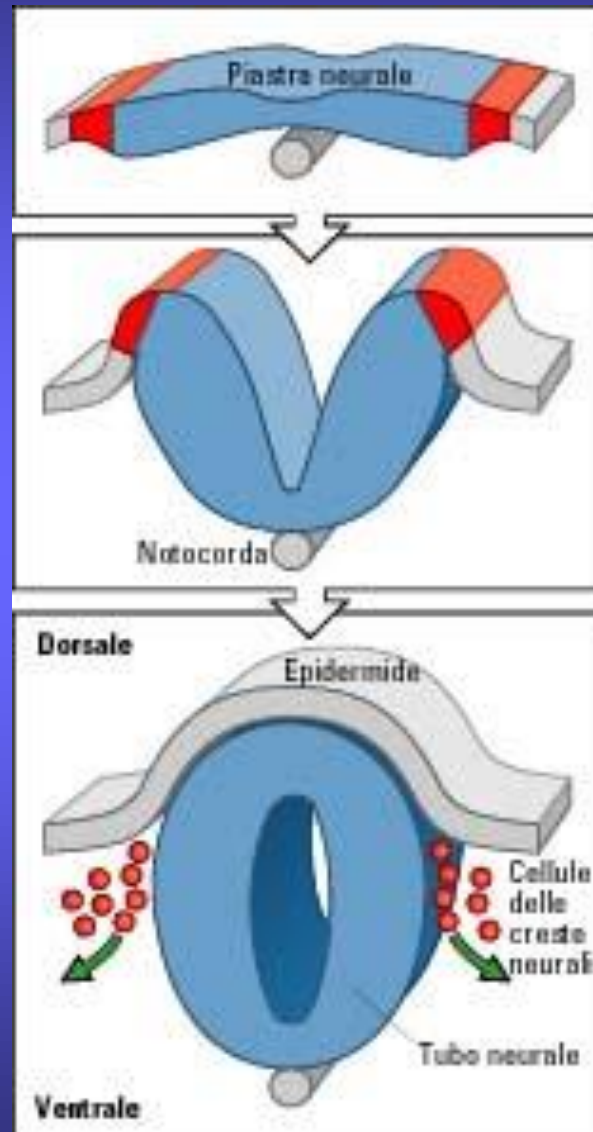


# Specificazione delle Creste Neurali

# Origine delle cellule delle creste neurali



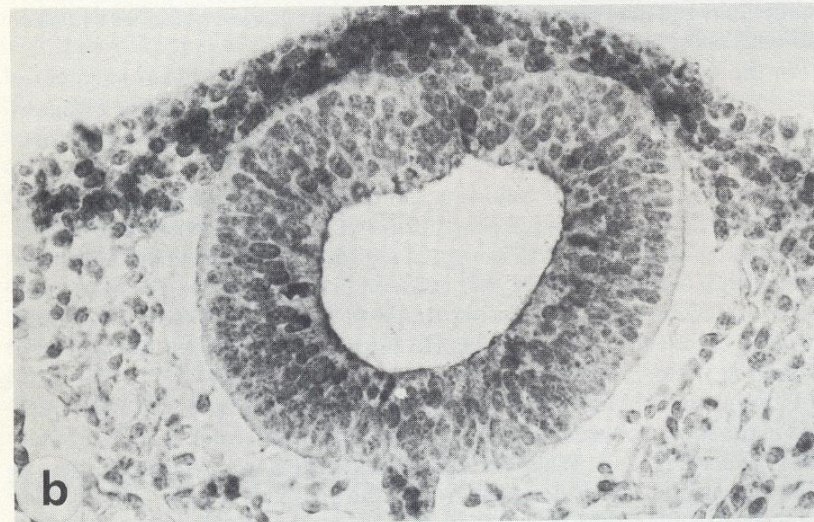
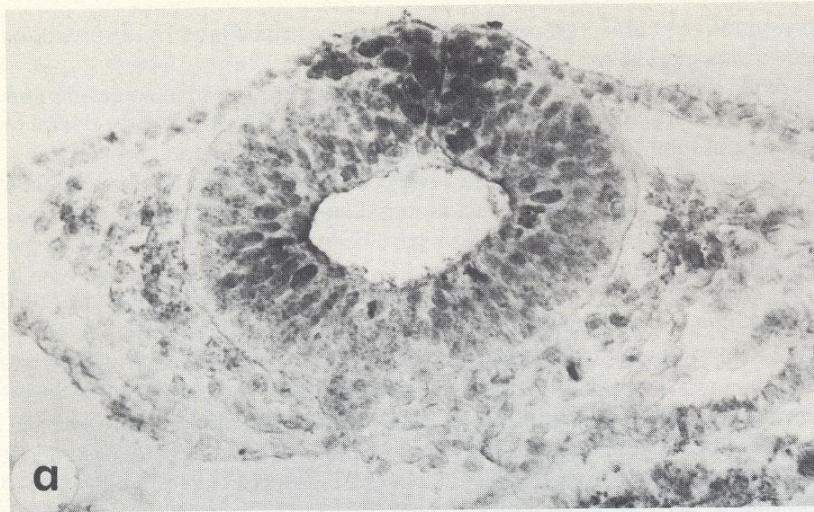
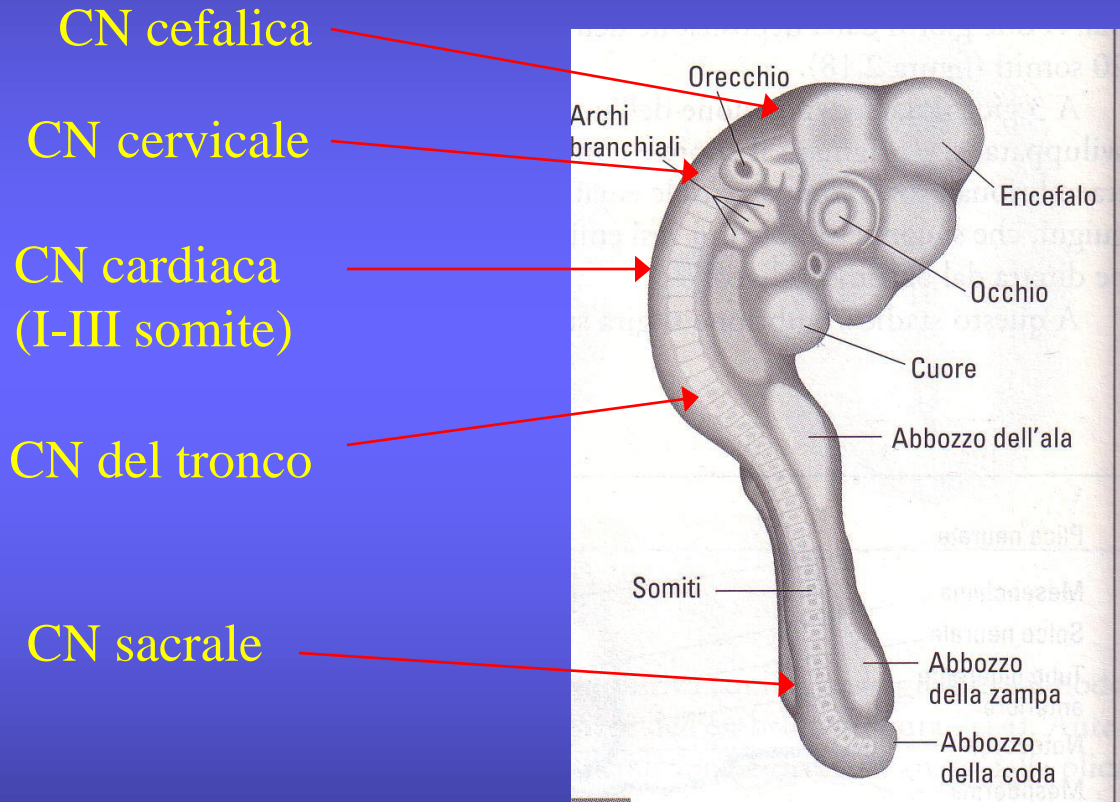


Fig. 2.1. The neural crest cells during (a) and after (b) closure of the neural tube at the mesencephalic level; at the trunk level, in (c) the crest is not yet individualized; in (d) crest cells are in the process of migration. Method of Karnovsky and Roots (1964) and action of iso-OMPA, an inhibitor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





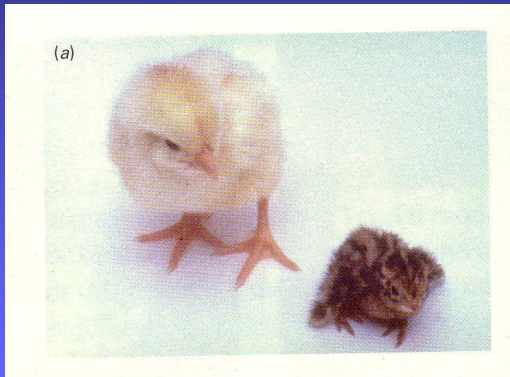
# Classificazione sulla base della localizzazione della cresta neurale lungo l'asse antero-posteriore



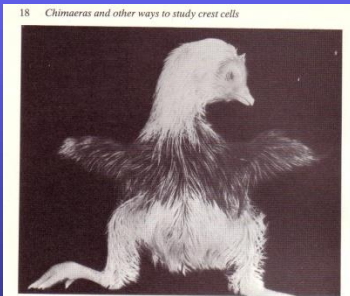
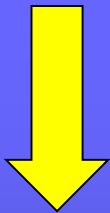
## Come studiare le cellule della cresta neurale

- Trapianti di cresta neurale sottoposte precedentemente a incorporazione di timidina triziata
- Asportazioni di regioni della cresta neurale

# Gli ibridi quaglia-pollo



N. Le Douarin (1968)



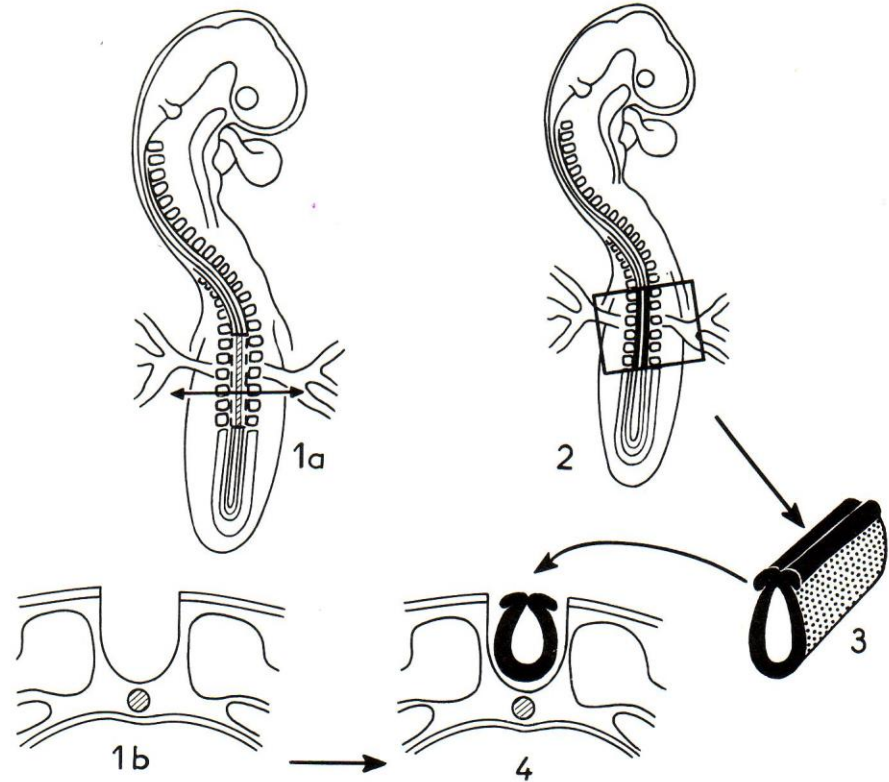
18 *Chimaeras and other ways to study crest cells*

Fig. 1.8. Transverse pigmented stripe resulting when a fragment of a quail neural tube was grafted into a White Leghorn chick embryo.

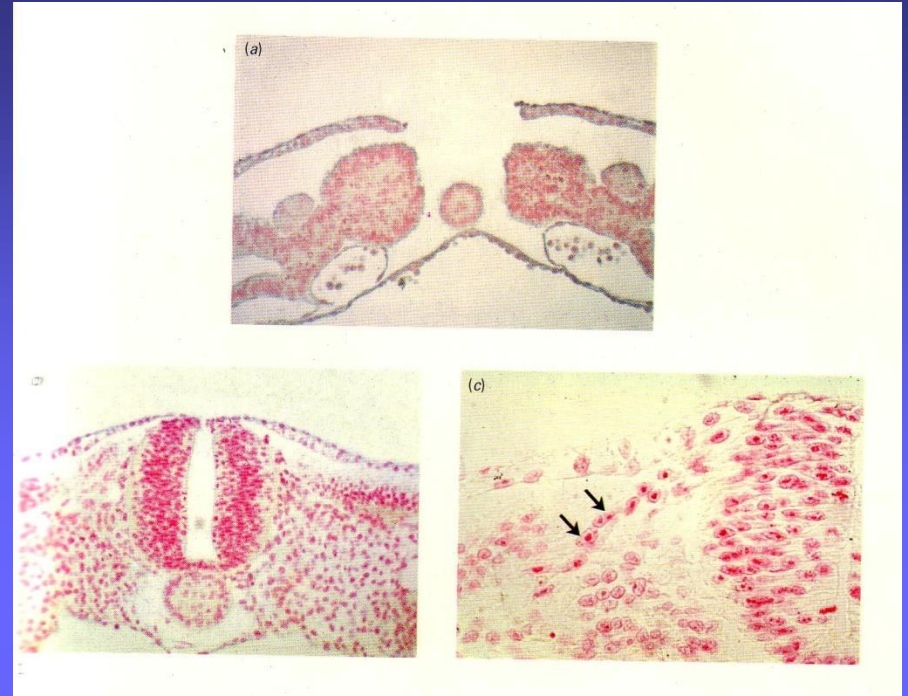
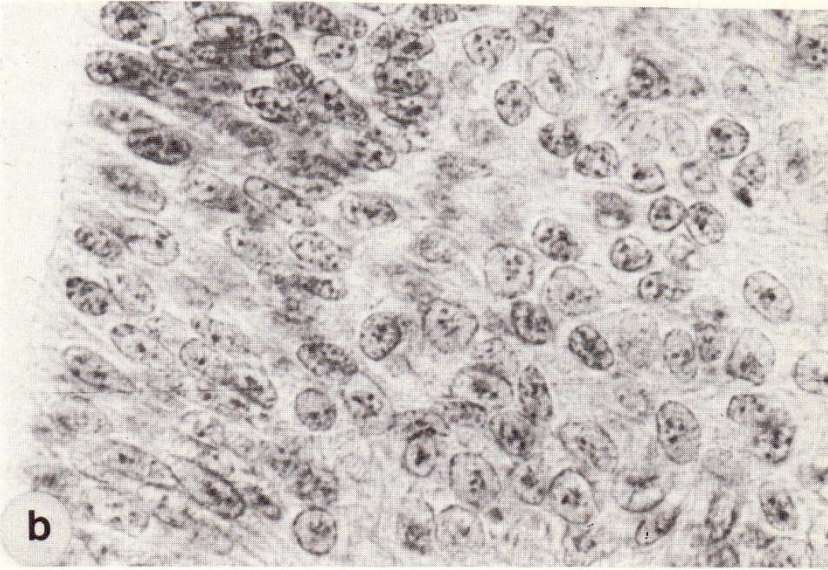
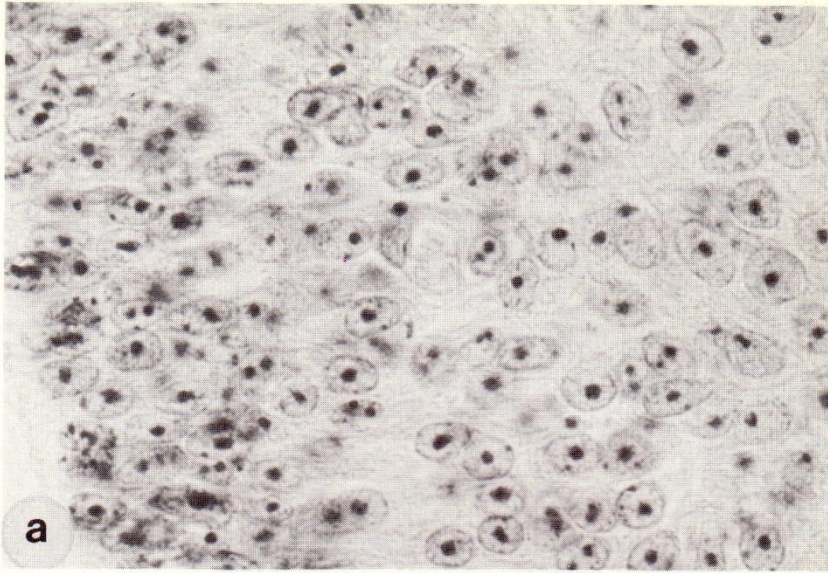
## 14 *Chimaeras and other ways to study crest cells*

CHICK HOST

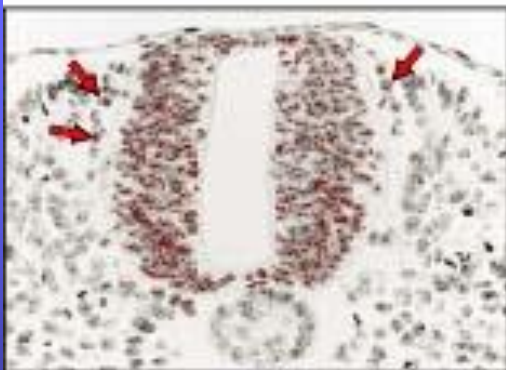
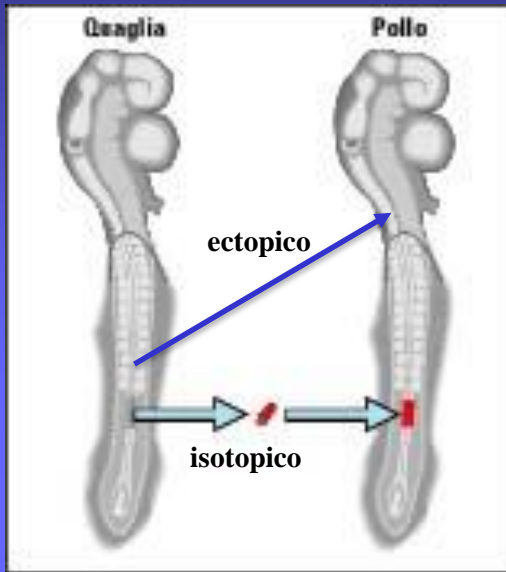
QUAIL DONOR







Colorazione Feulgen



1. **Trapianti in regioni isotopiche**  
(dimostrano una correlazione tra il sito di inizio della migrazione e il tipo di derivato)

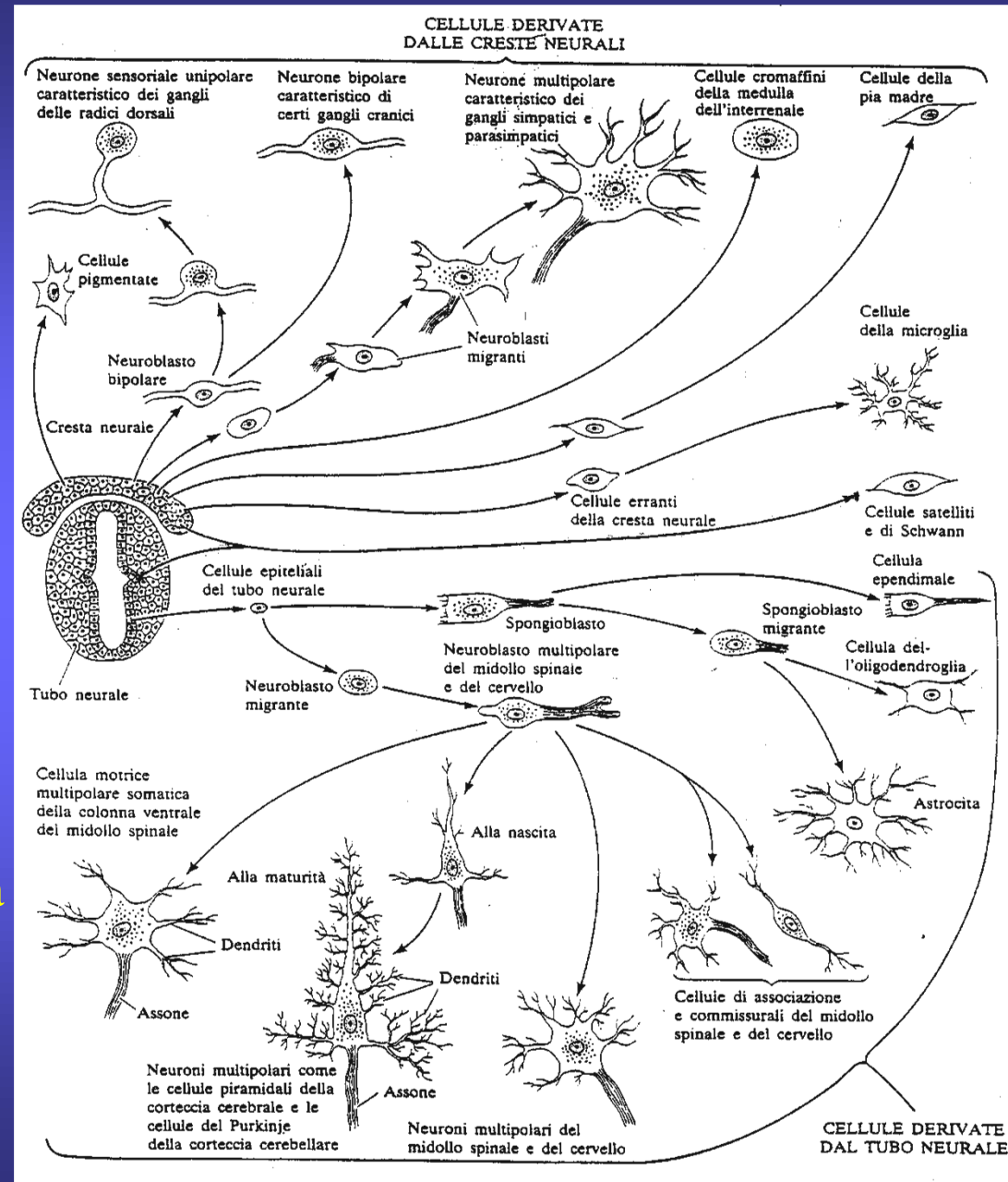
2. **Trapianti in regioni ectopiche**  
(es. cresta neurale cervicale al posto della cresta neurale del tronco)  
(dimostrano che le cellule di cresta neurale non sono già determinate all'inizio della migrazione)



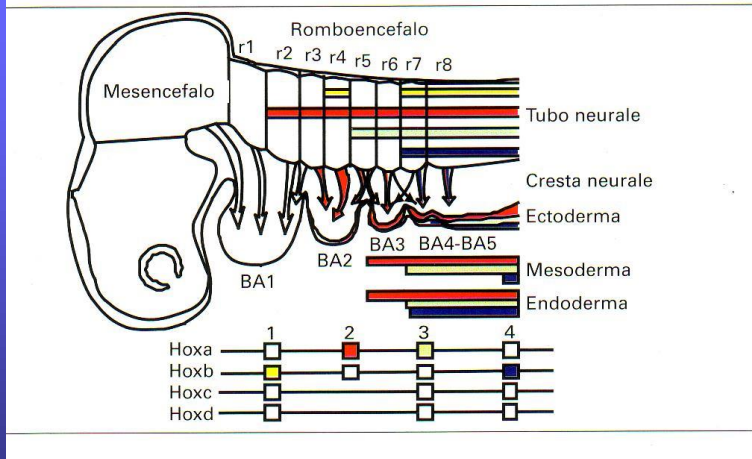
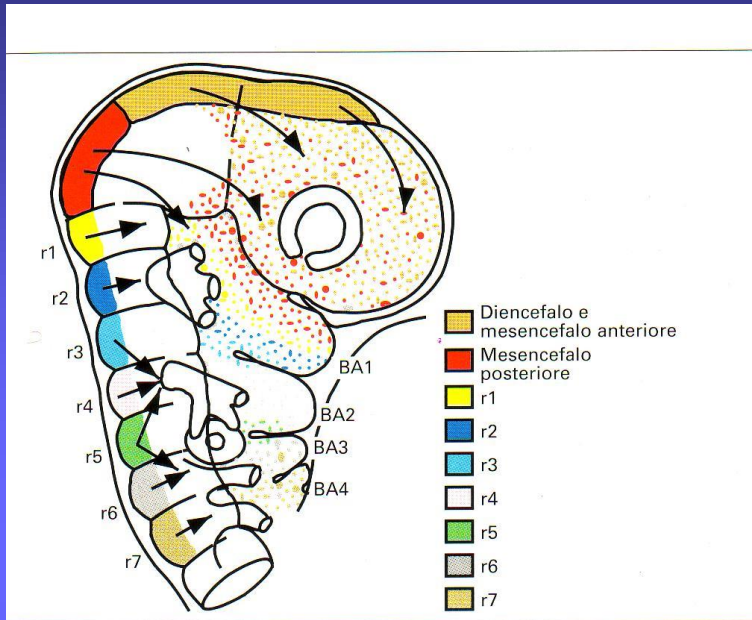
- CN cefalica → Mesoderma e cartilagini della testa
- CN cervicale → Gangli parasimpatici
- CN cardiaca → Derivati muscolari e connettivali  
(I-III somite) delle grandi arterie
- CN del tronco → Gangli simpatici e spinali
- CN sacrale → Gangli parasimpatici e gangli enterici

# I derivati cellulari delle creste neurali

- Sistema nervoso periferico:
  - gangli spinali
  - gangli simpatici
  - gangli parasimpatici
  - Cellule di Schwann
- Cellule pigmentate:
  - melanociti
- Derivati endocrini:
  - midollare del surrene
- Derivati mesenchimali:
  - cartilagine ed ossa della faccia
- Derivati connettivali:
  - connettivo e muscolatura delle arterie
  - endotelio e stroma corneale



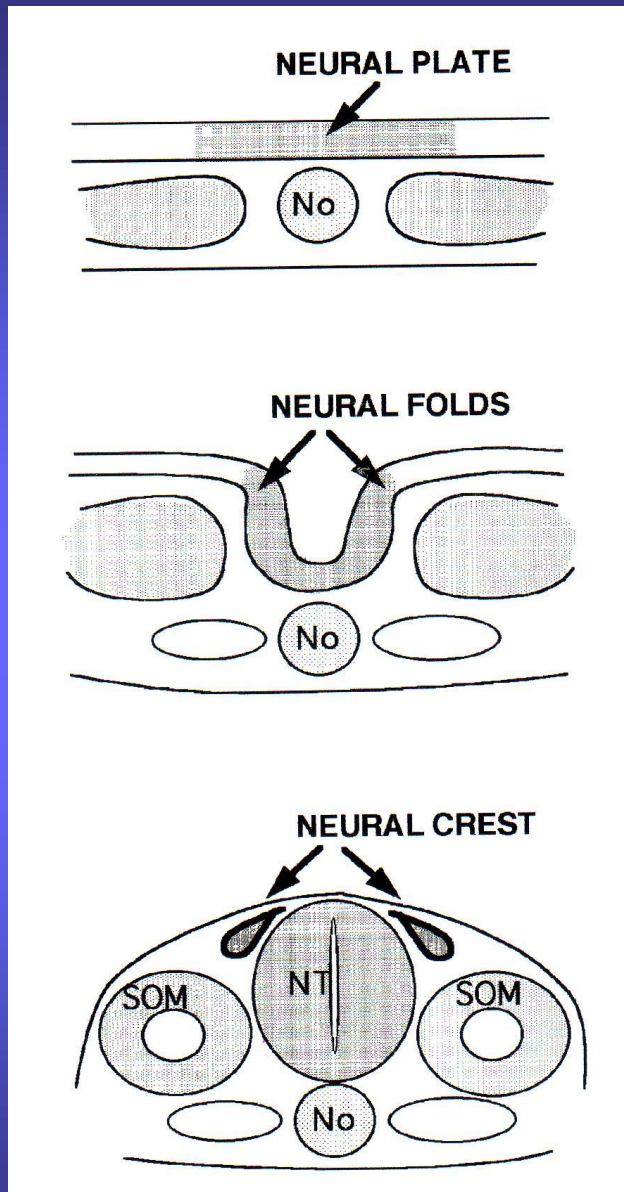
# Cresta neurale cefalica



## Derivati:

1. mesenchima della testa,
2. neuroni e nervi cranici,
3. connettivo di timo, tiroide e paratiroide
4. cartilagine della mandibola e dell'orecchio interno

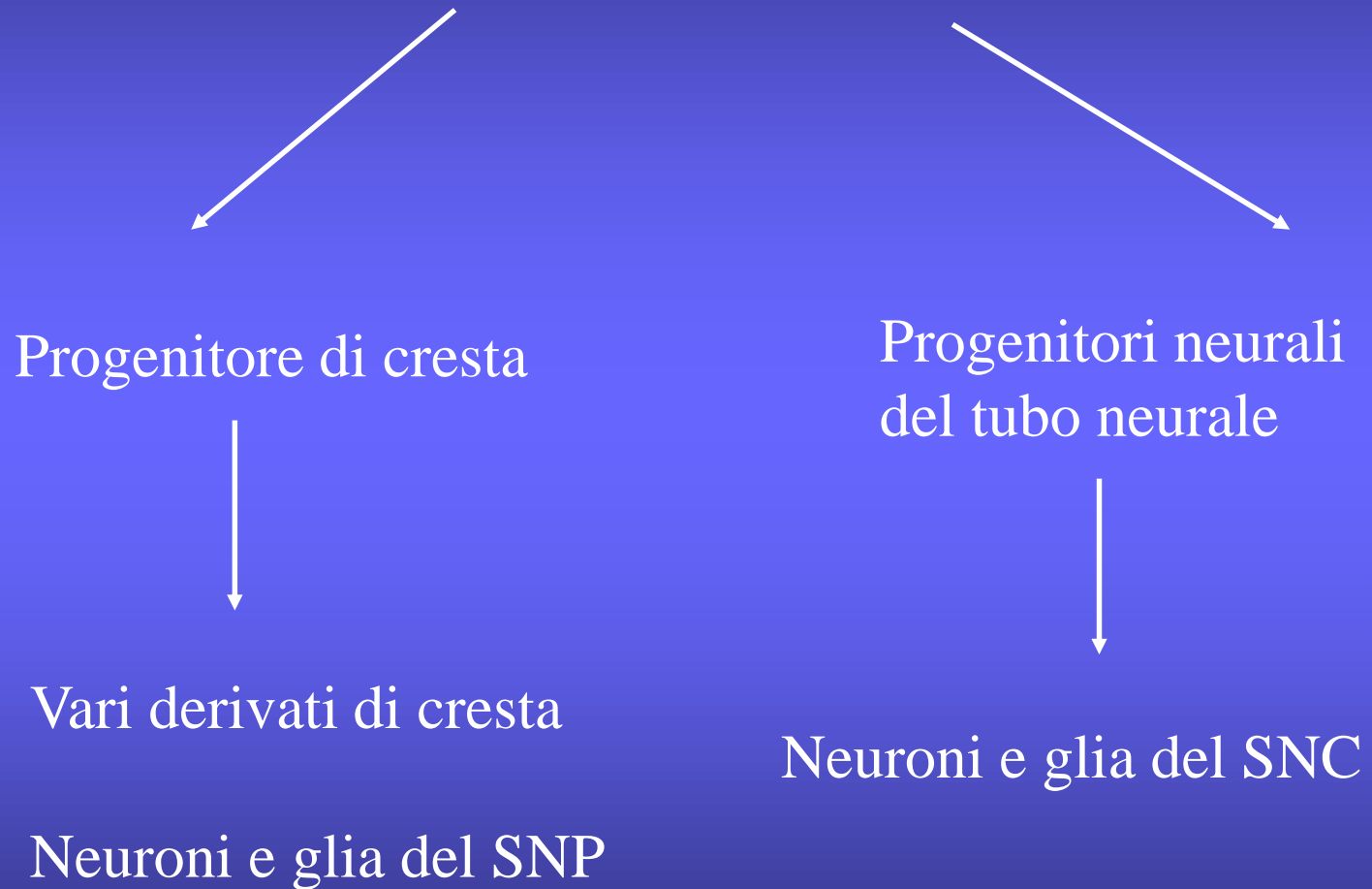




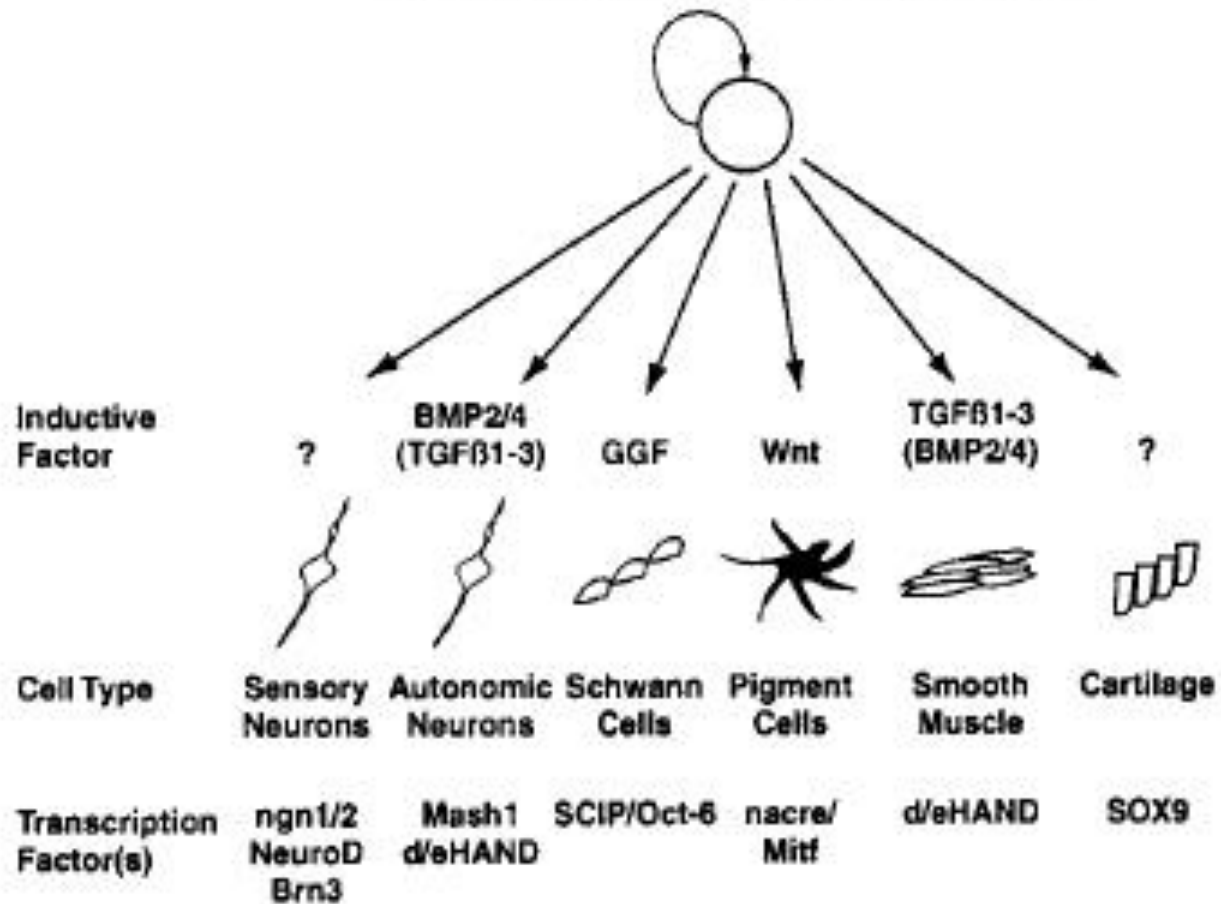
Le cellule delle creste neurali vengono ad originarsi dagli stessi precursori del tubo neurale ?

I progenitori della NC vengono determinati e segregati alla chiusura del tubo neurale, benchè il territorio di cresta cominci ad essere definito ancor prima della neurulazione.

# Neuroectoderma

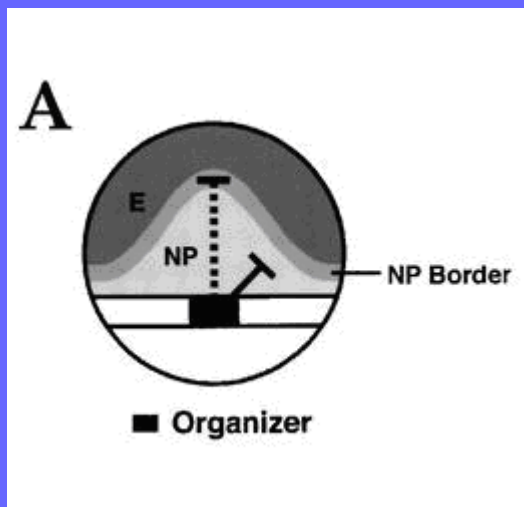
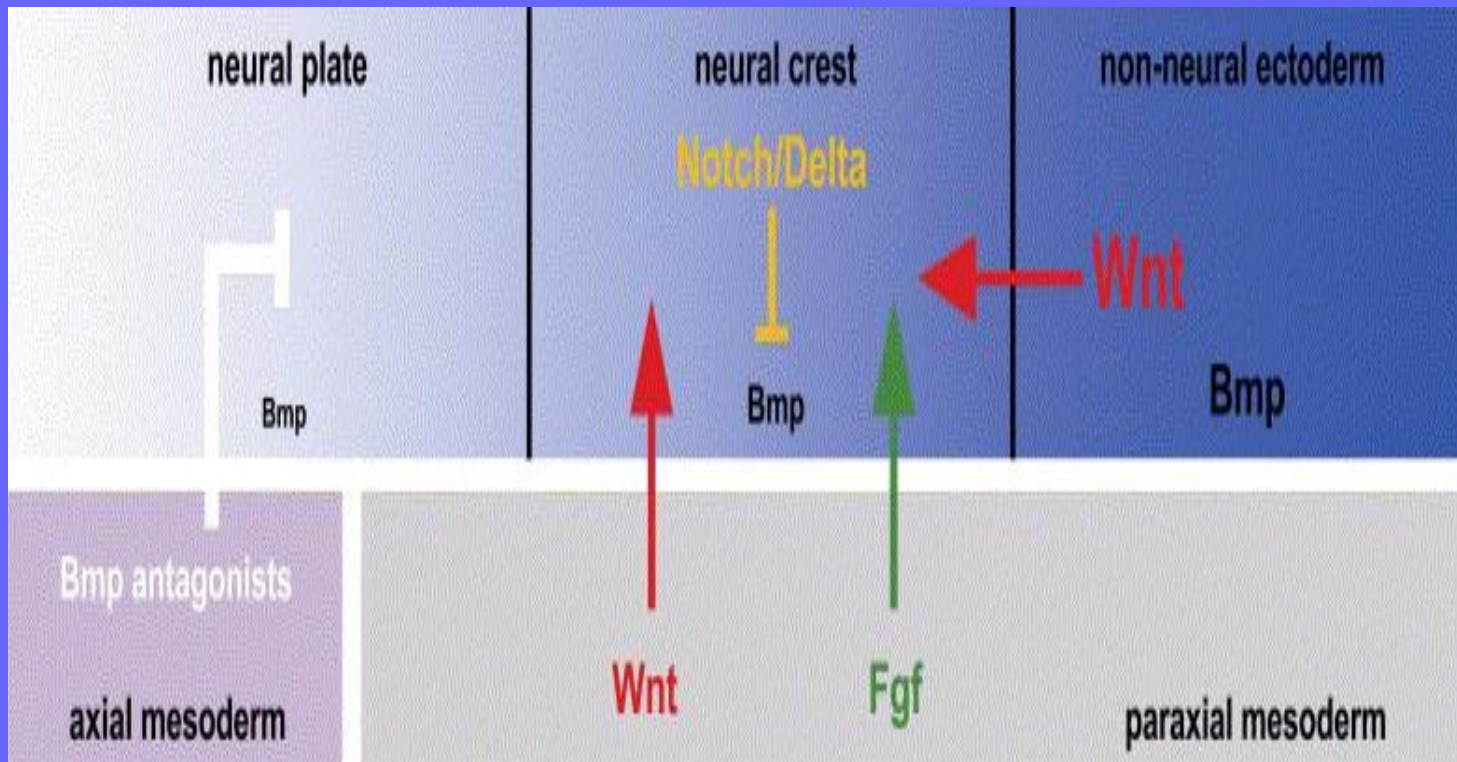


## Multipotent Neural Crest Progenitor

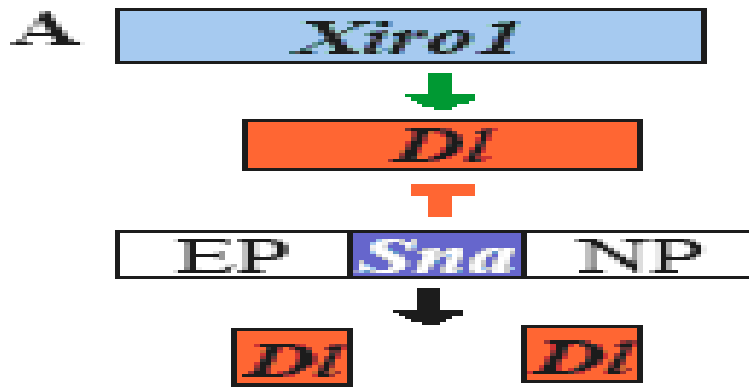




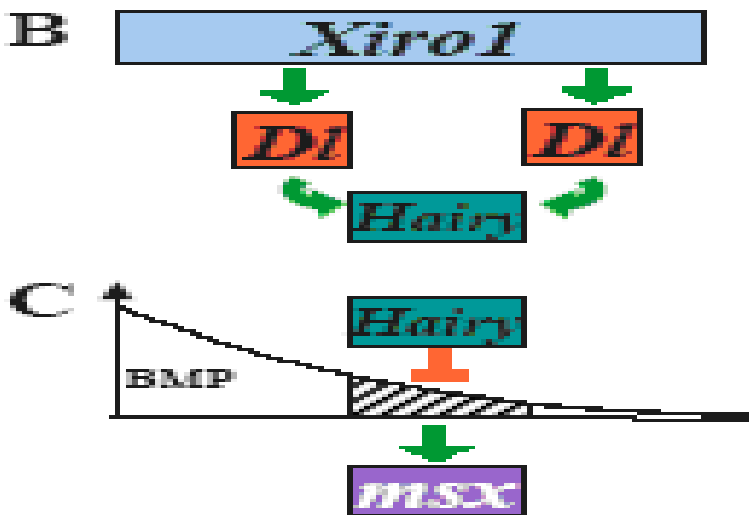
- Quali sono i fattori che determinano la NC ?
- La placca neurale e l'epidermide sono responsabili della determinazione delle cellule della NC
- I fattori coinvolti sono BMP e WNT



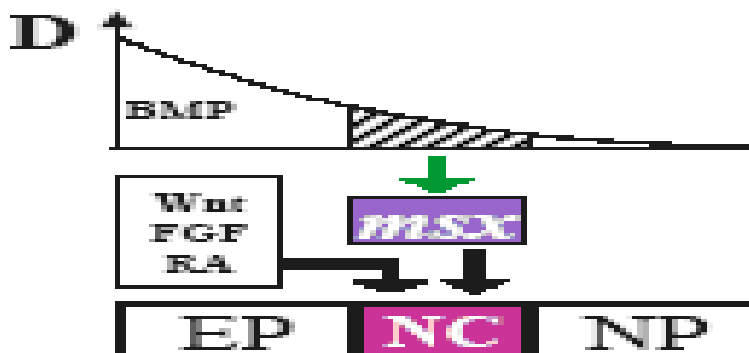
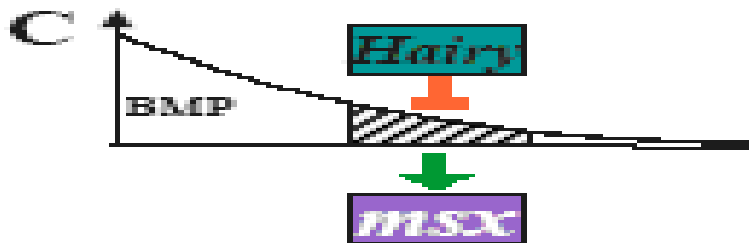
I segnali che agiscono a livello del territorio di cresta.



Gastrula iniziale

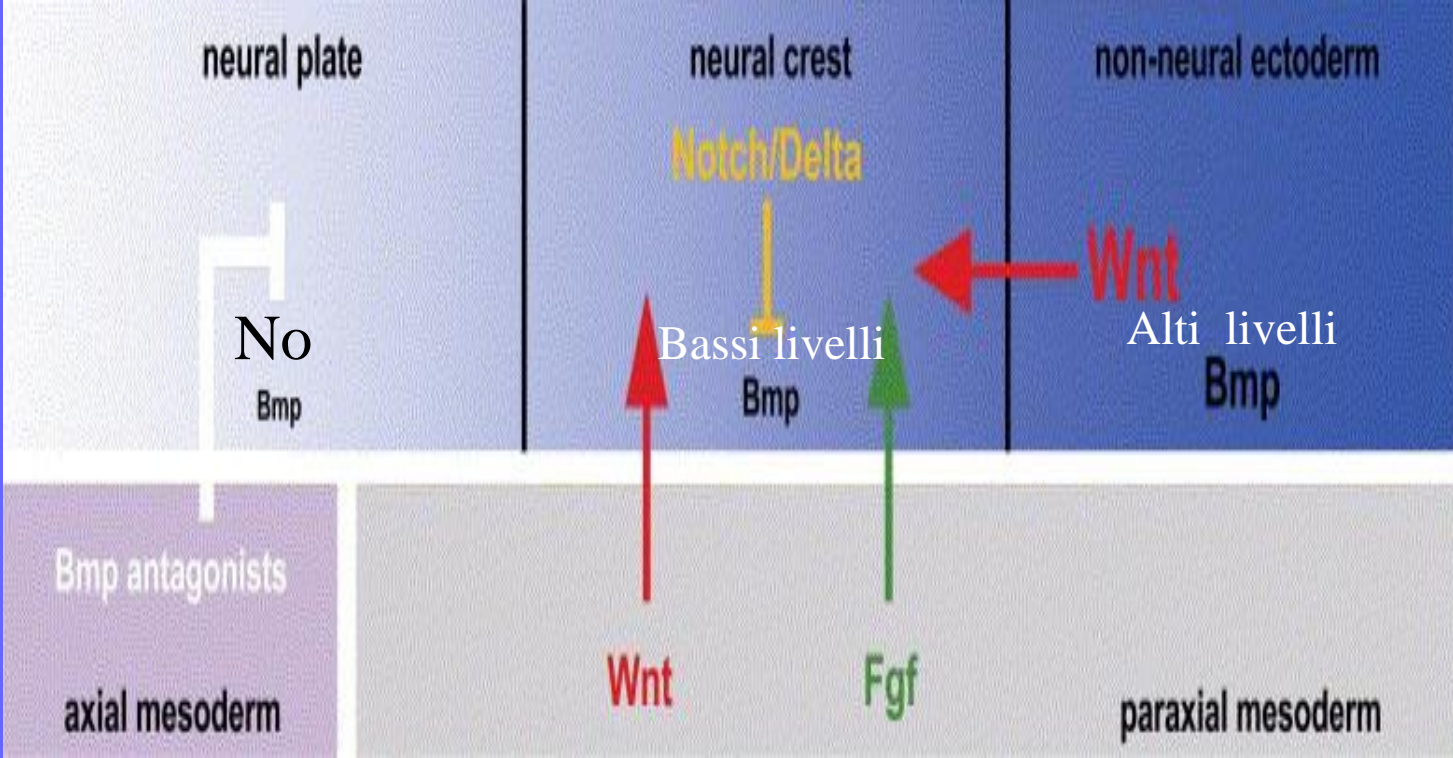


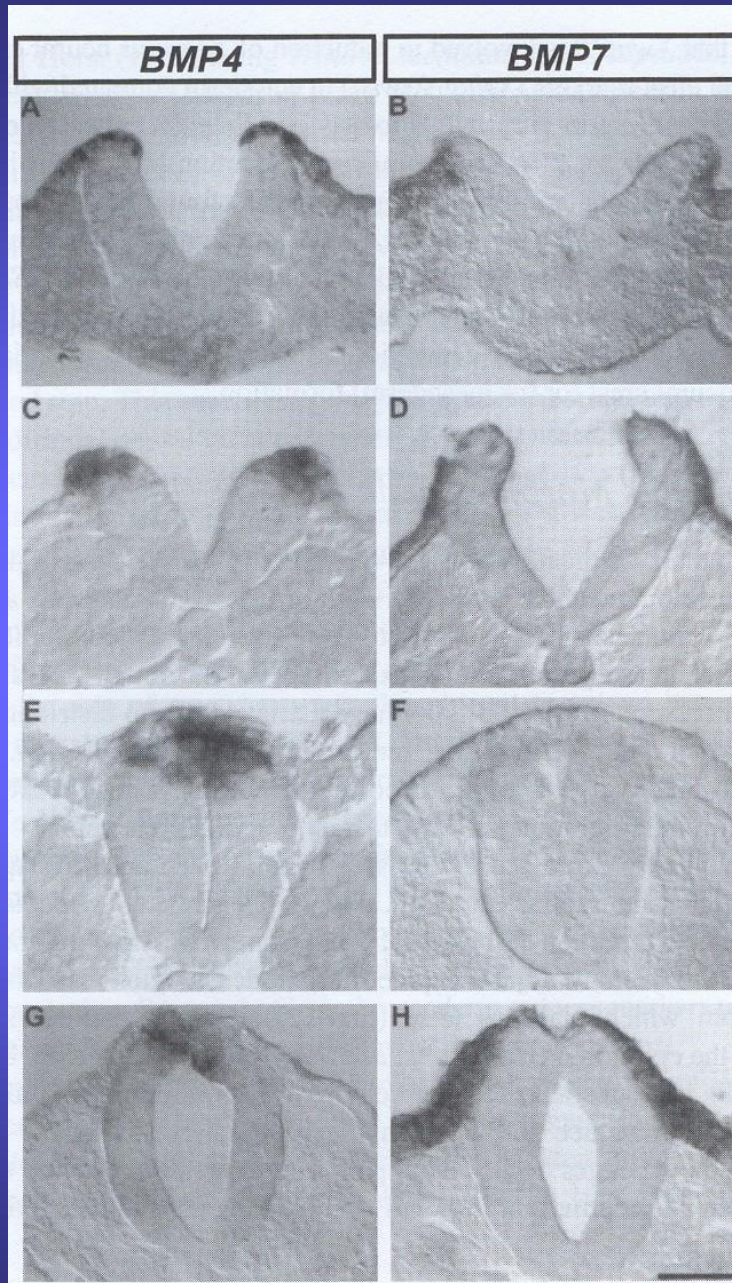
Gastrula tardiva



La cascata Delta-Notch  
e la inibizione di BMP





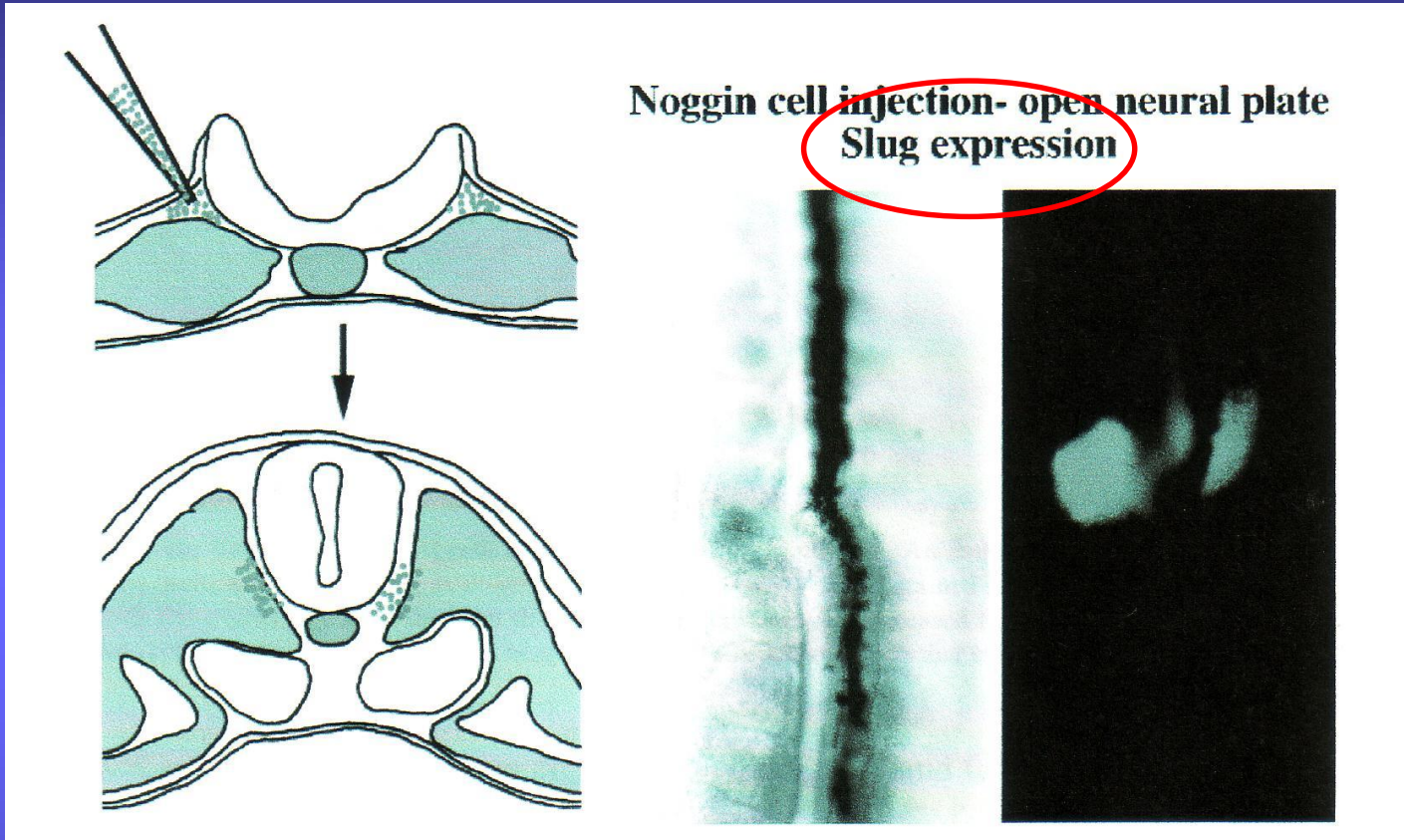


BMP4 è uno dei responsabili della formazione dei progenitori NC

L'azione di BMP è tempo dipendente:

1. Fase precoce: BMP indipendente
2. Fase intermedia: BMP dipendente
3. Fase tardiva: BMP indipendente

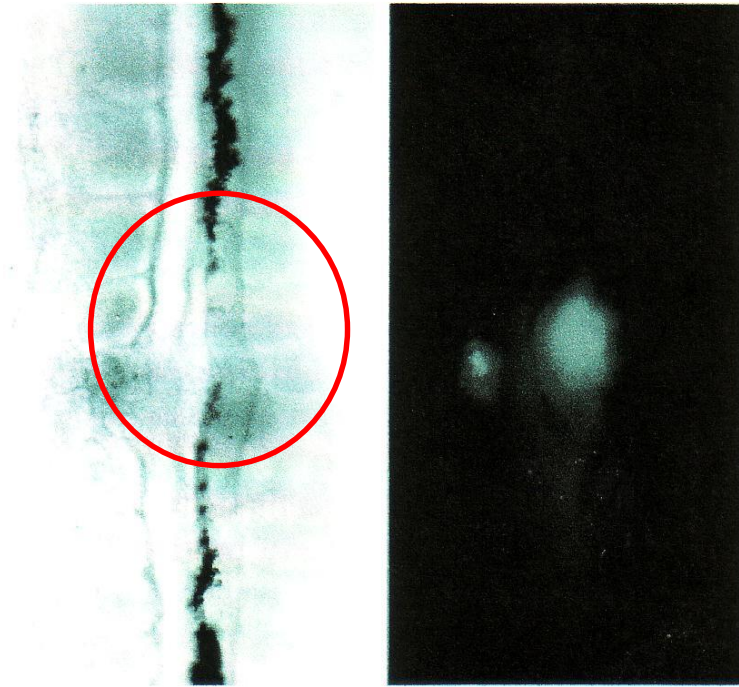
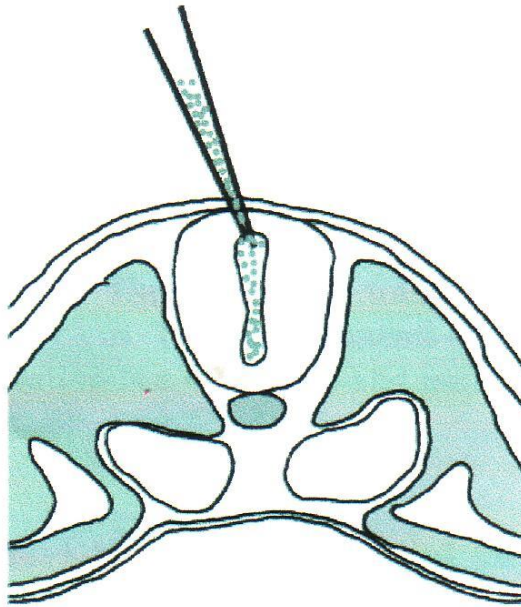




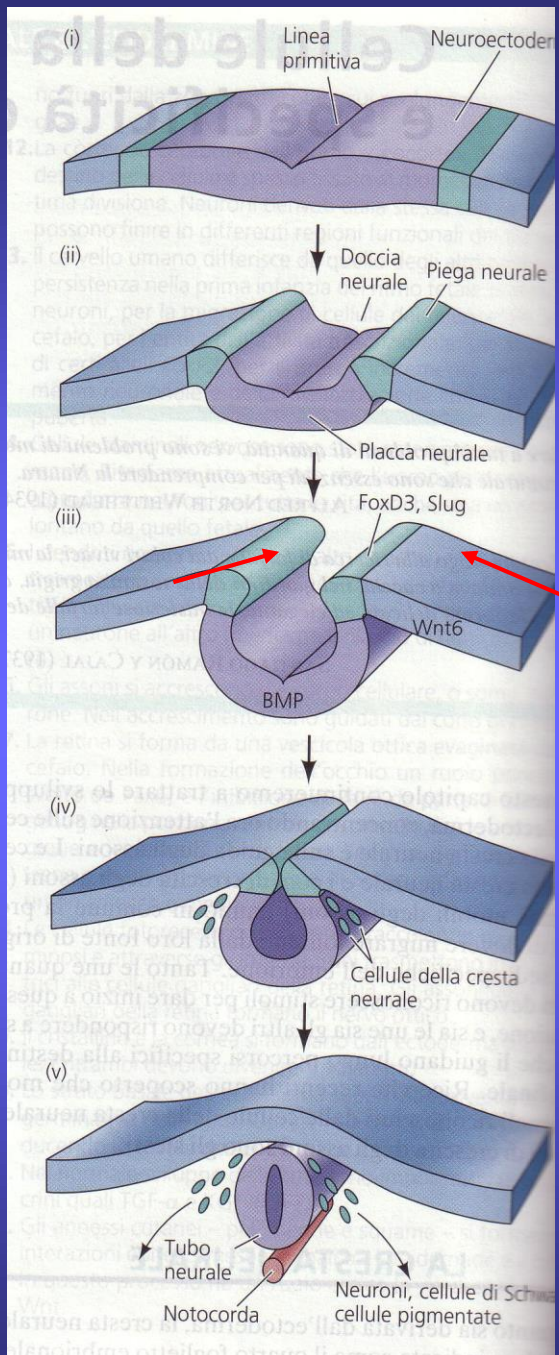
L'iniezione di cellule producenti noggin quando il NT è aperto non impedisce la formazione della NC



**Noggin cell injection- closed neural tube  
Slug expression**



Quando le cellule producenti noggin vengono iniettate nel tubo neurale chiuso, si inibisce la formazione della NC



WNT prodotto a livello dell'epidermide collabora alla determinazione delle cellule della NC

Dove bassi livelli di BMP si incontrano con il segnale WNT, lì si forma la NC



Marcatori di cresta FOXD3 e Slug

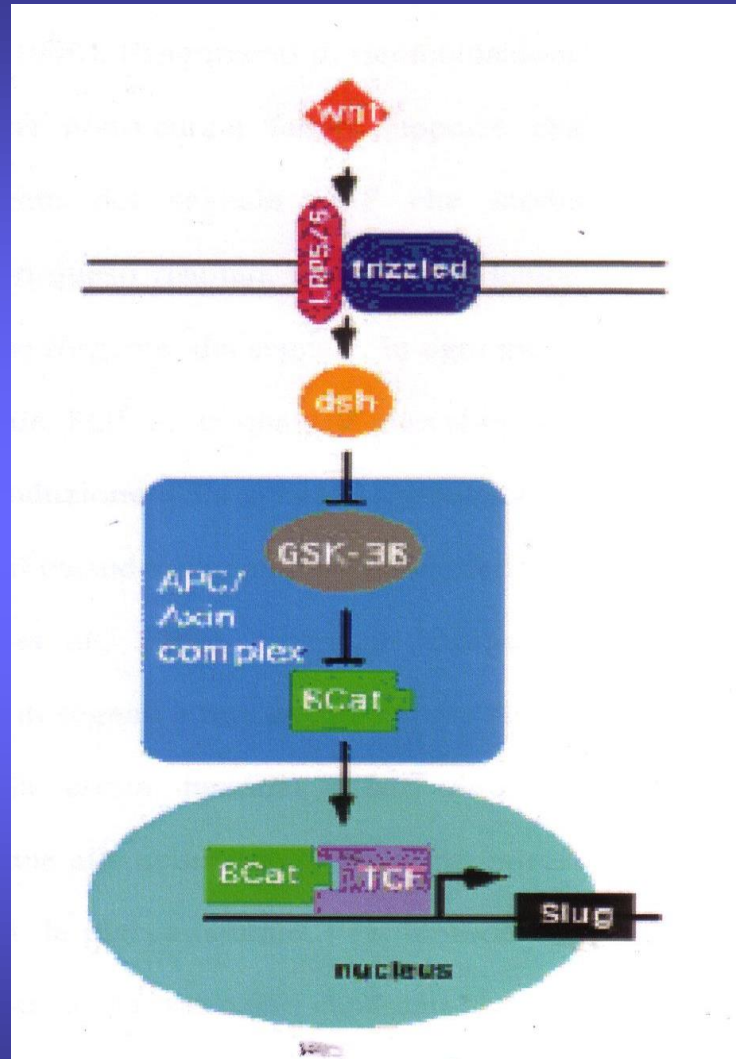
In risposta ai segnali BMP e WNT viene acceso il gene **FoxD3** nella zona della cresta neurale



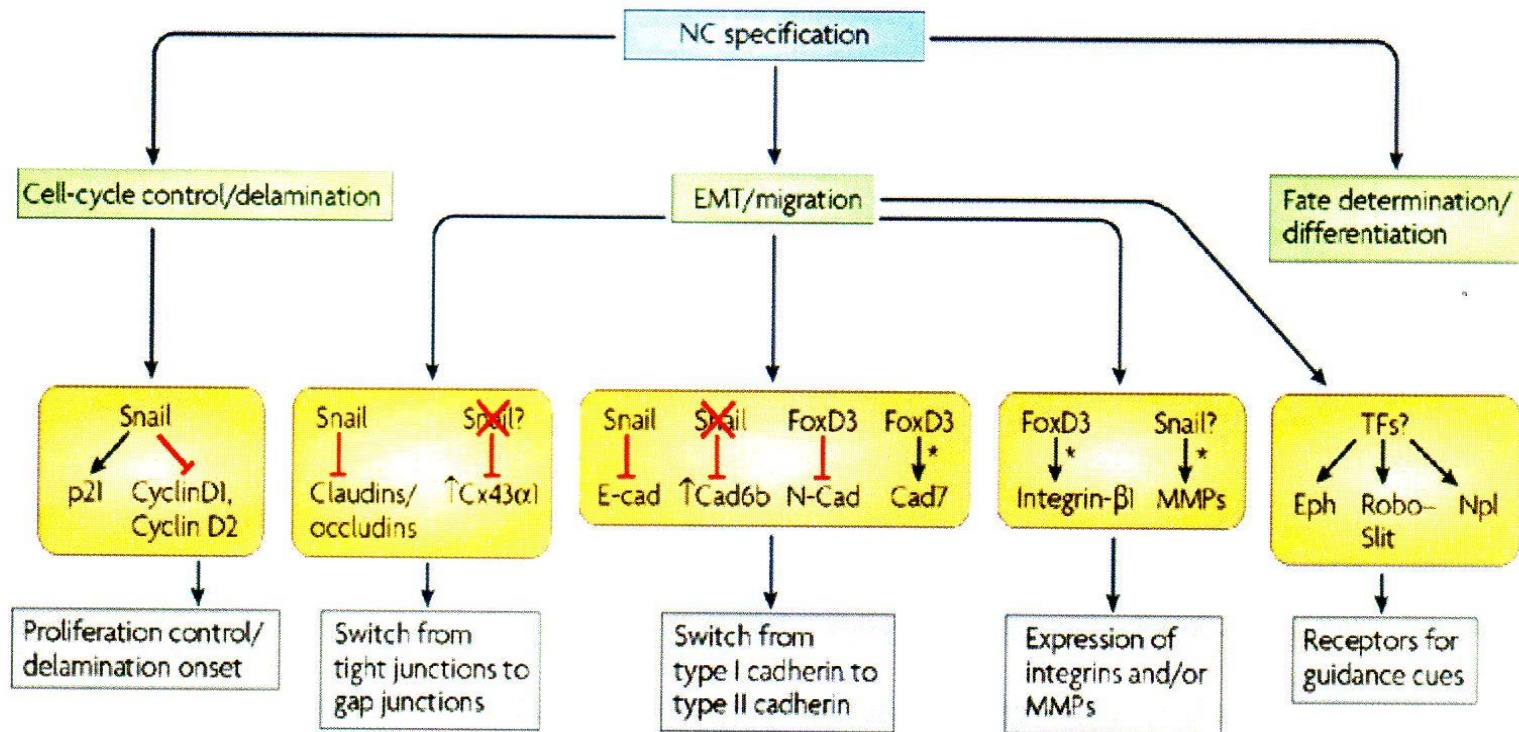
Segue l'accensione di **Slug** che impartisce le proprietà mesenchimali alle cellule della NC.

Slug è un fattore di trascrizione a dita di zinco che reprime l'espressione di alcuni geni (es. causa la inibizione dell'espressione delle N-caderine).

# La cascata WNT e Beta catenina regolano l'accensione di Slug

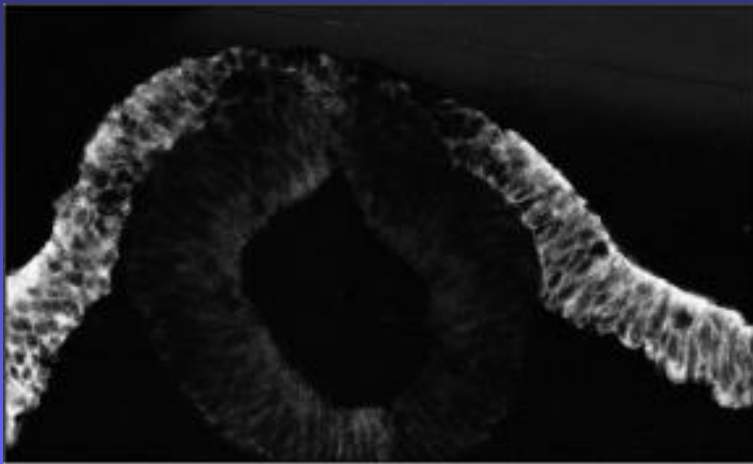




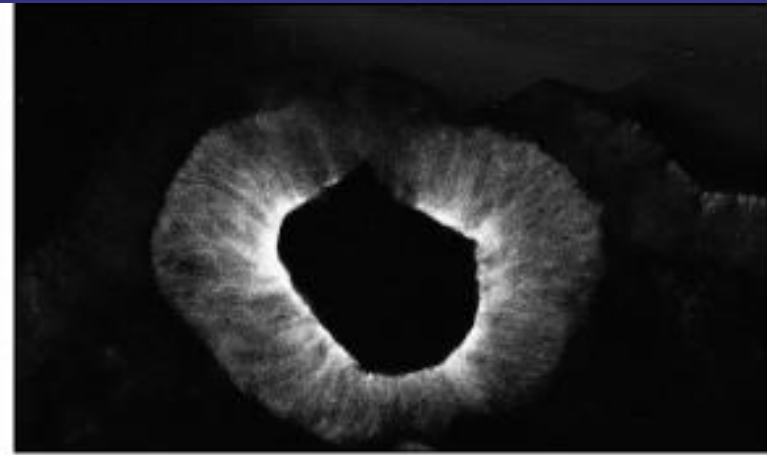


# E-caderina

# N-Caderine

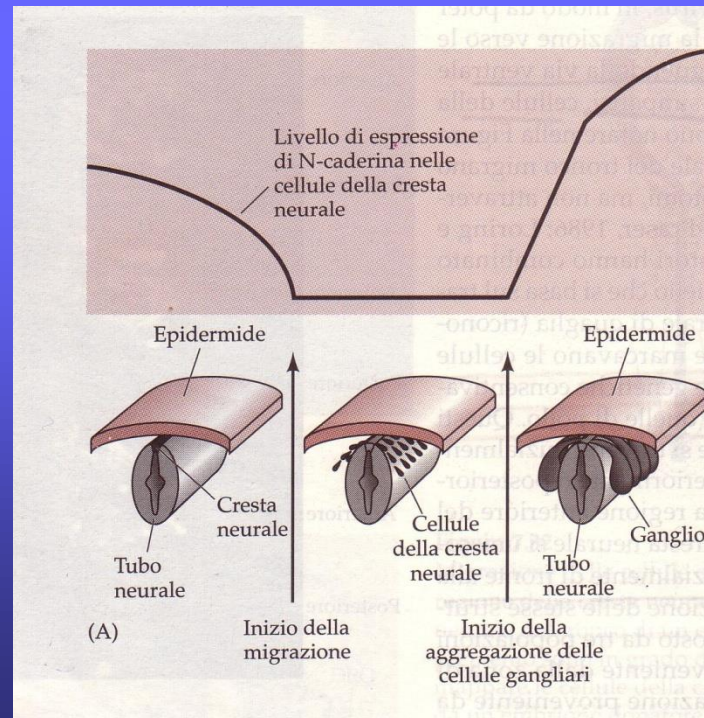


(A)



(B)

100  $\mu$ m



- Ruolo della matrice extracellulare

- Substrati permissivi: fibronectina, laminina, collagene, alcuni proteoglicani

- Espressione di integrine
- specifiche (es.  $\beta 1$ )

26 Migration of neural crest cells

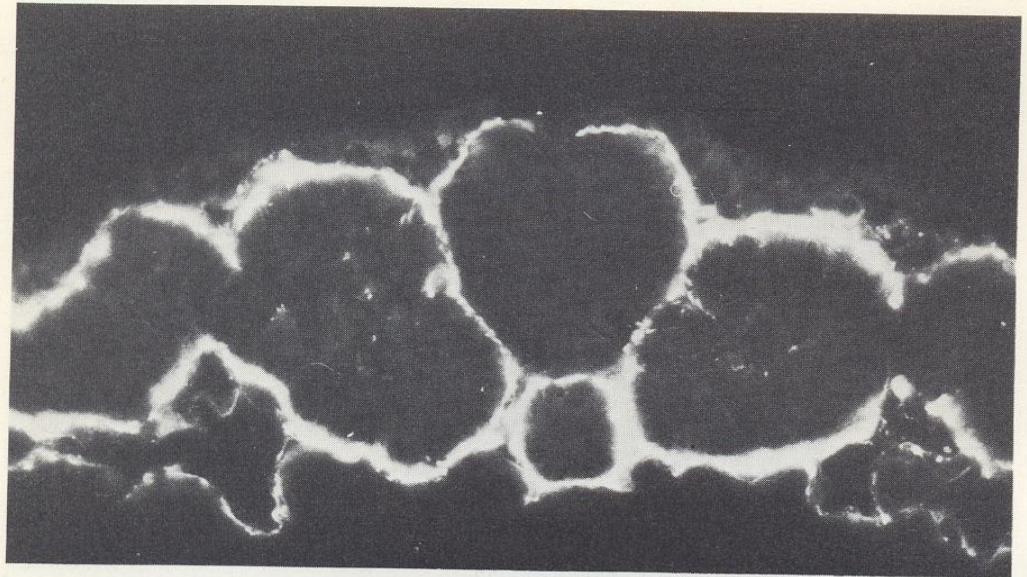


Fig. 2.2. Transverse section of a 15-somite embryo at the last somite level. Fibronectin is present as a basement membrane component of all the tissues (ectoderm, somite, neural tube, notochord and endoderm). The neural tube basement membrane is not completed on its dorsal aspect. *Note*: Just before neural crest cell migration no space is available in the fibronectin-rich presumptive pathways. Immunofluorescence staining of fibronectin. ( $\times 260$ )



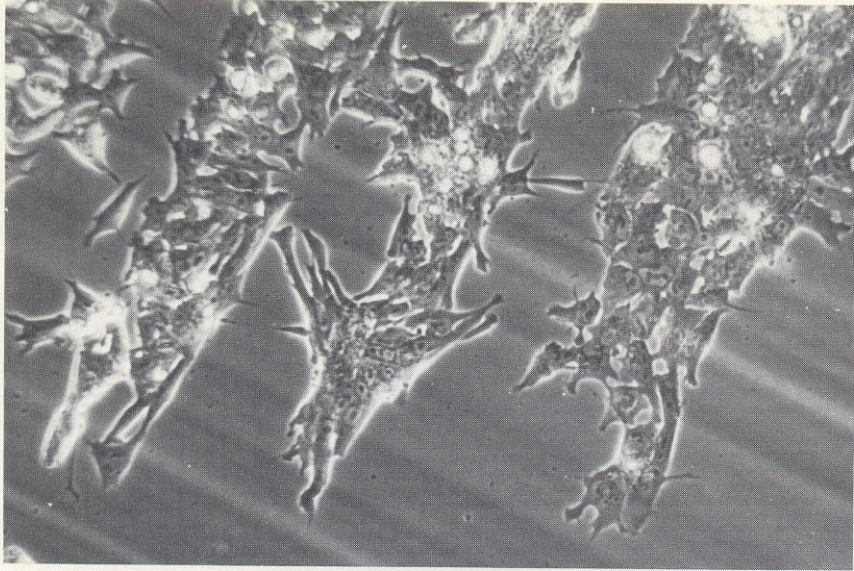
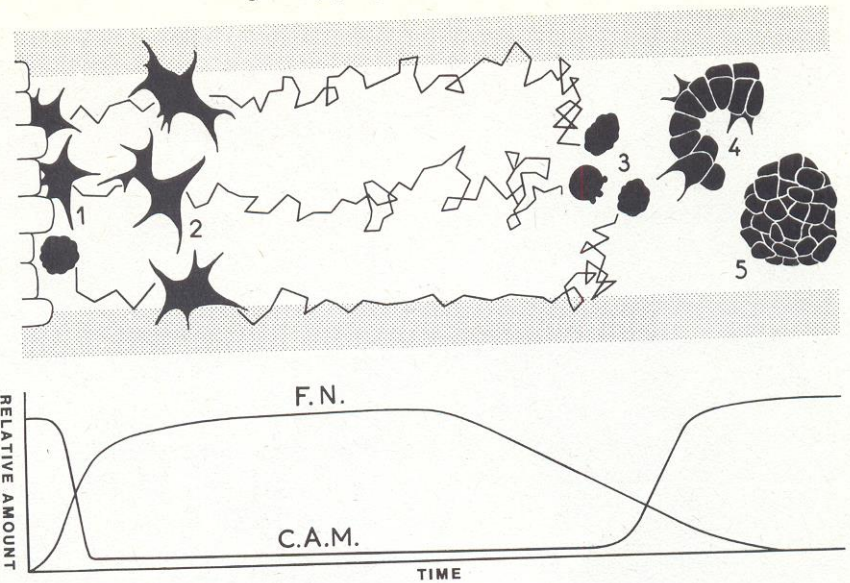
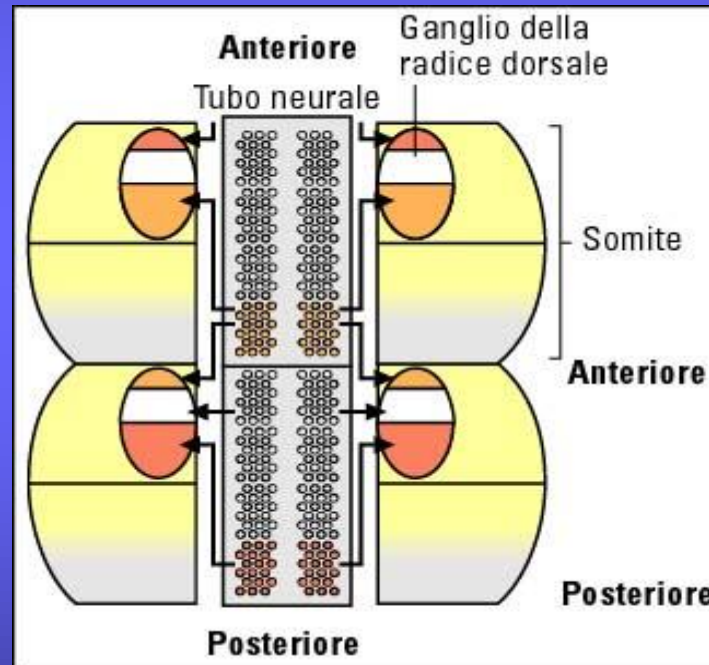


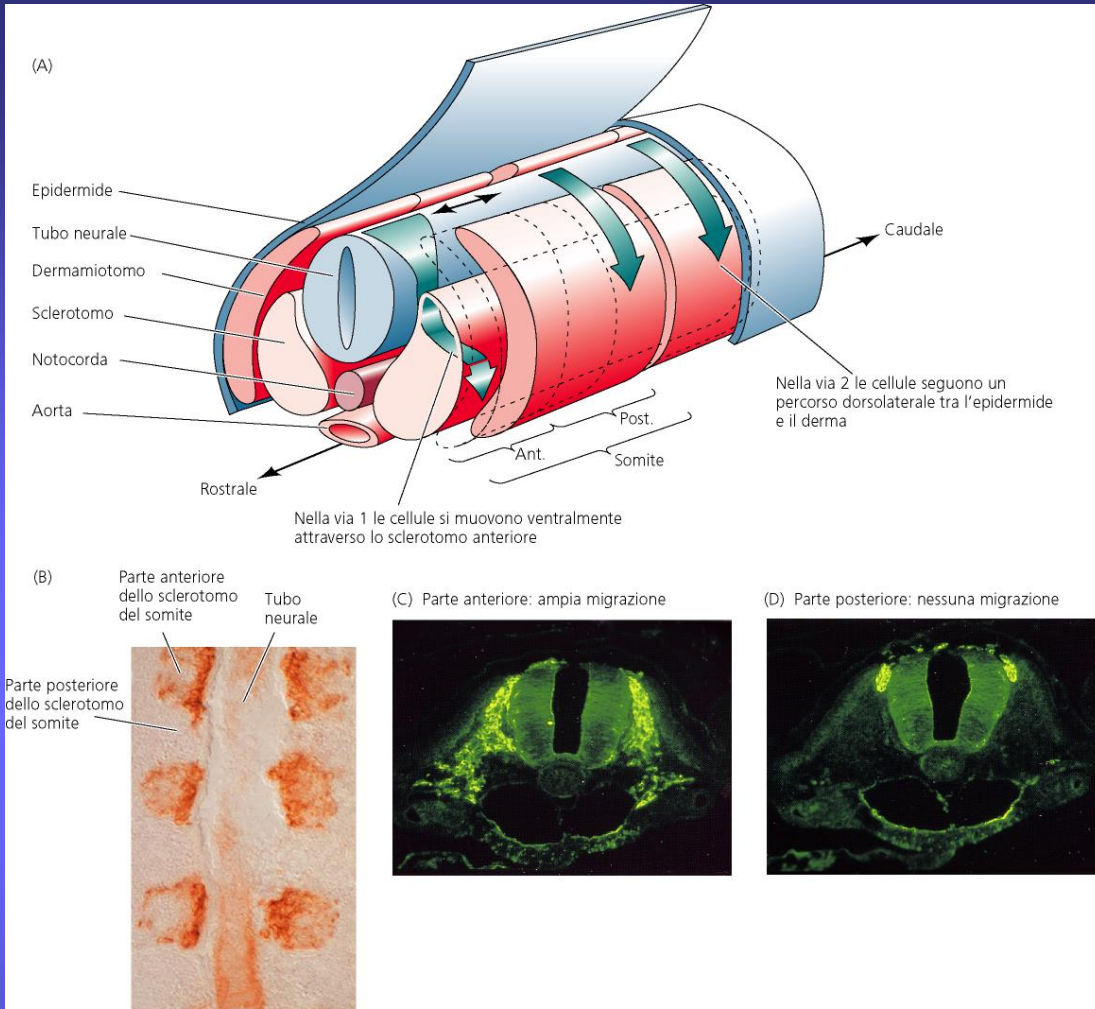
Fig. 2.18. *In vitro* culture of neural crest cells on a fibronectin substratum. Neural crest cells migrate as a quasi-confluent layer following very precisely the pathways containing fibronectin. (From Rovasio *et al.*, 1982.) ( $\times 170$ )



- Molecole inibitorie: alcuni proteoglicani, efrine, T-caderine



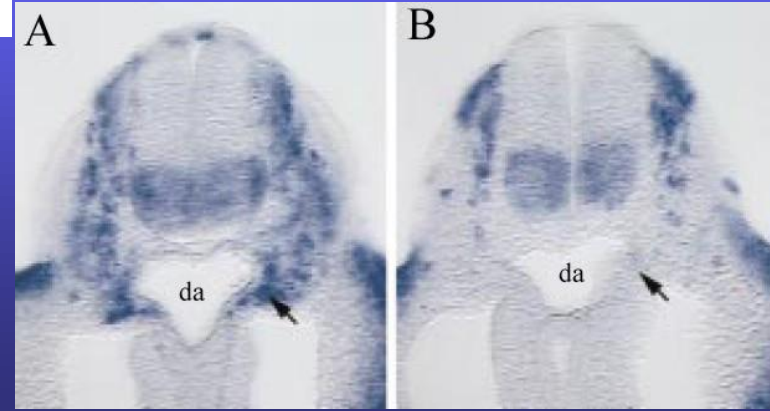




Il segnale di neuregulina media la migrazione delle cellule della NC

WT

erbB2<sup>-/-</sup>



# Vie di migrazione

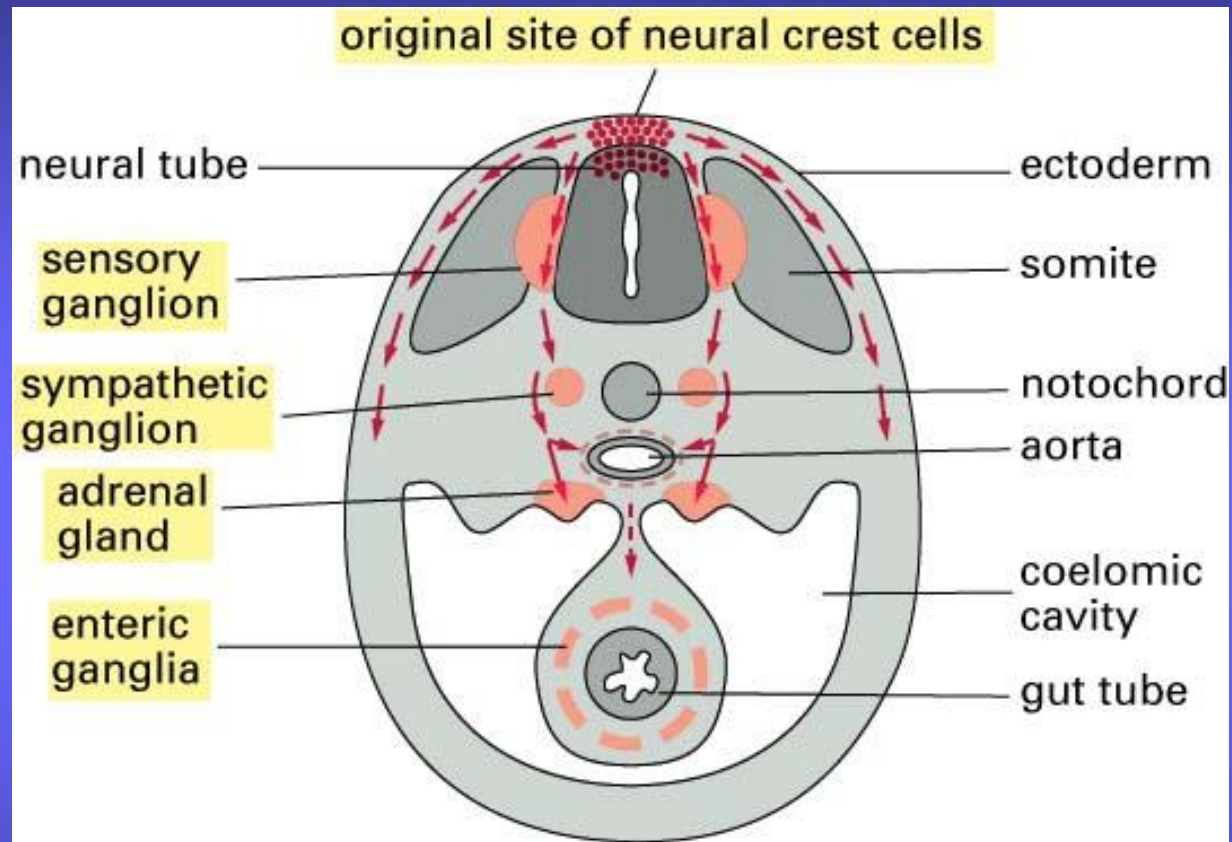
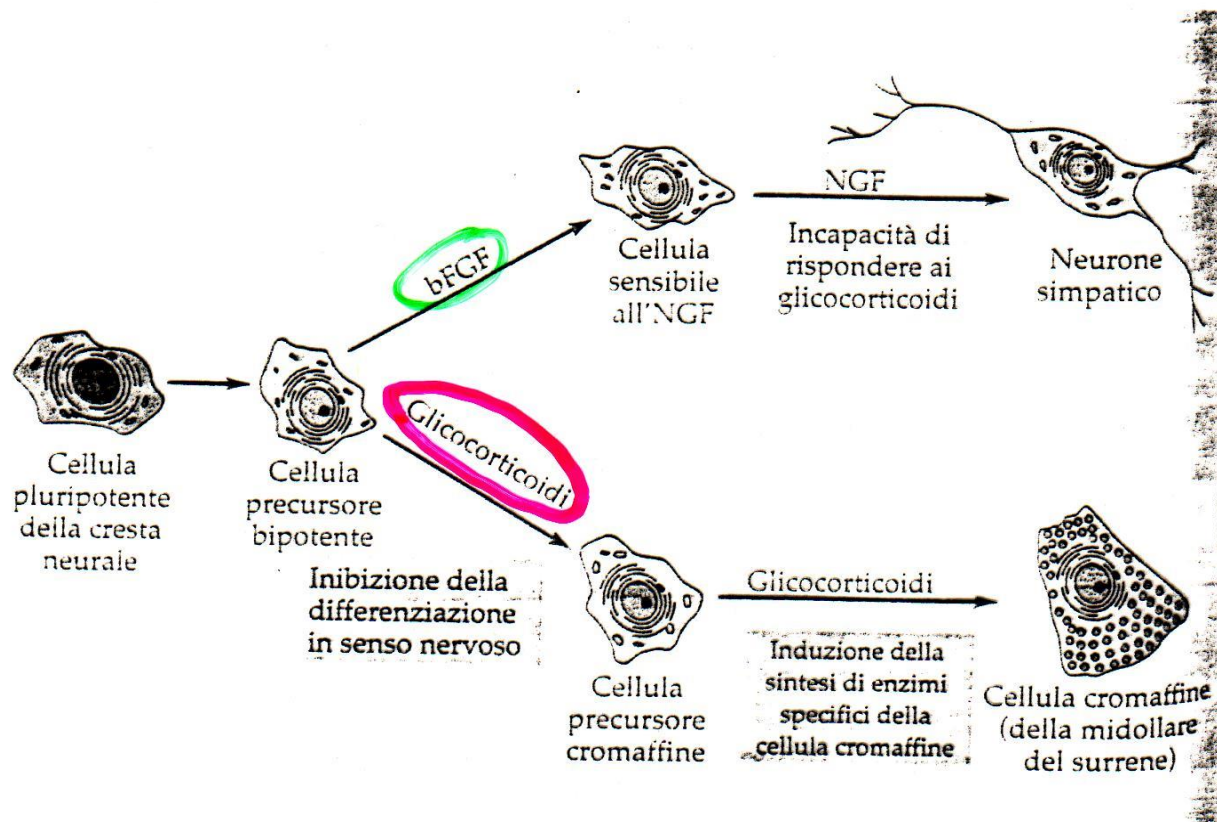


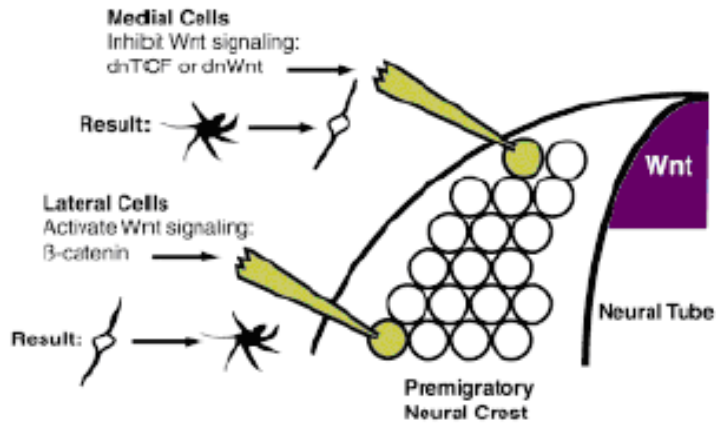
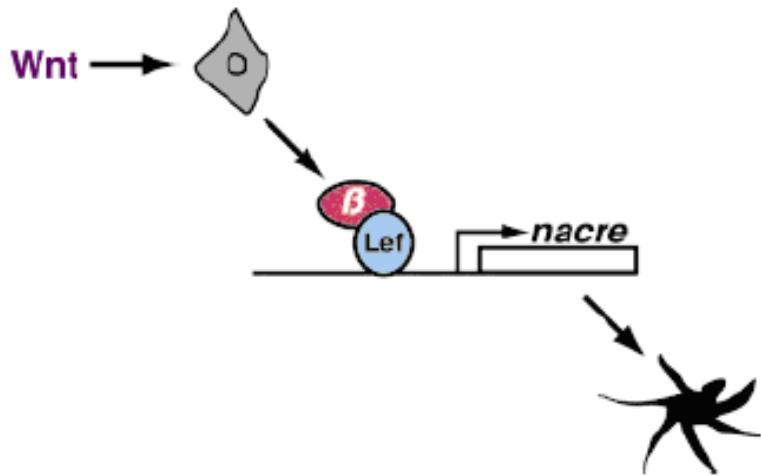
Figure 21–80. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Dorso laterale  
Latero ventrale

# DETERMINAZIONE FINALE

1. Segnali locali provenienti dal tubo neurale e dalla notocorda
2. Fattori di crescita rilasciati e depositati sulla matrice extracellulare



**A****B**

Il segnale WNT e beta-catenina è importante per la determinazione della via di melanocita

Prima ondata migratoria: neuroni  
Seconda ondata migratoria: melanocita