

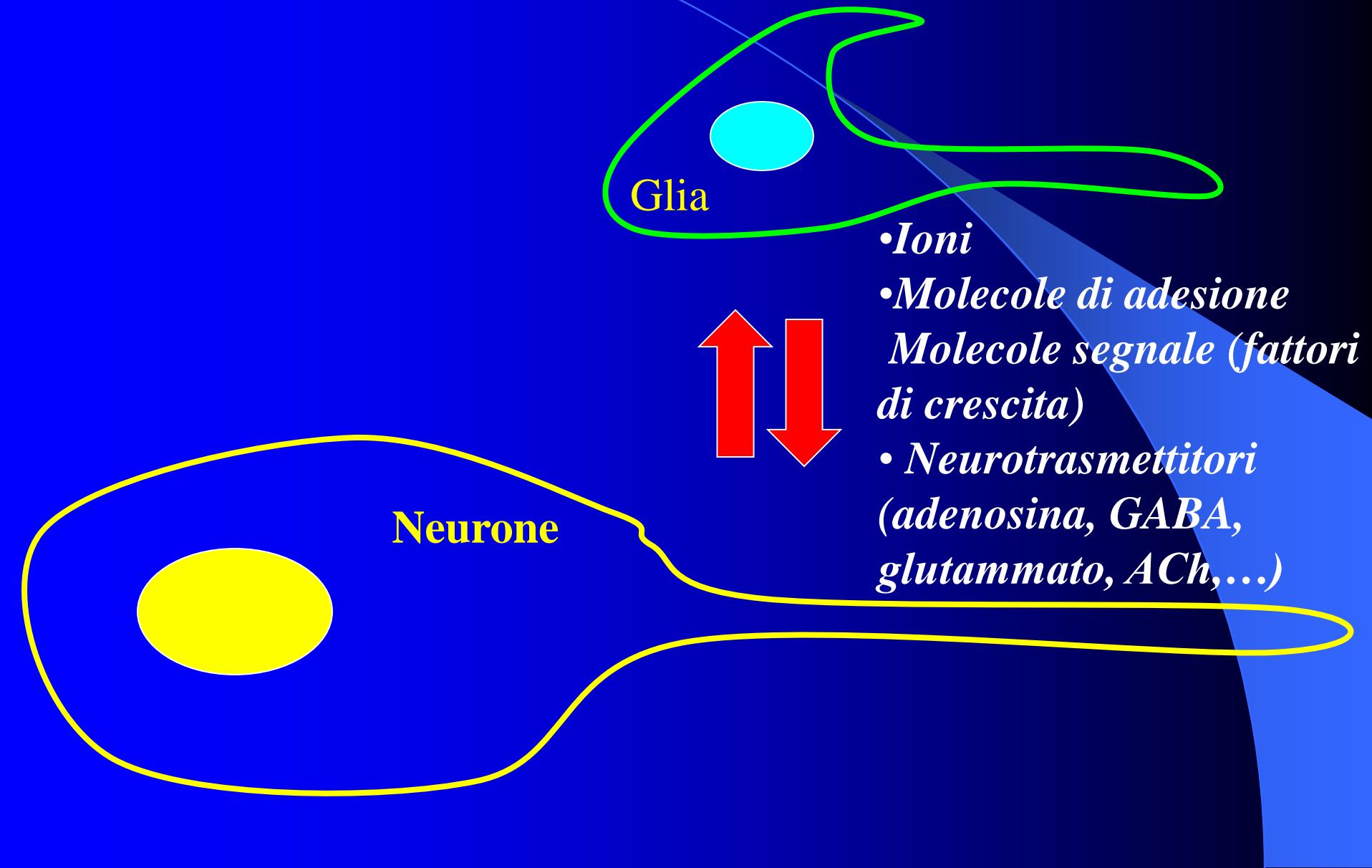
Interazioni neurone-glia

L'interazione tra neuroni e glia è richiesta:

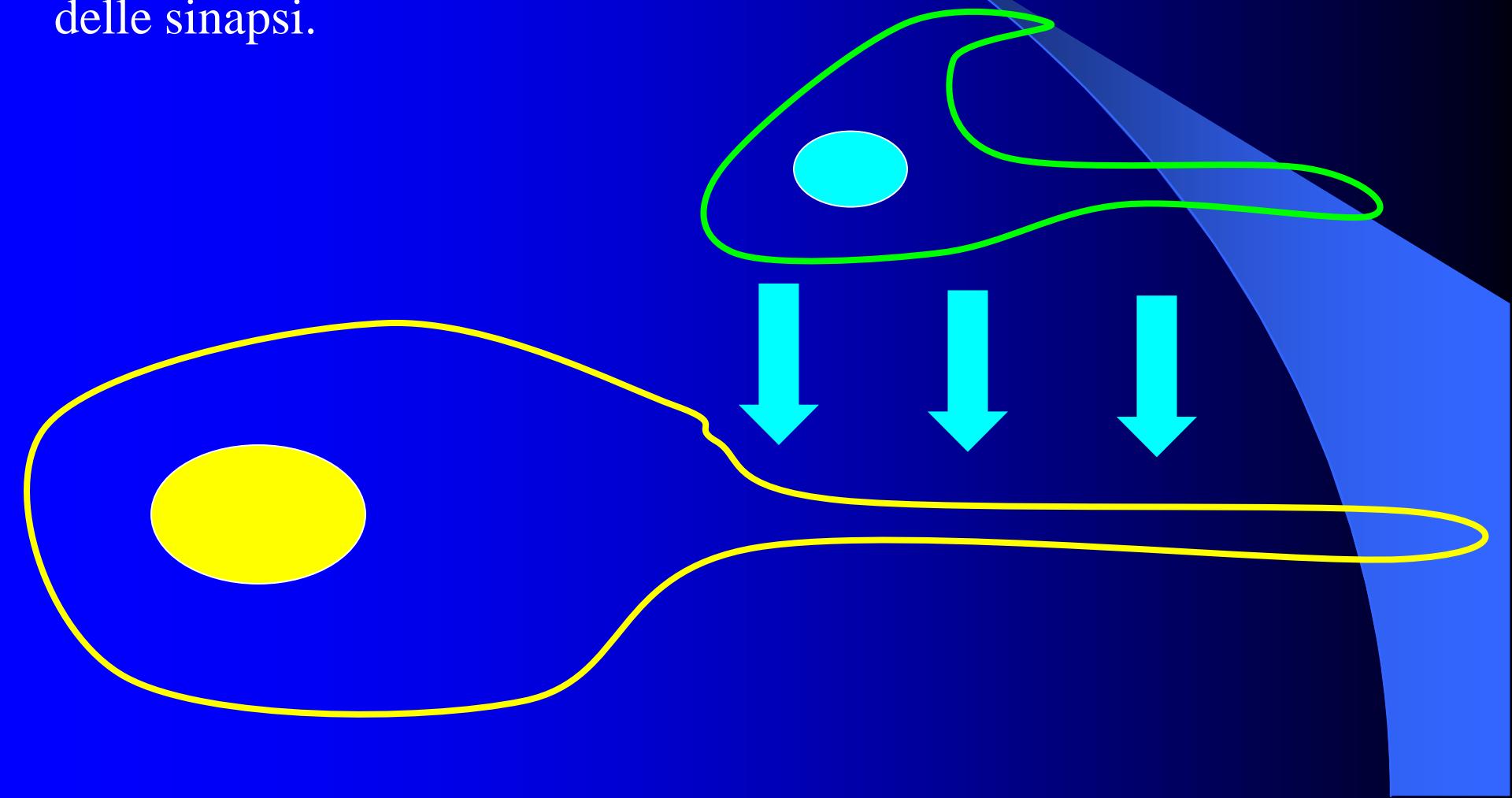
- 1. Durante lo sviluppo per favorire la corretta formazione, maturazione e sopravvivenza di ambedue le popolazioni cellulari**

- 2. Durante la vita adulta per consentire il corretto funzionamento del sistema nervoso.**

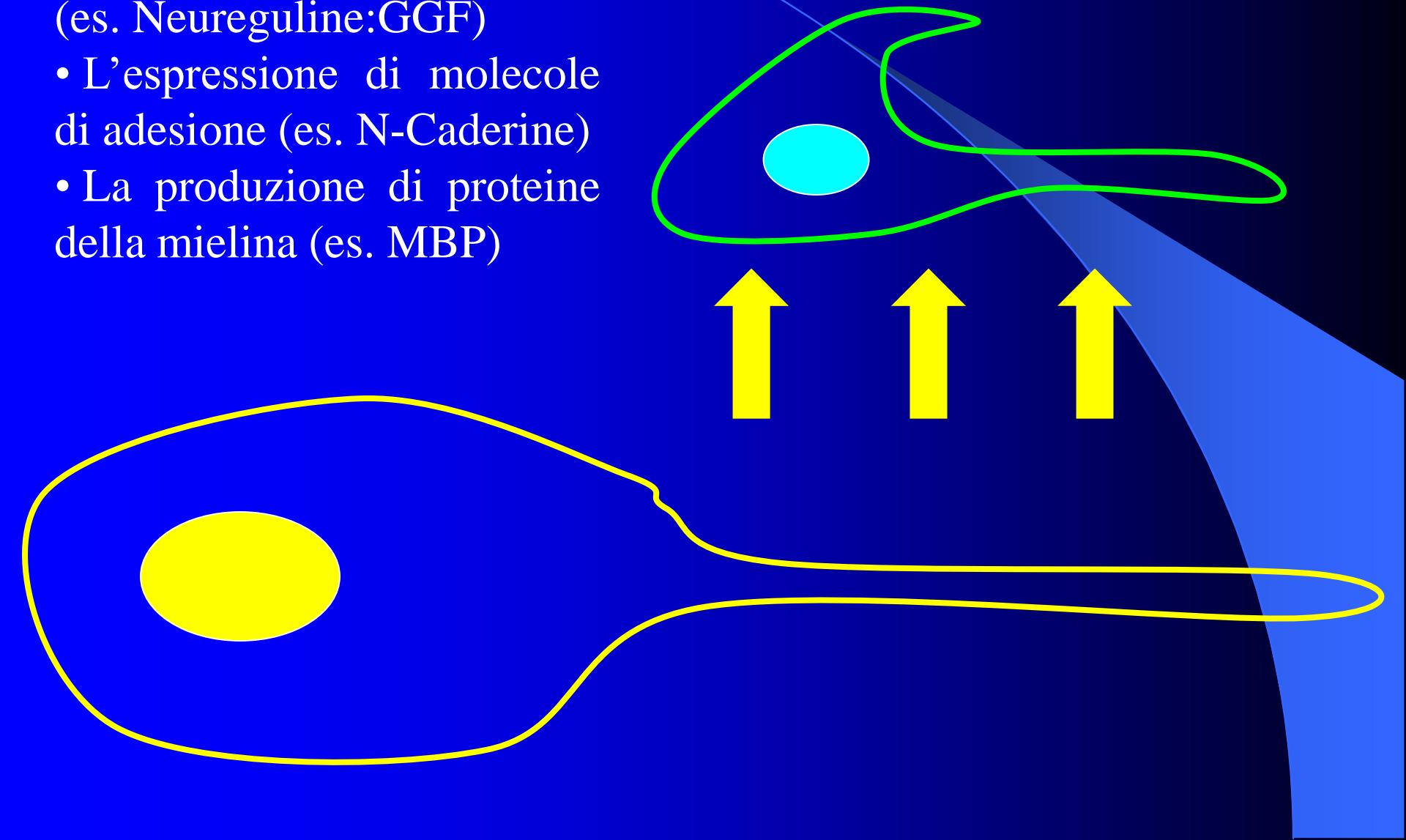
Cross-talk neurone-glia



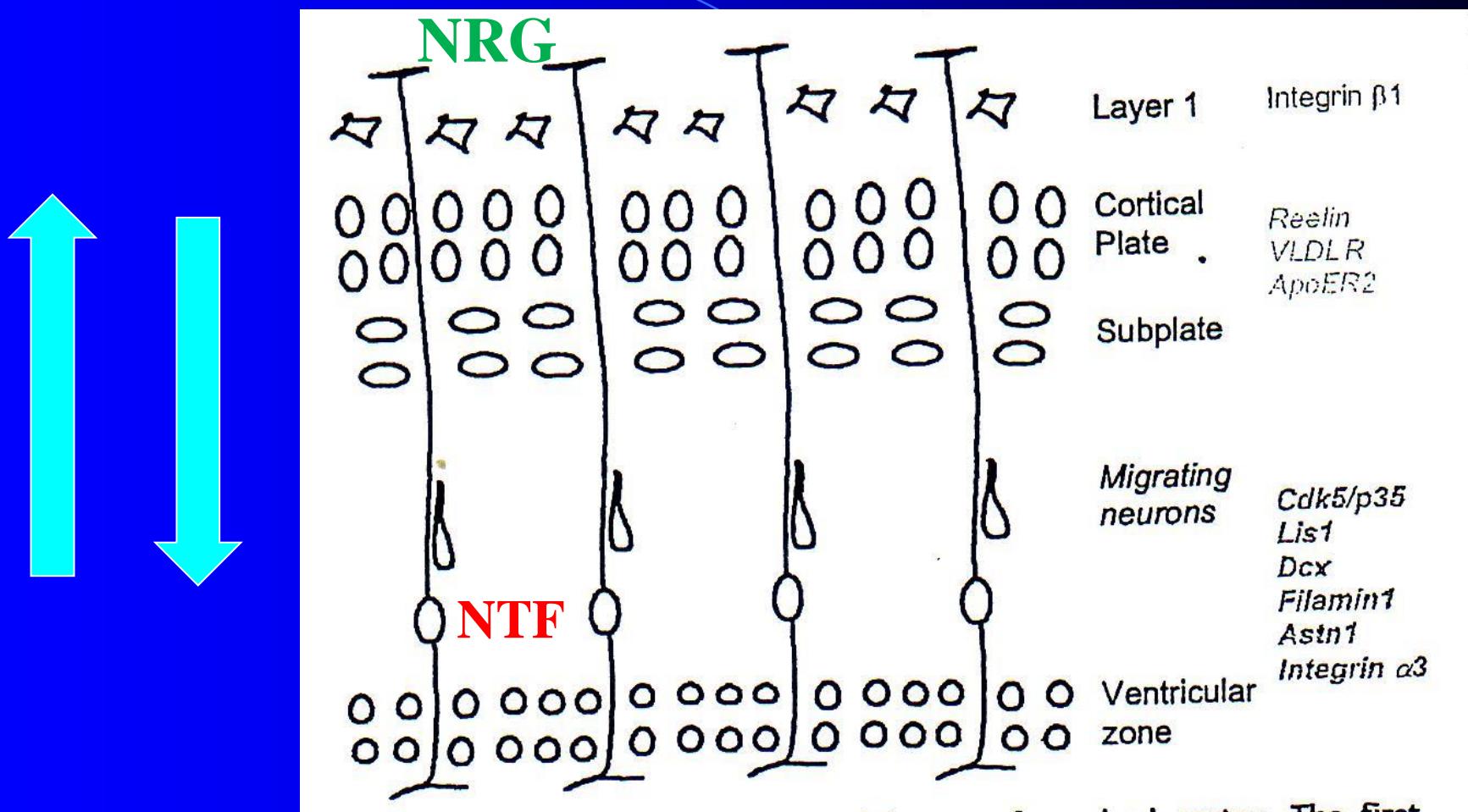
- Produzione di fattori di crescita (es.Neurotrofine:NGF)
- Controllo della sopravvivenza e della proliferazione dei neuroni
- Controllo del calibro assonale
(es.modulando indirettamente la fosforilazione dei NFs)
- Partecipano alla formazione, la stabilizzazione e rimodellamento delle sinapsi.

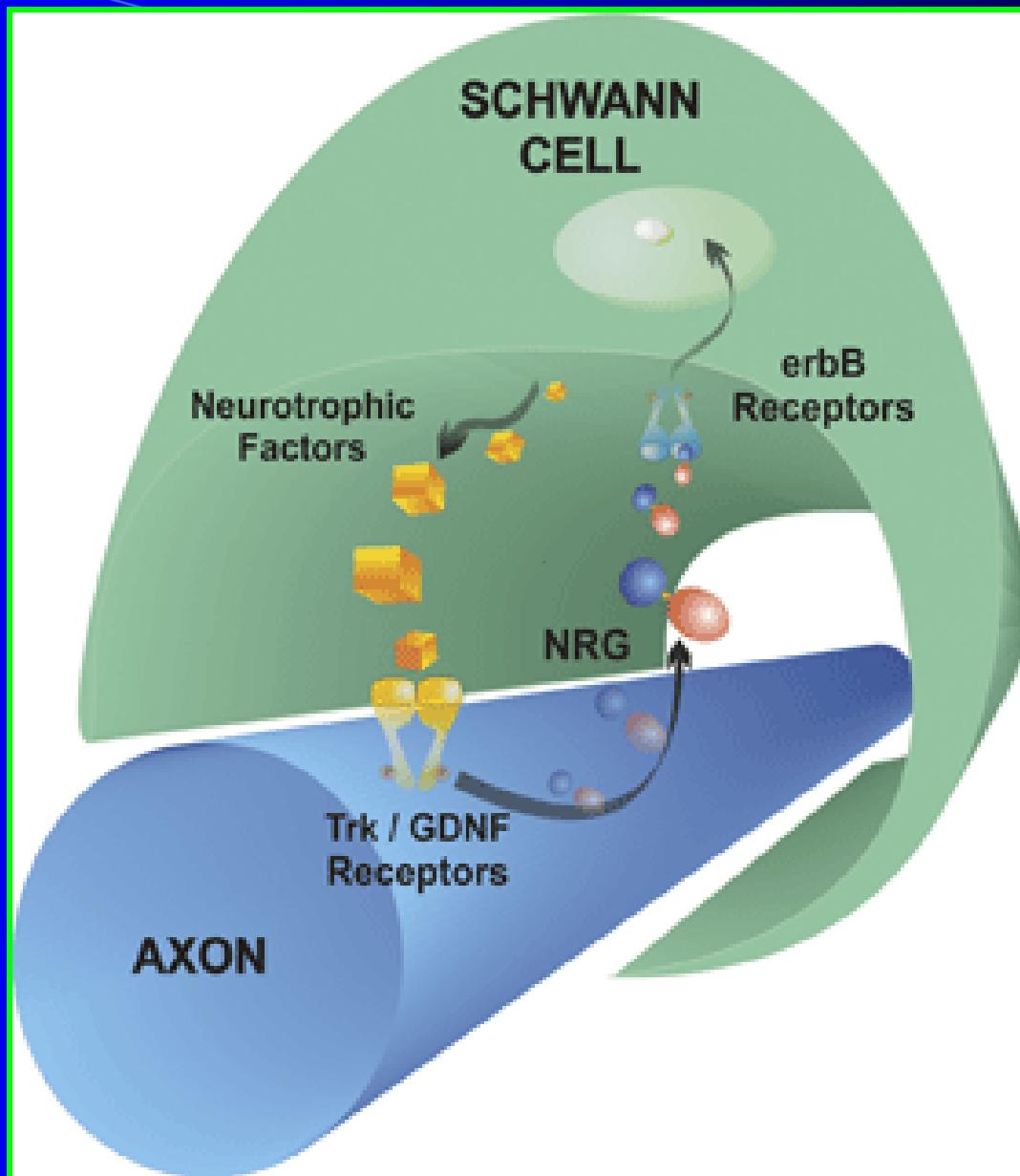


- La proliferazione e il differenziamento della glia (es. Neureguline:GGF)
- L'espressione di molecole di adesione (es. N-Caderine)
- La produzione di proteine della mielina (es. MBP)



Il primo cross-talk neurone glia Interazione glia radiale- neuroni Cajal-Retius



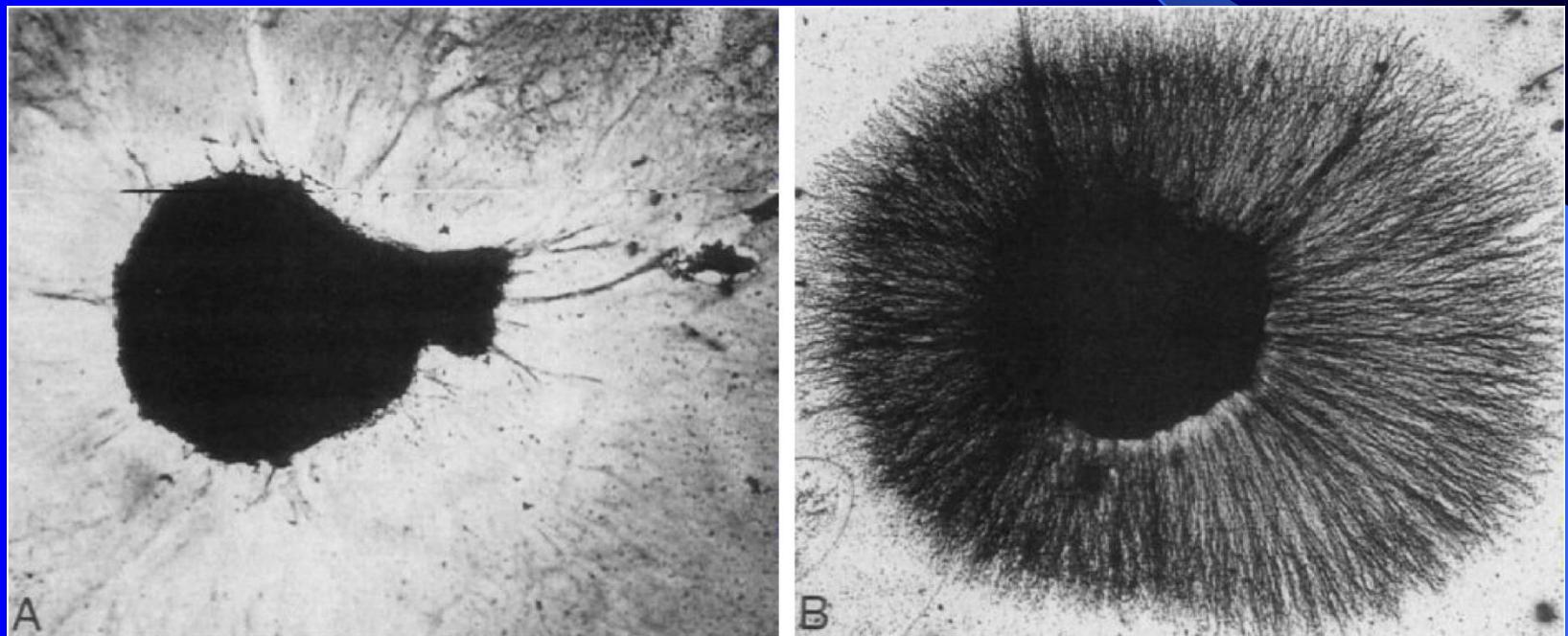


I fattori neurotrofici

- Sopravvivenza neuronale
- Rigenerazione e crescita assonale
- Formazione e stabilizzazione delle sinapsi
- Plasticità sinaptica

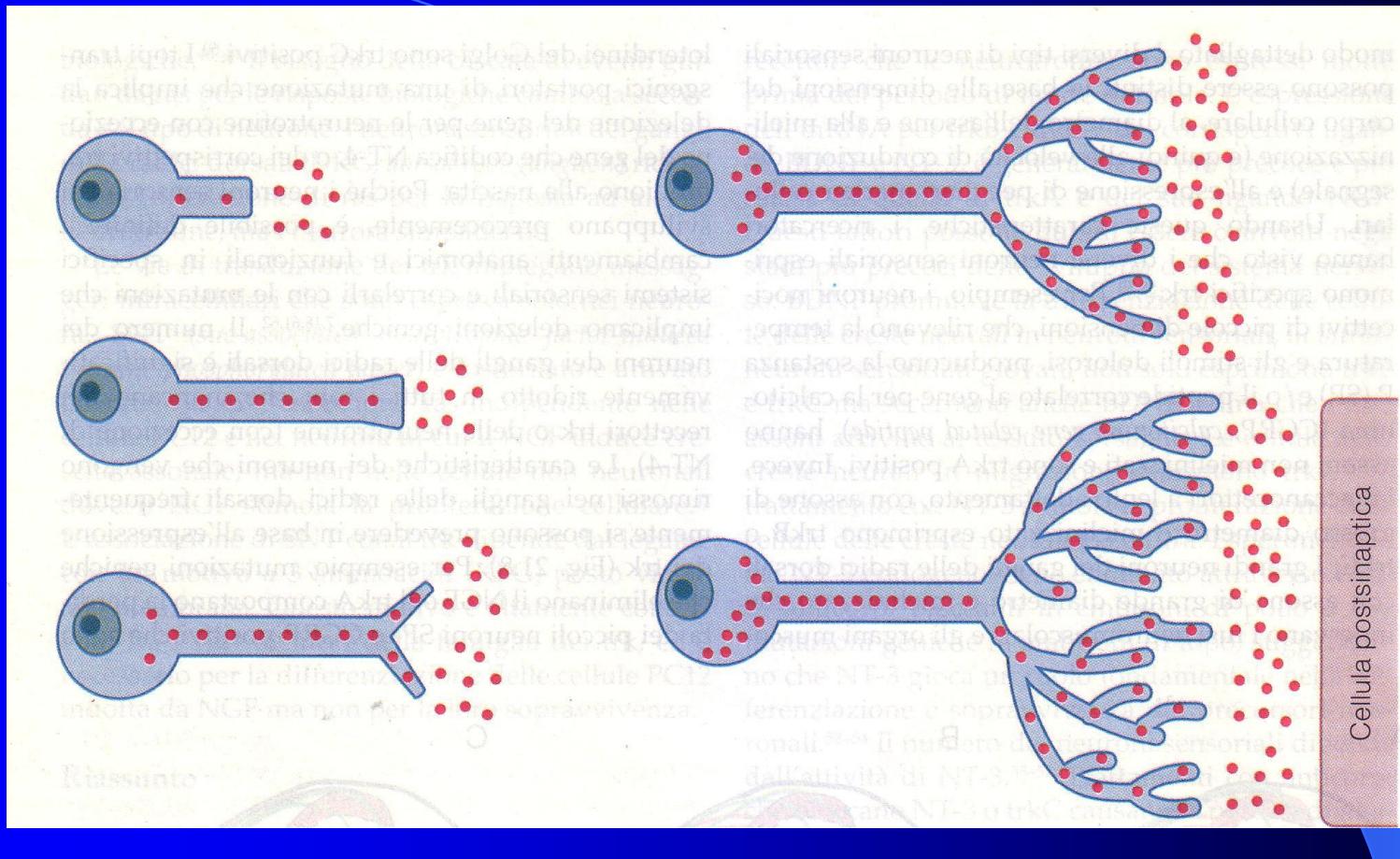


Gangli sensoriali



NGF stimola la crescita neuritica

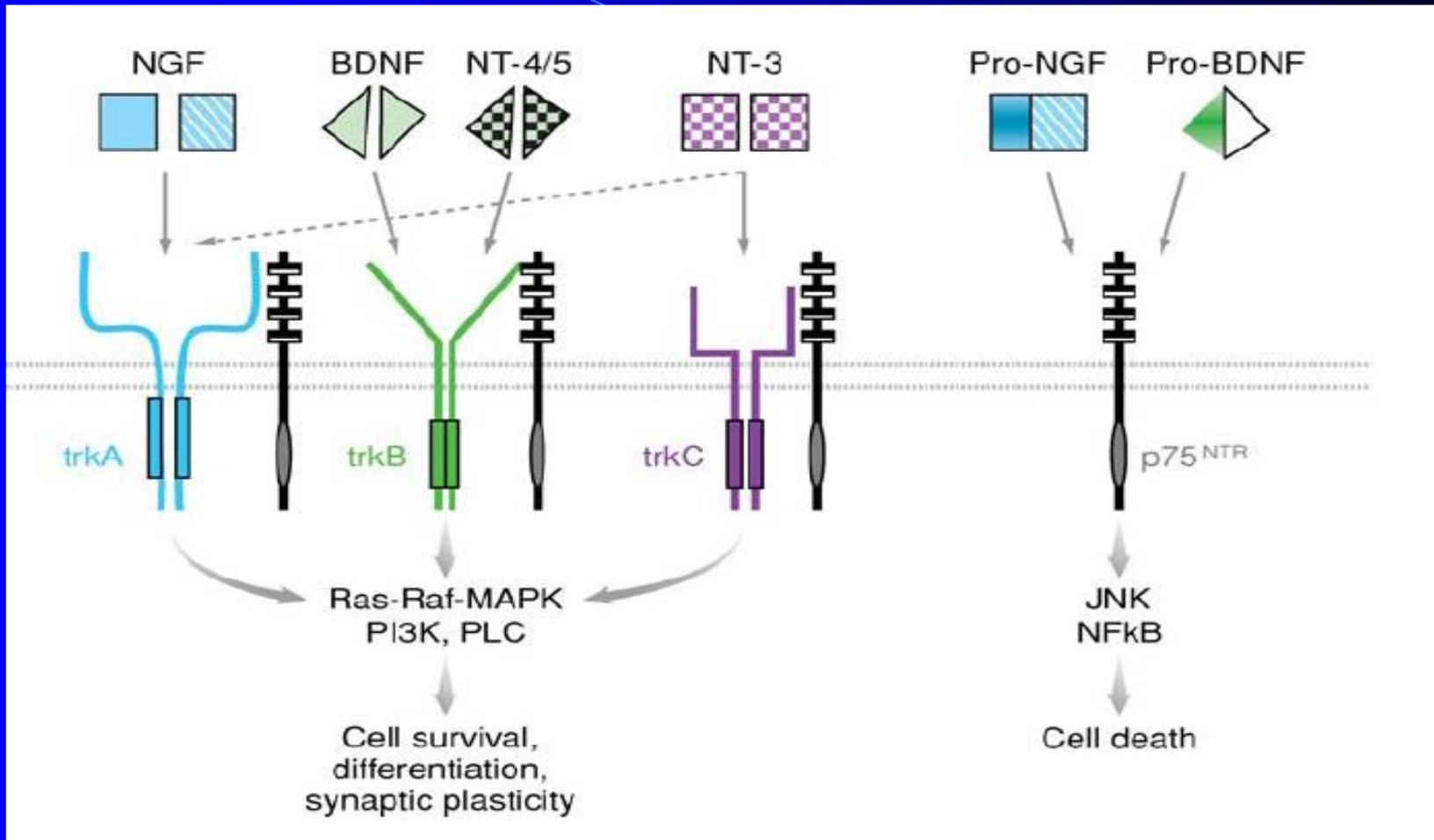
Hamburger e Levi Montalcini



- I fattori di crescita sono prodotti nel microambiente neuronale e solo alla fine dal tessuto bersaglio
- Sono molecole che agiscono a breve distanza
- Possono avere effetti diversi
- Un neurone può rispondere a fattori neurotrofici diversi in tempi diversi

- Sono prodotti in vivo a basse concentrazioni
- Sono sintetizzati come precursori (250 aa)
- La molecola attiva è grande circa 120 aa.

I recettori per i fattori neurotrofici



Recettori ad alta affinità
Recettori a bassa affinità

- TRK (lega le forme mature)
- p75 (lega le forme immature)

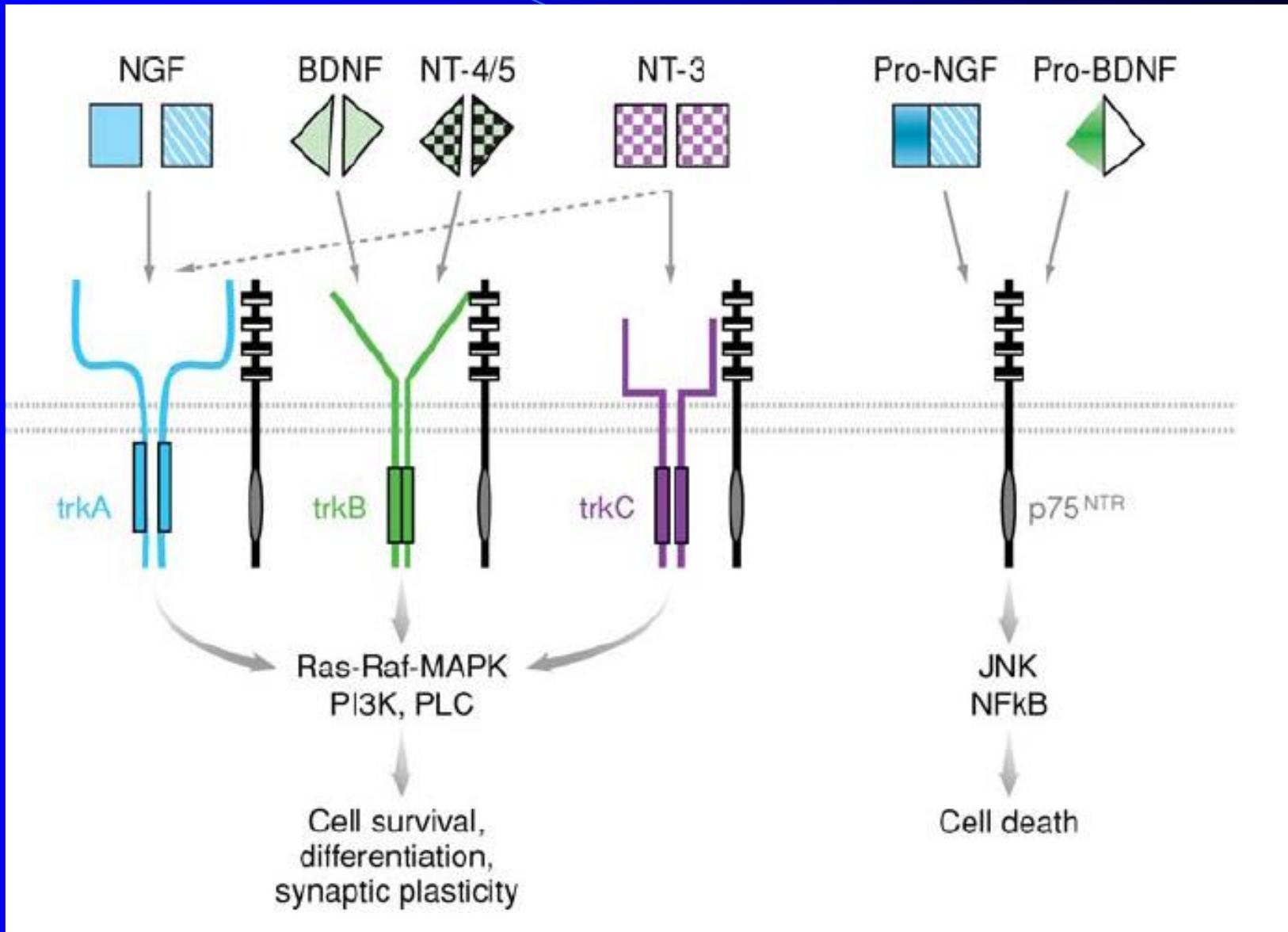
Recettore p75

- Recettore a bassa affinità per i fattori neurotrofici
- Primo recettore scoperto
- Aumenta l'affinità di legame dei recettori trk
- Lega in genere sia le proteine precursori che l'NF in cellule prive di trk (ma con bassa affinità)
- Non ha il dominio chinasico, ma agisce attraverso la via del ceramide e di NF-kb
- Può avere funzioni alternative (co-recettore NogoA; inibizione della rigenerazione assonale)

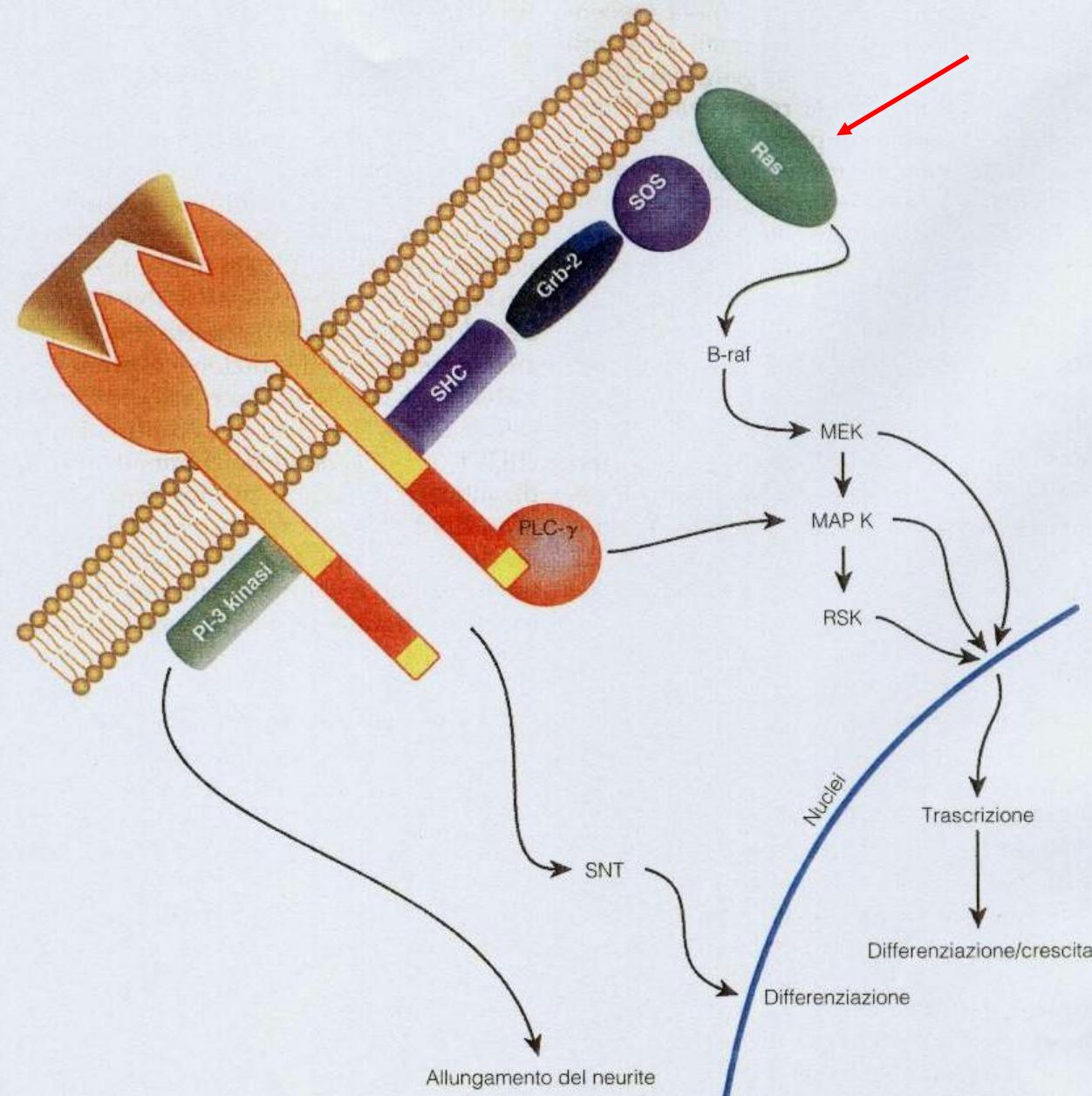
I recettori trk

- Recettori ad alta affinità per i fattori neurotrofici
- Peso di 140 kDa
- Funzionano come dimeri
- Trasducono attraverso un dominio tirosinchinasico

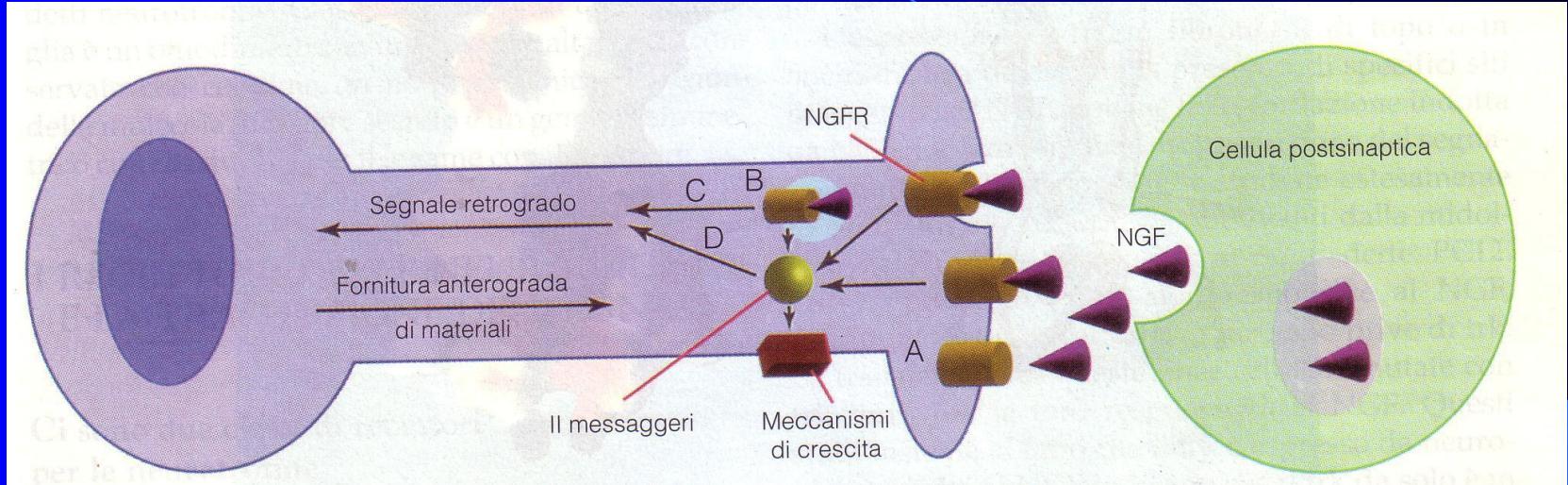
I fattori neurotrofici



Segnale → Recettore → Bersaglio → Nucleo

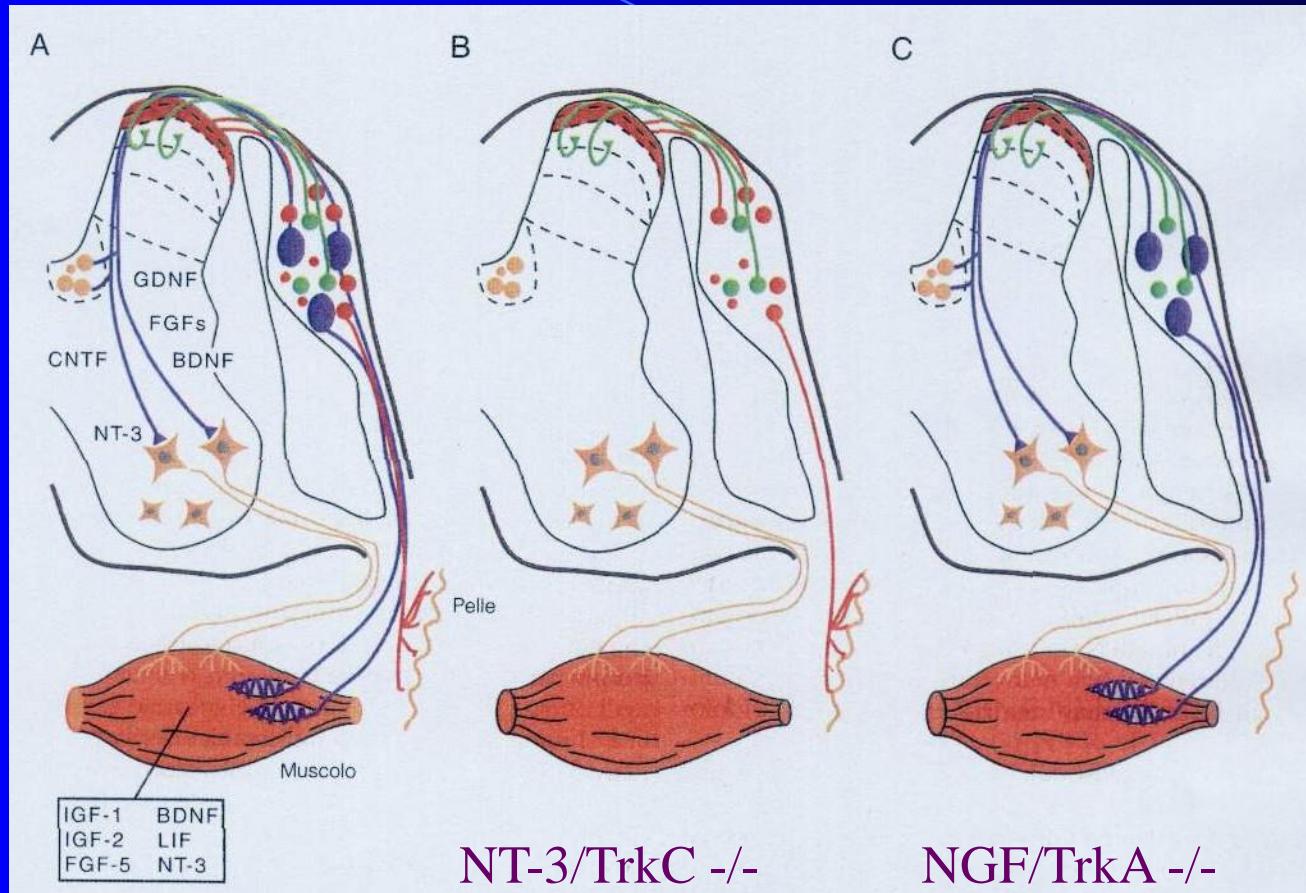


Meccanismo di azione del fattore neurotrofico

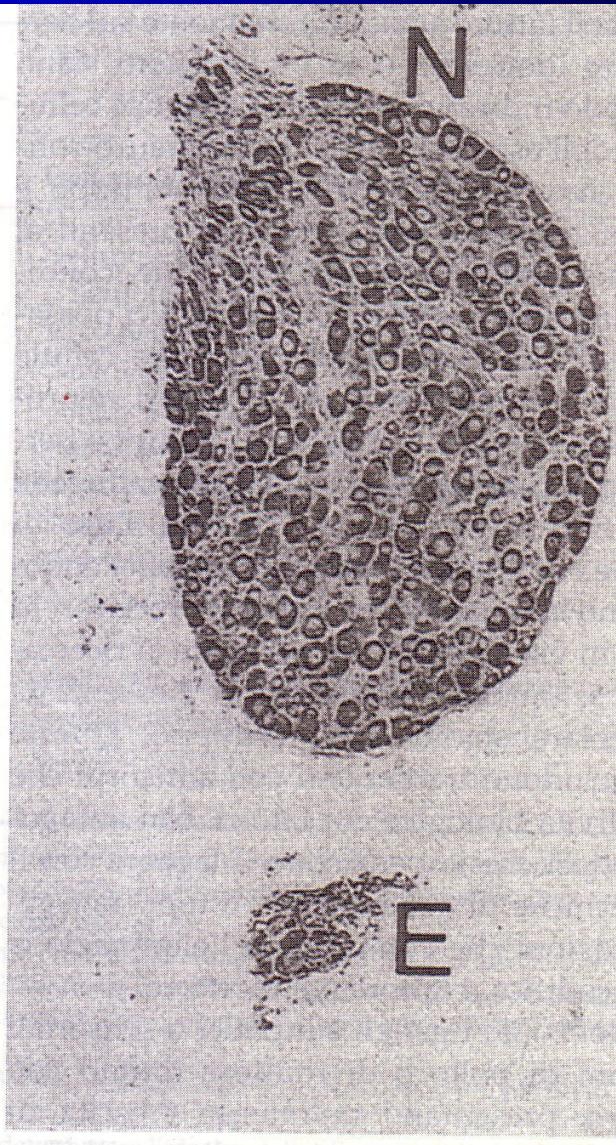
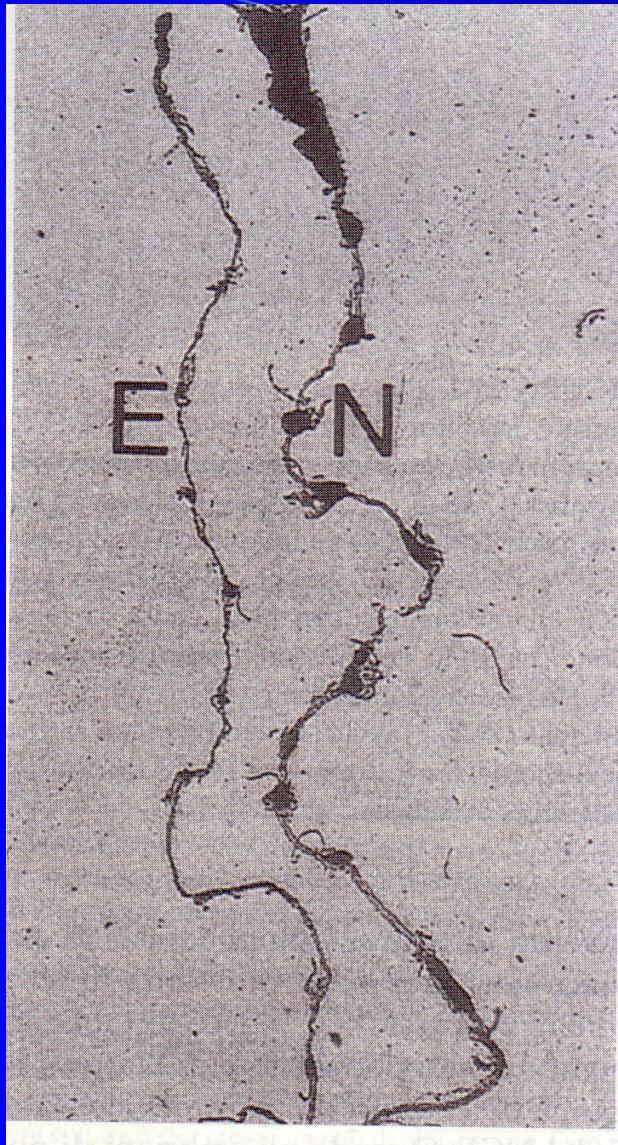


1. Il legame ligando-recettore può attivare una trasduzione del segnale che si esplica al terminale
2. Il 2° messaggero prodotto può essere trasportato per via retrograda.
3. Il complesso può essere internalizzato e trasportato retrogradamente e trasdurre nel soma del neurone

Azione dei fattori neurotrofici è neurone specifica



Le popolazioni neuronali sono sensibili a specifici fattori neurotrofici

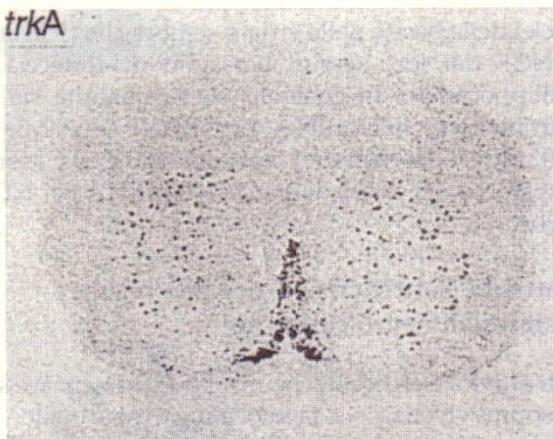


Uso di anticorpi anti-NGF bloccano la formazione dei gangli simpatici

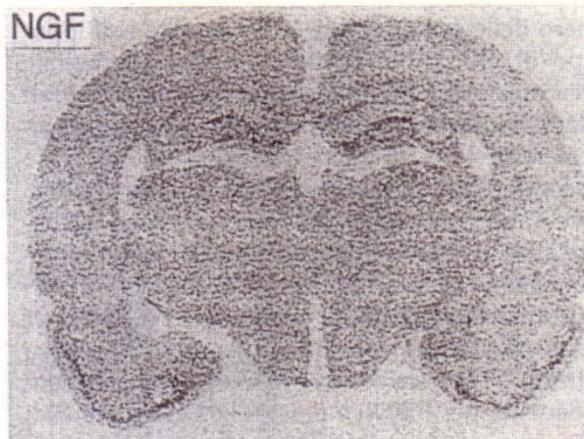
TABELLA 21.1 La famiglia delle neurotrofine e i loro recettori

	Recettori		
Fattori	Isoforme dei recettori kinasici completi ^a	Isoforme prive del dominio kinasico ^b	Esempi di neuroni responsivi ^c
NGF	trkA (trkA _{EL})	p75 ^d	Neuroni colinergici, gangli simpatici, neuroni nocicettivi dei DRG
BDNF	trkB	p75 ^{LNTR} trkB _{T1} trkB _{T2}	Molti neuroni del sistema nervoso centrale Ganglio vestibolare Ganglio nodoso
NT-3	TrkC trk(C _{TK+14}) trkC _{TK+25} trkC _{TK+39} trkB e trkA non preferiti	p75 ^{LNTR} trkC _{TK-158} trkC _{TK-143} trkC _{TK-113} trkC _{TK-108}	Meccanocettori dei DRG Molte popolazioni neuronali del sistema nervoso centrale Ganglio cocleare Neuroni propriocettivi dei DRG
NT-4 ^e	trkB	p75 trkB _{T1} trkB _{T2}	Molte popolazioni neuronali del sistema nervoso centrale Ganglio nodoso Ganglio petroso
NT-6 ^f	trkA	p75	

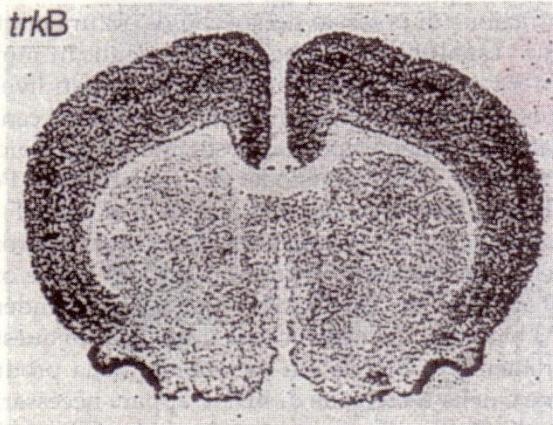
trkA



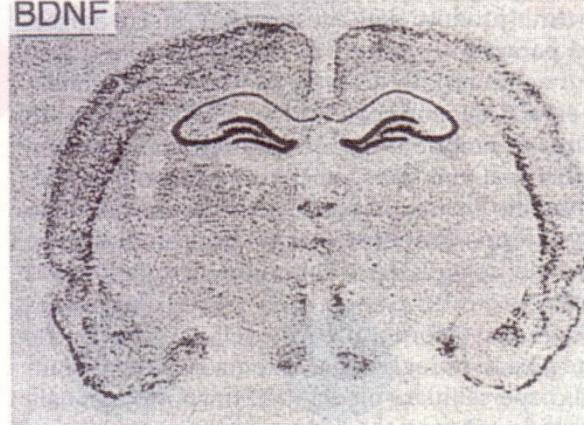
NGF



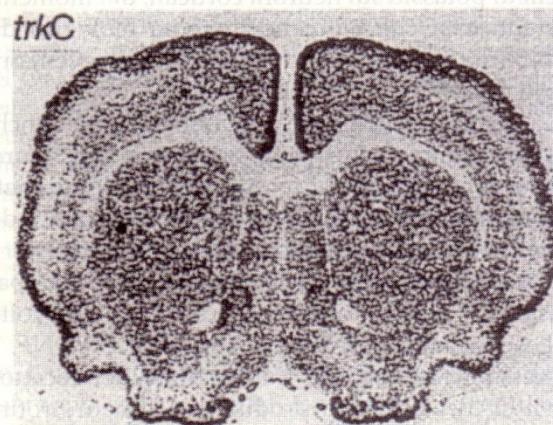
trkB



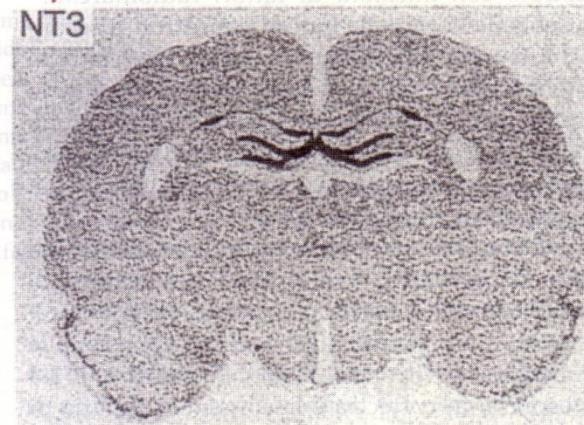
BDNF



trkC



NT3



Ruoli svolti dai fattori neurotrofici

• Sviluppo e sopravvivenza delle cellule neurali

• Differenziazione delle cellule neurali

• Regolazione della crescita e del movimento delle cellule neurali

• Sopravvivenza e funzione delle cellule neurali mature

• Regolazione della connettività fra le cellule neurali

• Sviluppo e funzione dei circuiti neurali complessi

• Adattamento e plasticità del sistema nervoso

• Funzione integrativa del sistema nervoso

• Funzione regolatrice del sistema nervoso

• Funzione difensiva del sistema nervoso

• Funzione di sostegno e protezione delle cellule neurali

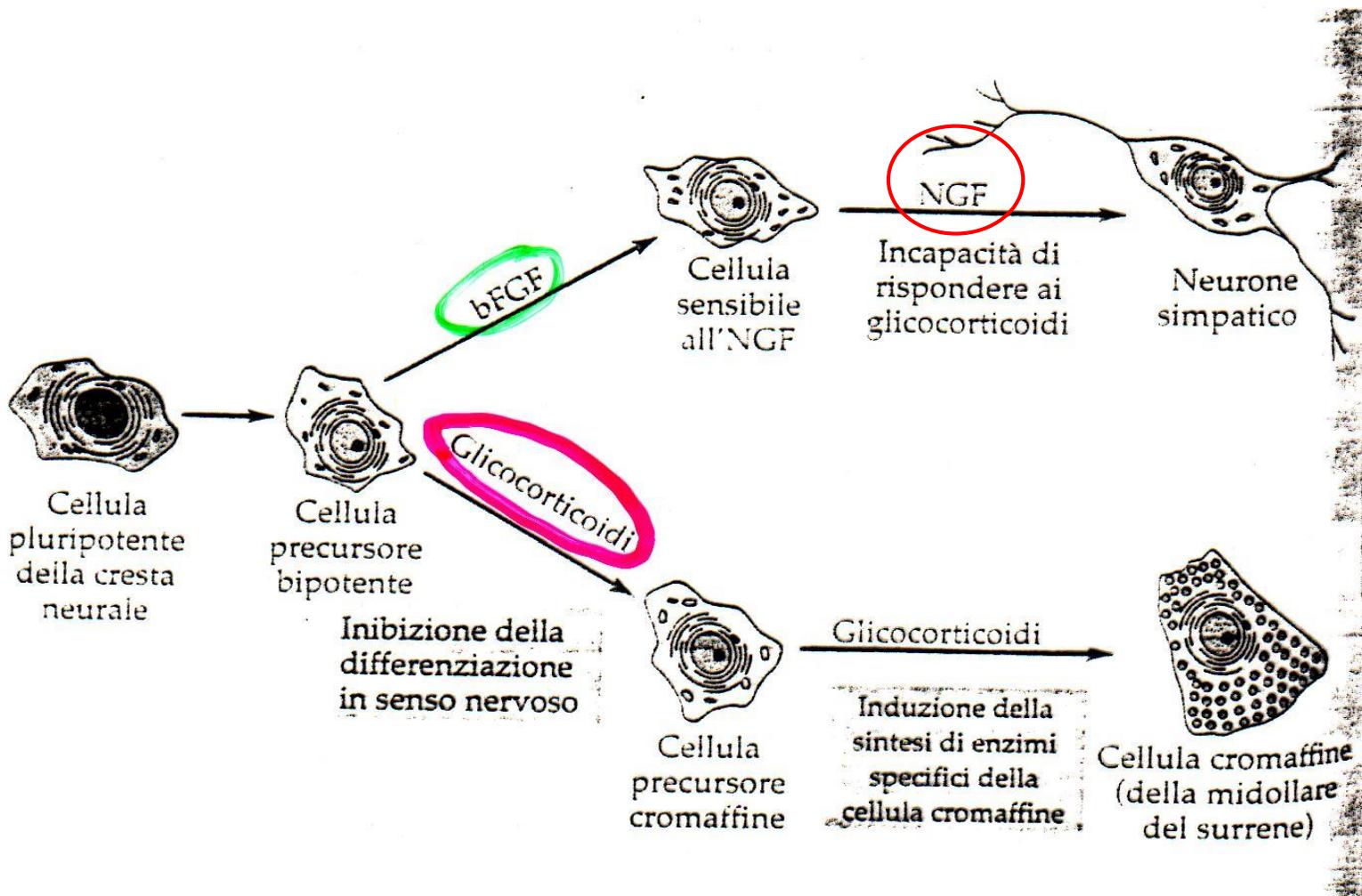
• Funzione di comunicazione fra le cellule neurali

• Funzione di regolazione del metabolismo cellulare

• Funzione di regolazione della divisione cellulare

• Funzione di regolazione della sopravvivenza cellulare

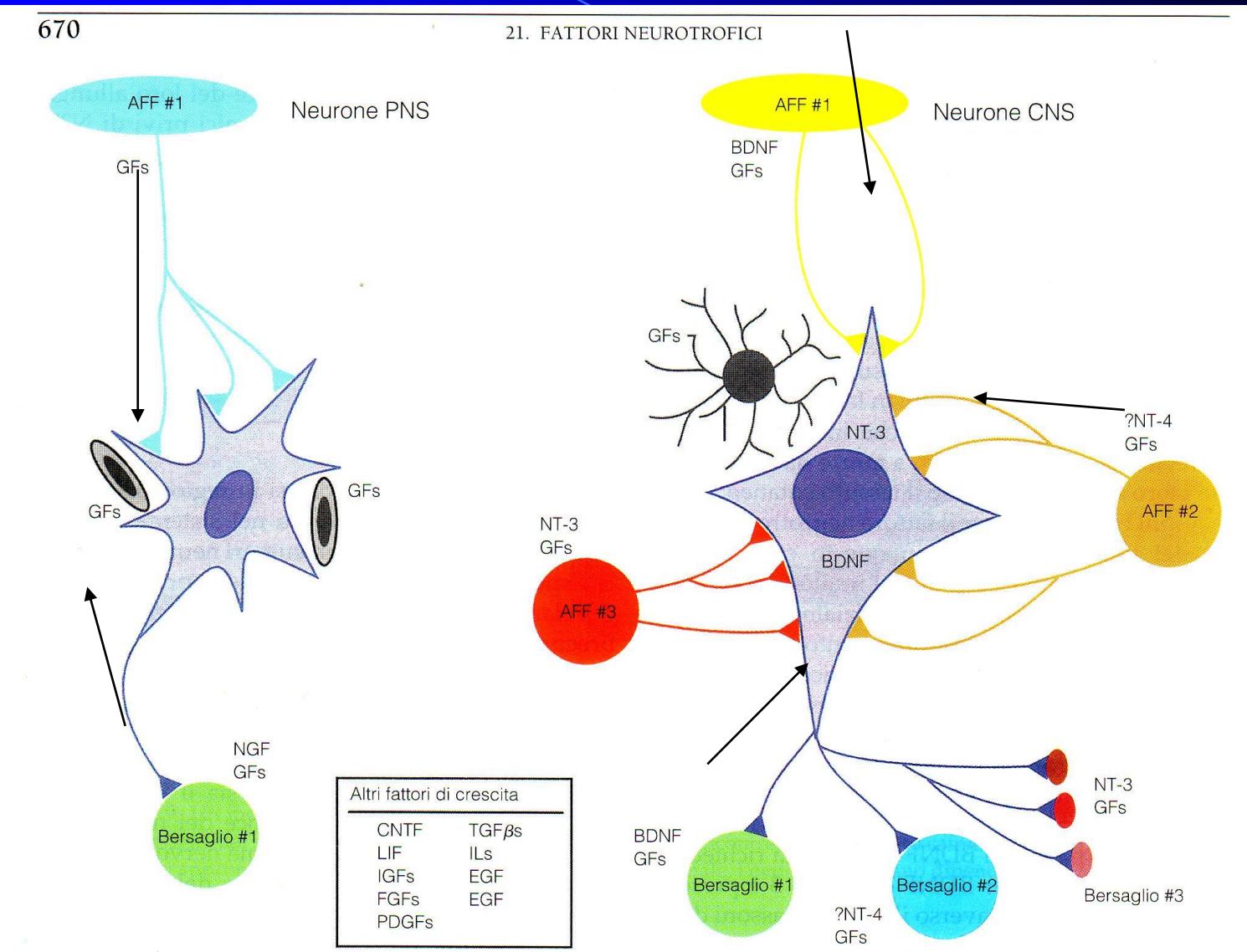
Sopravvivenza e differenziamento di neuroni

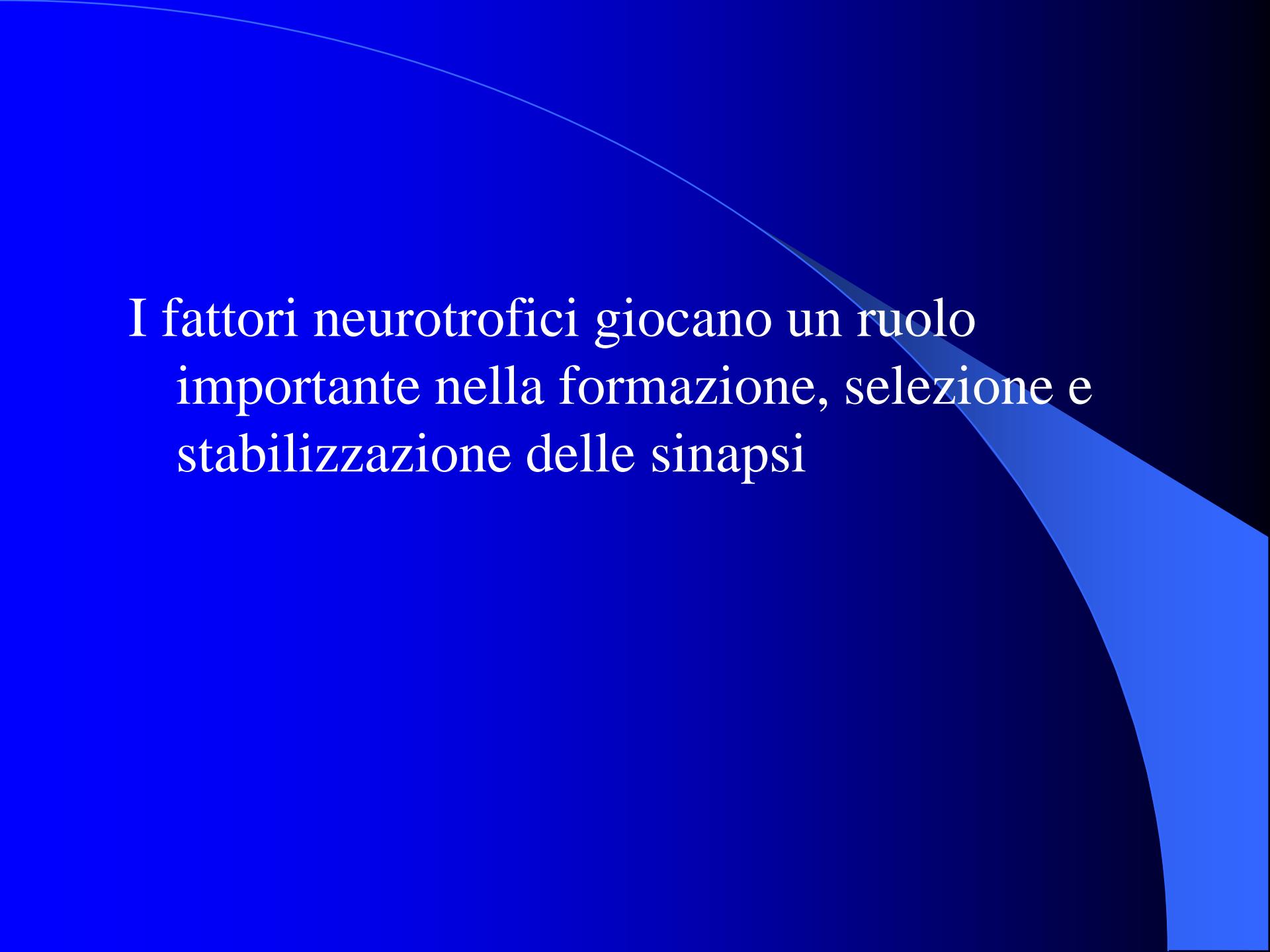


Sopravvivenza dei neuroni e mantenimento dei neuriti

670

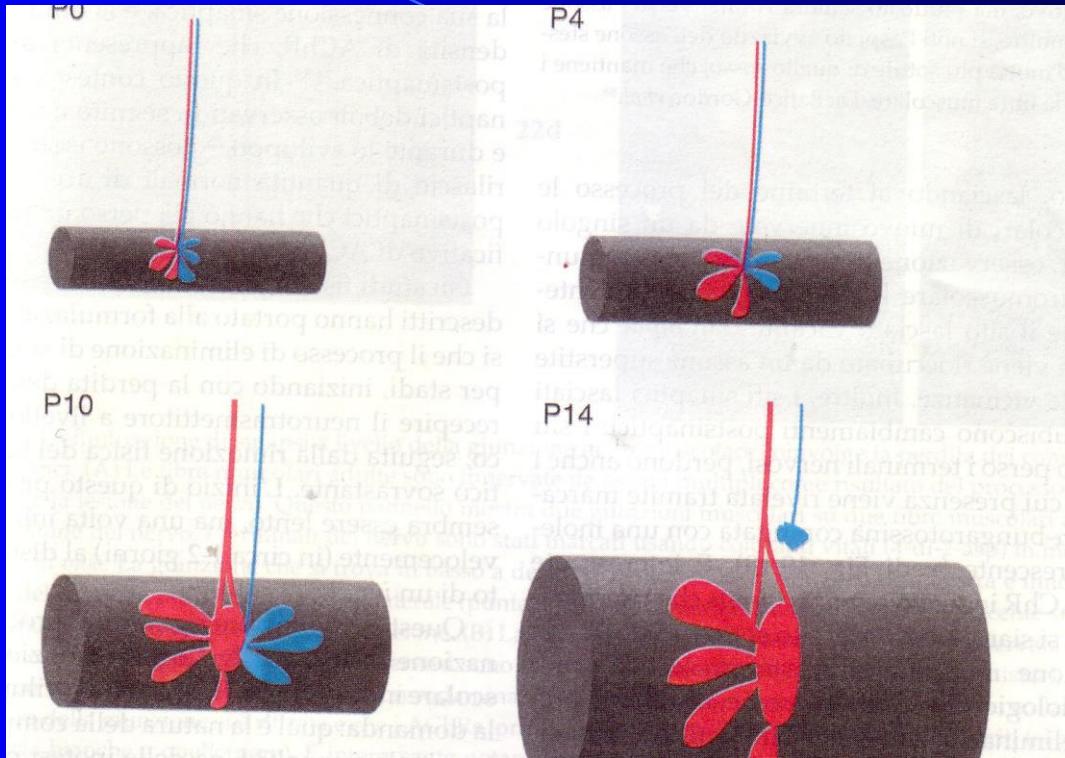
21. FATTORI NEUROTROFICI





I fattori neurotrofici giocano un ruolo
importante nella formazione, selezione e
stabilizzazione delle sinapsi

Stabilizzazione delle sinapsi



- Fenomeno di competizione tra le fibre: segnali prodotti dal bersaglio in quantità limitante (fattori di crescita)
- La sinapsi dominante ha le proprietà di rispondere meglio alle basse concentrazioni di fattori neurotrofici

Ridotta produzione di neurotrofina causa:

- Perdita neuroni periferici
 - Difetti nell'apprendimento e nella memoria
 - Aumento dell'autofagia (incremento di morte cellulare durante la neurogenesi)
-
1. Difetti cardiovascolari
 2. Compromissione dell'asse neuro-immuno-endocrino

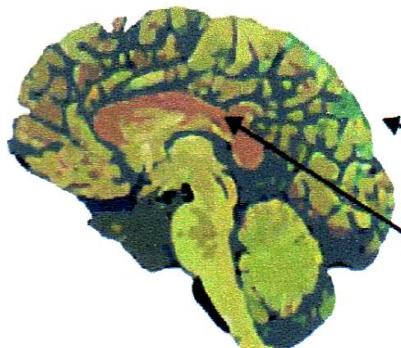
Ruolo delle citochine

TABELLA 21.2 Le famiglie delle citochine e fattori di crescita

Famiglia	Membri rappresentativi	Principali funzioni biologiche
Neurotrofina	NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5, NT-6	Sopravvivenza e differenziazione neuronale
Citochine neutropoietiche	CNTF, LIF, CT-1, ONCOM	Sopravvivenza dei neuroni ciliari, attività inibitoria della leucemia, aumenta le proprietà colinergiche
Fattore di crescita tissutale	GDNF, TGF- α , TGF- β , FGFs, IGF-1 α , IGF-1 β , IGF-2, EGF, PDGF	Proliferazione e differenziazione cellulare in diversi tessuti e organi, differenziazione delle cellule dopaminergiche, immunoregolazione, diverse attività nel sistema immunitario
Interleuchine	IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-2 fino a IL-15	Immunoregolazione, diverse attività nel sistema immunitario
Fattore di necrosi tumorale	TNF- α TNF- β	Citotossicità tumorale
Chemiochine	MCAF, MGSA, RANTES, NAP-1, NAP-2, MIP-1	Chemiotassi leucocitaria e attivazione cellulare
Fattore stimolante le colonie	G-CSF, M-CSF, GM-CSF	Differenziazione e proliferazione di cellule hematopoietiche
Interferoni	INF- α , INF- β , INF- γ	Inibizione della replicazione virale, della crescita cellulare, o immunoregolatori

Neureguline

1. Fattori di crescita della famiglia dell'EGF
2. Essenziali per il corretto sviluppo del SNC e SNP.
3. Sono note 4 isoforme
4. Prodotte dal neurone e dalla stessa glia (meccanismo autocrino) hanno come principale bersaglio le cellule gliali.



Central Nervous System (CNS)

Neocortex

Central
White Matter

Spinal Cord

Peripheral Nervous System (PNS)

Sensory/Sympathetic
Nervous System

Peripheral
Nerve

Neuromuscular
Synapse

Neuregulin-1 Actions

Synaptic development,
ion channel regulation

Oligodendrocyte
development, myelination

Oligodendrocyte
development, myelination

Cell-fate specification,
nicotinic receptor
regulation

Schwann cell proliferation,
differentiation, survival and
peripheral myelination

Induction of synaptic
acetylcholine receptors,
activity-dependent
expression

Related Diseases

Schizophrenia,
Stroke, Epilepsy

Multiple Sclerosis

ALS, spinal cord
injury

Autonomic neuropathy

Peripheral neuropathy, {1, 17, 39, 65, 91, 98, 115, 116, 121, 125,
126, 133, 155, 184, 188, 197, 198 }

Peripheral neuropathy, {17, 59, 114, 125, 126, 158, 179, 188}
myasthenia gravis

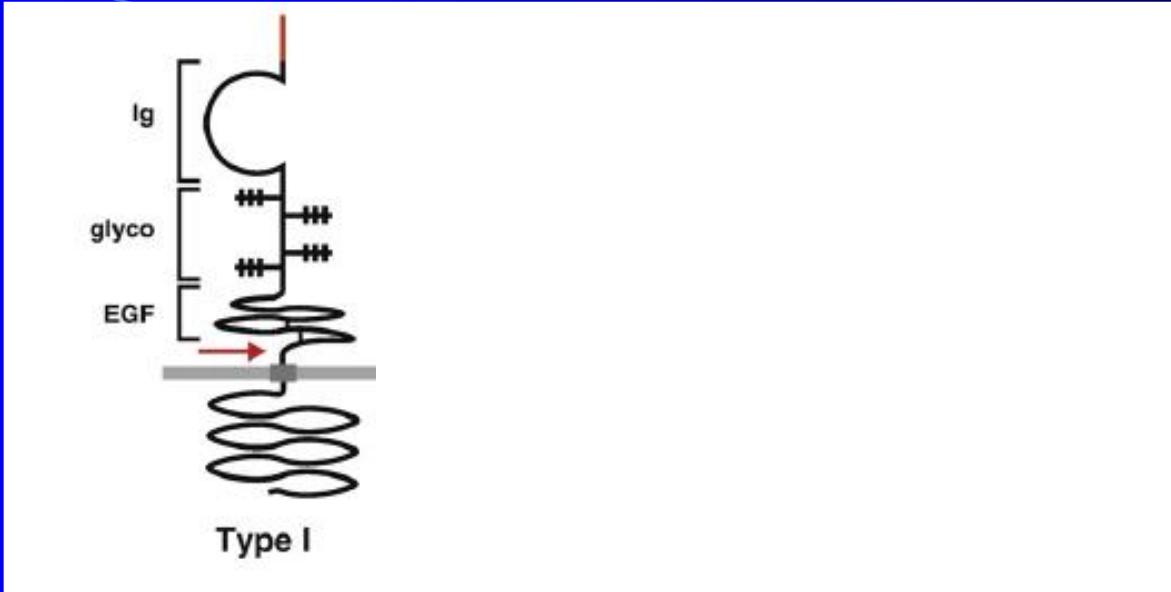
References

{83, 101, 1179, 136, 140, 200}

{27, 83, 92, 109, 142, 186}

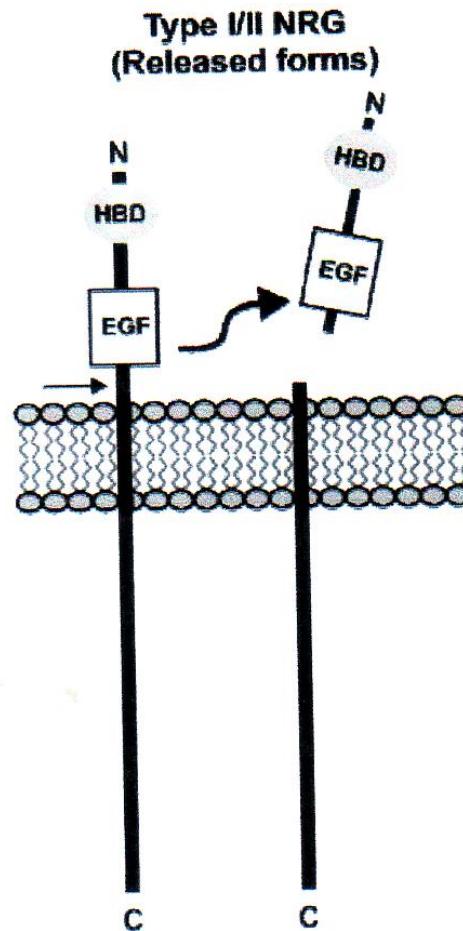
{21, 54, 92, 109, 139, 151, 157, 181}

{24, 93, 103, 156, 160, 164, 204}

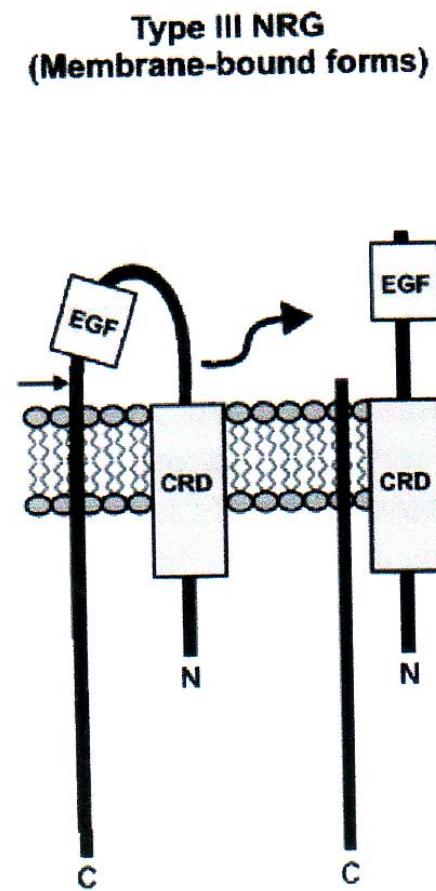


1. 4 isoforme di NRG (NRG1-2-3-4)
2. NRG 1 è la meglio conosciuta e caratterizzata
3. NRG-1 origina per *splicing* alternativo e genera tre diverse isoforme

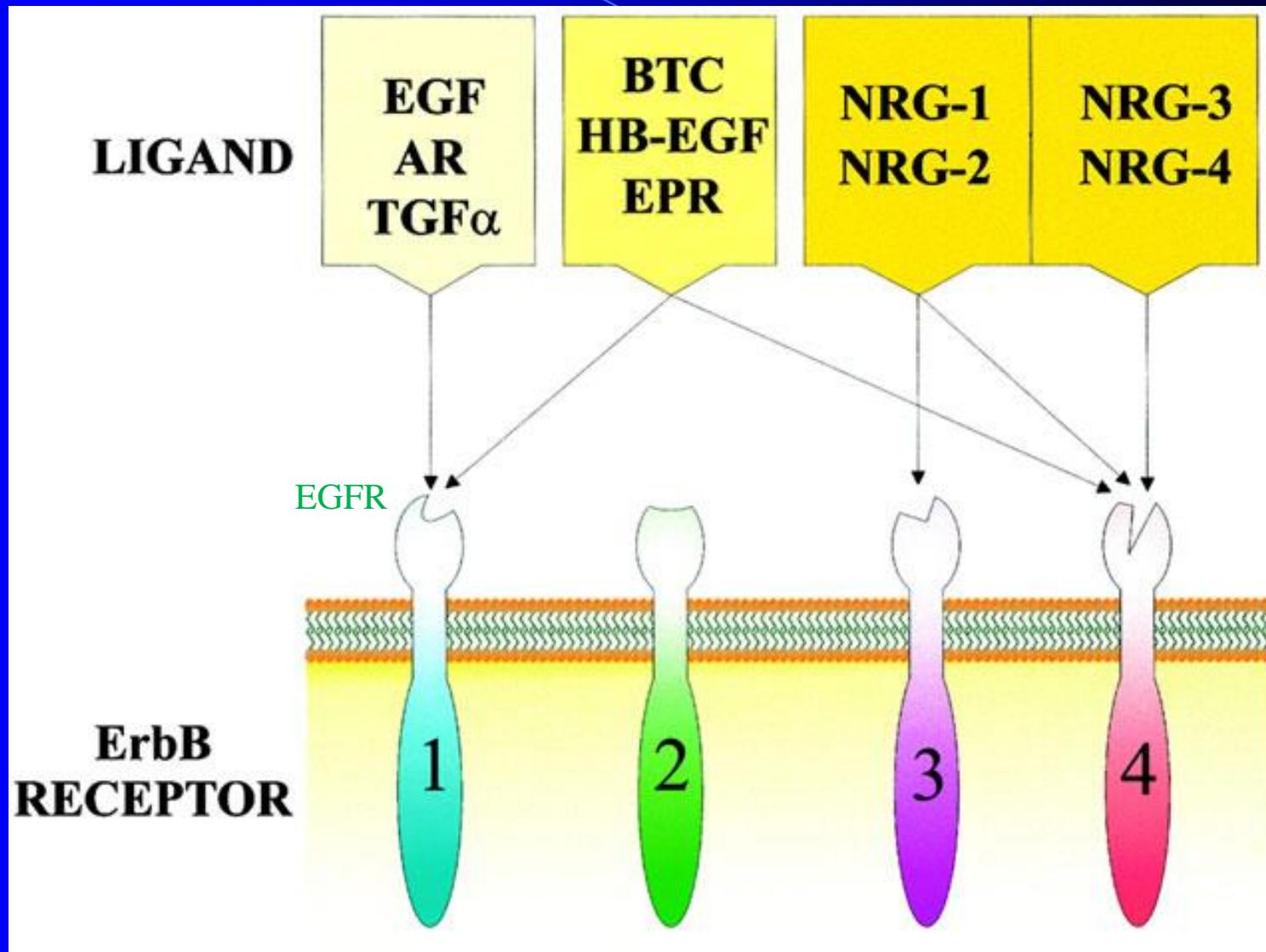
isoforma secreta

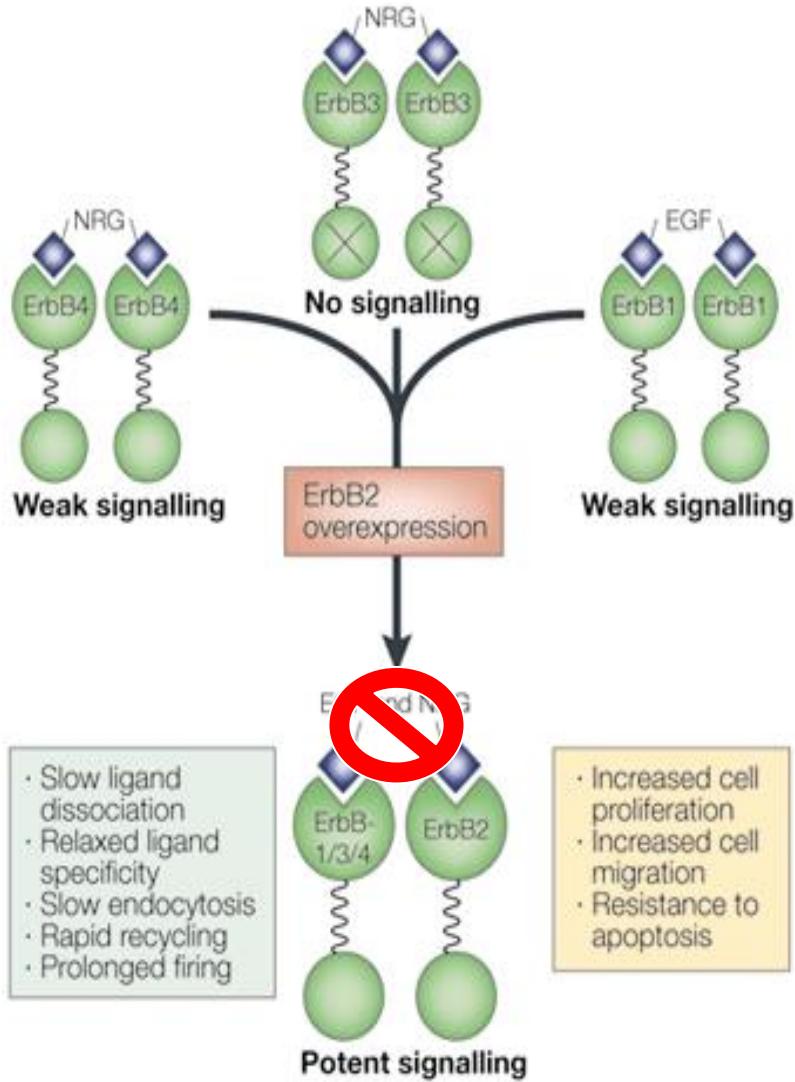


Isoforma di membrana



I Recettori erbB

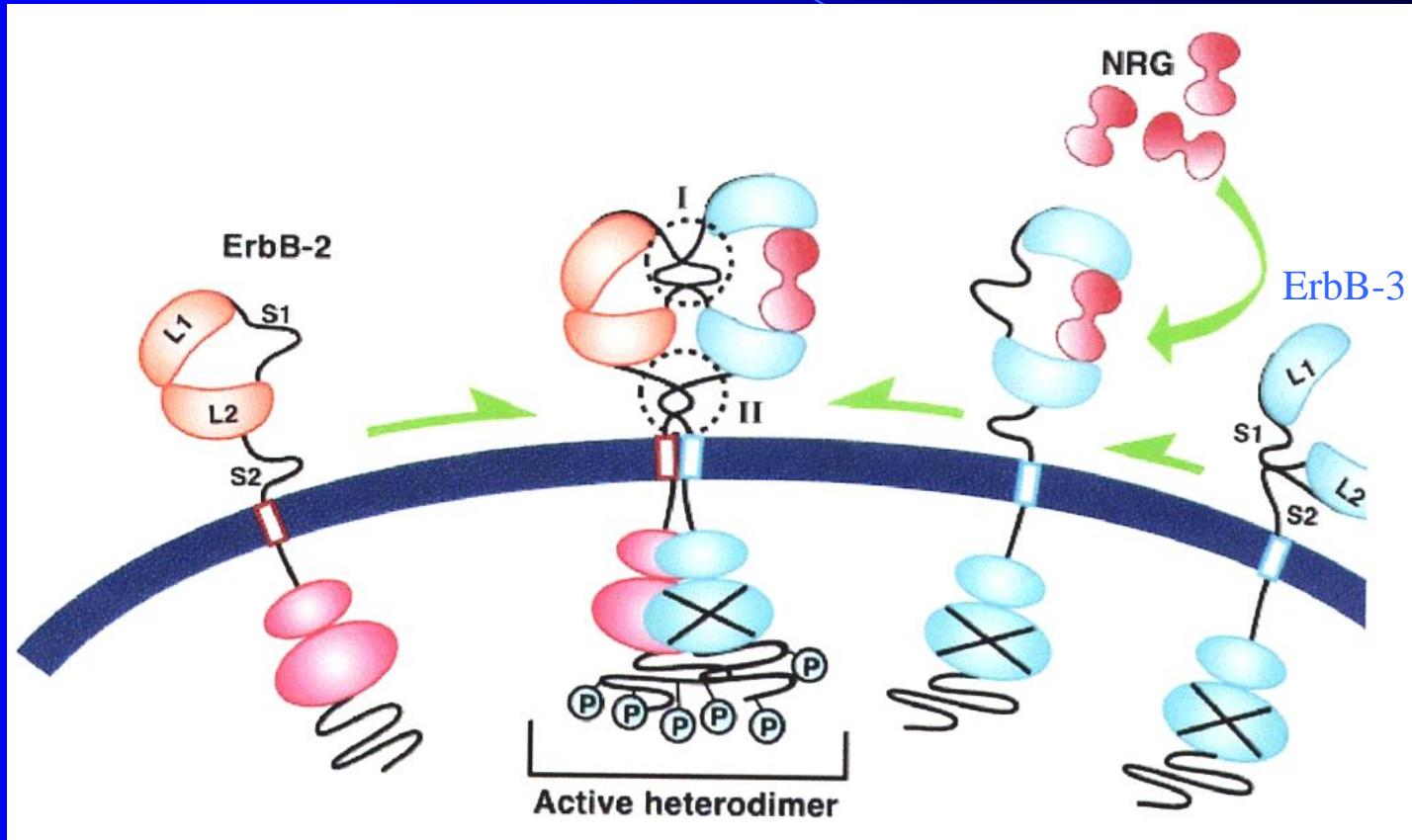




Nature Reviews | Molecular Cell Biology

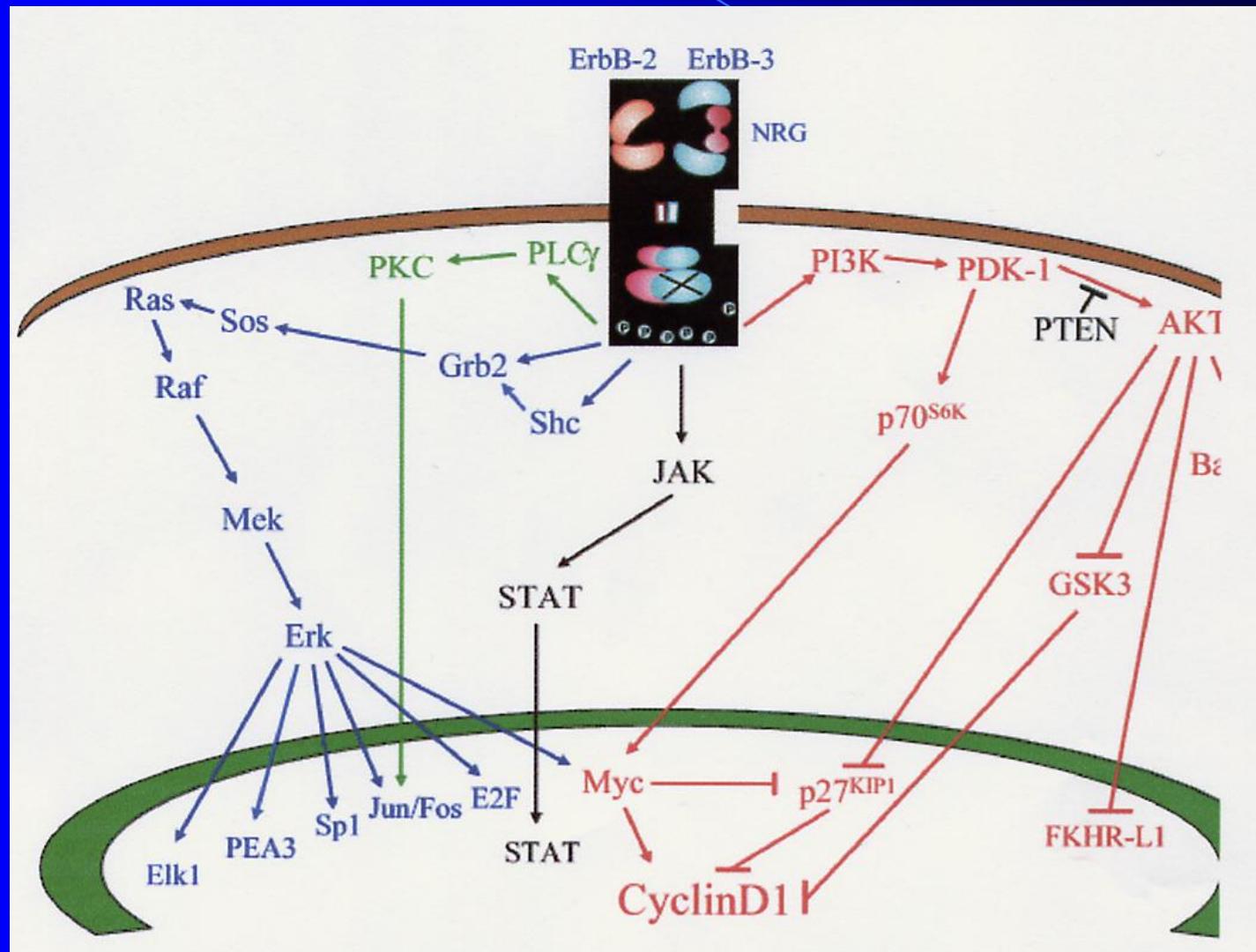
Recettori tirosina-chinasi attivati dalle neureguline

Neureguline e recettori ErbB



Necessità di eterodimerizzazione forzata

Trasduzione del segnale a valle dei recettori ErbB

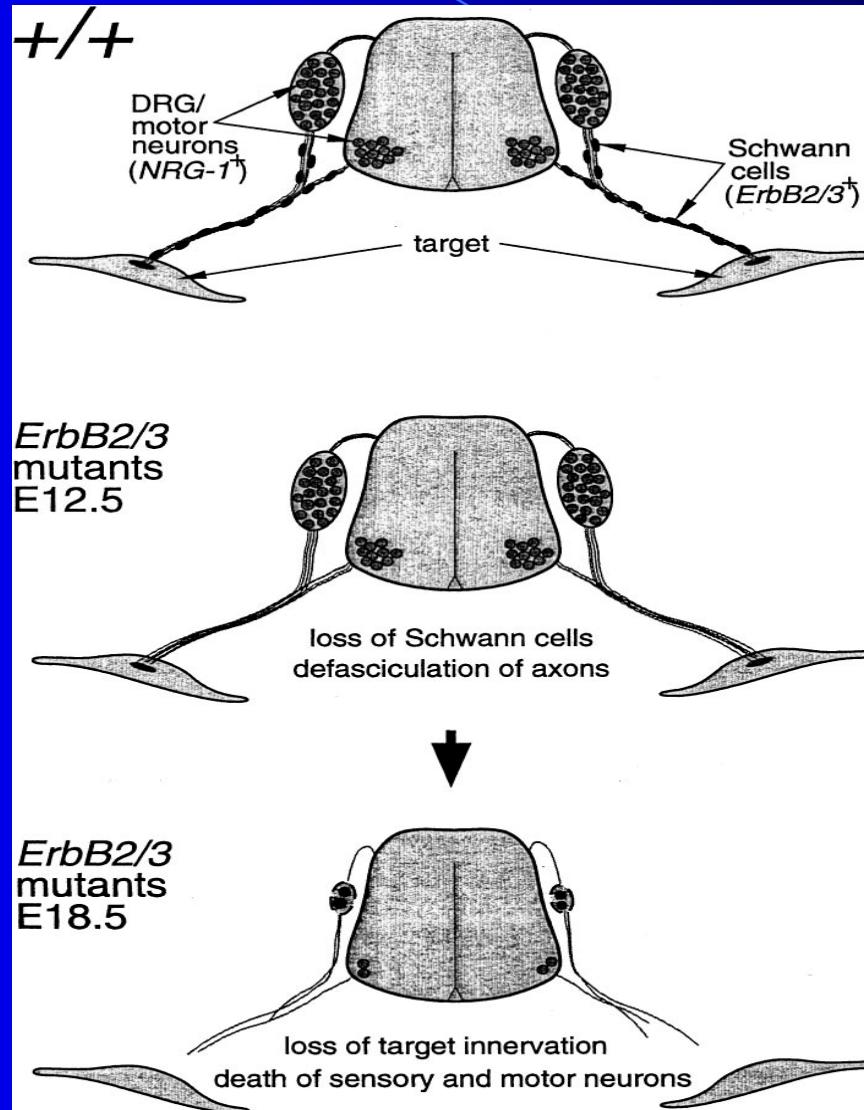


Mutazioni di erbB o di Neureguline producono gravi alterazioni durante lo sviluppo del SN

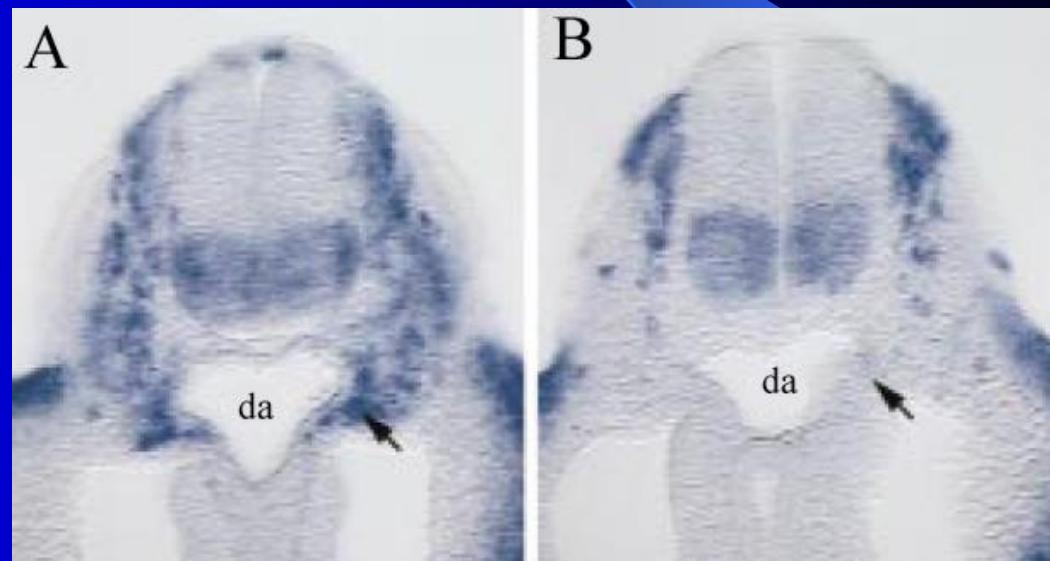
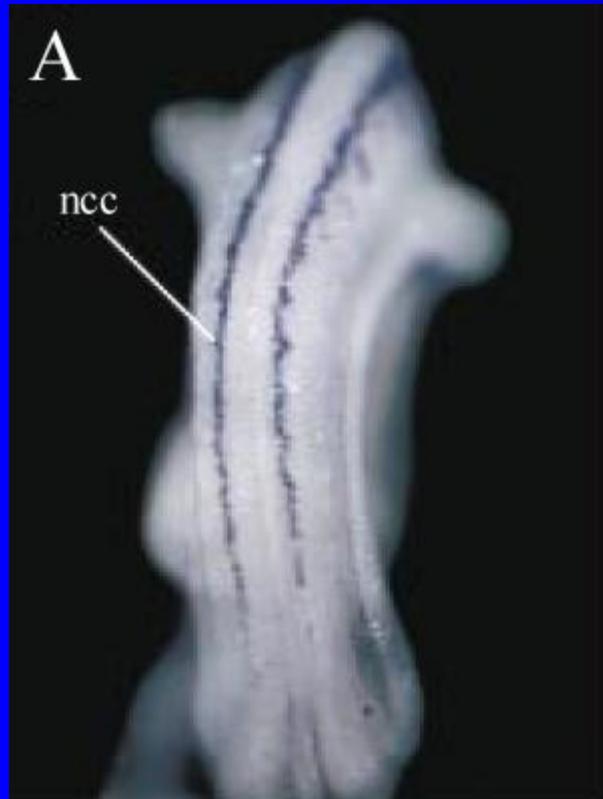
1. Formazione delle sinapsi (ARIA)
2. Corretta maturazione neuronale
3. Alterata migrazione di derivati delle creste neurali (es. neuroni simpatici)
4. Corretta formazione di derivati gliali (ErbB3)
5. Tumori del SN (gliomi) (ma anche tumori esterni al SN- breast cancer)

Alterata espressione di recettori erbB compromettono la formazione della glia

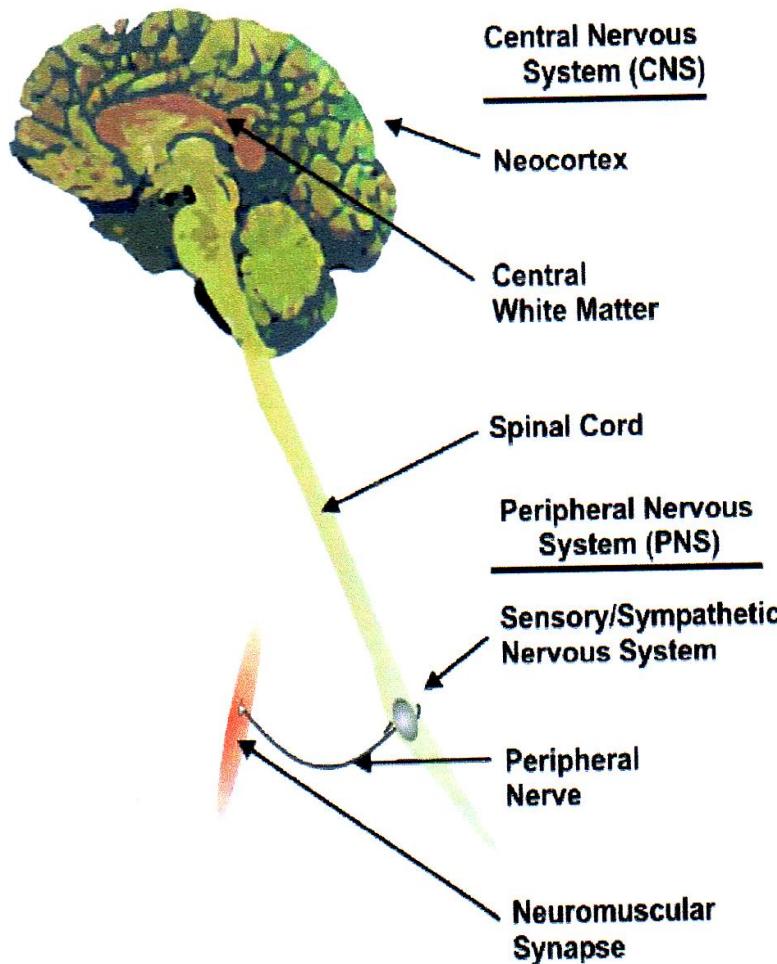
La mancanza di NF prodotti dalle Schwann causa ridotta sopravvivenza di neuroni



Neureguline e migrazione delle cellule della NC



NRGs e patologie del sistema nervoso



<u>Neuregulin-1 Actions</u>	<u>Related Diseases</u>	<u>References</u>
Synaptic development, ion channel regulation	Schizophrenia, Stroke, Epilepsy	{83, 101, 1179, 136, 140, 200}
Oligodendrocyte development, myelination	Multiple Sclerosis	{27, 83, 92, 109, 142, 186}
Oligodendrocyte development, myelination	ALS, spinal cord injury	{21, 54, 92, 109, 139, 151, 157, 181}
Cell-fate specification, nicotinic receptor regulation	Autonomic neuropathy	{24, 93, 103, 156, 160, 164, 204}
Schwann cell proliferation, differentiation, survival and peripheral myelination	Peripheral neuropathy, nerve injury	{1, 17, 39, 65, 91, 98, 115, 116, 121, 125, 26, 133, 155, 184, 188, 197, 198}
Induction of synaptic acetylcholine receptors, activity-dependent expression	Peripheral neuropathy, myasthenia gravis	{17, 59, 114, 125, 126, 158, 179, 188}