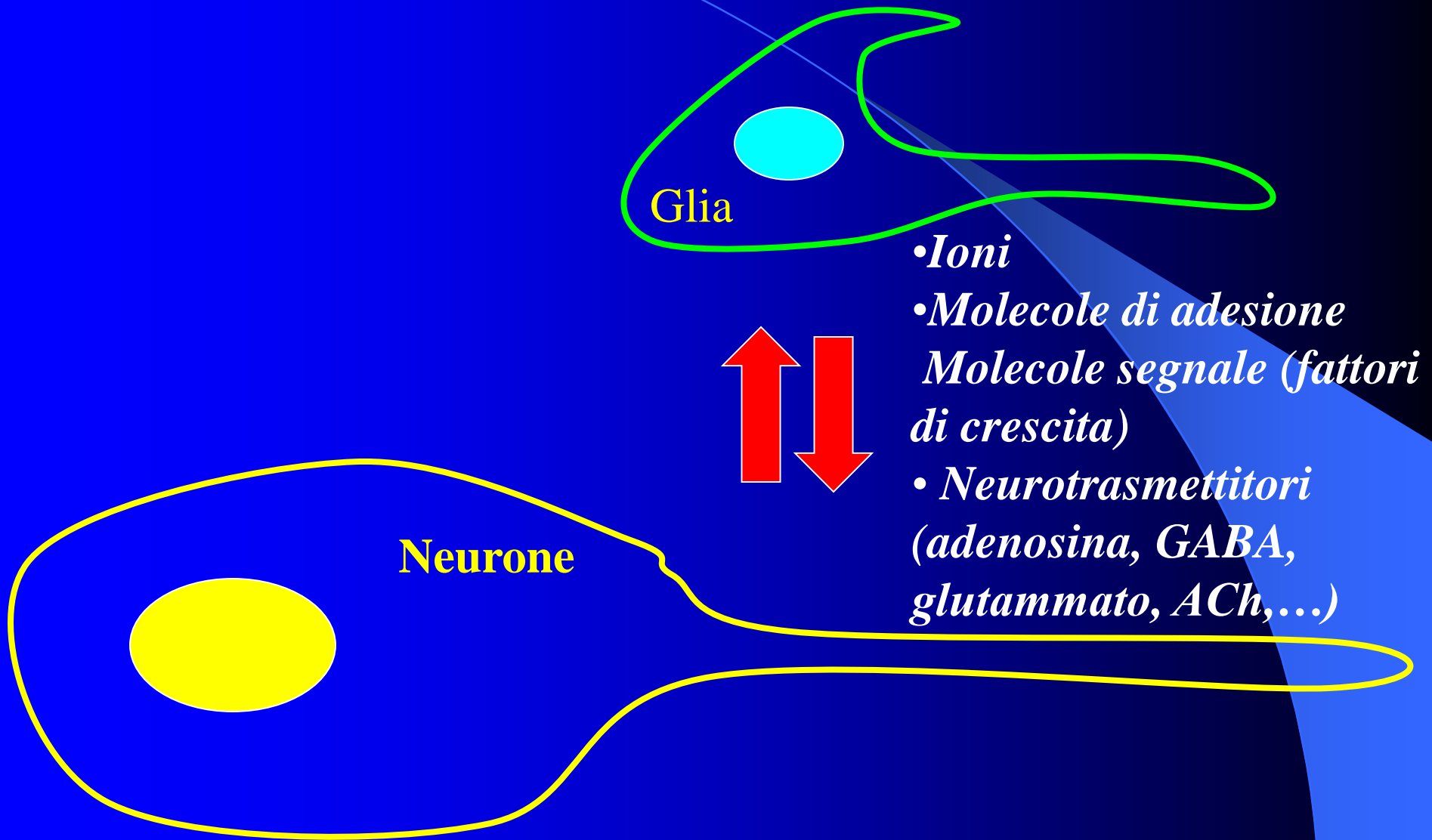


# Interazioni neurone-glia

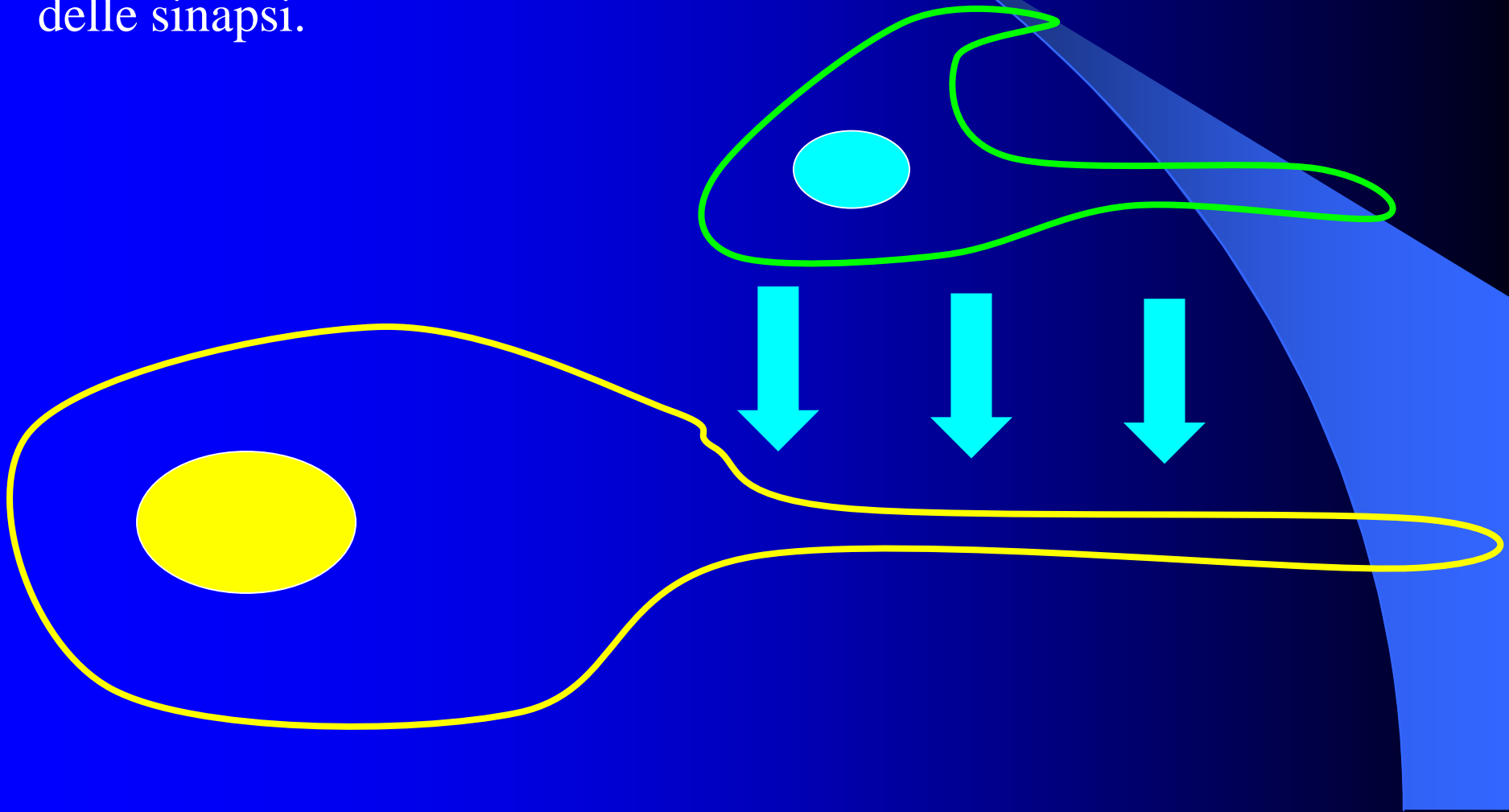
**L'interazione tra neuroni e glia è richiesta:**

- 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.**

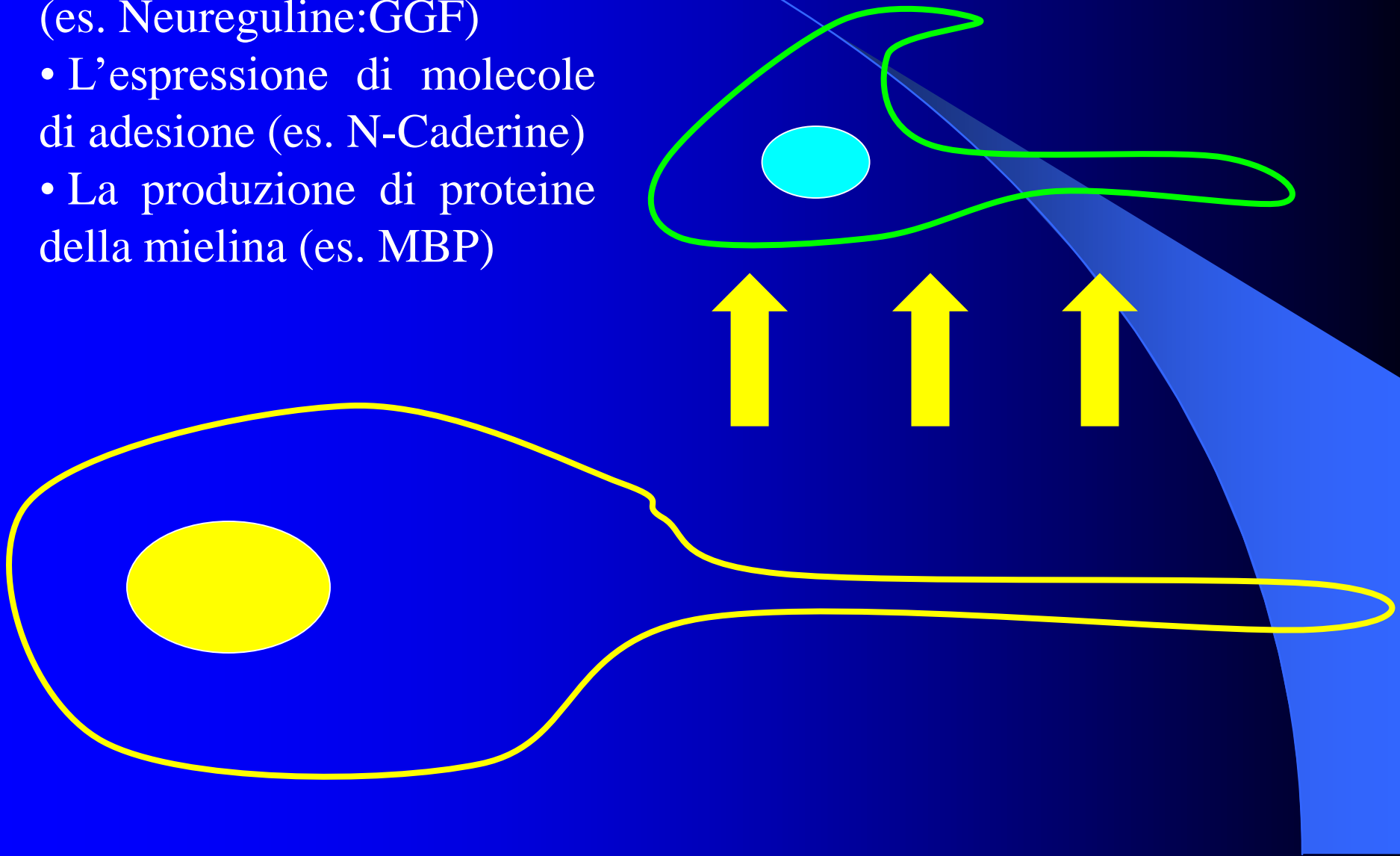
# Cross-talk neurone-glia



- 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.

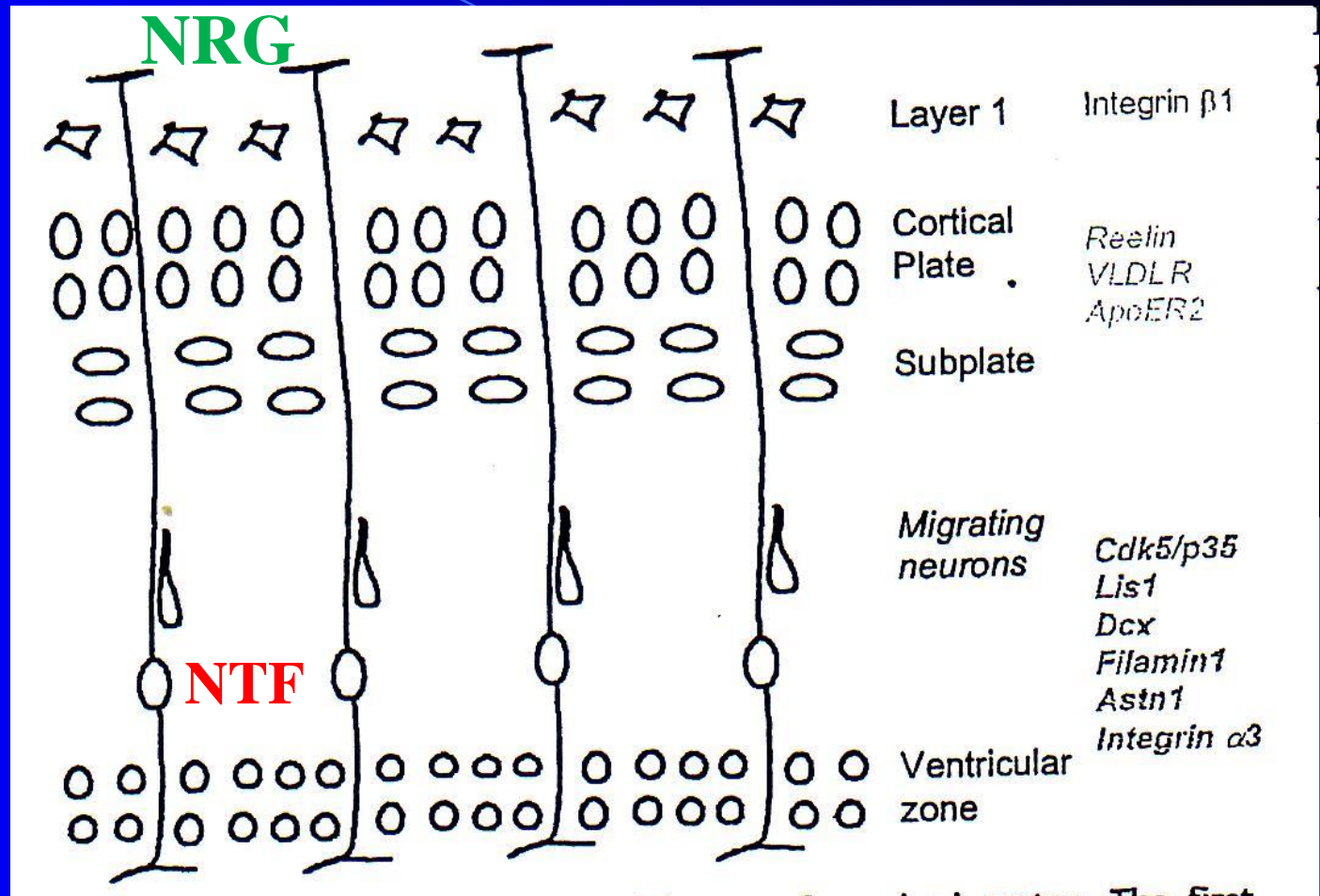


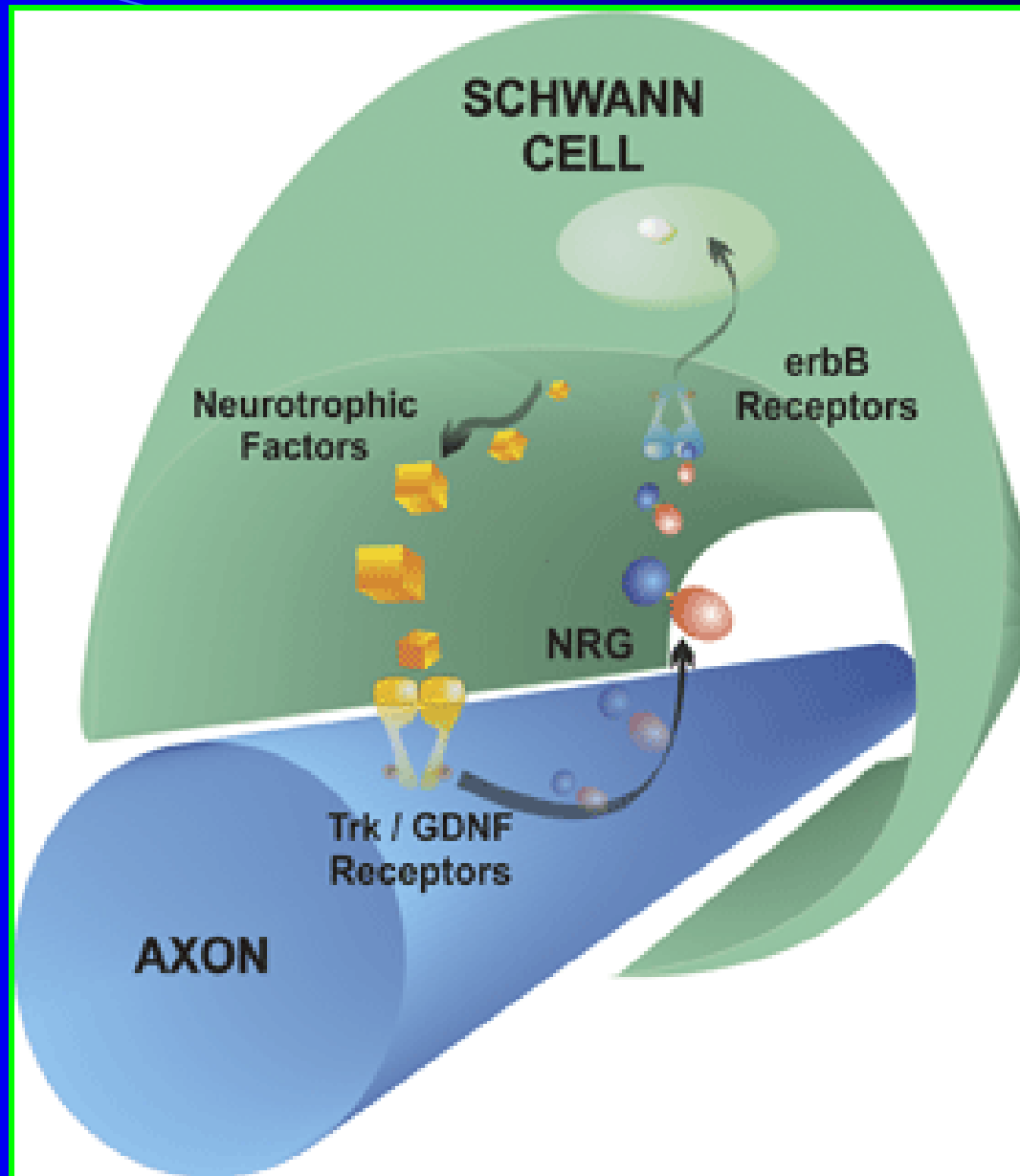
- La proliferazione e il differenziamento della glia (es. Neureguline:GGF)
- L'espressione di molecole di adesione (es. N-Caderine)
- La produzione di proteine della mielina (es. MBP)



# Il primo cross-talk neurone glia

## Interazione glia radiale- neuroni Cajal-Retius





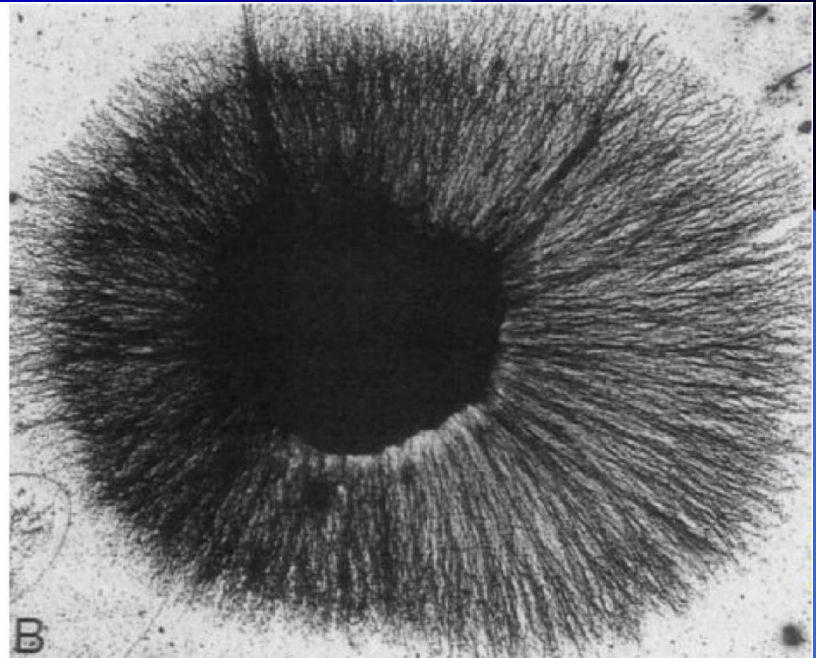
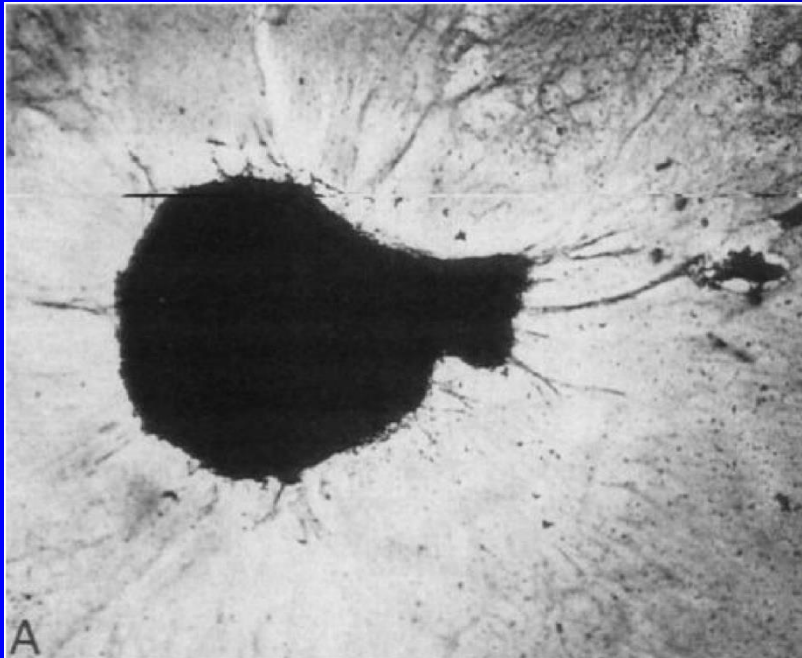
# I fattori neurotrofici

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



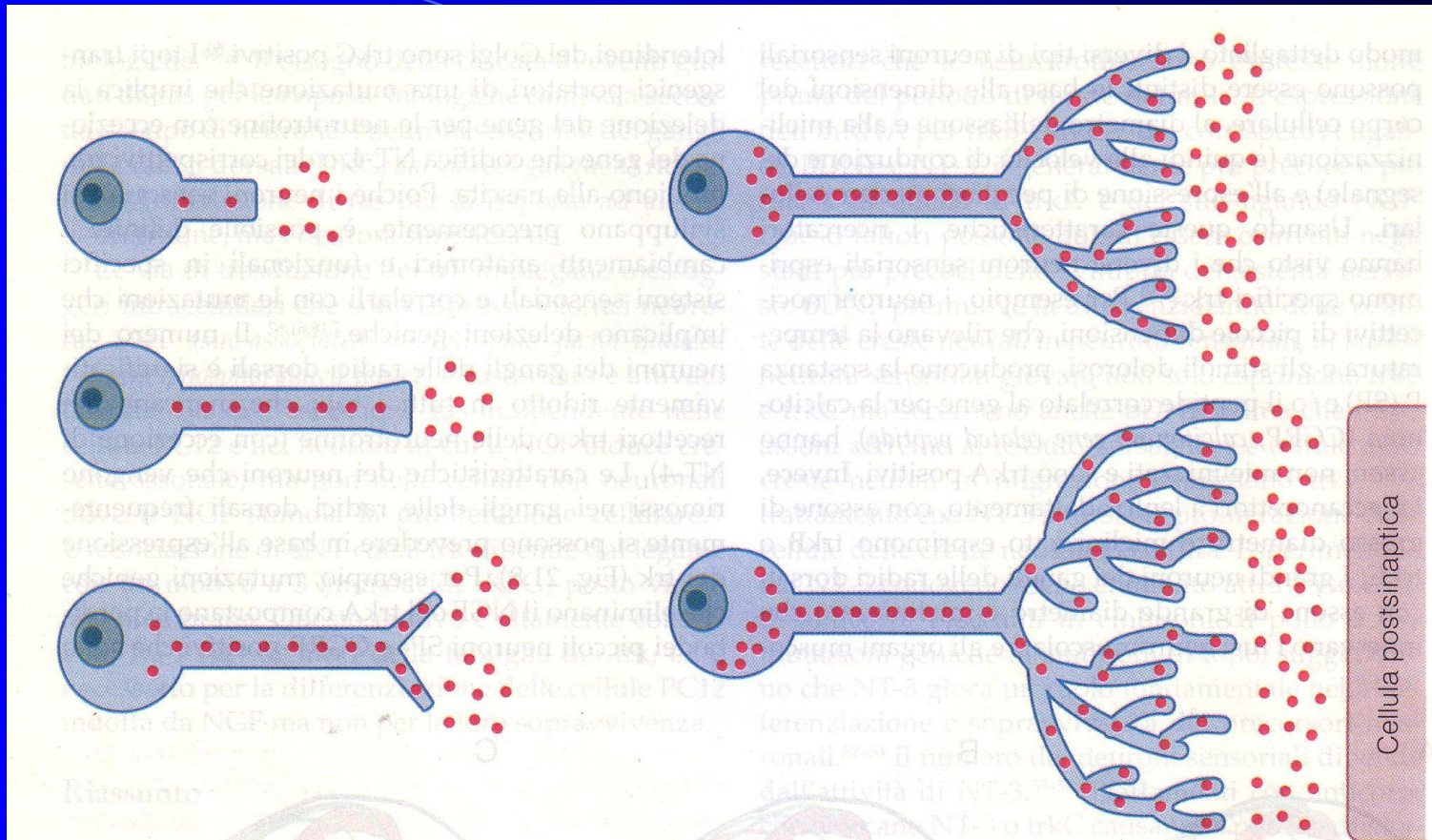


## Gangli sensoriali



**NGF stimola la crescita neuritica**

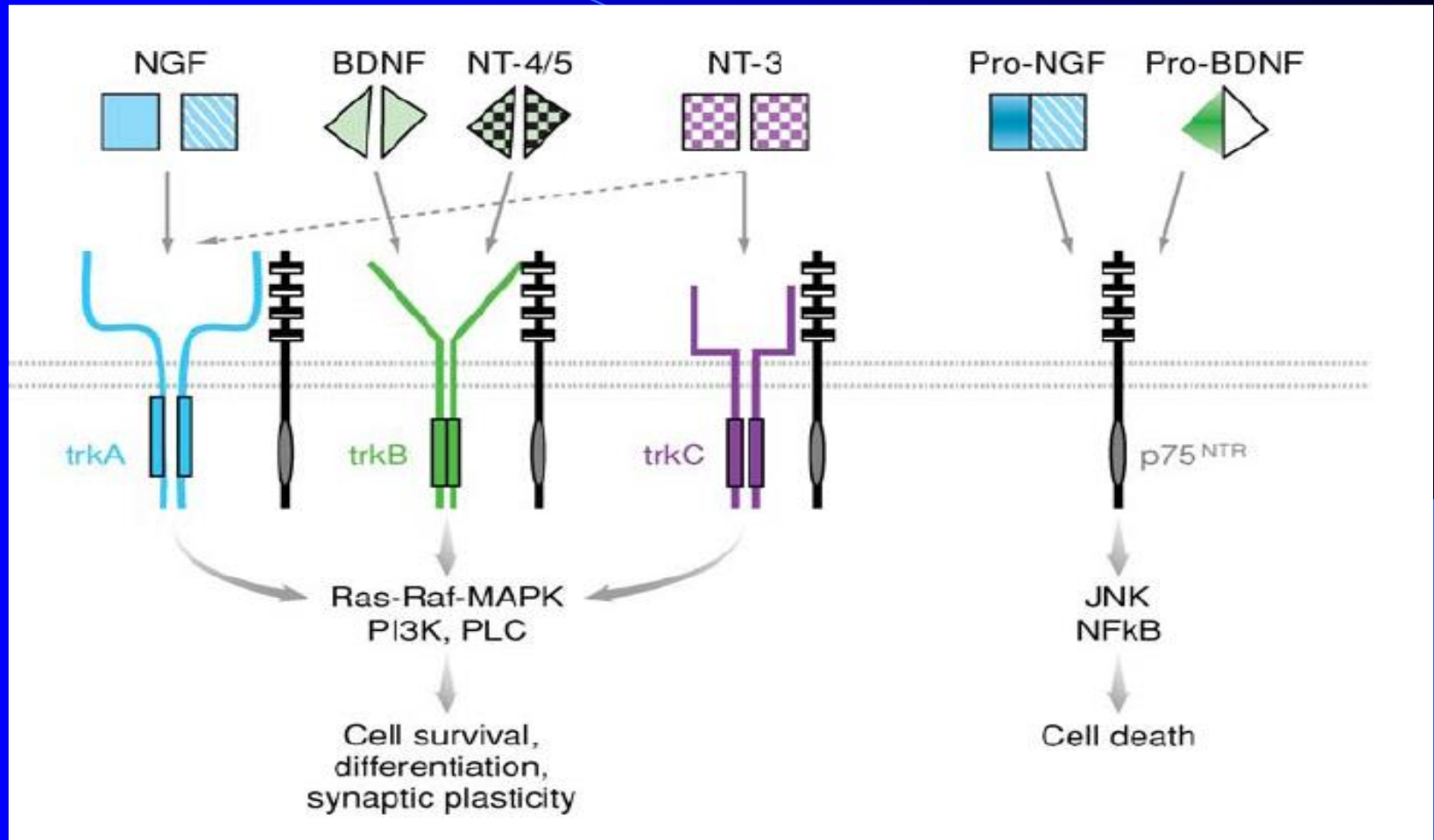
*Hamburger e Levi Montalcini*



- 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

-- TRK (lega le forme mature)

Recettori a bassa affinità

-- p75 (lega le forme immature)



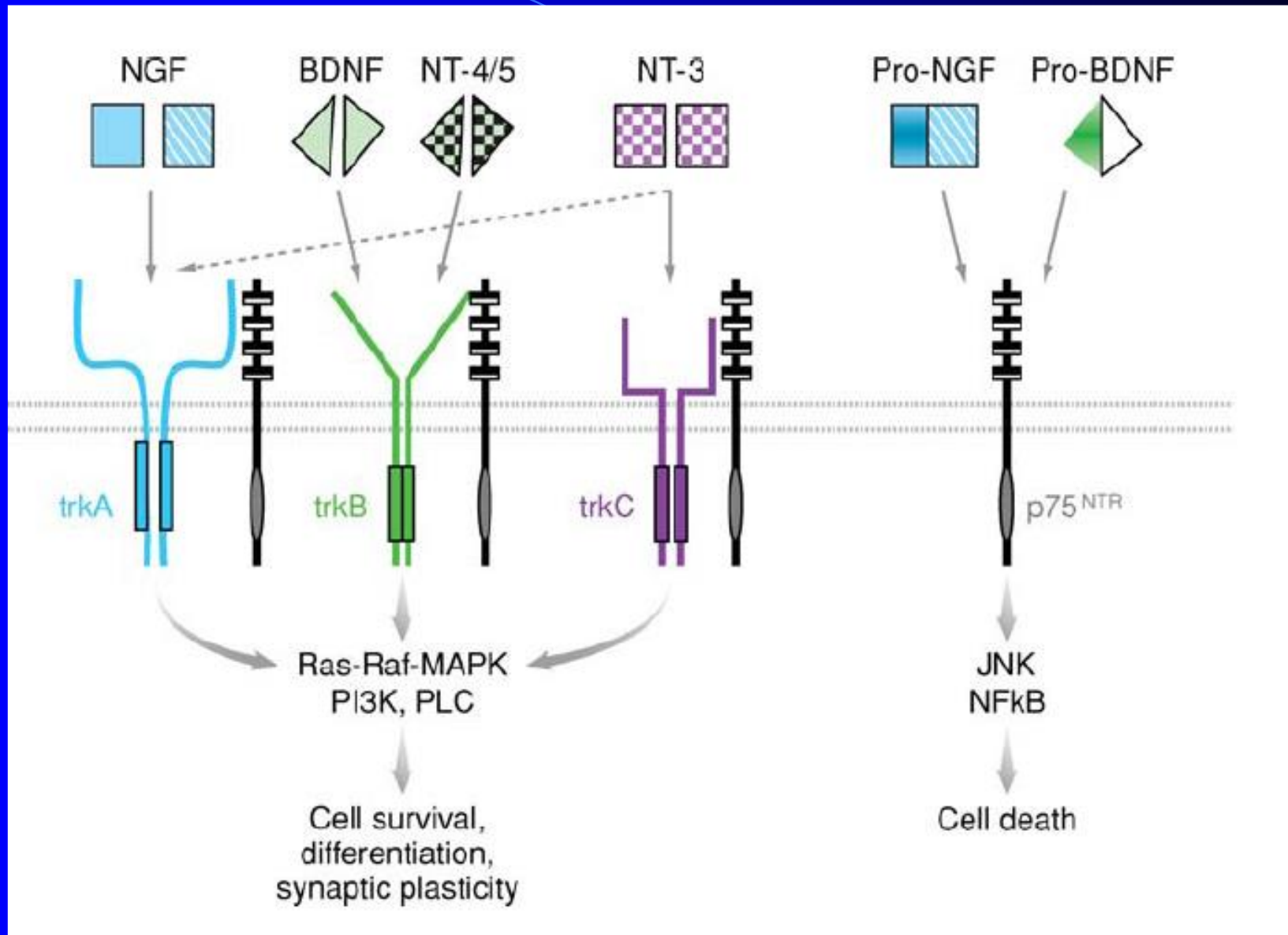
# Recettore p75

- 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 chinasi, ma agisce attraverso la via del ceramide e di NF-kb
- Può avere funzioni alternative (co-recettore NogoA; inibizione della rigenerazione assonale)

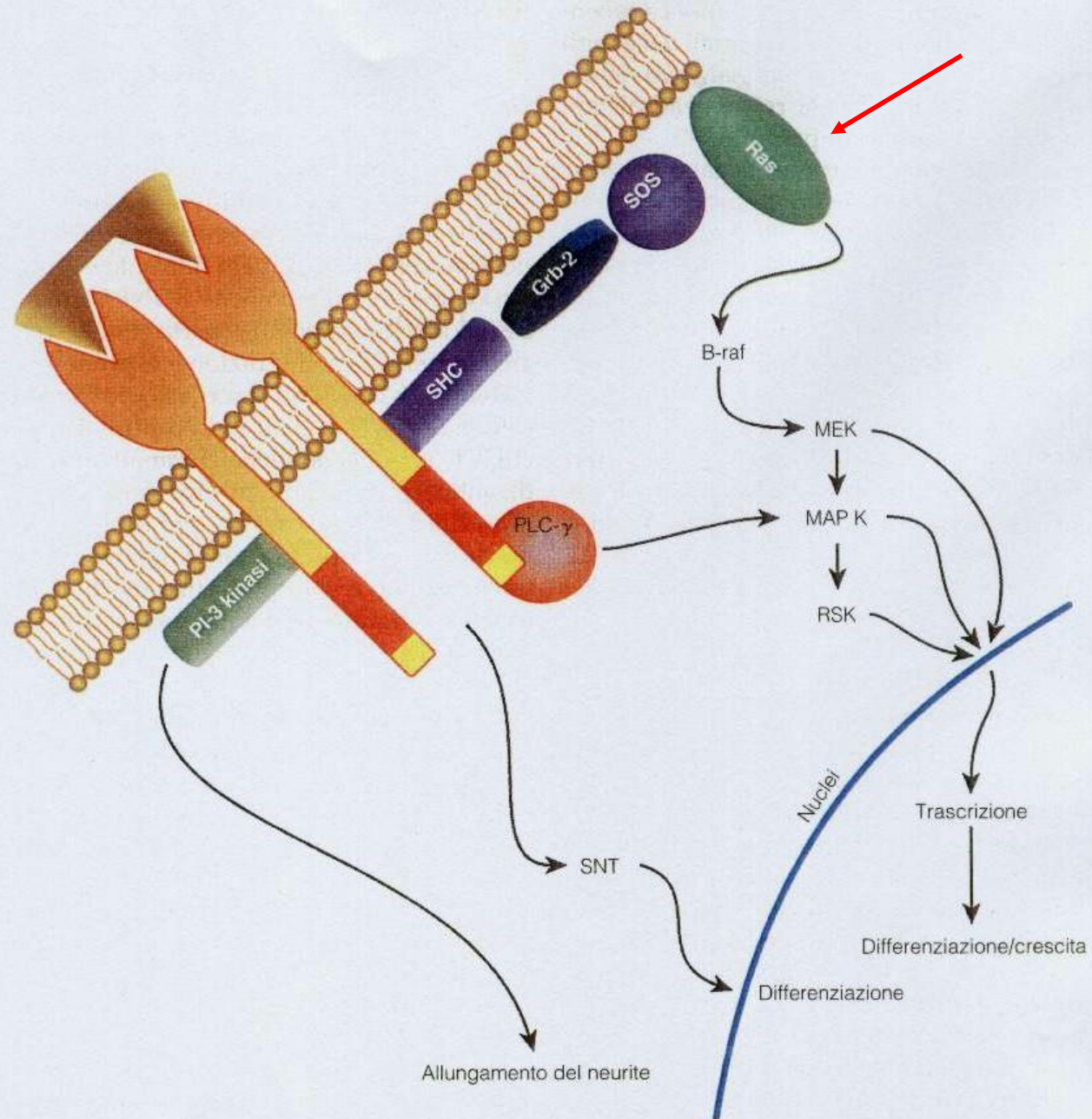
# I recettori trk

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

# I fattori neurotrofici

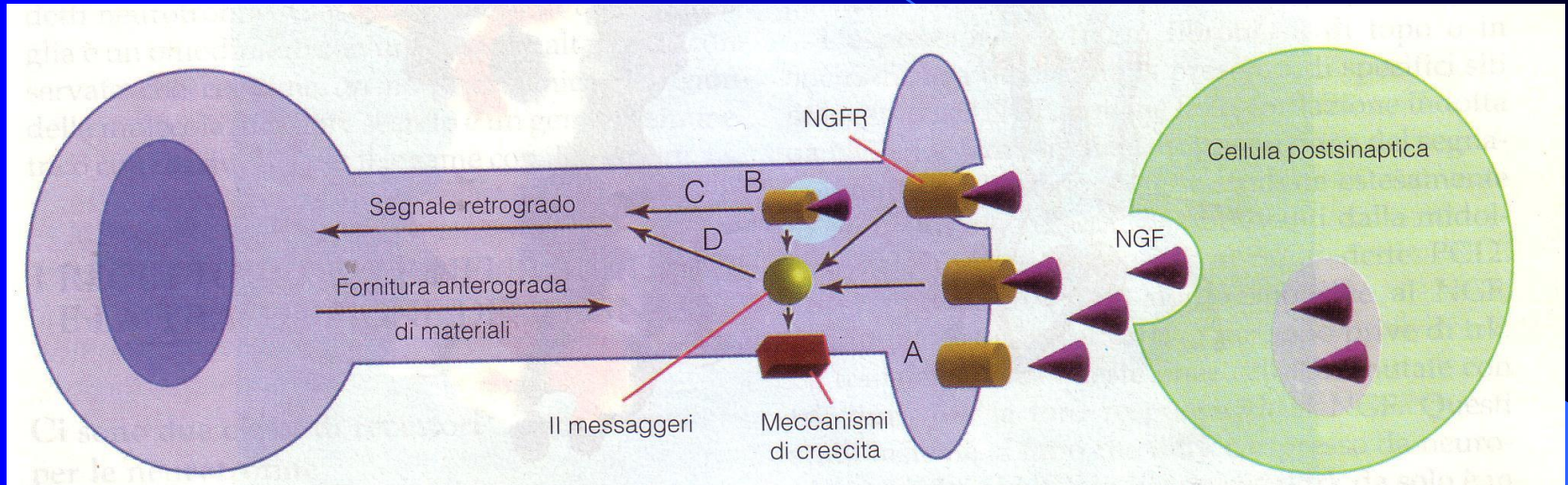


Segnale → Recettore → Bersaglio → Nucleo



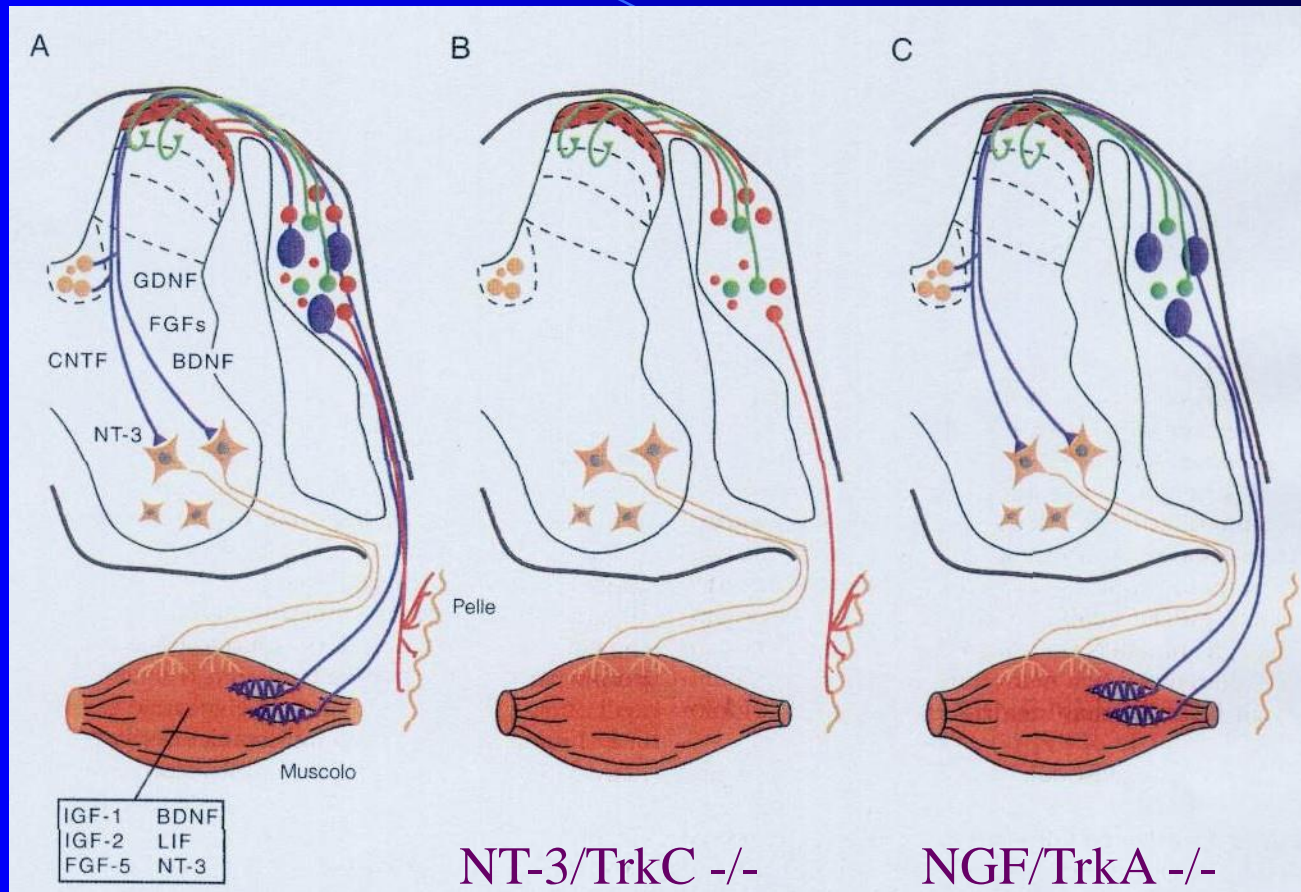


# Meccanismo di azione del fattore neurotrofico



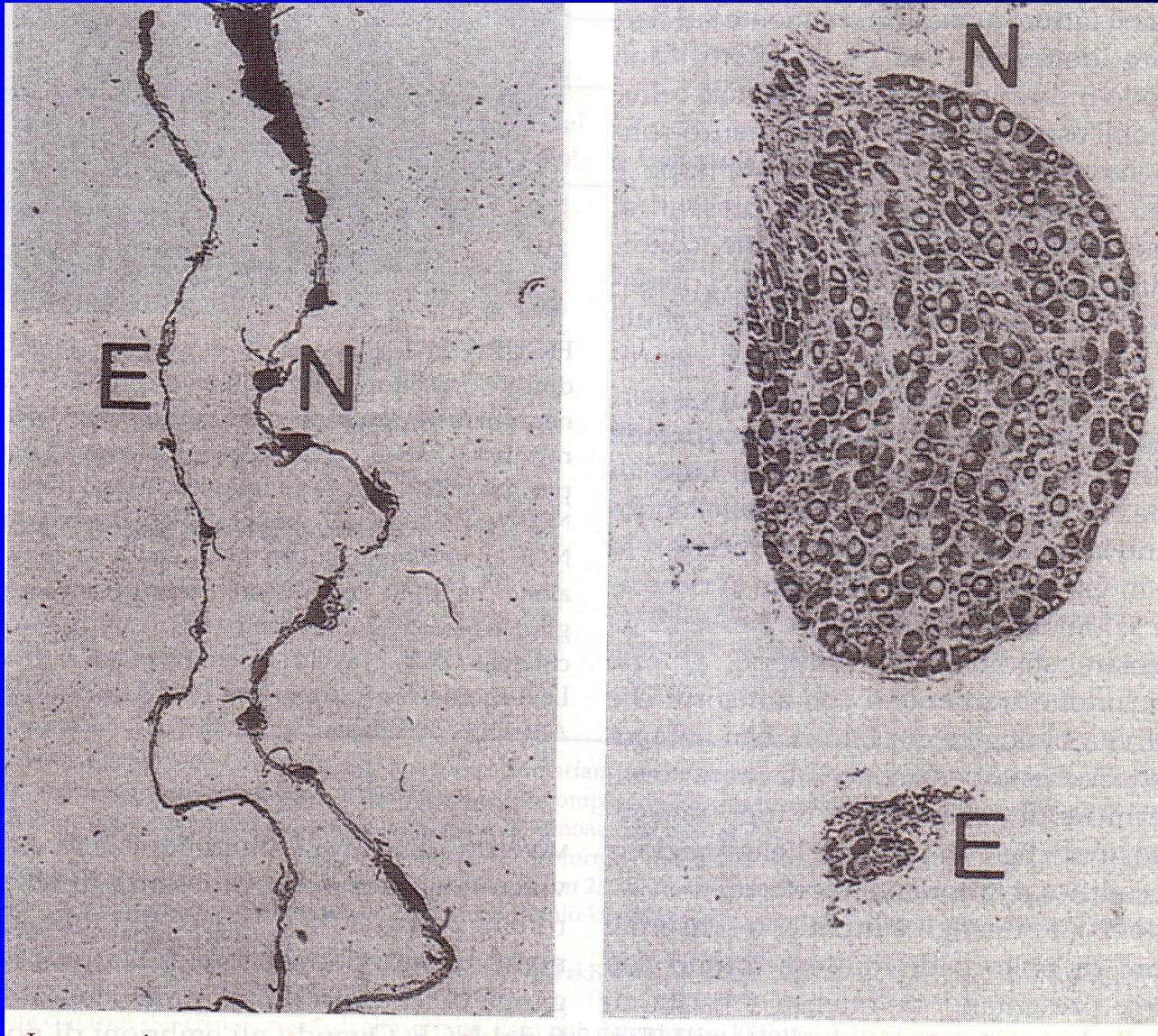
1. Il legame ligando-recettore può attivare una trasduzione del segnale che si esplica al terminale
2. Il 2° messaggero prodotto può essere trasportato per via retrograda.
3. Il complesso può essere internalizzato e trasportato retrogradamente e trasdurre nel soma del neurone

## Azione dei fattori neurotrofici è neurone specifica



Le popolazioni neuronali sono sensibili a specifici fattori neurotrofici





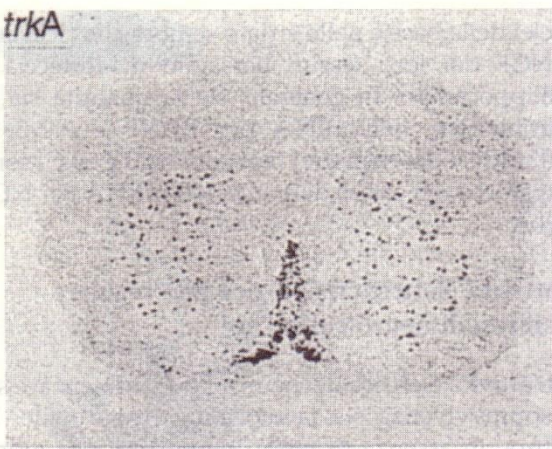
Uso di anticorpi anti-NGF bloccano la formazione dei gangli simpatici



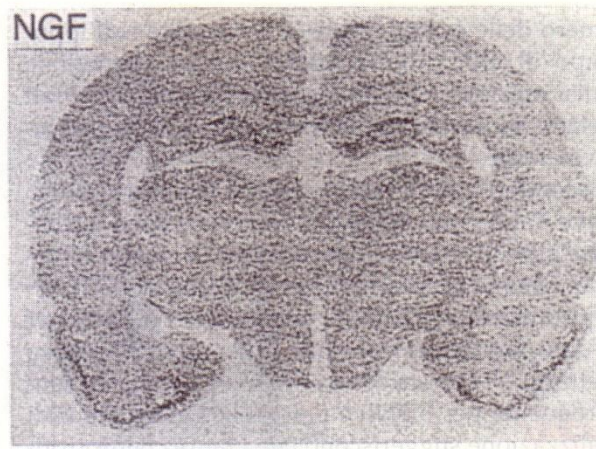
**TABELLA 21.1 La famiglia delle neurotrofine e i loro recettori**

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

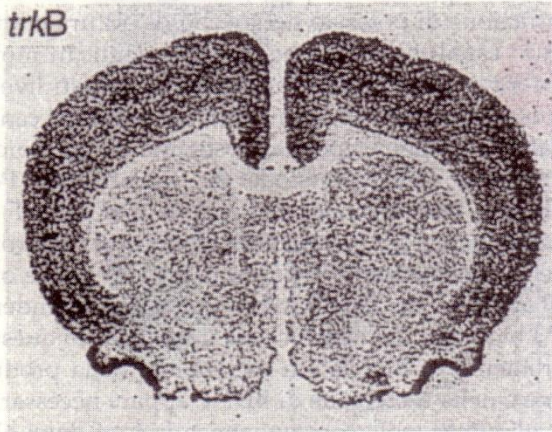
trkA



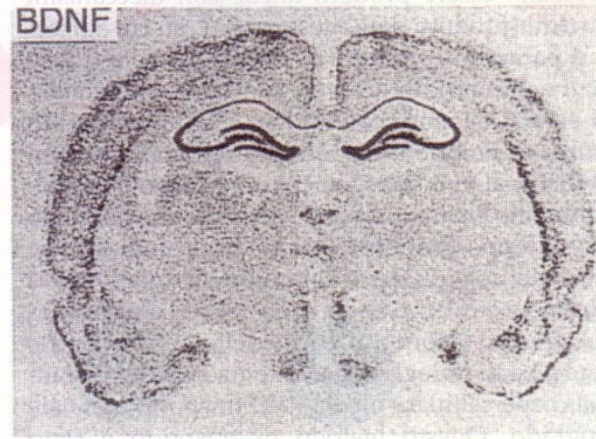
NGF



trkB



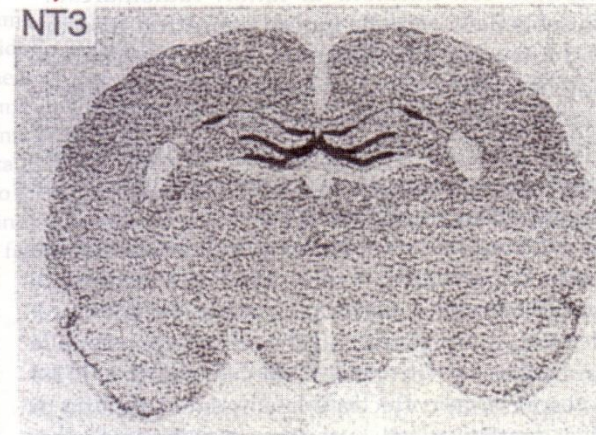
BDNF



trkC



NT3

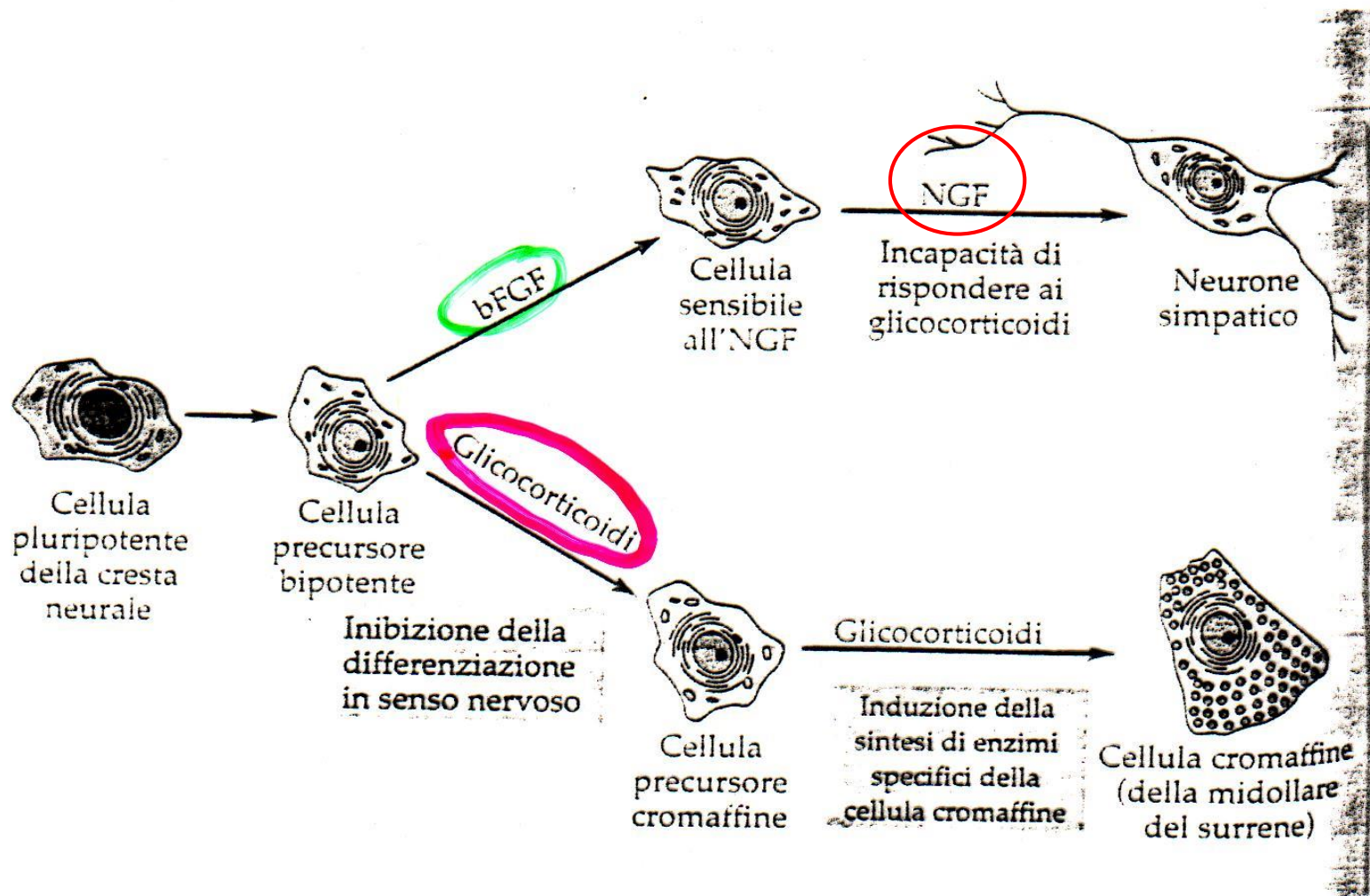




A decorative graphic element consisting of a large, light blue arc that starts from the top left and curves towards the bottom right, creating a sense of movement and framing the text.

Ruoli svolti dai fattori neurotrofici

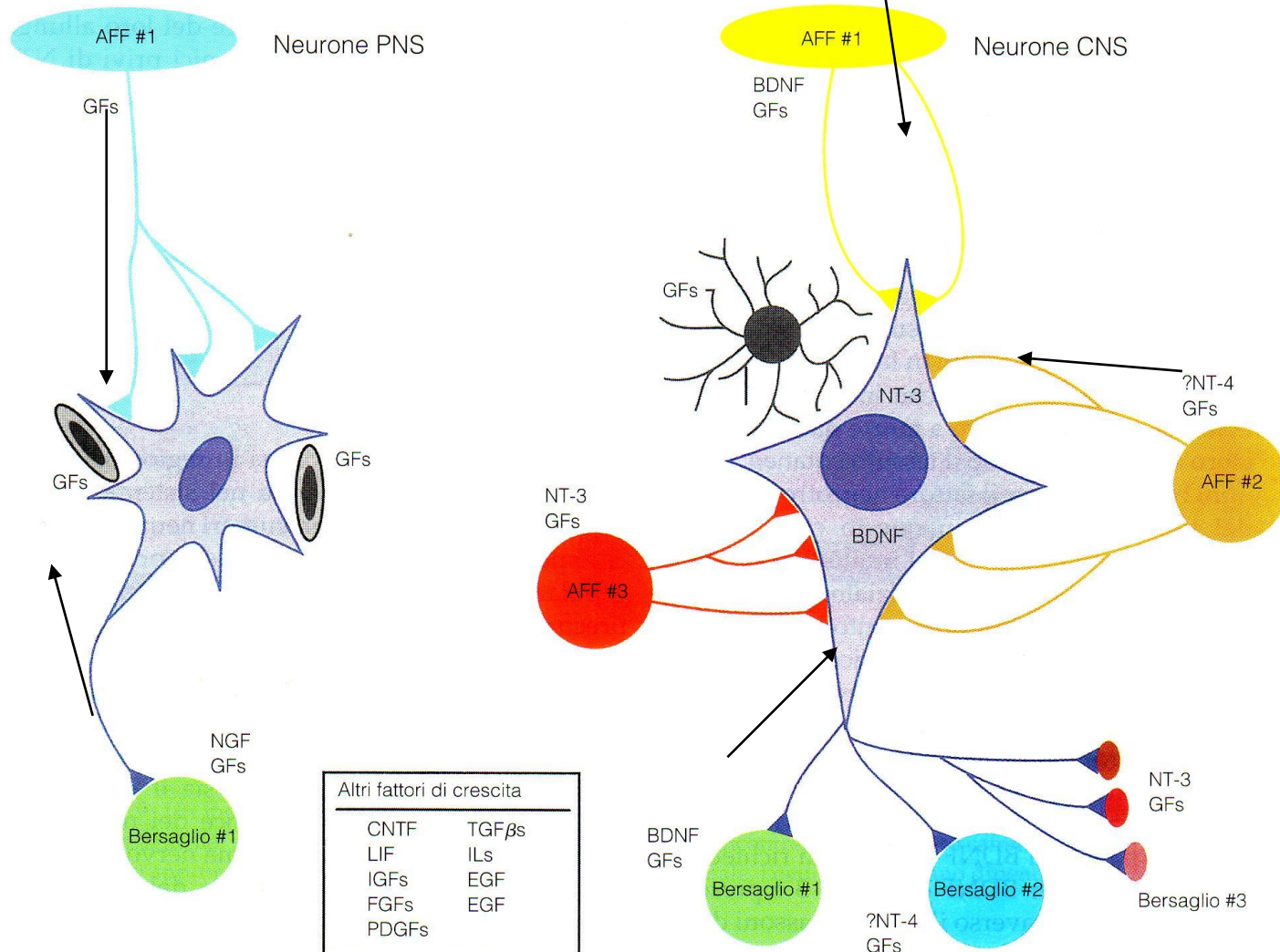
# Sopravvivenza e differenziamento di neuroni



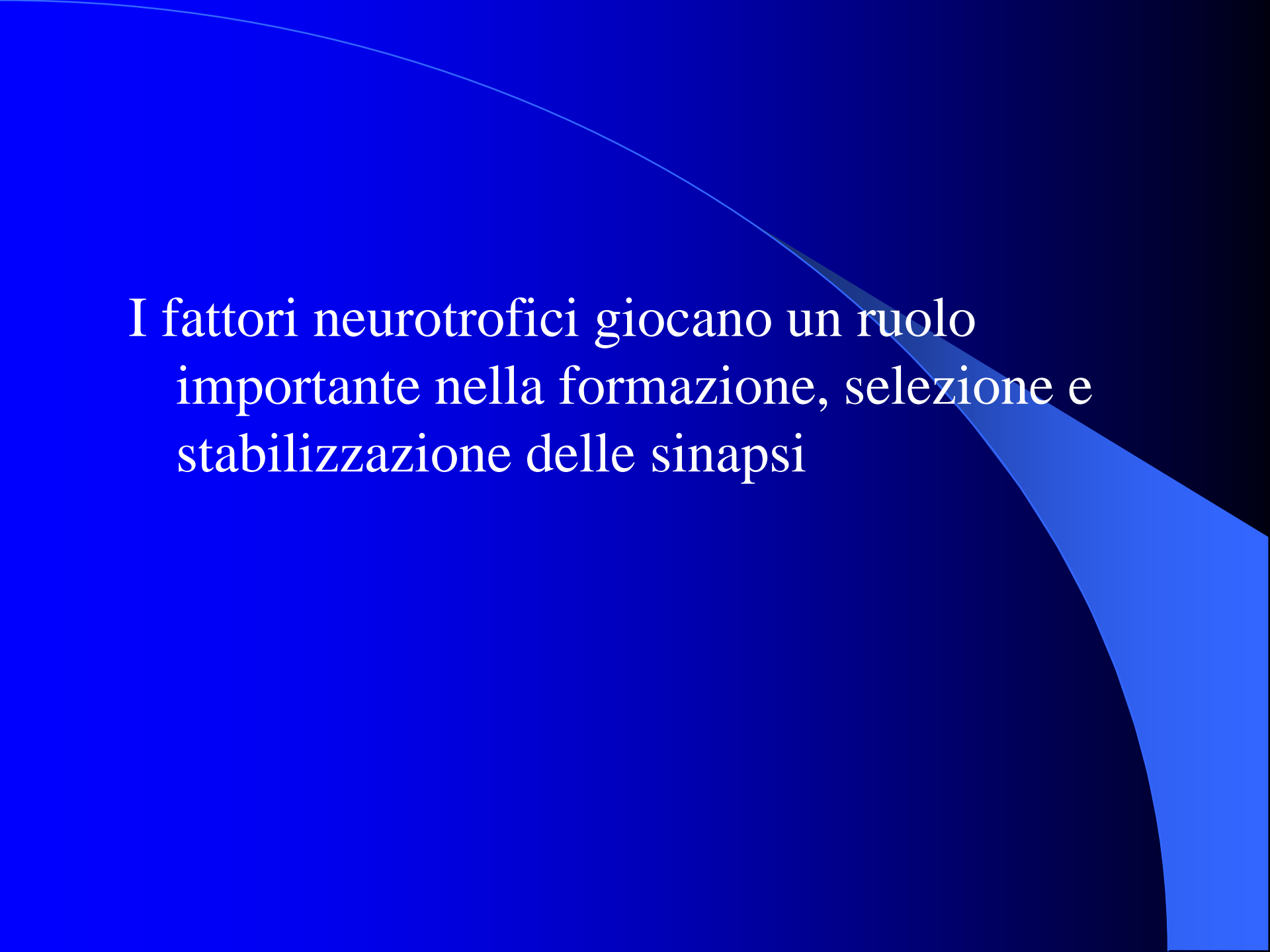
# Sopravvivenza dei neuroni e mantenimento dei neuriti

670

## 21. FATTORI NEUROTROFICI

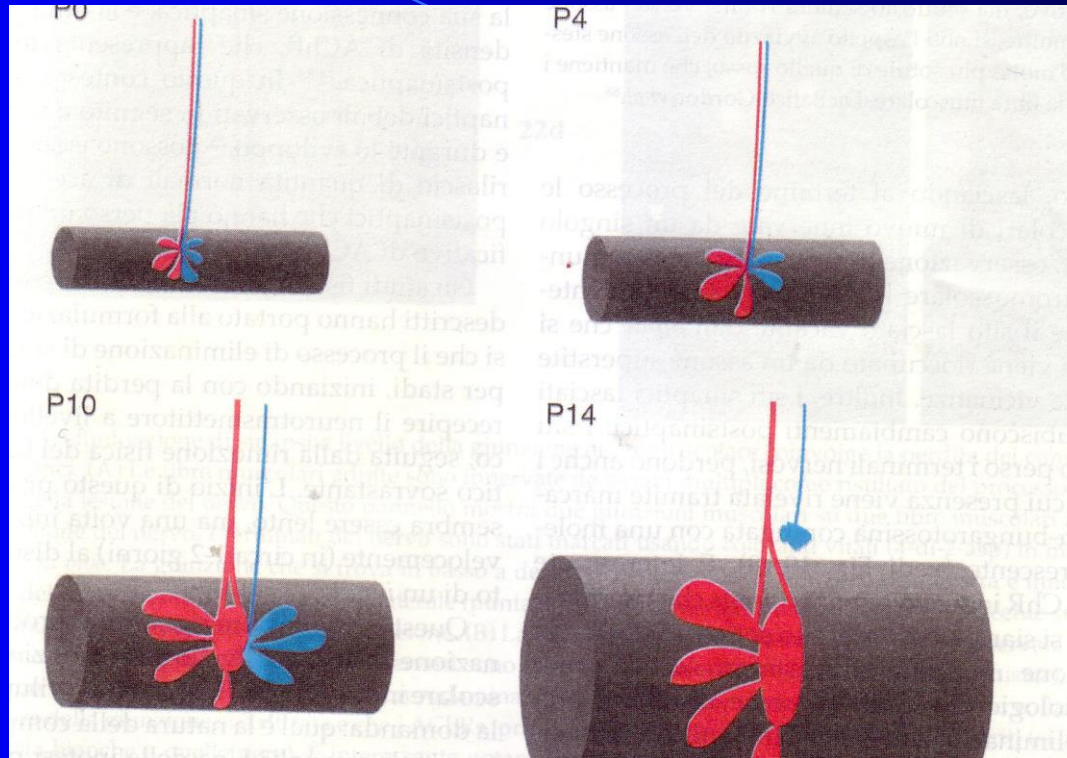






I fattori neurotrofici giocano un ruolo  
importante nella formazione, selezione e  
stabilizzazione delle sinapsi

# 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 neurotrofine 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

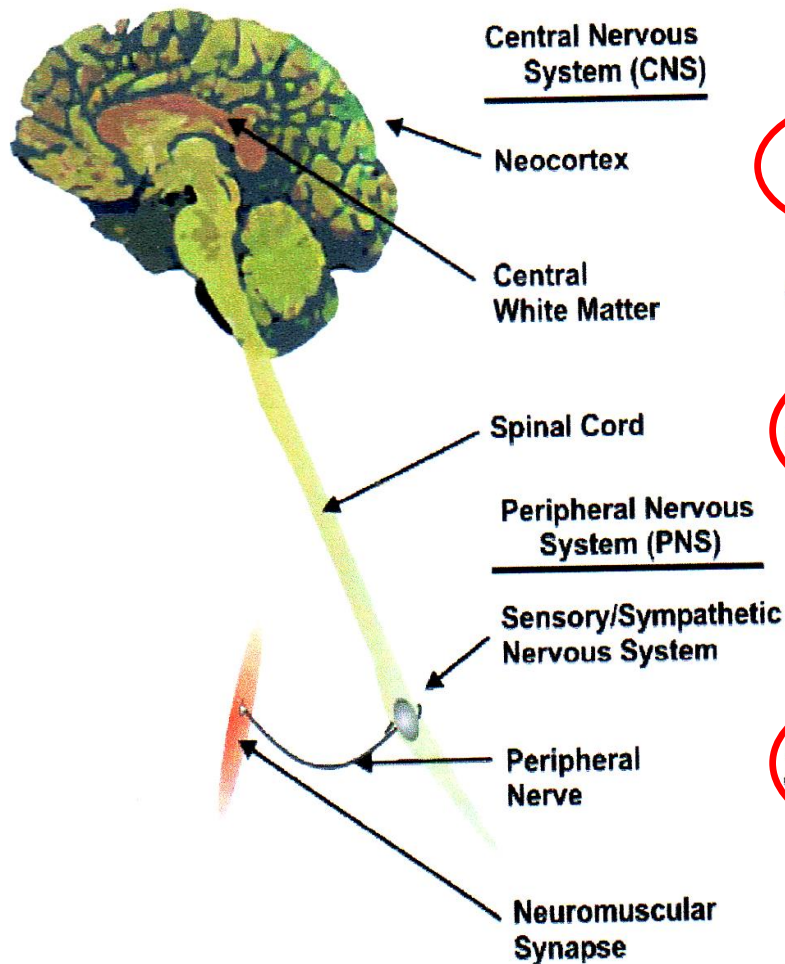
**TABELLA 21.2 Le famiglie delle citochine e fattori di crescita**

Famiglia	Membri rappresentativi	Principali funzioni biologiche
Neurotrofine Citochine neuropoietiche	NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5, NT-6 CNTF, LIF, CT-1, ONCOM	Sopravvivenza e differenziazione neuronale Sopravvivenza dei neuroni ciliari, attività inibitoria della leucemia, aumenta le proprietà colinergiche
Fattore di crescita tissutale	GDNF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , FGFs, IGF-1 $\alpha$ , IGF-1 $\beta$ , 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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2 fino a IL-15	Immunoregolazione, diverse attività nel sistema immunitario
Fattore di necrosi tumorale Chemiochine	TNF- $\alpha$ TNF- $\beta$ MCAF, MGSA, RANTES, NAP-1, NAP-2, MIP-1	Citotossicità tumorale Chemiotassi leucocitaria e attivazione cellulare
Fattore stimolante le colonie	G-CSF, M-CSF, GM-CSF	Differenziazione e proliferazione di cellule ematopoietiche
Interferoni	INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , INF- $\gamma$	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.



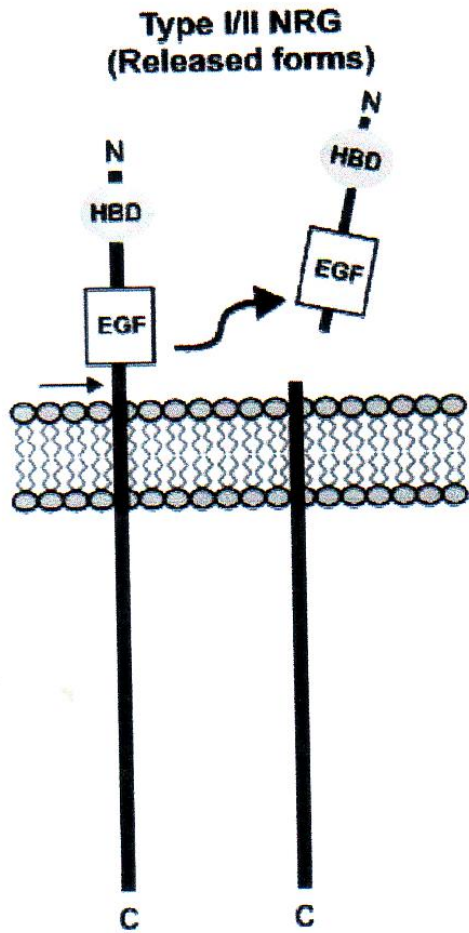


<u>Neuregulin-1 Actions</u>	<u>Related Diseases</u>	<u>References</u>
Synaptic development, ion channel regulation	Schizophrenia, Stroke, Epilepsy	{83, 101, 1179 136, 140, 200}
Oligodendrocyte development, myelination	Multiple Sclerosis	{27, 83, 92, 109, 142, 186}
Oligodendrocyte development, myelination	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, 126, 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}

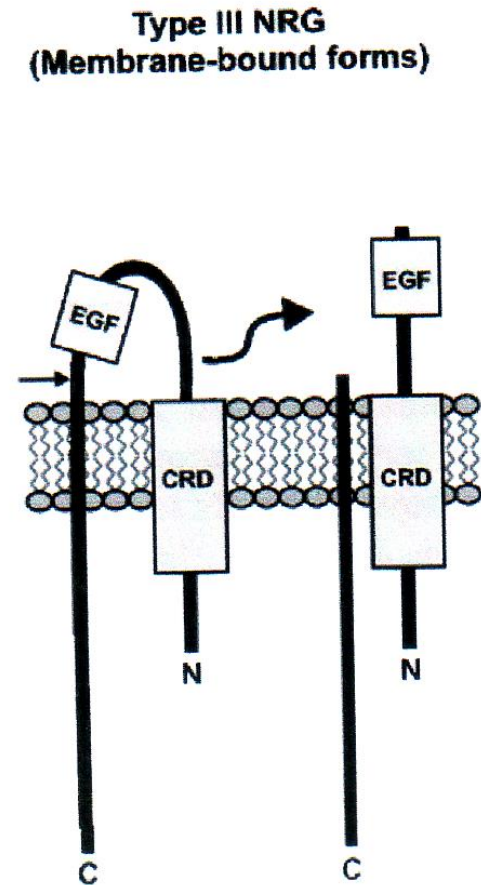


1. 4 isoforme di NRG (NRG1-2-3-4)
2. NRG 1 è la meglio conosciuta e caratterizzata
3. NRG-1 origina per *splicing* alternativo e genera tre diverse isoforme

isoforma secreta

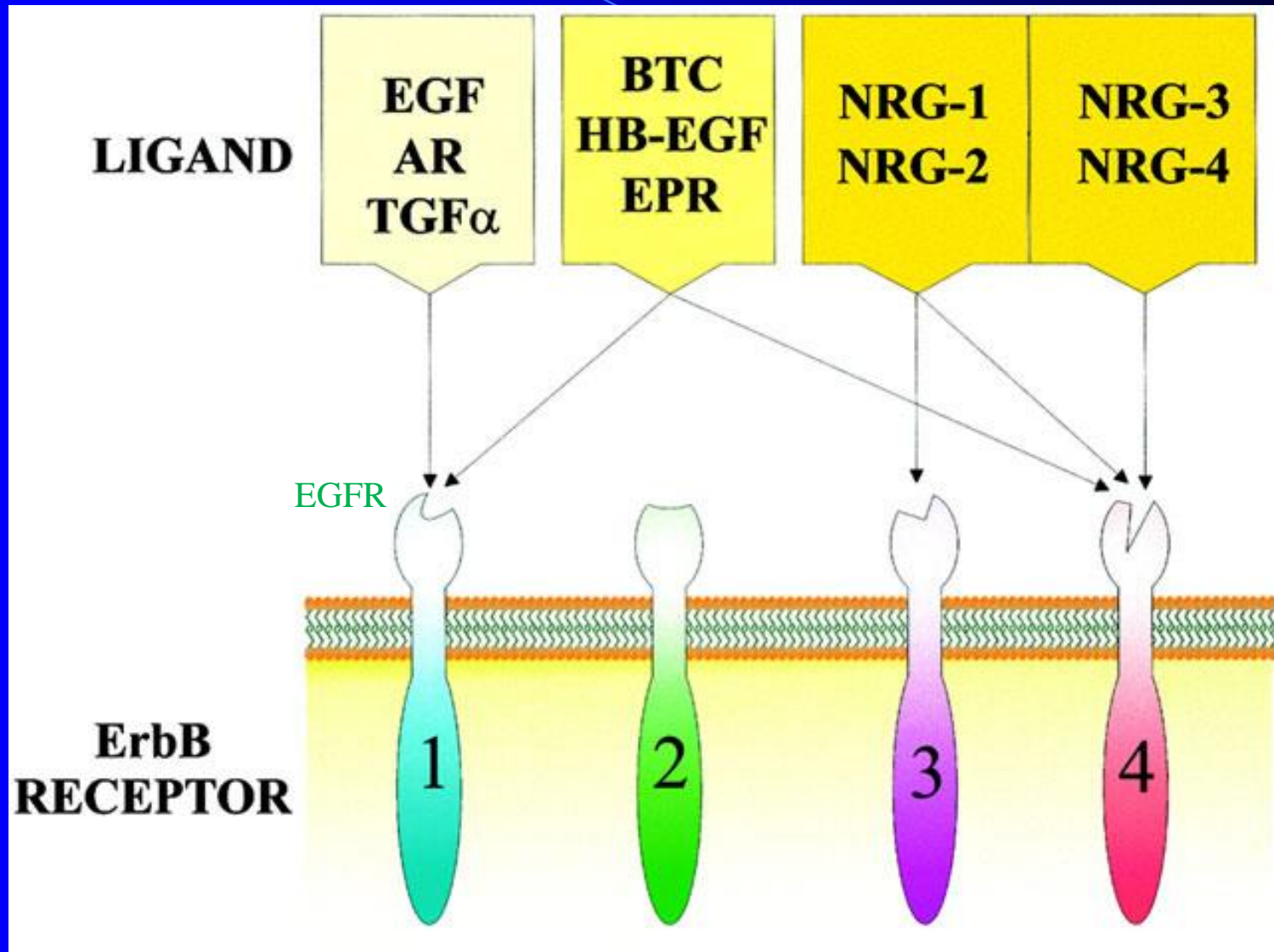


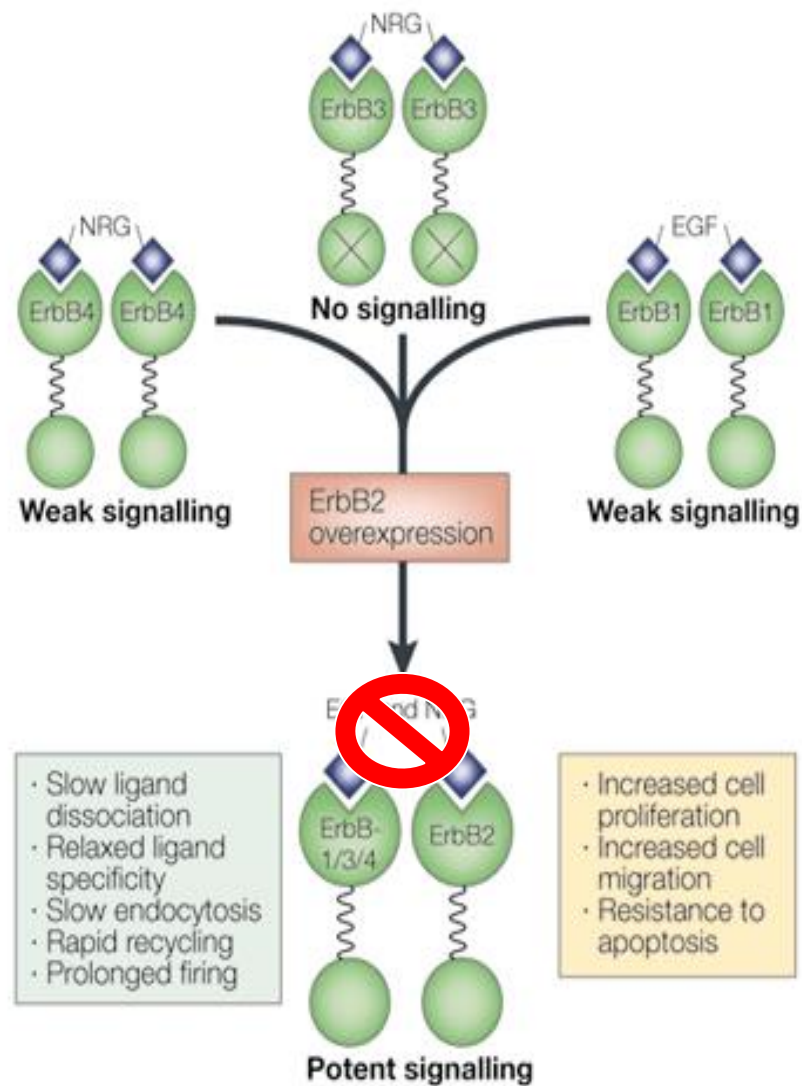
Isoforma di membrana





# I Recettori erbB

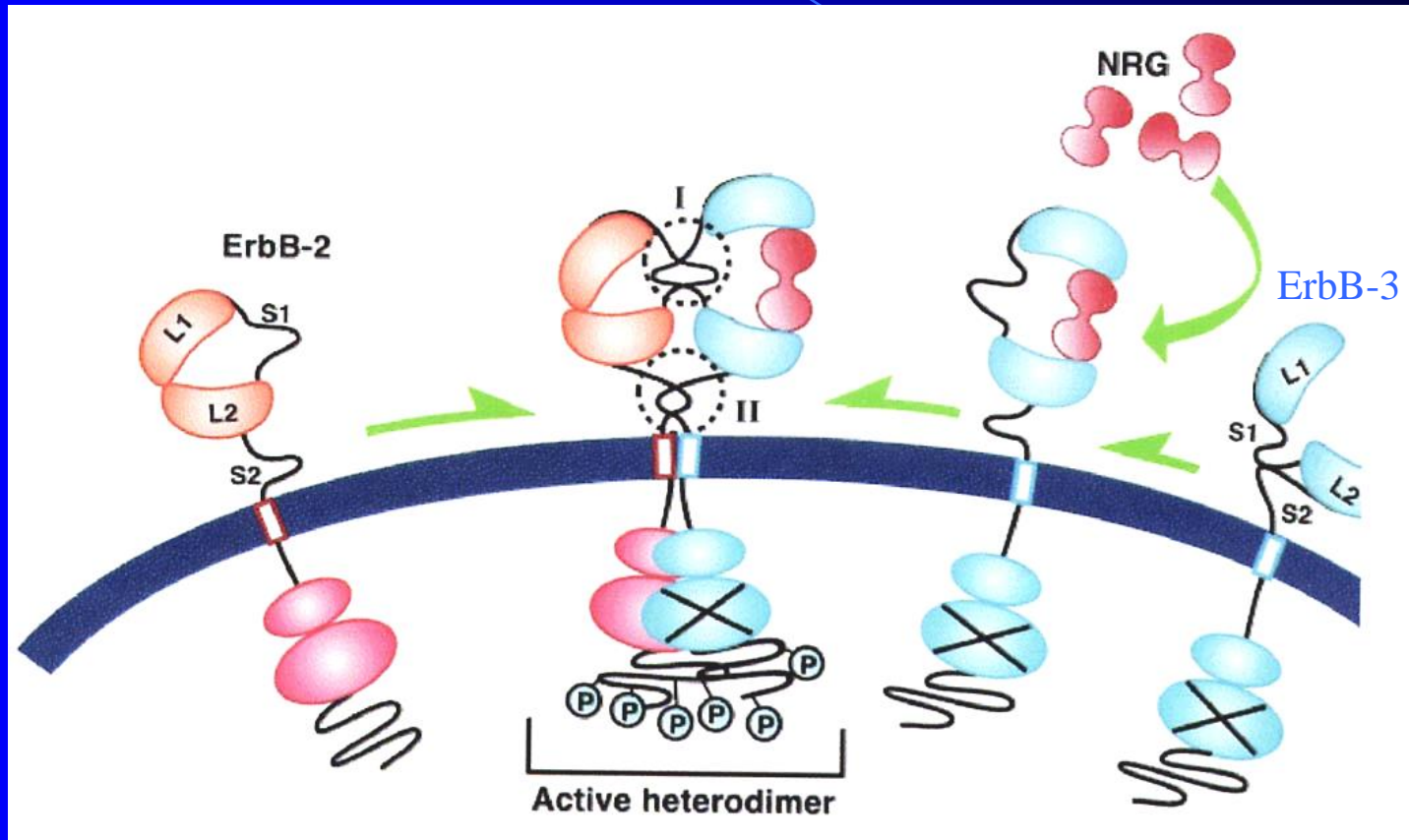




Nature Reviews | Molecular Cell Biology

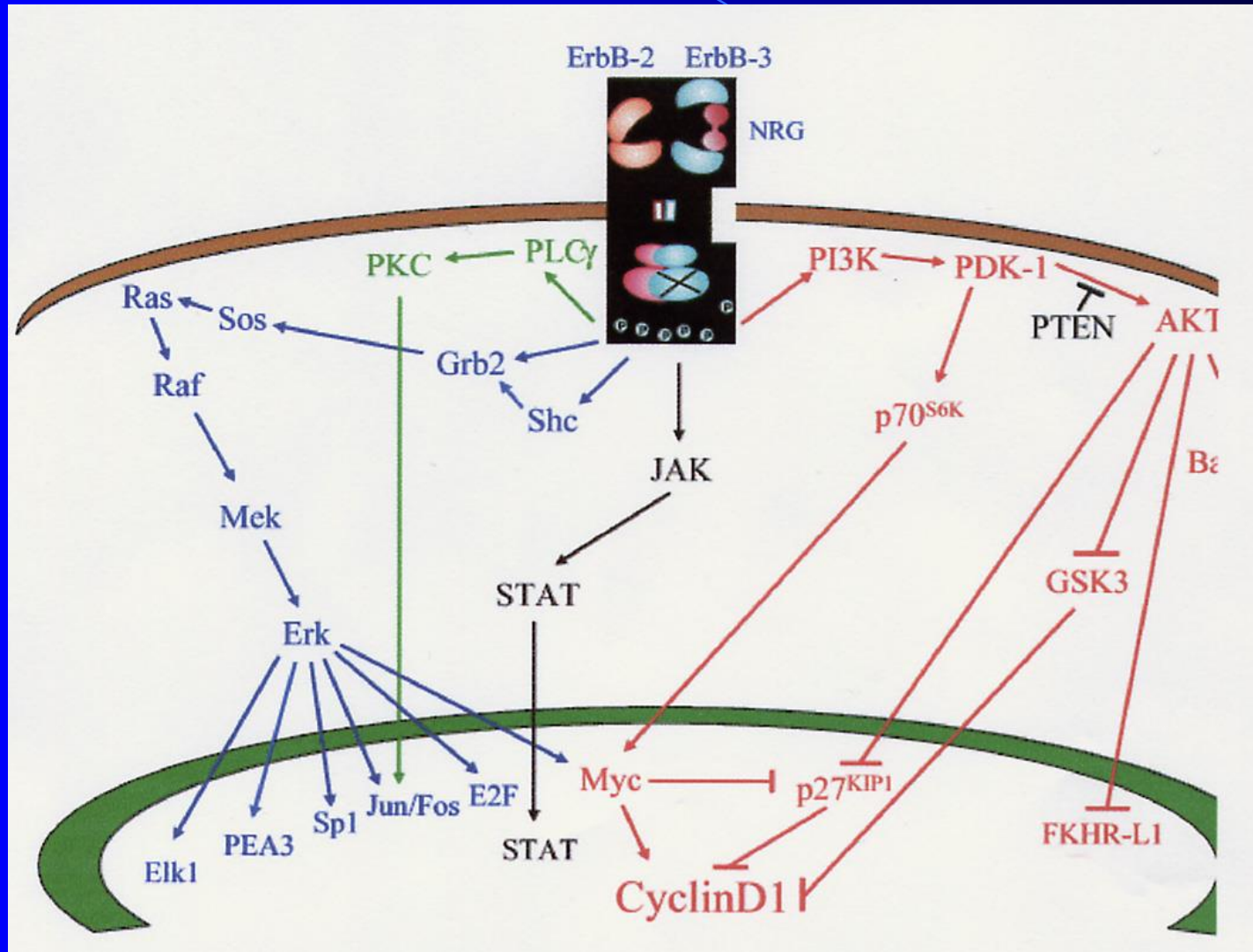
**Recettori tirosina-chinasi attivati dalle neureguline**

# Neureguline e recettori ErbB



Necessità di eterodimerizzazione forzata

# Trasduzione del segnale a valle dei recettori ErbB



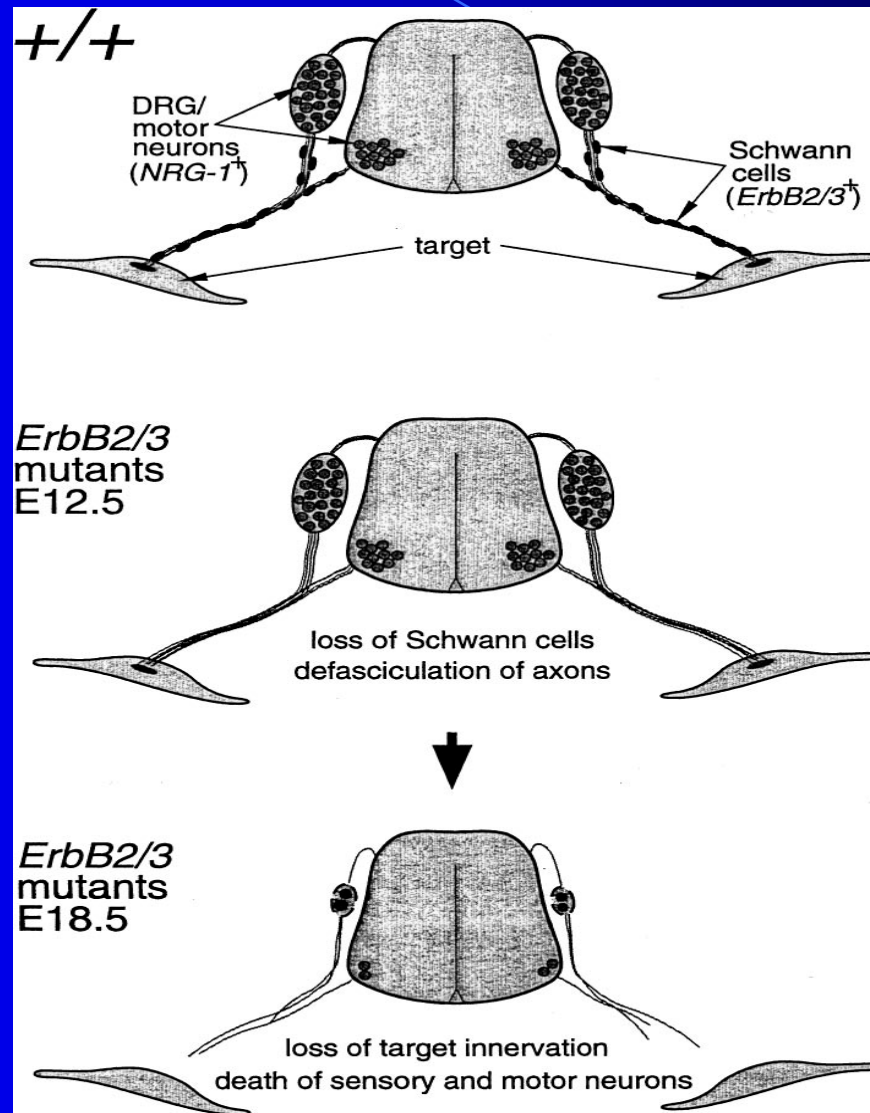
## **Mutazioni di erbB o di Neureguline producono gravi alterazioni durante lo sviluppo del SN**

- 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)**

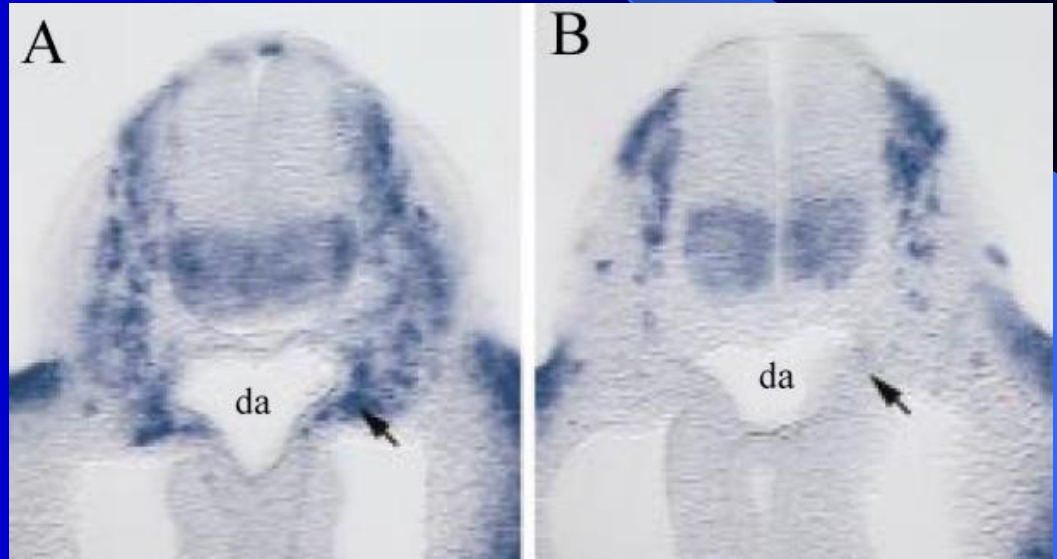
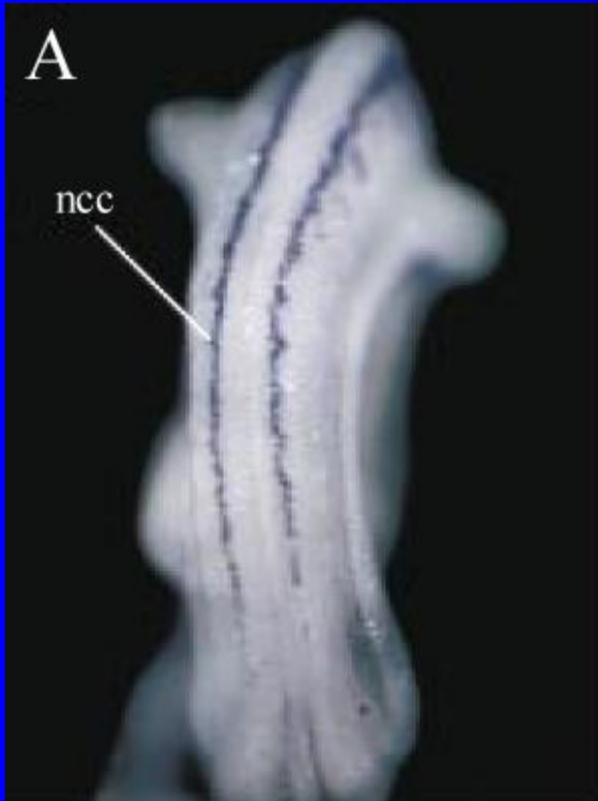


# Alterata espressione di recettori erbB compromettono la formazione della glia

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



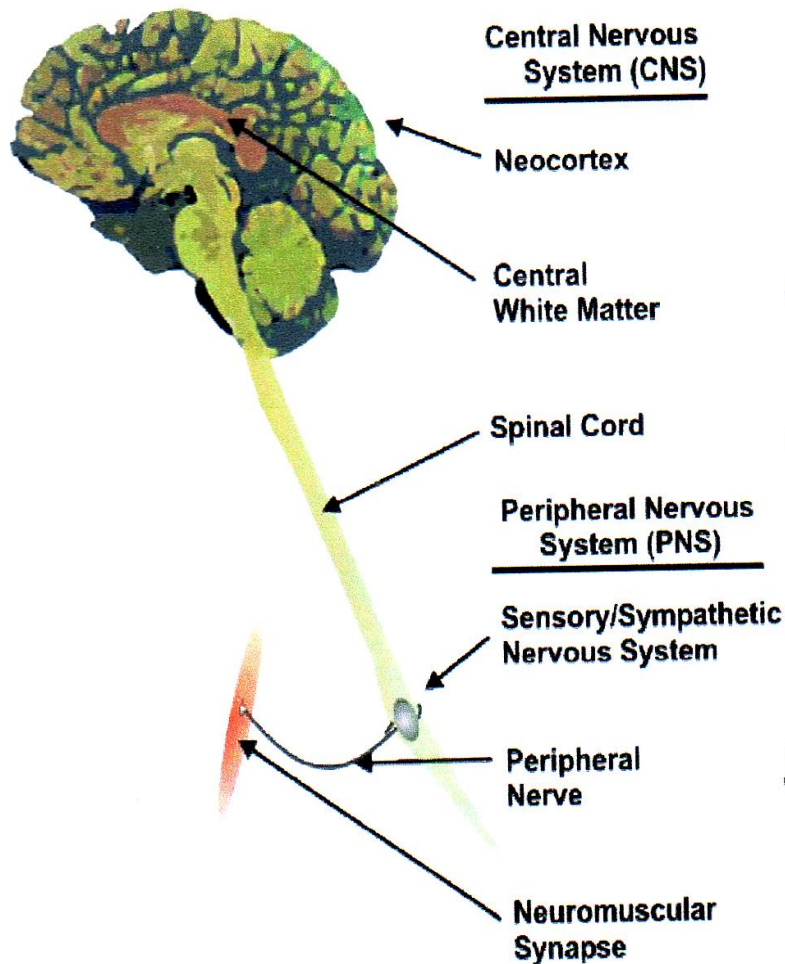
# Neureguline e migrazione delle cellule della NC



WT

*erbB2* -/-

# NRGs e patologie del sistema nervoso



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