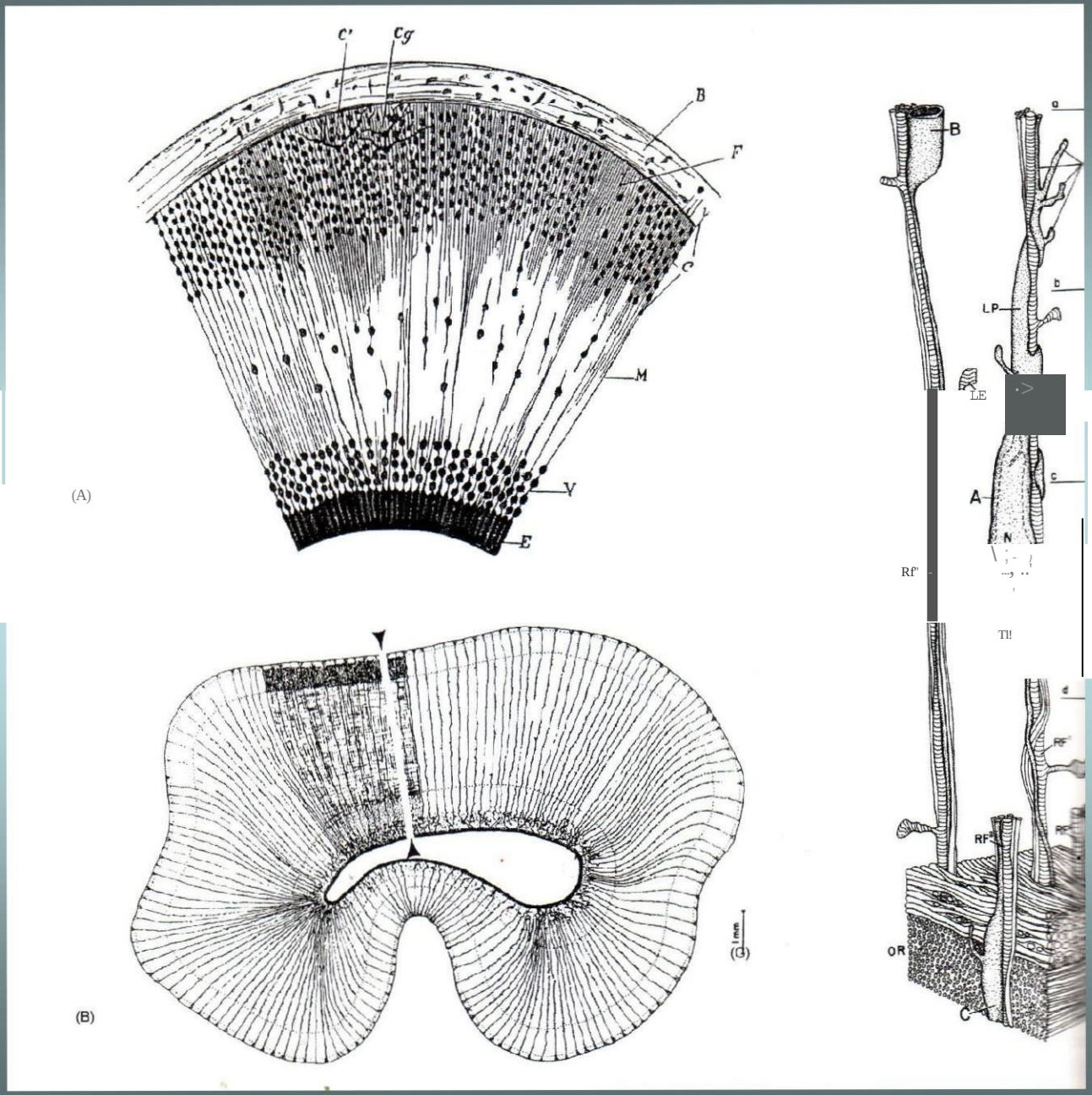


E’ tipica dei Vertebrati

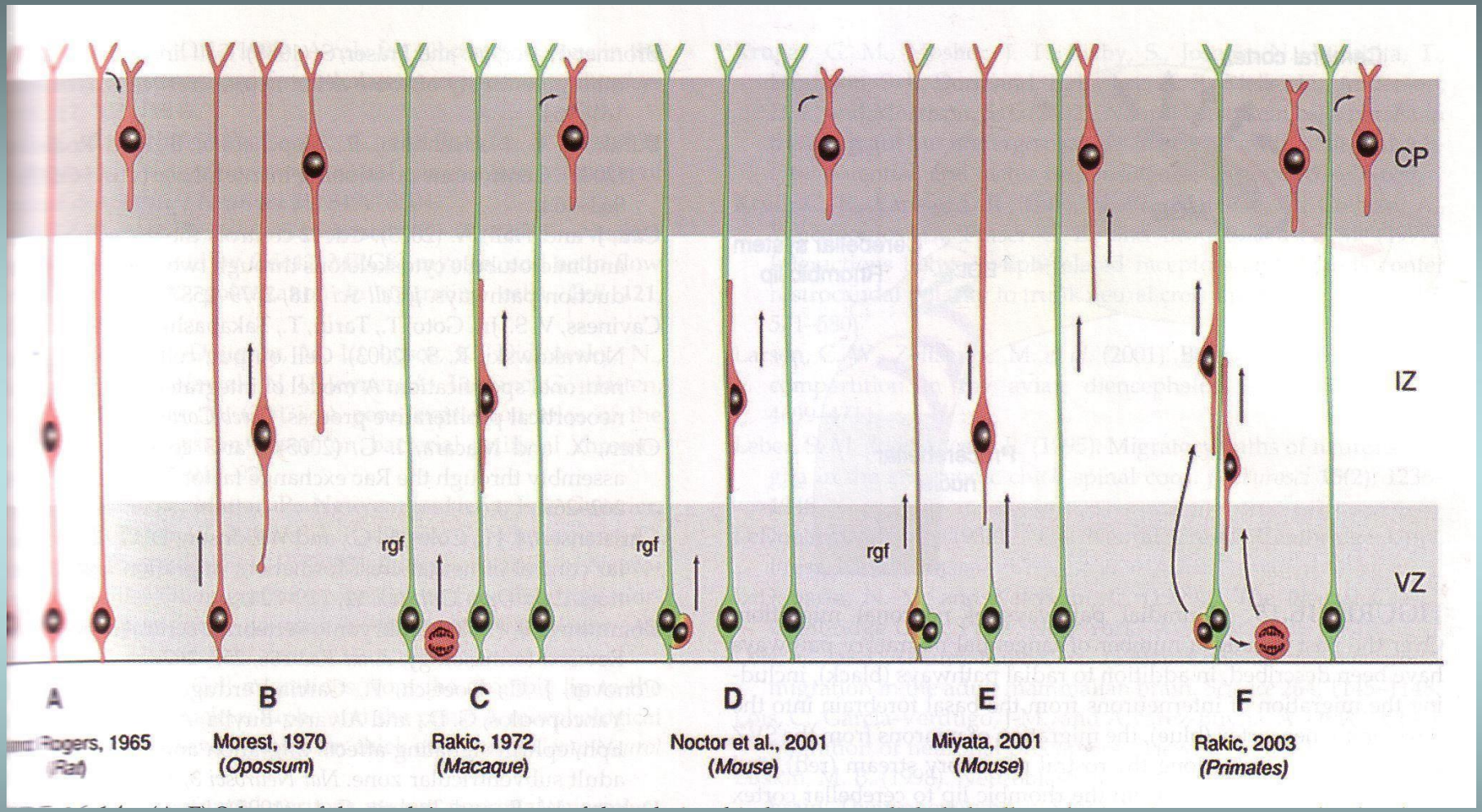
E’ sfruttata dai neuroni post-mitotici

Utilizza la Glia radiale come scaffold




(A)
C'
Cg
B
F
C
M
V
E
B
a
b
LP
LE
c
A
N
Rf'
TI!
d
RF
RF
RF
OR
C
(B)
1 mm

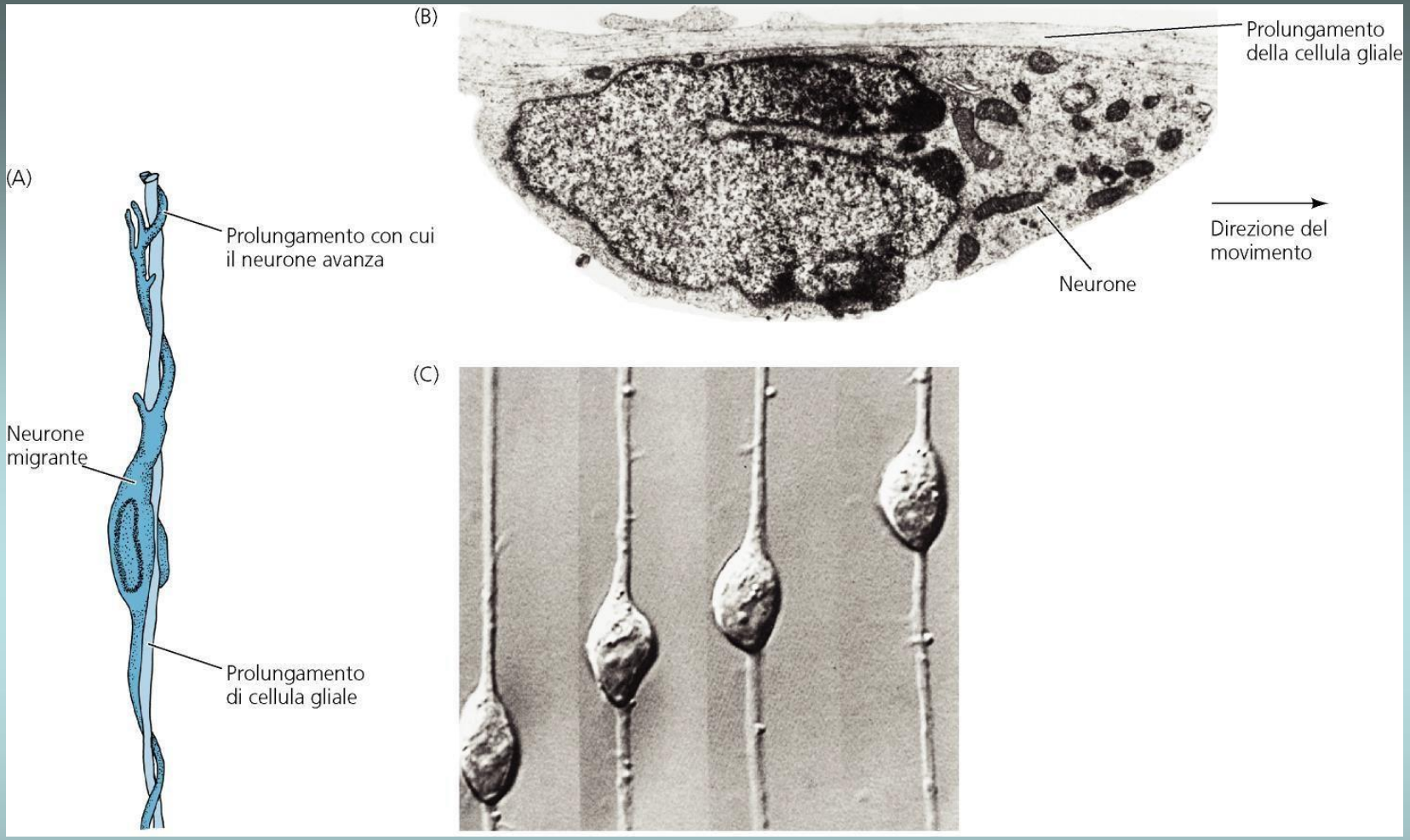
EVOLUZIONE DEL RUOLO DELLA GLIA RADIALE DURANTE LA NEUROGENESI



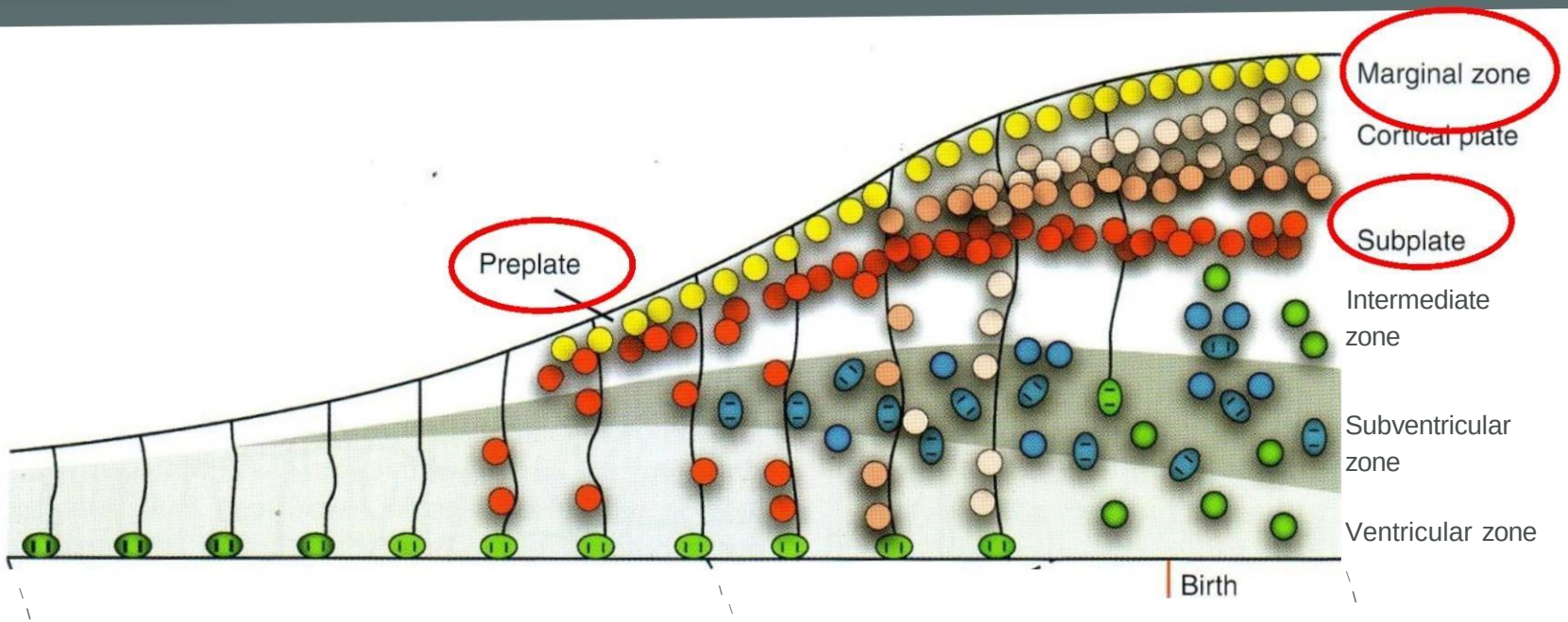
Precursone astrocitario

Cellule di supporto alla migrazione

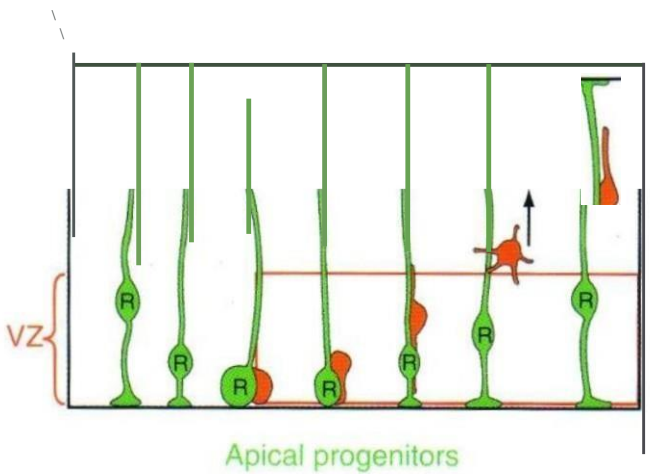
Precursore tripotente



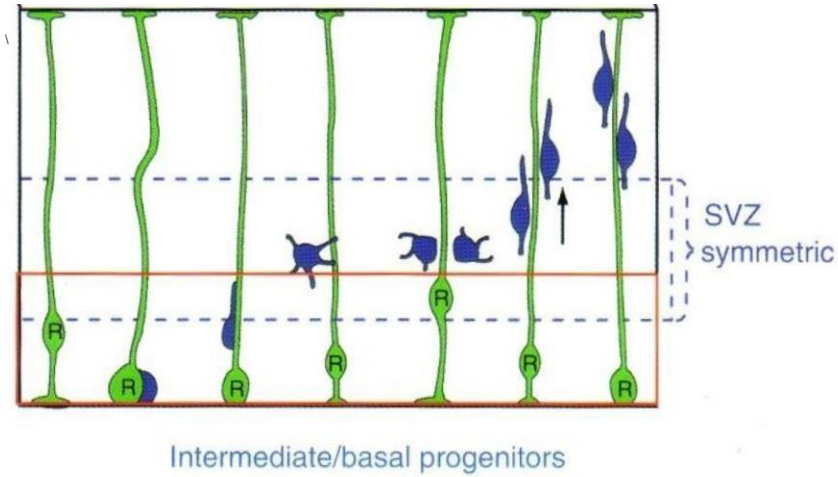
- La migrazione lungo la glia radiale coinvolge il citoscheletro del neurone (microtubuli e actina).
- L'interazione neurone-glia è favorita dall'astrotactina espressa dalla RG. Possiede un dominio EGF-like e regioni di fibronectina III. Il recettore per astrotactina è espresso sui neuroblasti migranti.
- Integrine: garantisce l'interazione con la matrice extracellulare



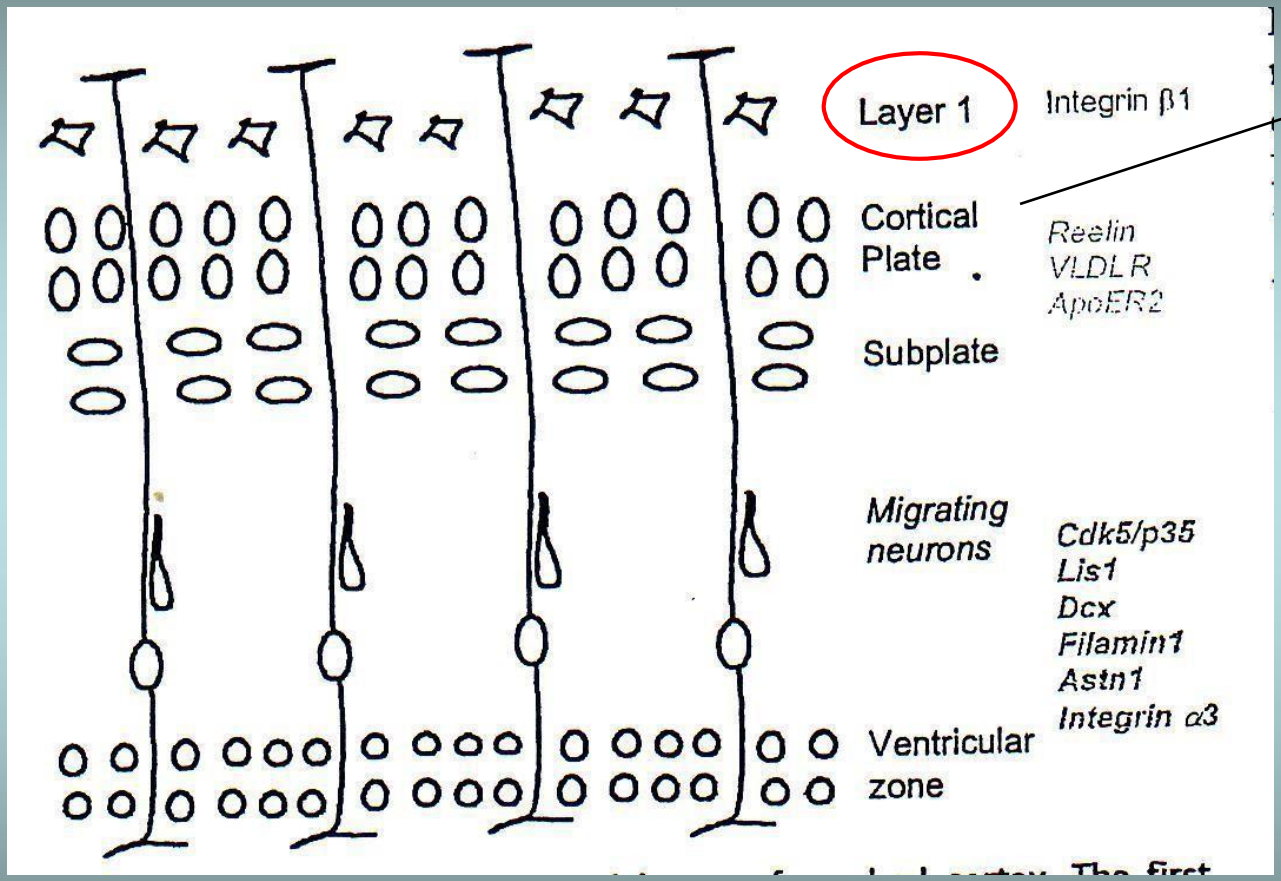
I prImi strati formati sono il **subplate** (margine inferiore) e il **preplate** (margine superiore)



Asymme tric

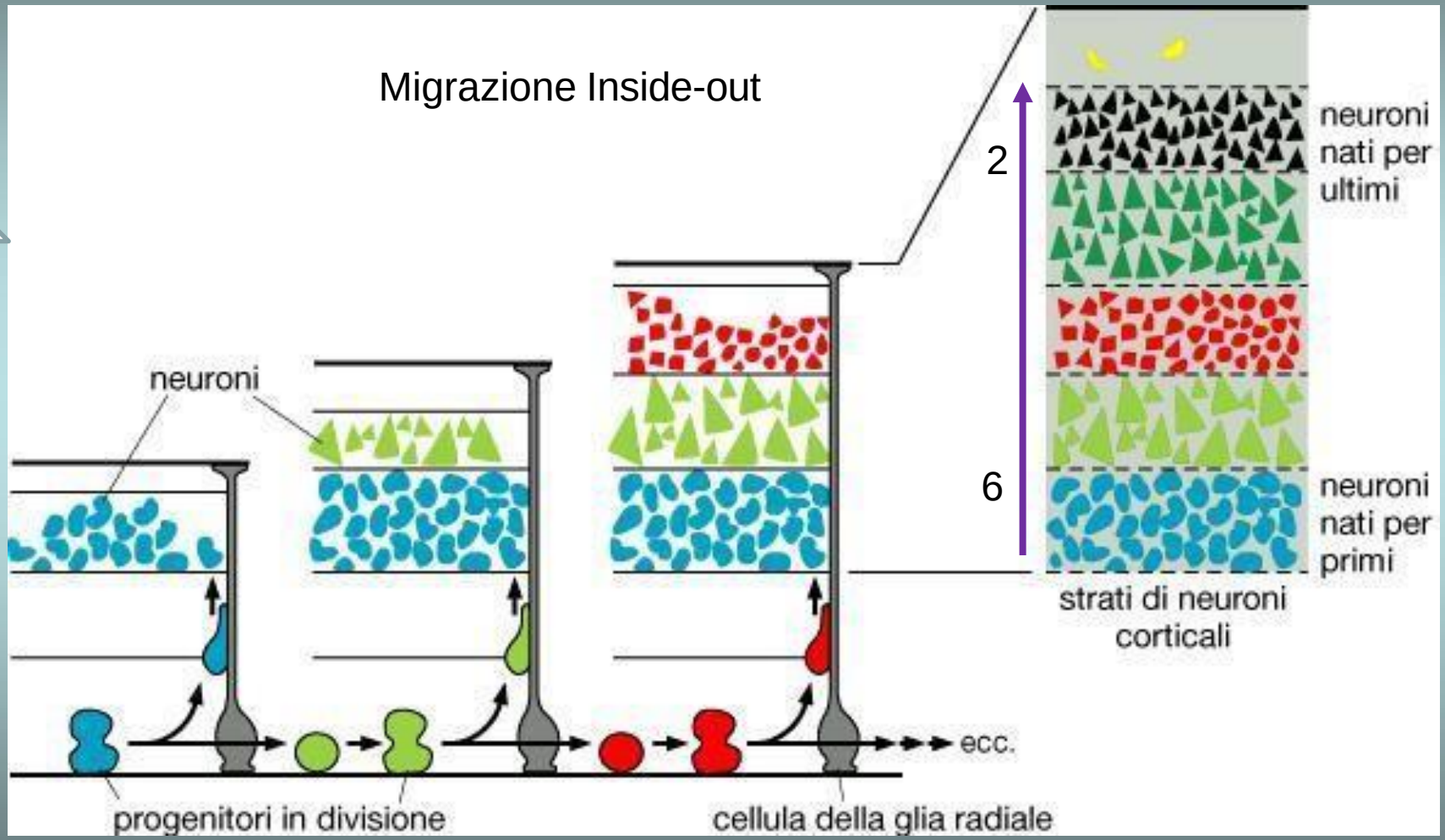


Strato di Cajal- Retzius

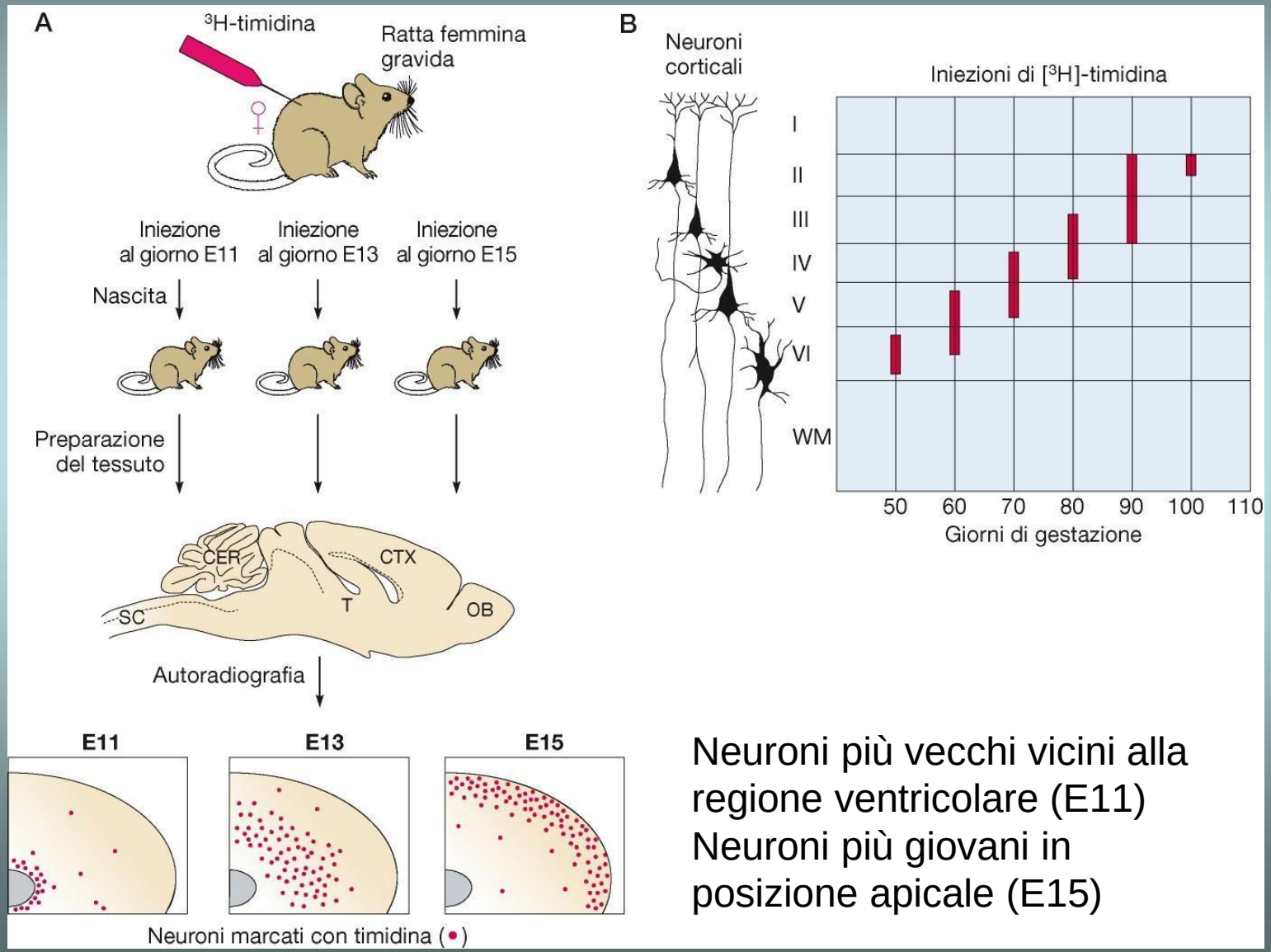


Neuroni corticali

1. Sono i primi neuroni corticali a formarsi e a maturare insieme con quelli del subplate
2. Molti di questi neuroni muoiono nel periodo post natale
3. Data la posizione e la loro precoce formazione sono stati considerati importanti nella migrazione radiale

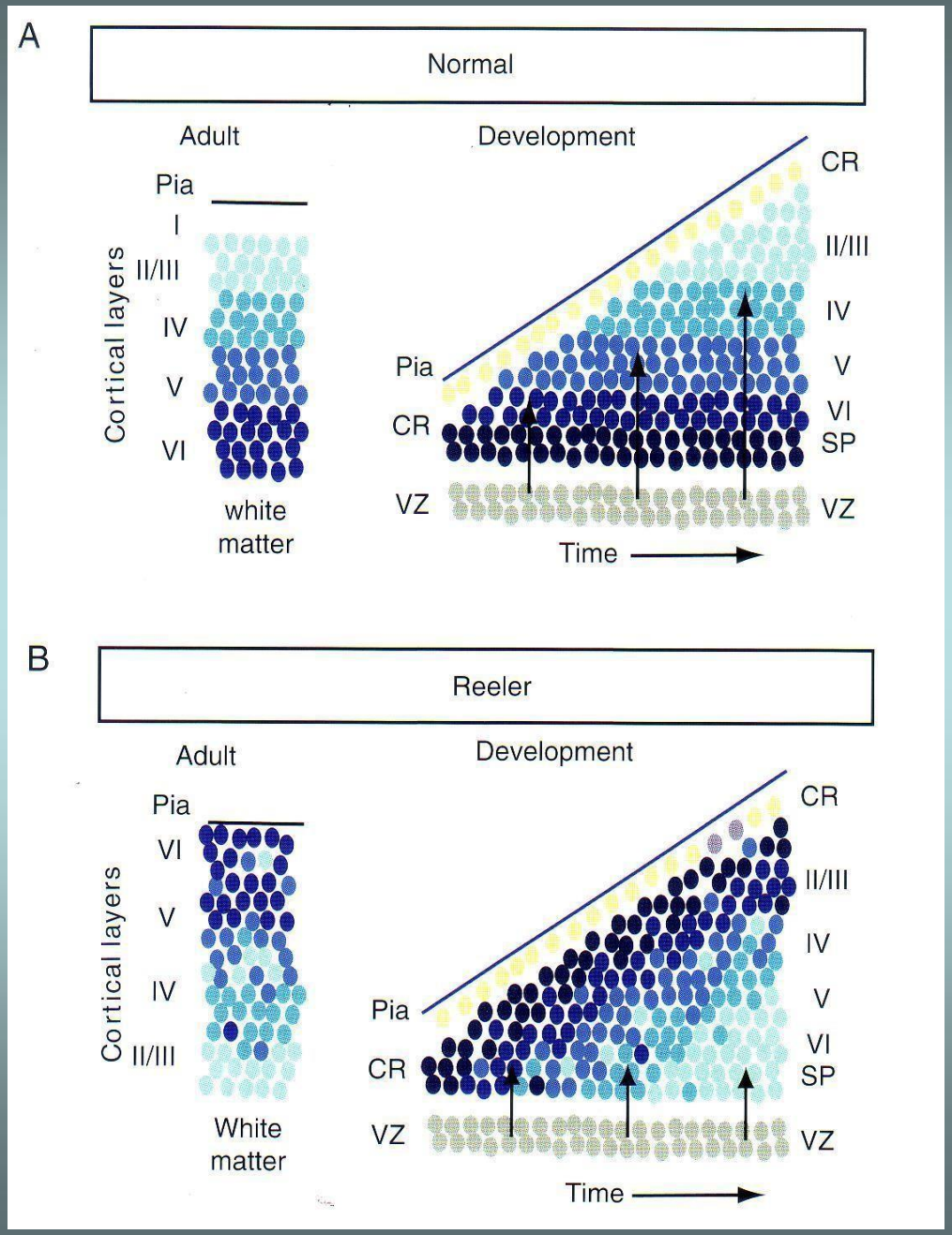

Migrazione Inside-out
neuroni
2
6
neuroni nati per ultimi
neuroni nati per primi
strati di neuroni corticali
ecc.
progenitori in divisione
cellula della glia radiale

L’esperimento di incorporazione di timidina conferma la migrazione inside out dei neuroblasti



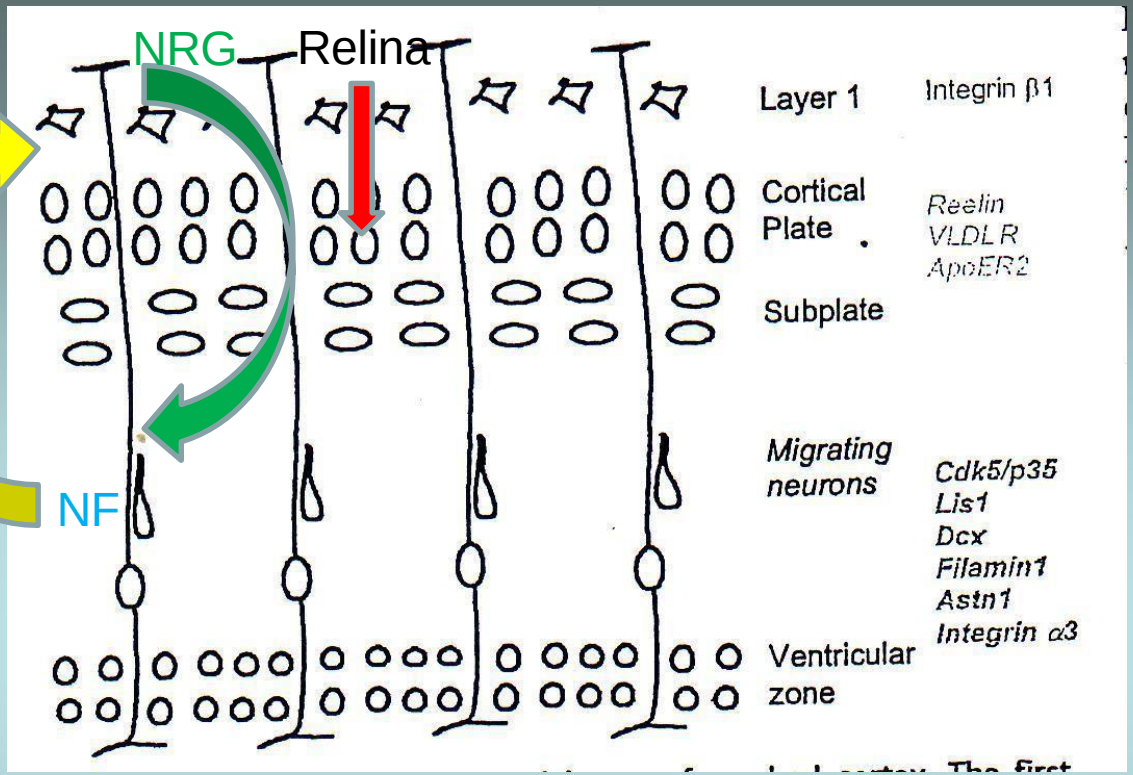
Neuroni più vecchi vicini alla regione ventricolare (E11)
Neuroni più giovani in posizione apicale (E15)

Migrazione radiale nei topi *Reeler*



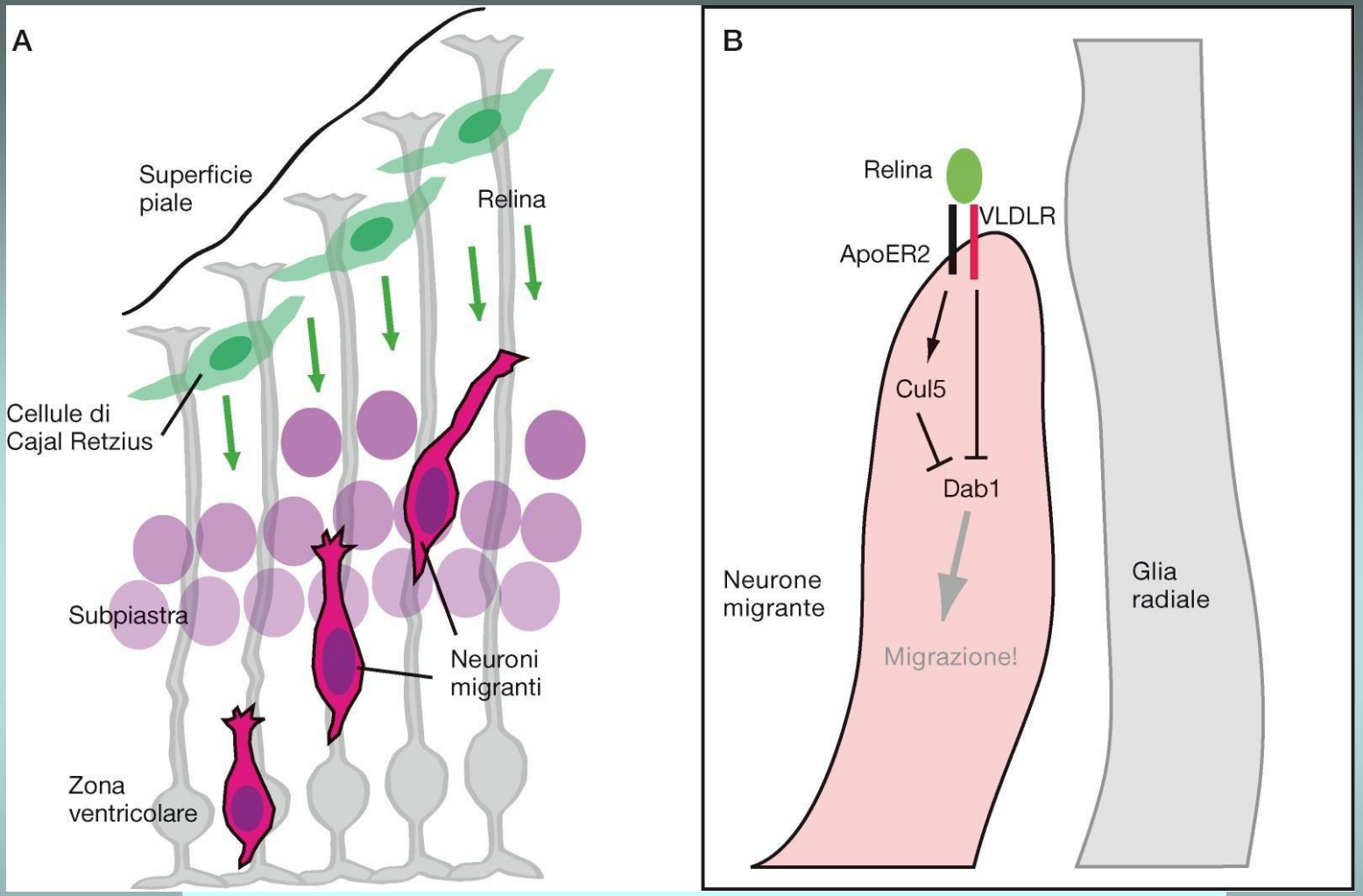
Studi sui topi *Reeler* *(gravi difetti di coordinazione dovute a vistose alterazioni della organizzazione della corteccia cerebrale e cerebellare) ha portato alla identificazione di reelin*

Mutazione della relina causa nell'uomo la Lissencefalia



Reelin: glicoproteina secreta .
sintetizzata dai neuroni Cajal- Retzius
VLDLR e ApoER2: recettori per reelin (recettori tirosin-chinasi)

L'espressione di reelin è regolata da fattori di crescita (NT-4 e BDNF) prodotti dalla glia radiale a favore dei neuroni di Cajal Retzius. Infatti un eccesso così come una diminuizione di fattori di crescita porta ad un'alterata migrazione radiale.



Reelin è un segnale di migrazione o di arresto??????

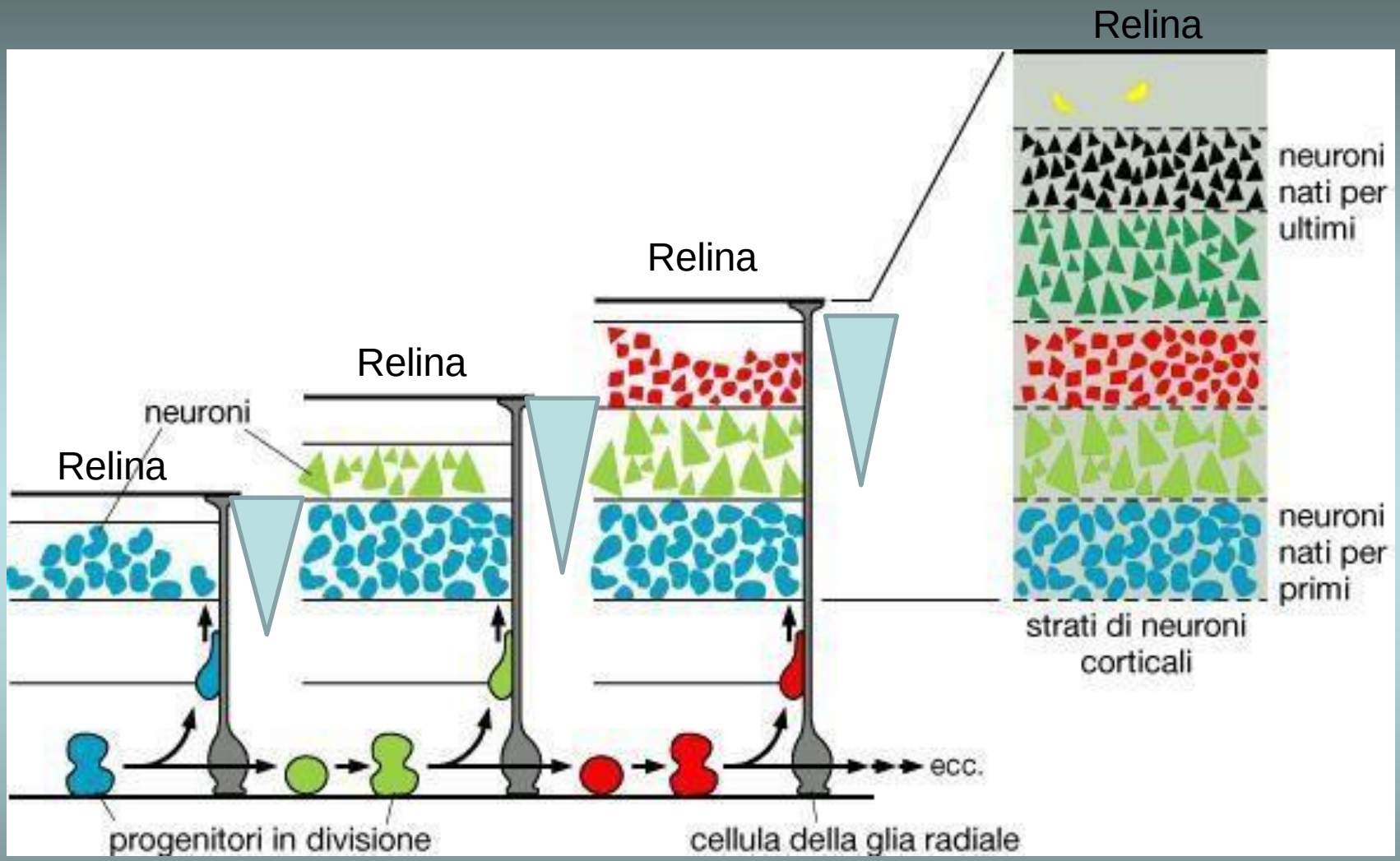
Dab1 promuove la migrazione.

La relina ne causa la fosforilazione e la successiva degradazione grazie a Cullin 5

La relina è in grado di controllare la migrazione in funzione del tempo di degradazione di Dab1

KO per Cullin5 comporta il mancato arresto della migrazione dei neuroni

Il gradiente di relina guida la migrazione dei neuroblasti



I neuroni dello strato 6 sentono alta concentrazione di Relina, per cui la loro migrazione si arresta immediatamente

I neuroni degli altri strati sentono meno relina quindi migrano di più alla ricerca di maggiore concentrazione di relina

I fattori di crescita e la migrazione neuronale

- **Lo strato di Cajal Retzius produce Neureguline: Neuregulina/erbB4 garantisce il mantenimento dei processi gliali.**

  NRG induce espressione di proteine espresse dalla glia radiale, fondamentali per la migrazione (stabilizza contatto neuroblasti-RG).

- L'espressione di reelin sembra regolata da fattori di crescita (NT-4 e BDNF) che favoriscono il mantenimento del Layer 1.

- HGF/SF e il suo recettore MET favoriscono la migrazione cellulare ed è regolatore della velocità di migazione