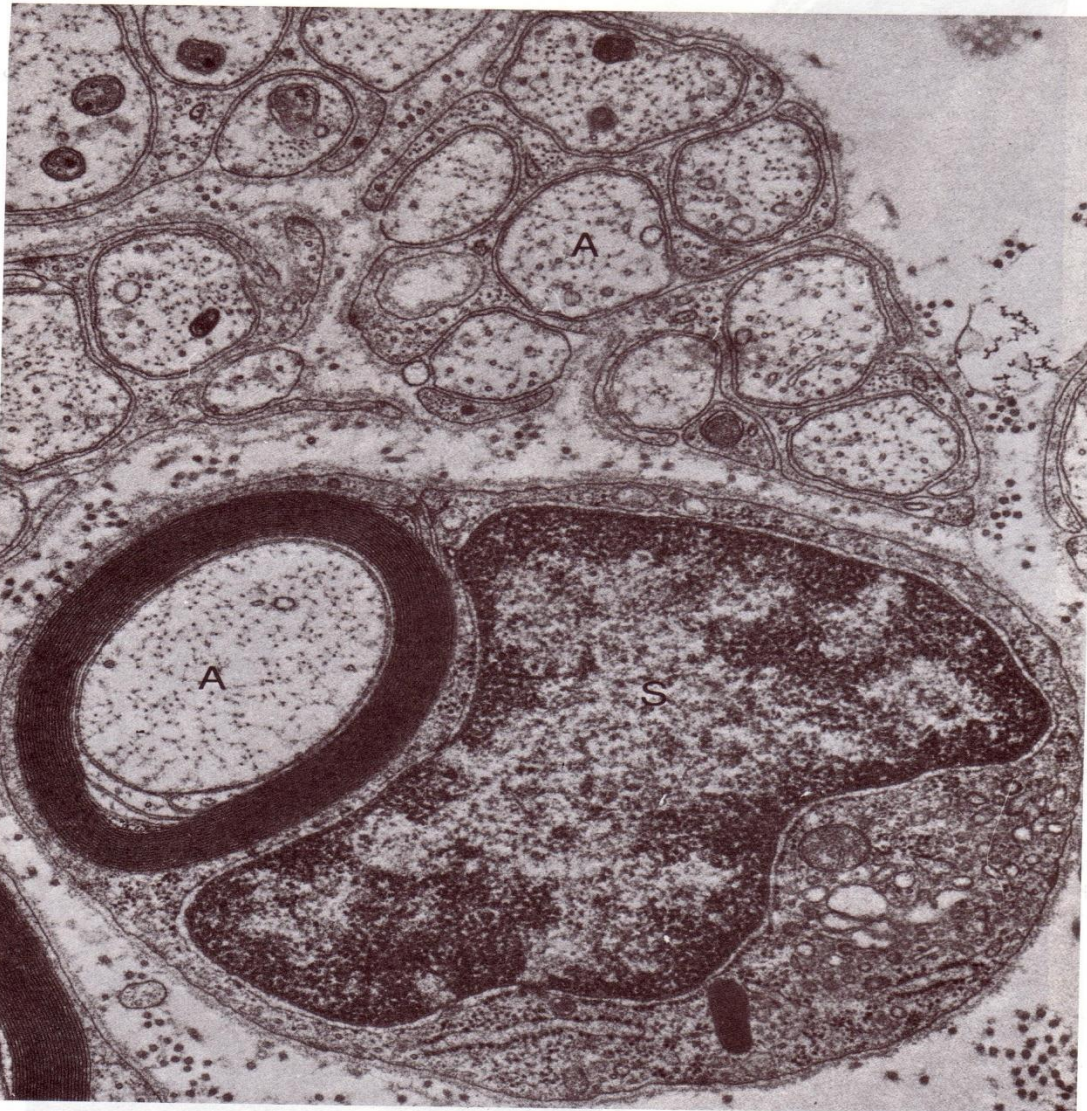


# La glia del periferico: le cellule di Schwann

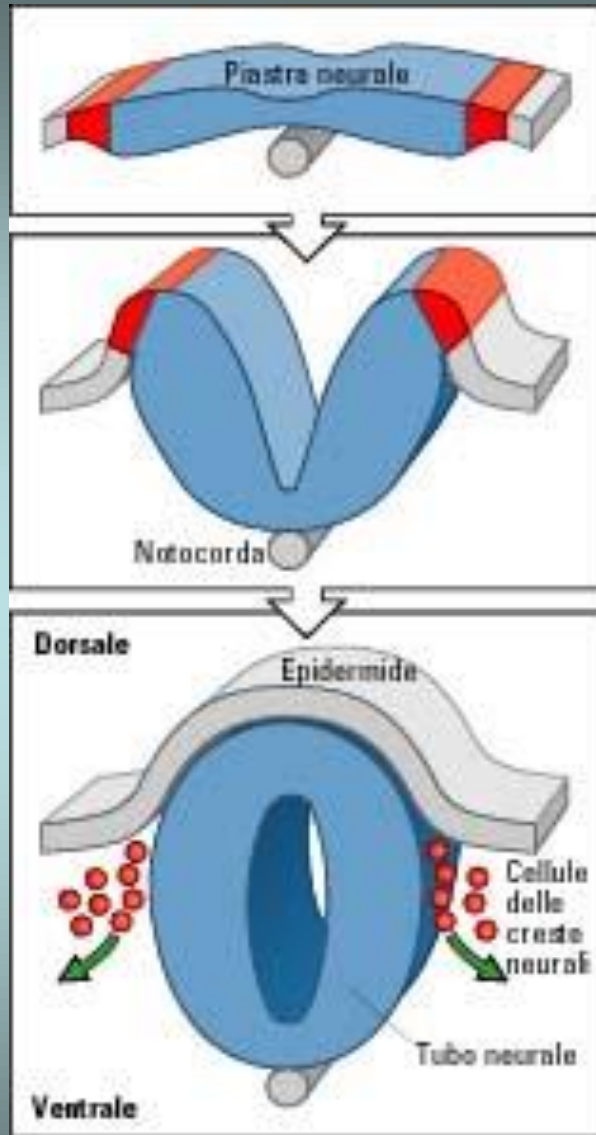
# Le cellule gliali del SNP



1. Cellule mielinizzanti
2. Cellule non mielinizzanti
3. Satelliti
4. Periplacca (telogia)

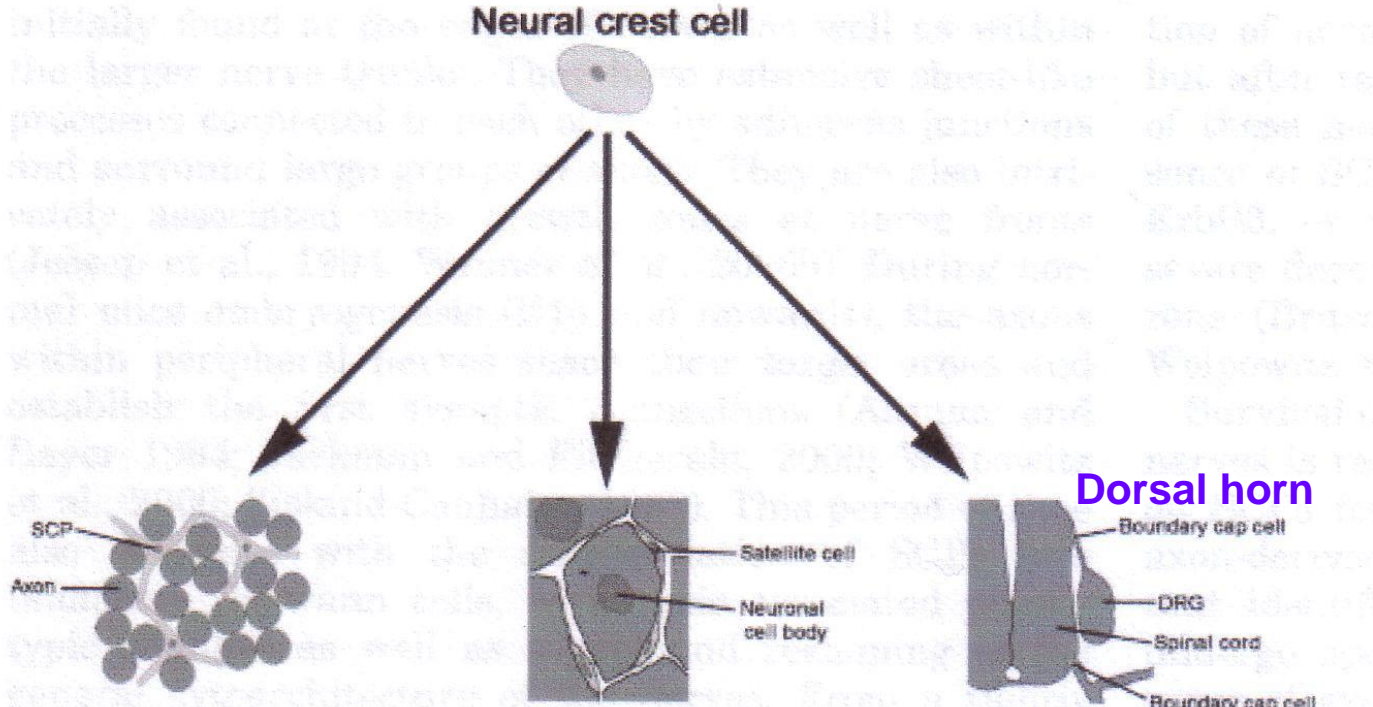
## Cellule di Schwann

1. Rappresentano la maggiore componente gliale del SNP
2. Producono mielina e svolgono funzione di isolamento degli assoni



Cellule gliali del SN periferico

Originano principalmente dalla cresta neurale



**Schwann cell precursors**

**Satellite cells**

**Boundary cap cells**

-Close contact with axons in spinal nerves.

-Close contact with neuronal cell bodies in sensory ganglia.

-Localised at the spinal cord surface at the nerve root entry and exit zones.

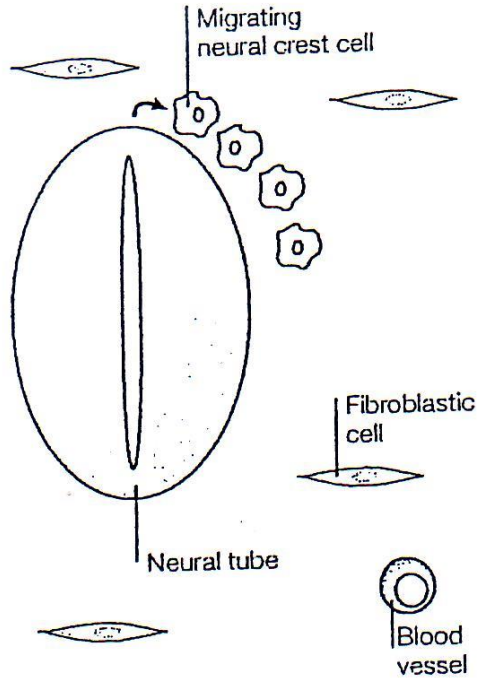
-Give rise to Schwann cells and endoneurial fibroblasts.

-Give rise to satellite cells

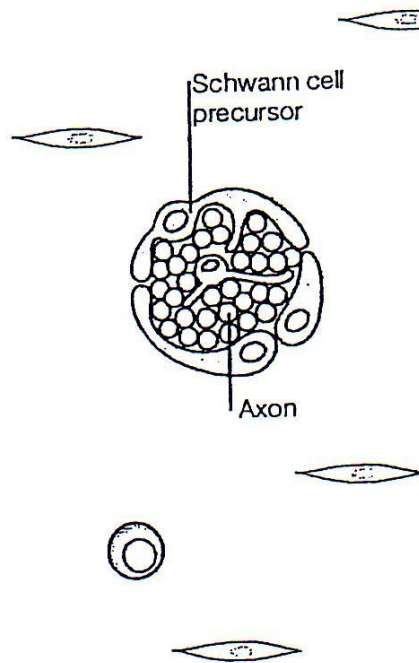
-Give rise to all Schwann cells of the dorsal root and a sub-population of ventral root Schwann cells and DRG satellite glia as well as nociceptive neurones.

NCSCs sono mantenute nell'adulto e presenti nei siti di gliogenesi

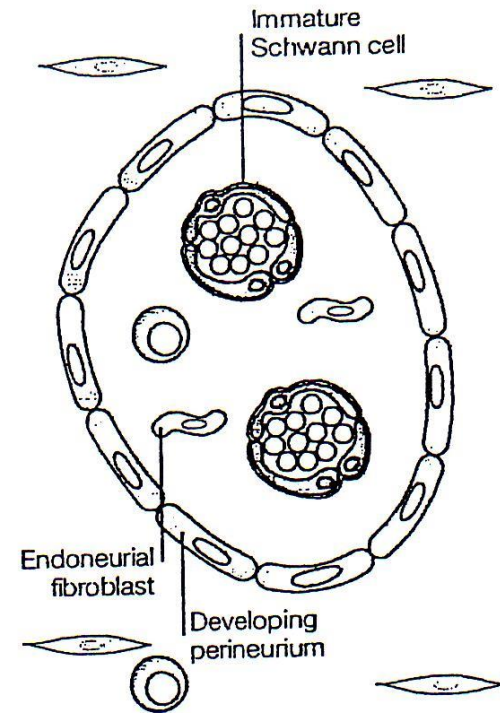
a E10-11



b E14-15 nerve



c E18-19 nerve

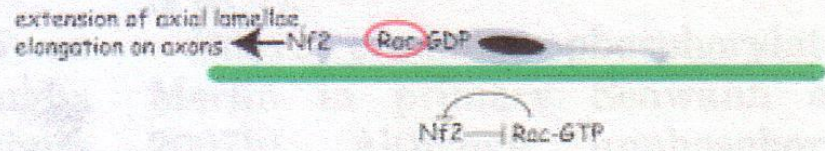


Migrazione

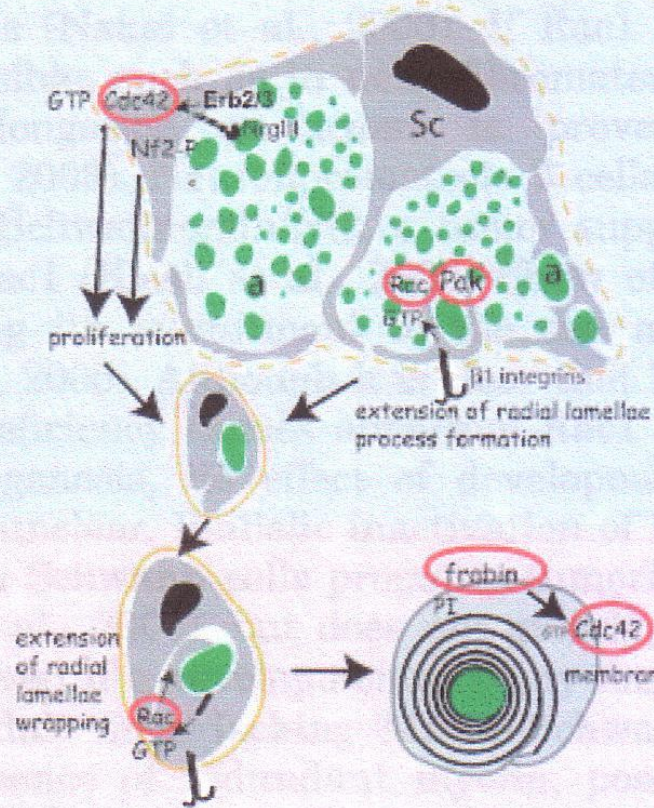
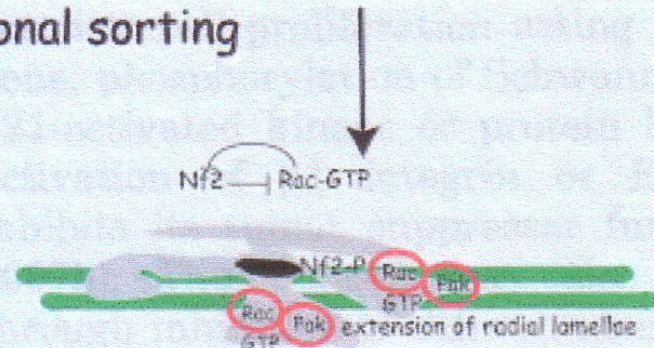
Associazione di ScP  
con gli assoni

Sc in nervi immaturi

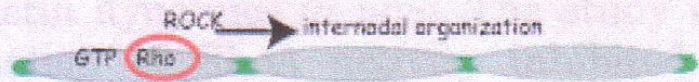
## a. Migration, axon association

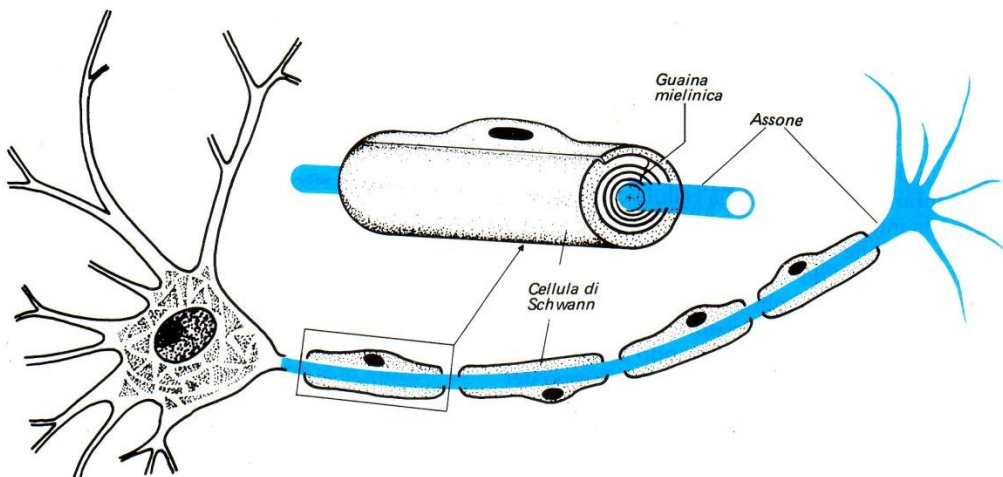
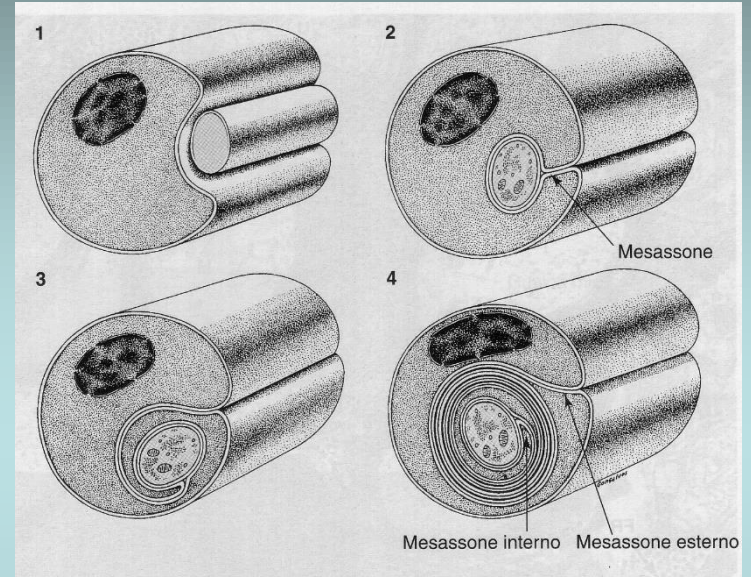
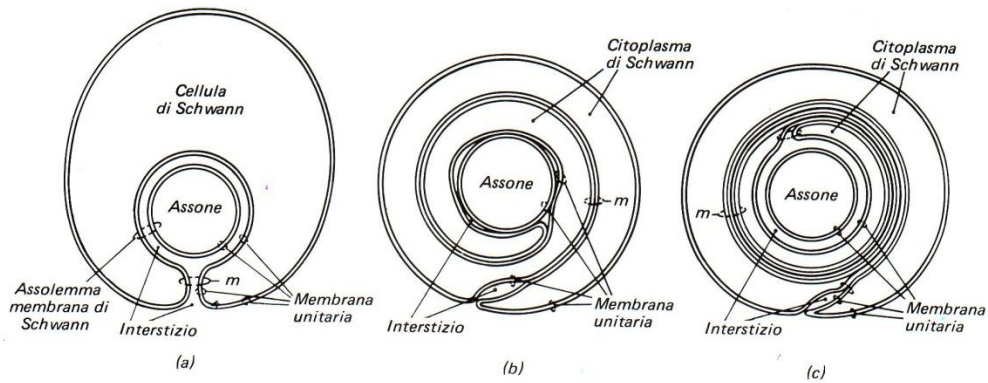


## b. Radial axonal sorting



## c. Myelination



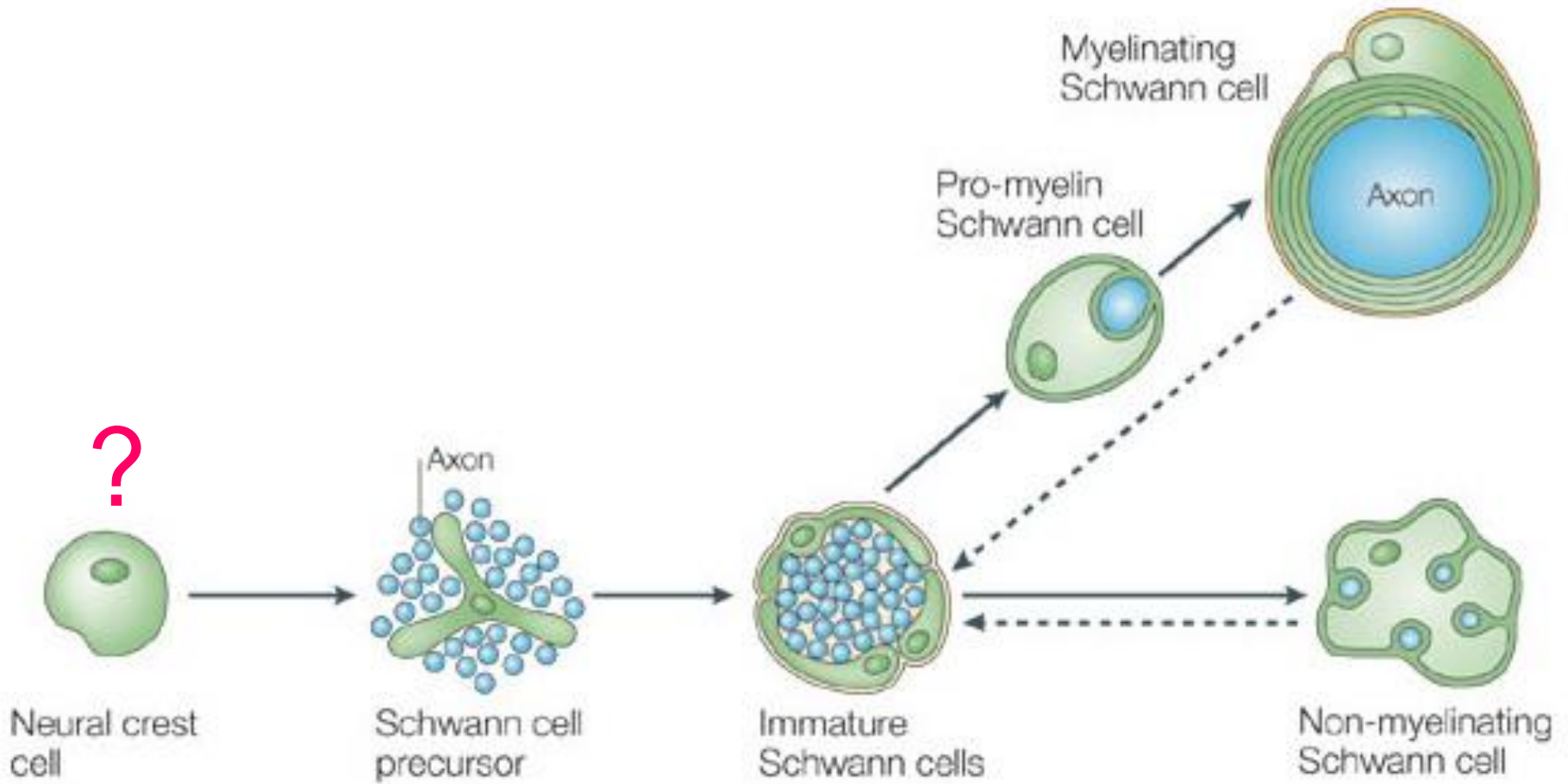


**Figura 16.27.**

Disegni schematici che illustrano stadi successivi nella formazione della guaina mielinica. Notare che la linea intraperiodo origina dall'apposizione delle due superfici esterne della membrana unitaria del mesassone e la linea densa maggiore dall'apposizione delle superfici interne (citoplasmatiche) degli avvolgimenti concentrici del mesassone (m) (da J.D. Robertson).

Proteine della mielina:  
 PMP22  
 P0

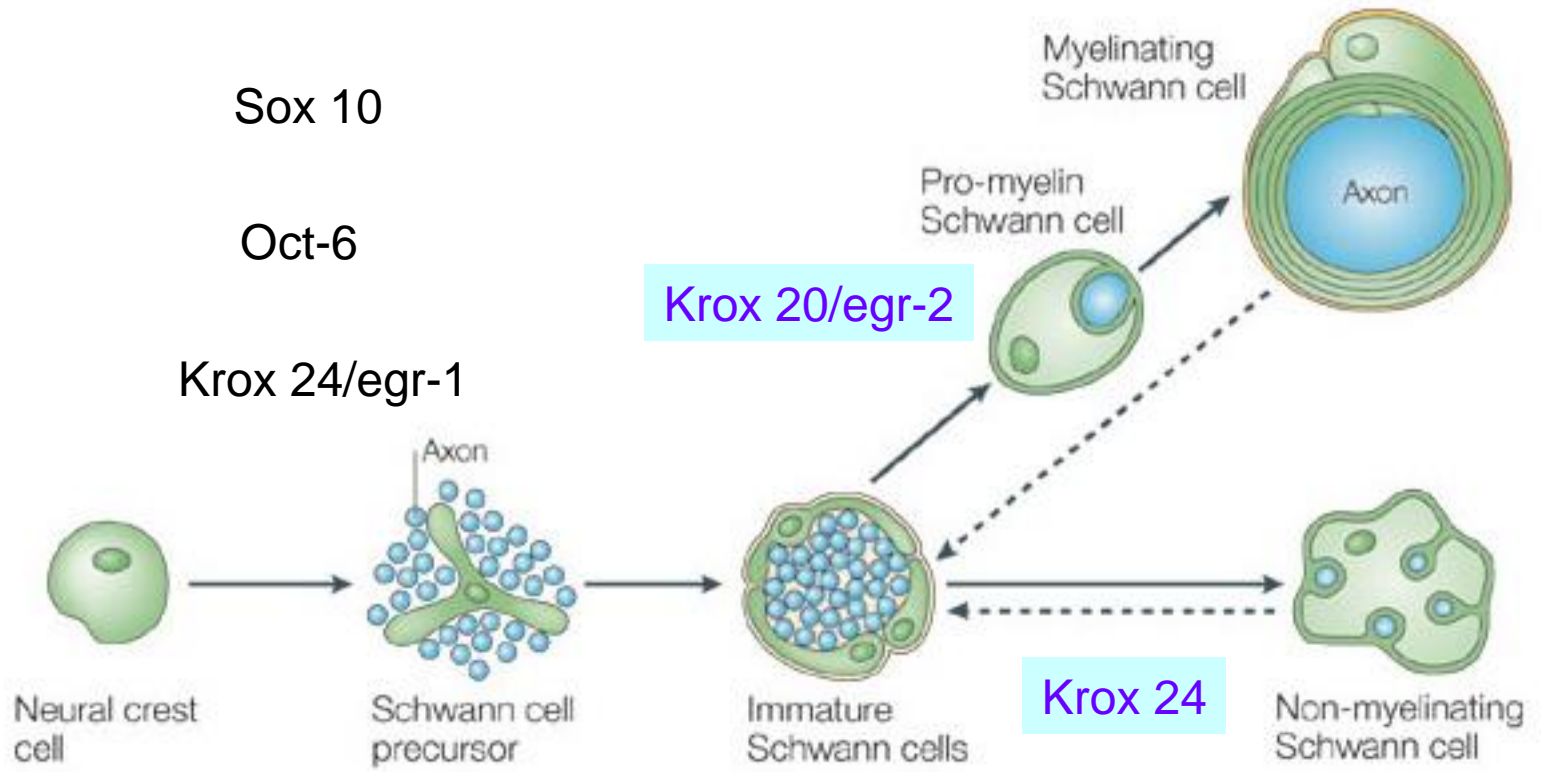
## Stadi maturativi delle cellule di Schwann



Rat E14-E15

E17-P7





Sox 10

Oct-6

Krox 24/egr-1

Krox 20/egr-2

Krox 24

Neural crest cell

Schwann cell precursor

Immature Schwann cells

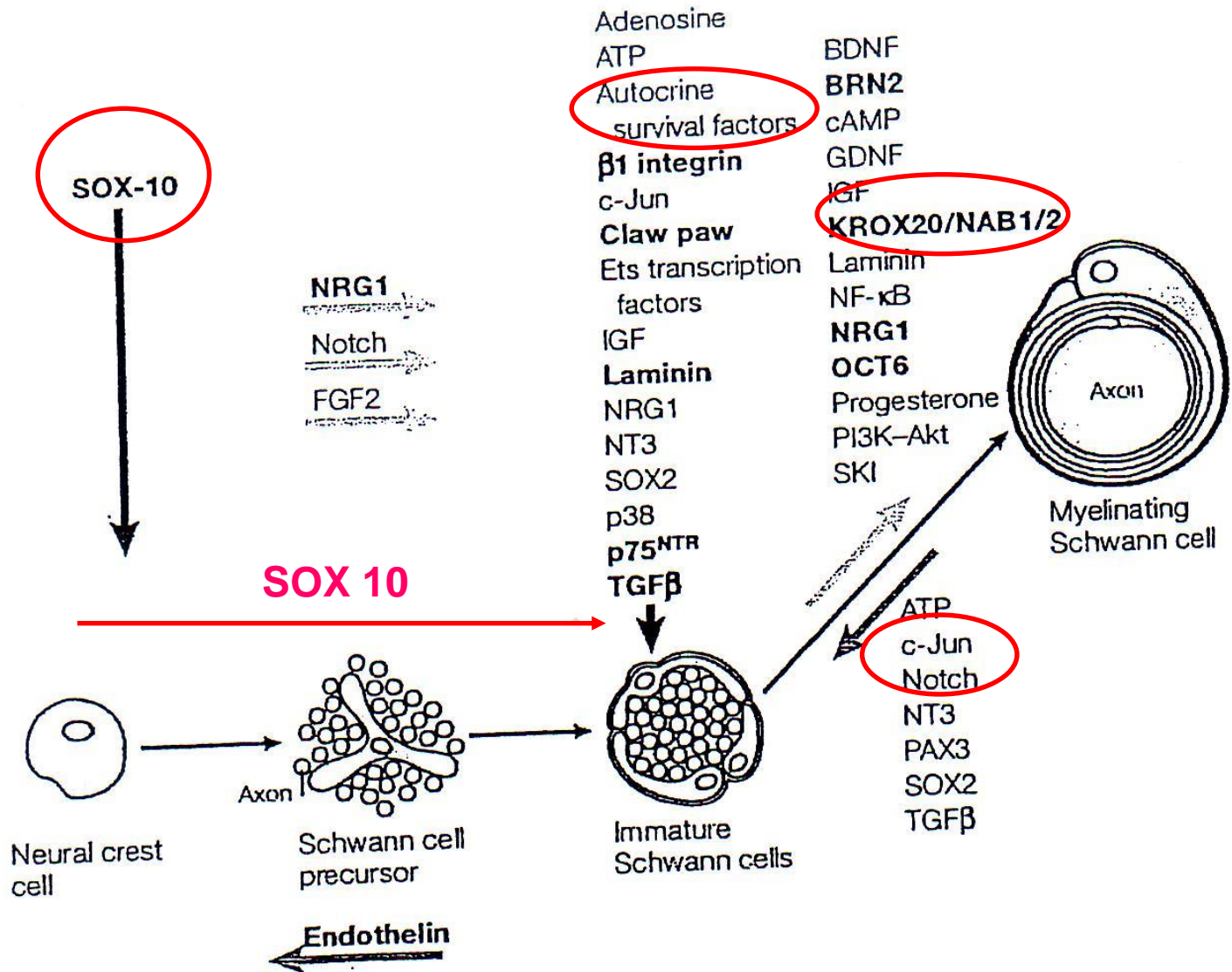
Non-myelinating Schwann cell

Myelinating Schwann cell

Pro-myelin Schwann cell

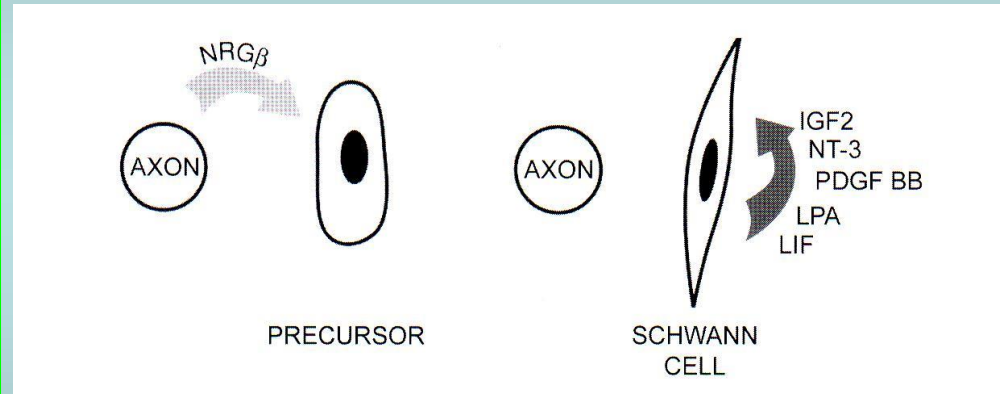
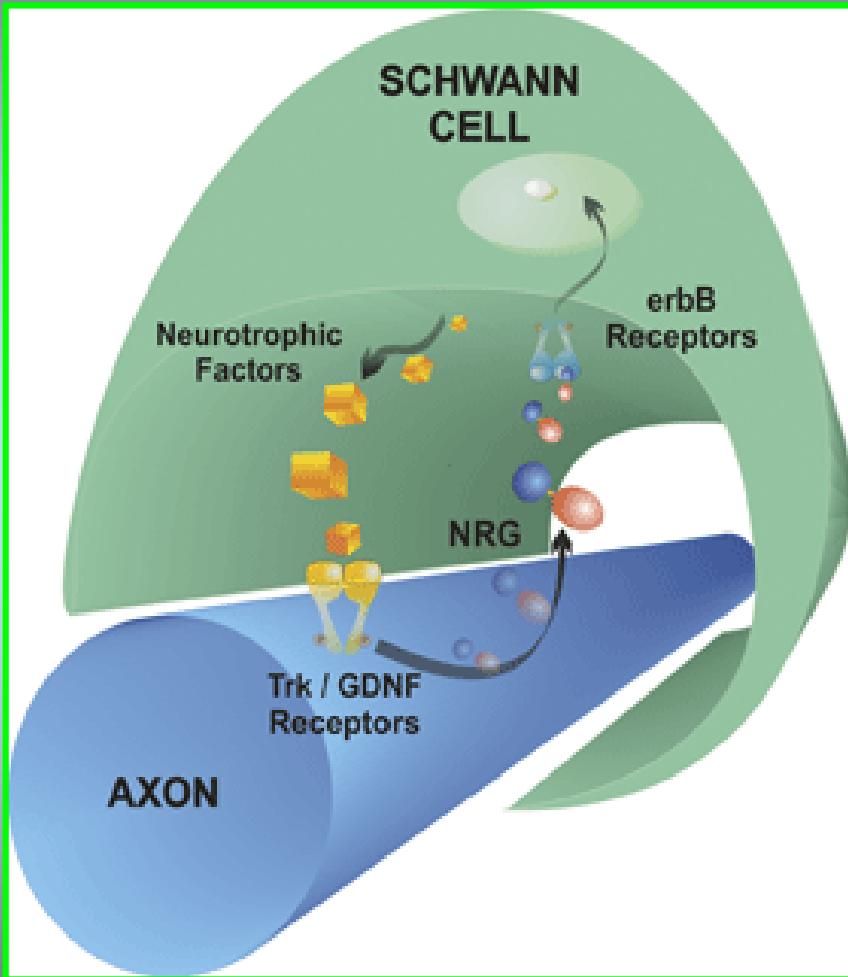
Axon

Axon



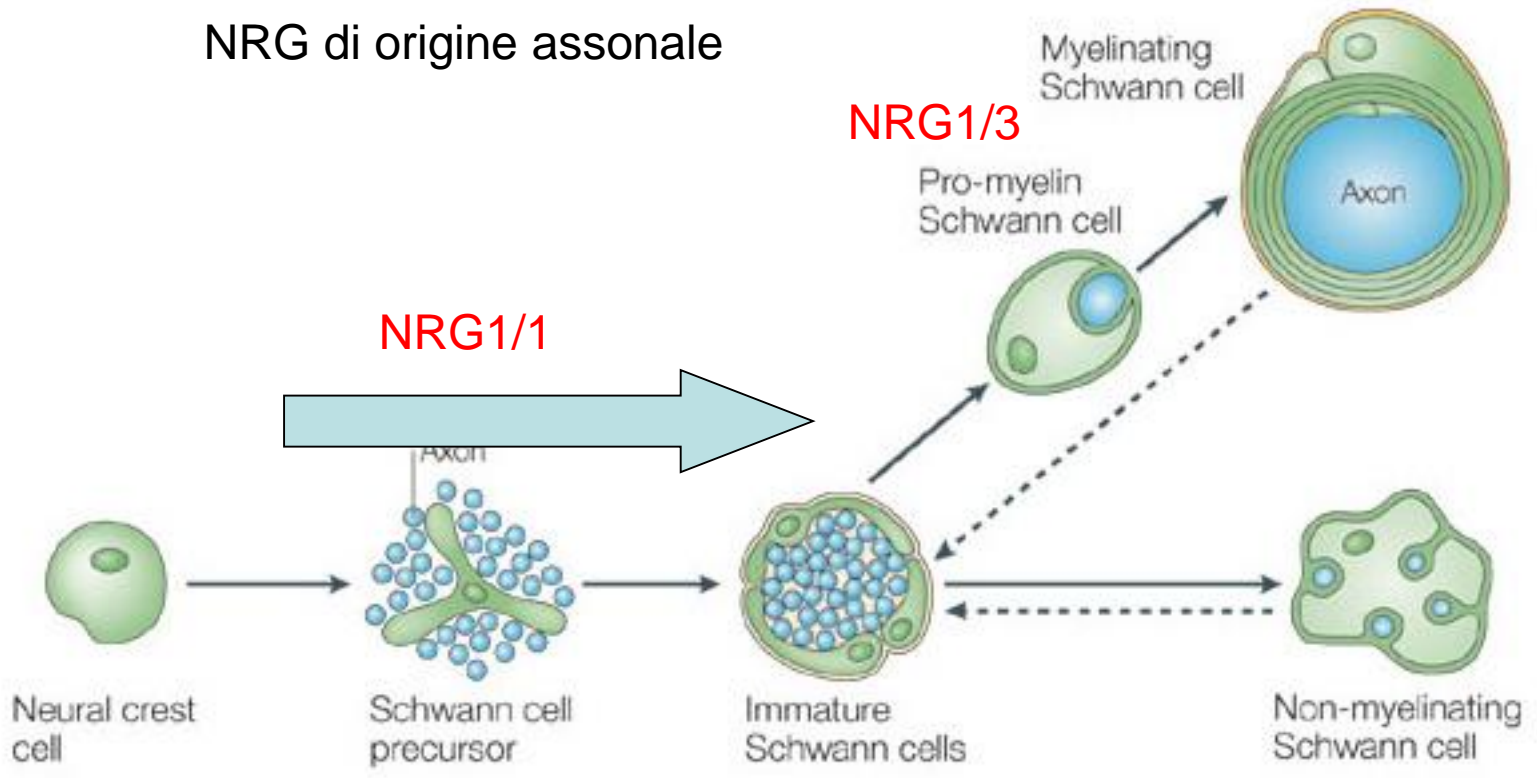
Sox 10: marcatore delle NCSCs. La sua espressione persiste nei precursori delle SC  
 Sox 10 potrebbe essere coinvolto nella modulazione delle risposte al fattore di crescita NRG-1

# Interazione assone -Schwann



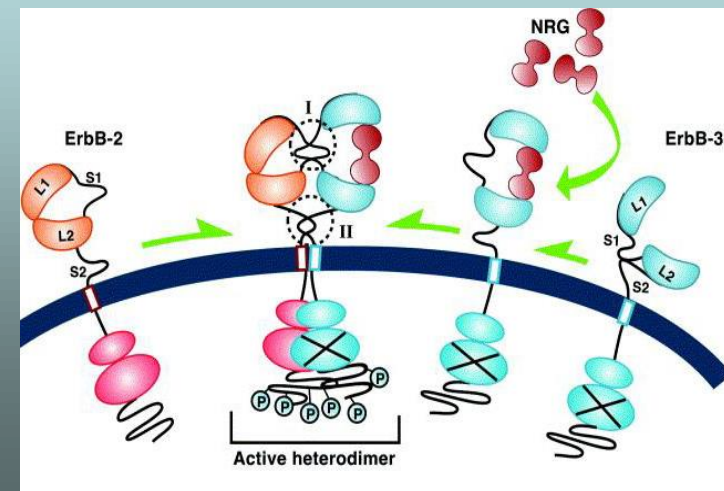
NRG-1

NRG di origine assonale



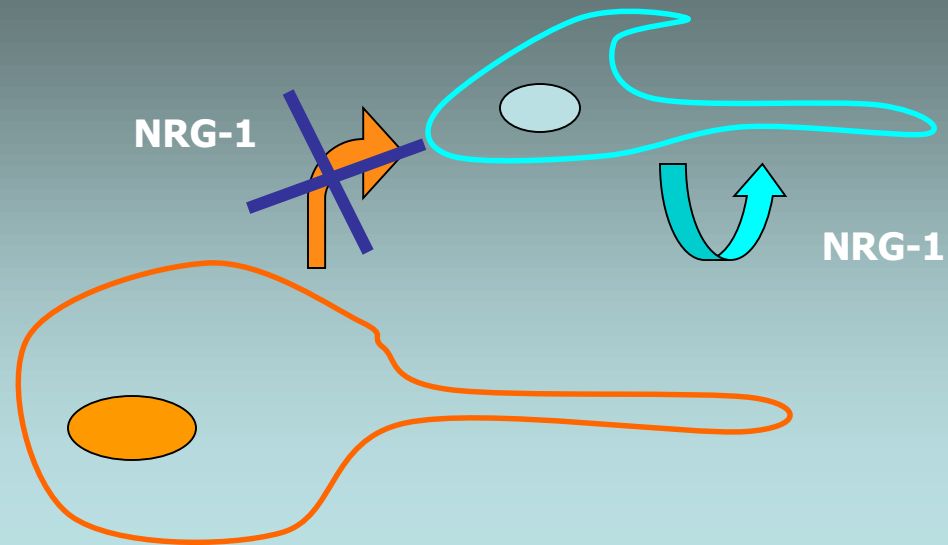
- **NRG-1** fattore di crescita di fondamentale rilevanza nella vita delle cellule gliali mielinizzanti
- **Agisce attraverso recettori ErbB (EGFRs). Nelle cellule di Sc sono espressi recettori ErbB2/3 (eterodimero)**
- **Importante nella fase di proliferazione e differenziamento delle Sc**

- **NRG1.1 proliferazione**
- **NRG1.3 mielinizzazione**

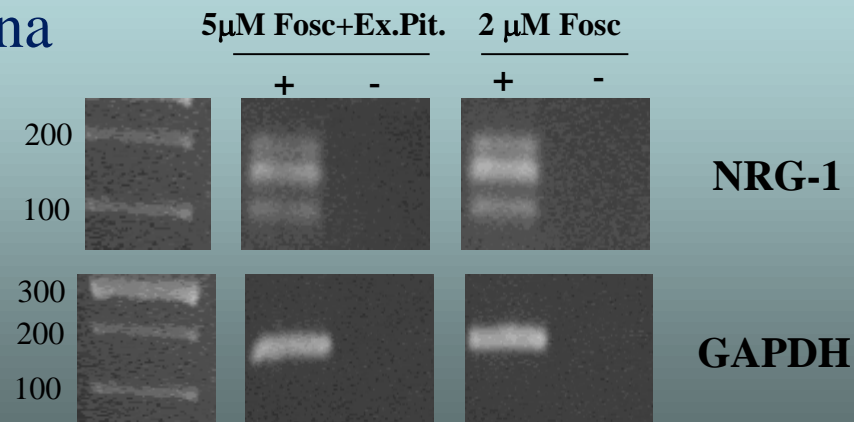


- Livelli di cAMP importanti per la fase proliferativa e differenziativa delle SC
- cAMP regola l'espressione dei recettori erbB e ne stabilizza la loro espressione in membrana

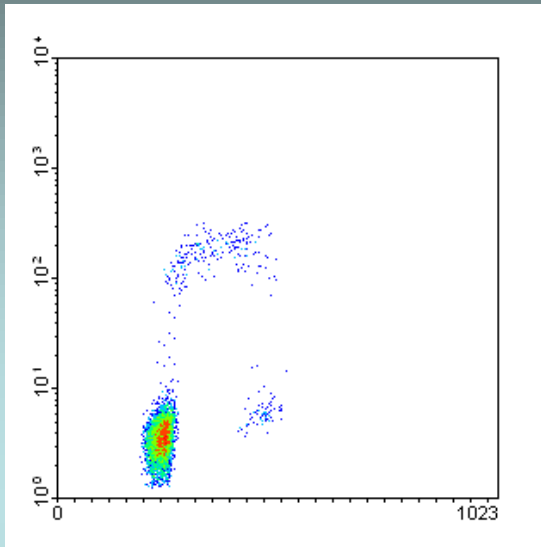
NRG-1 è un fattore chiave nella sopravvivenza delle cellule di Schwann



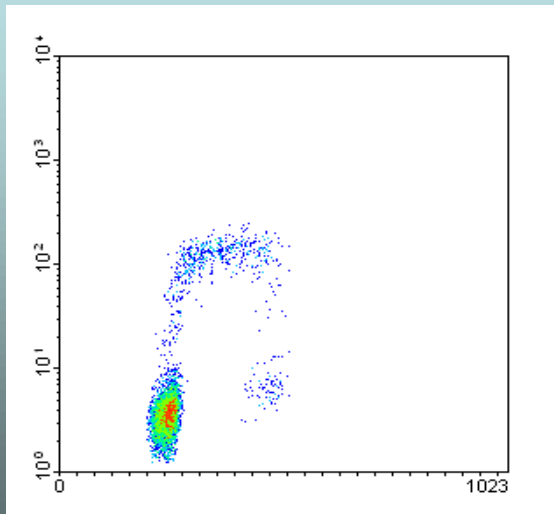
## Produzione autocrina



# Proliferazione



Trattamento	% G1	% S	% G2
→ Controllo	78,93	16,38	4,69
→ Estr.Pit 24 hr	70,44	23,91	5,65
Estr .Pit + A rec 24 hr	88,75	3,30	7,95
Estr.Pit + H 89 24 hr	72,77	21,83	5,40
Estr.Pit + A rec 48 hr	94,26	0,90	4,74
Estr.Pit+H 89 48hr	87,14	9,17	3,69



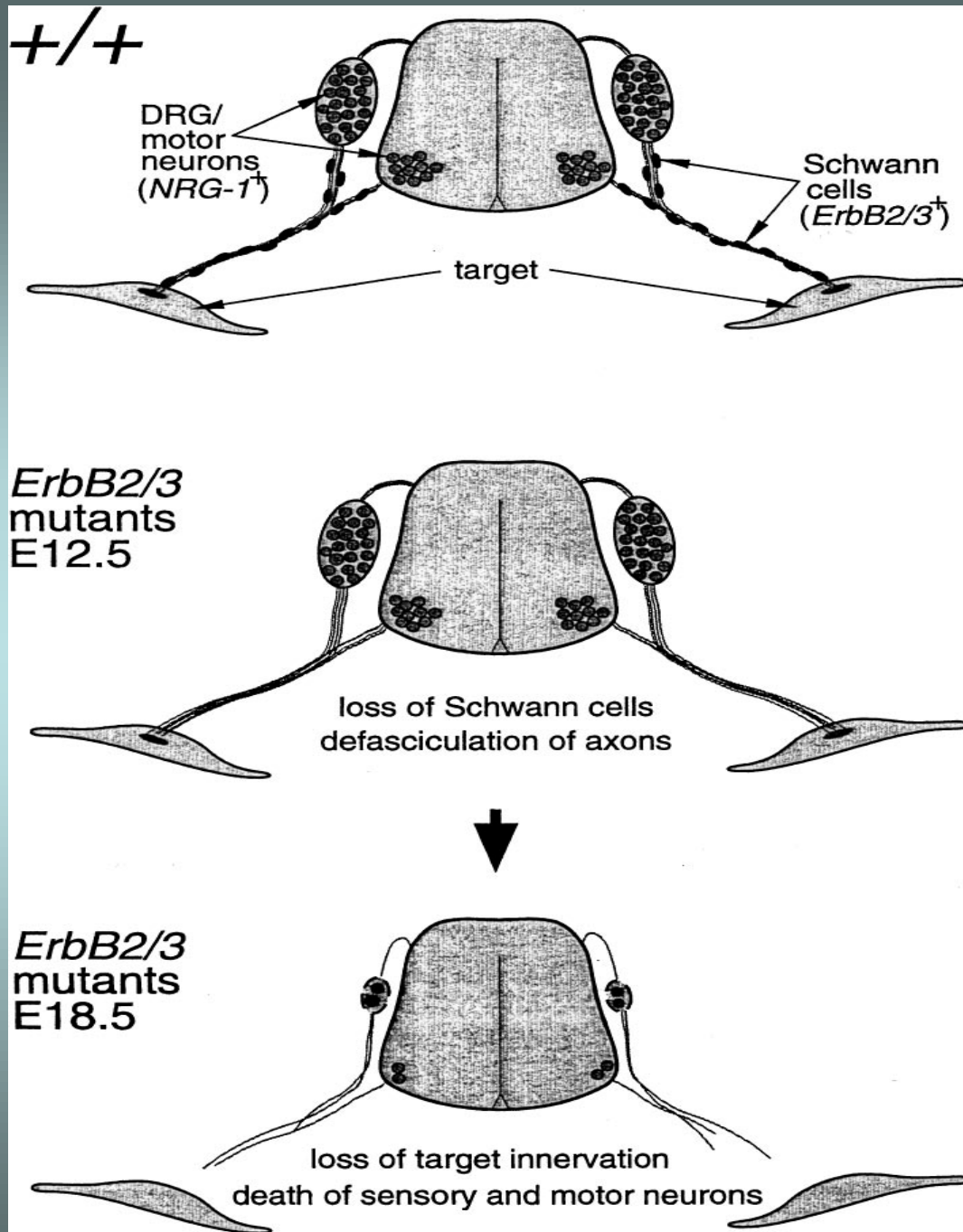
NRG1 presente nell'estratto pituitario  
Incrementa la proliferazione delle SCs

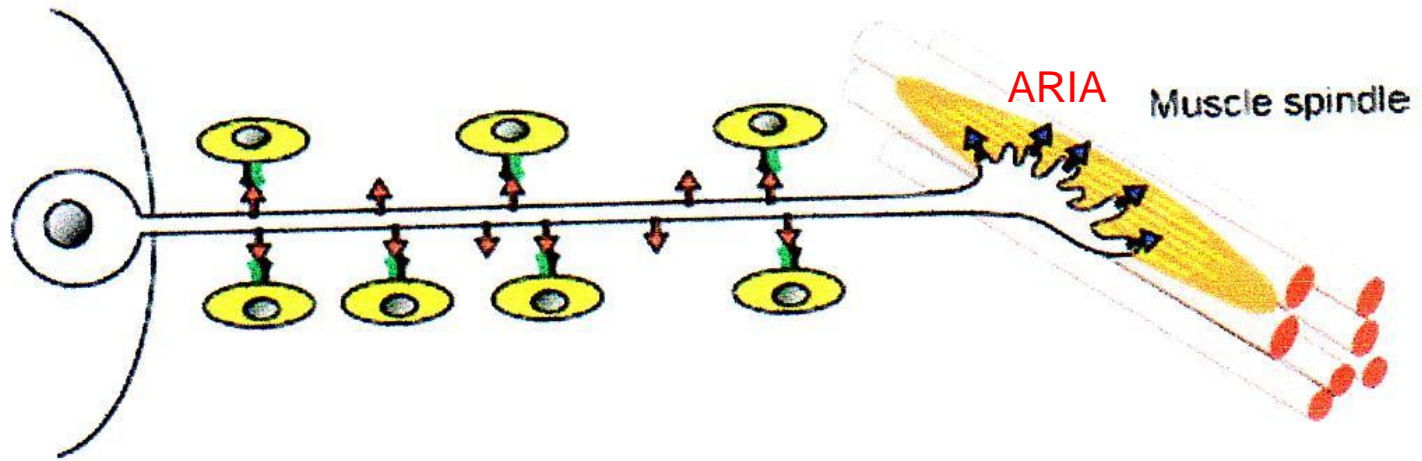


# Sopravvivenza

NRG1 rilevante per la sopravvivenza delle SC

Assenza di recettori ErbB inibisce sopravvivenza delle SC

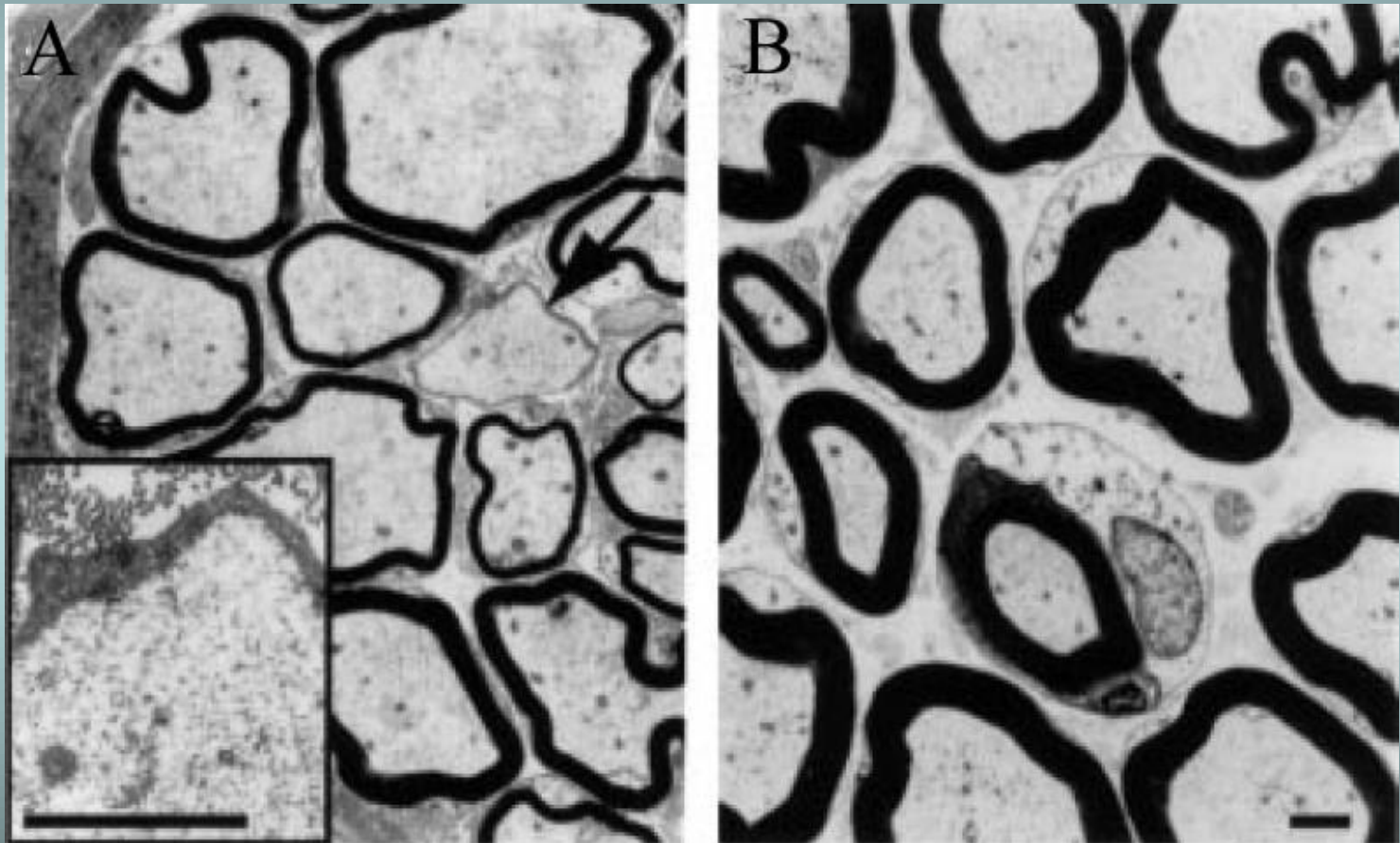




- ↑ NRG1 type I
- ↑ NRG1 type III ←
- ↓ ErbB2/3 ←

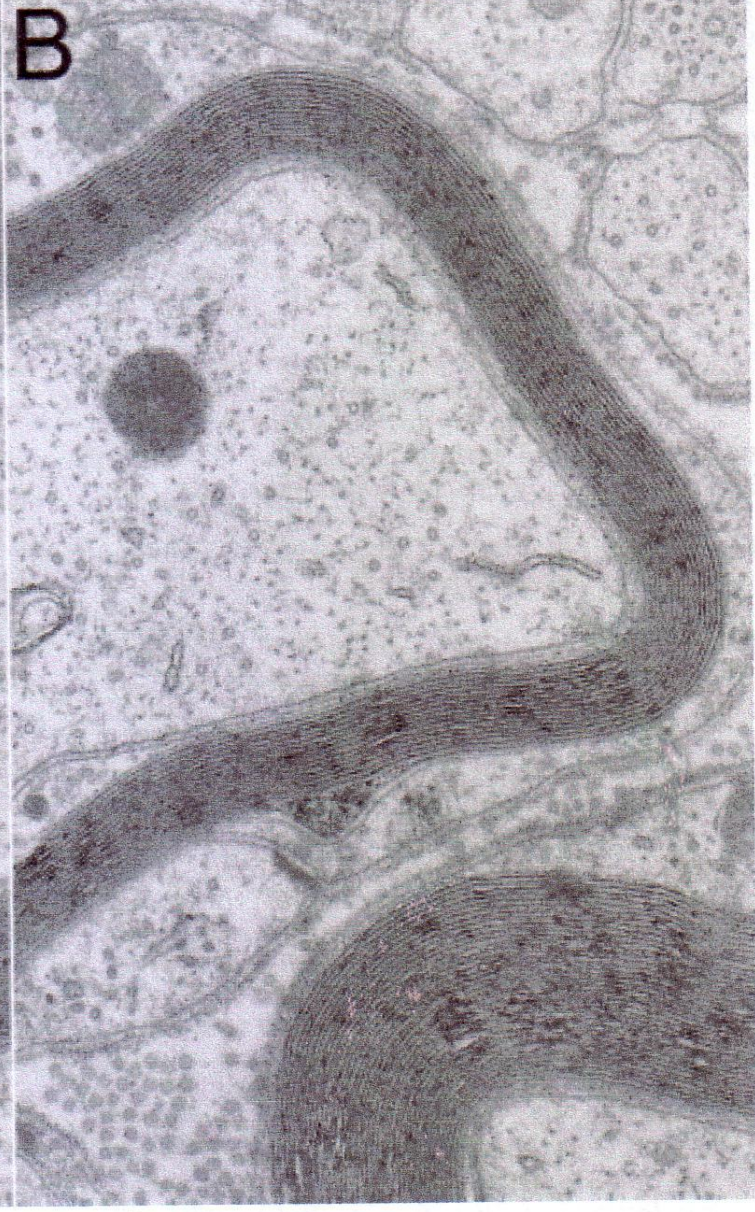
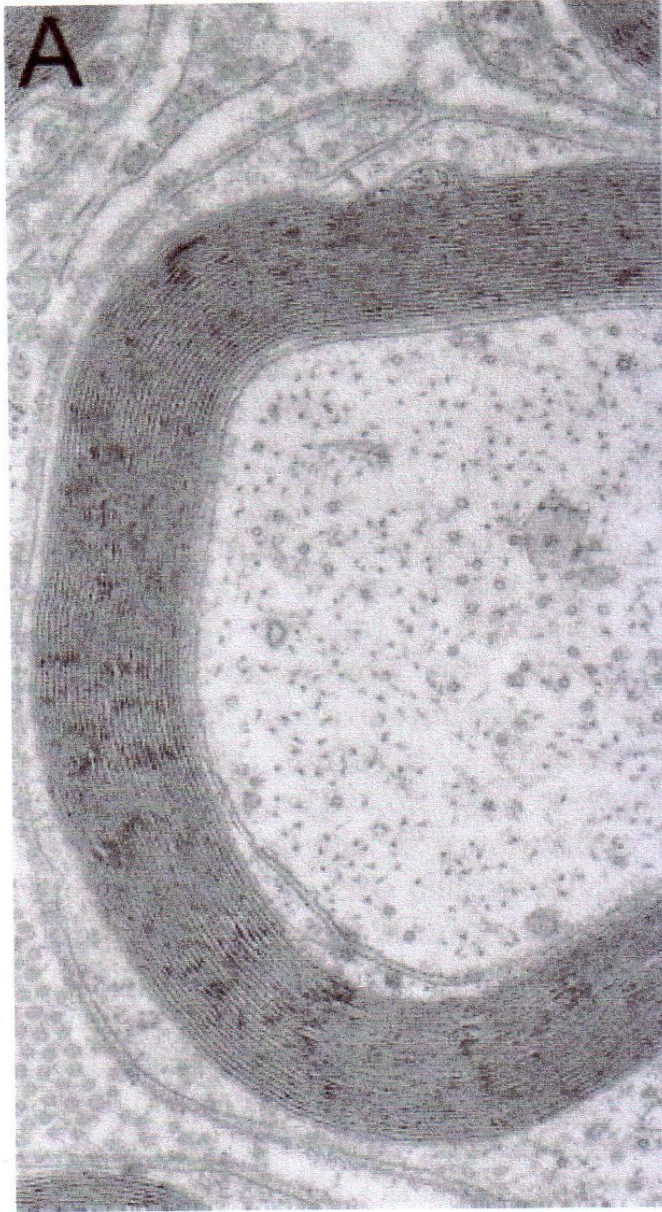


# Erb/B e mielinizzazione



ErbB2  $-/-$   
KO condizionali

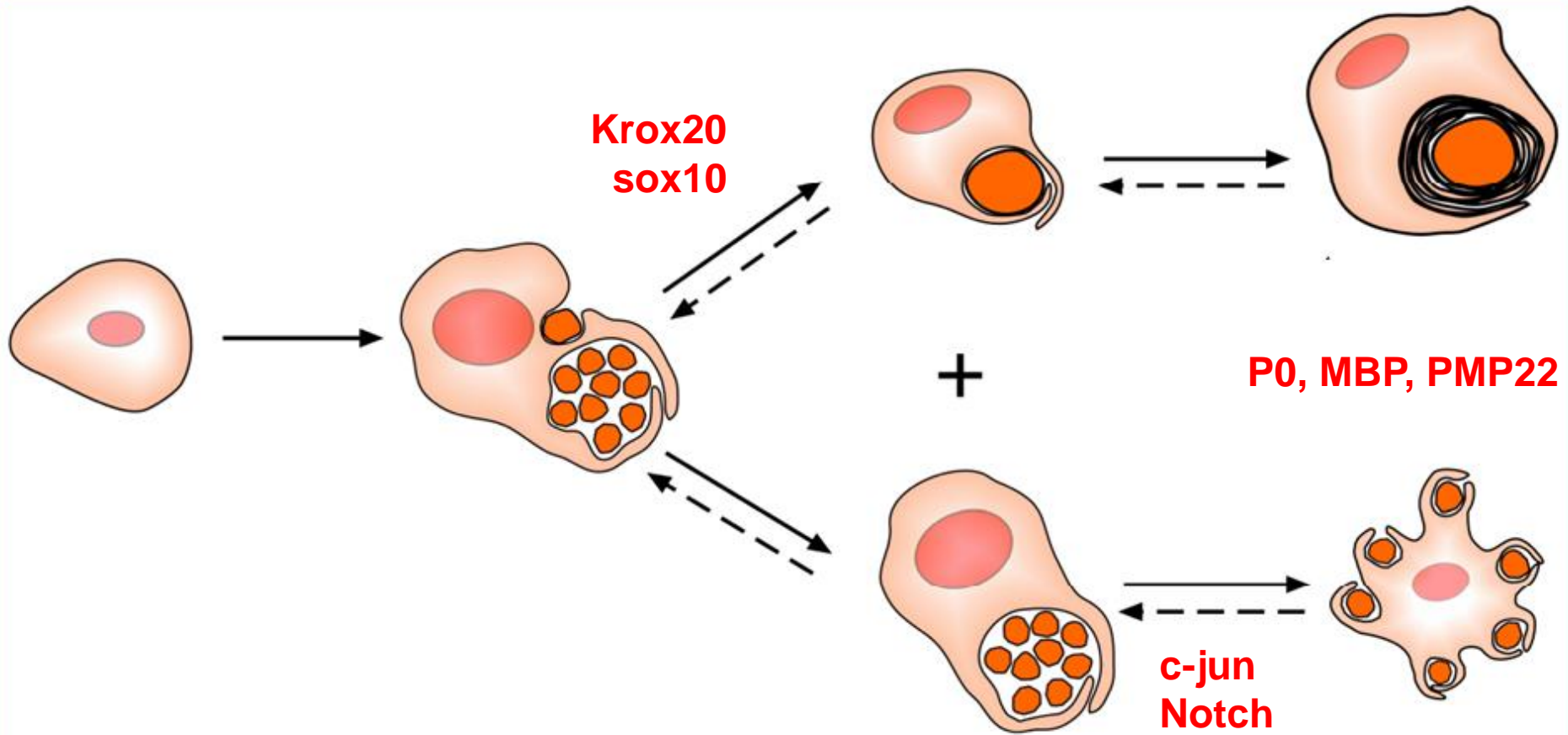
WT



WT

NGR1-III -/-

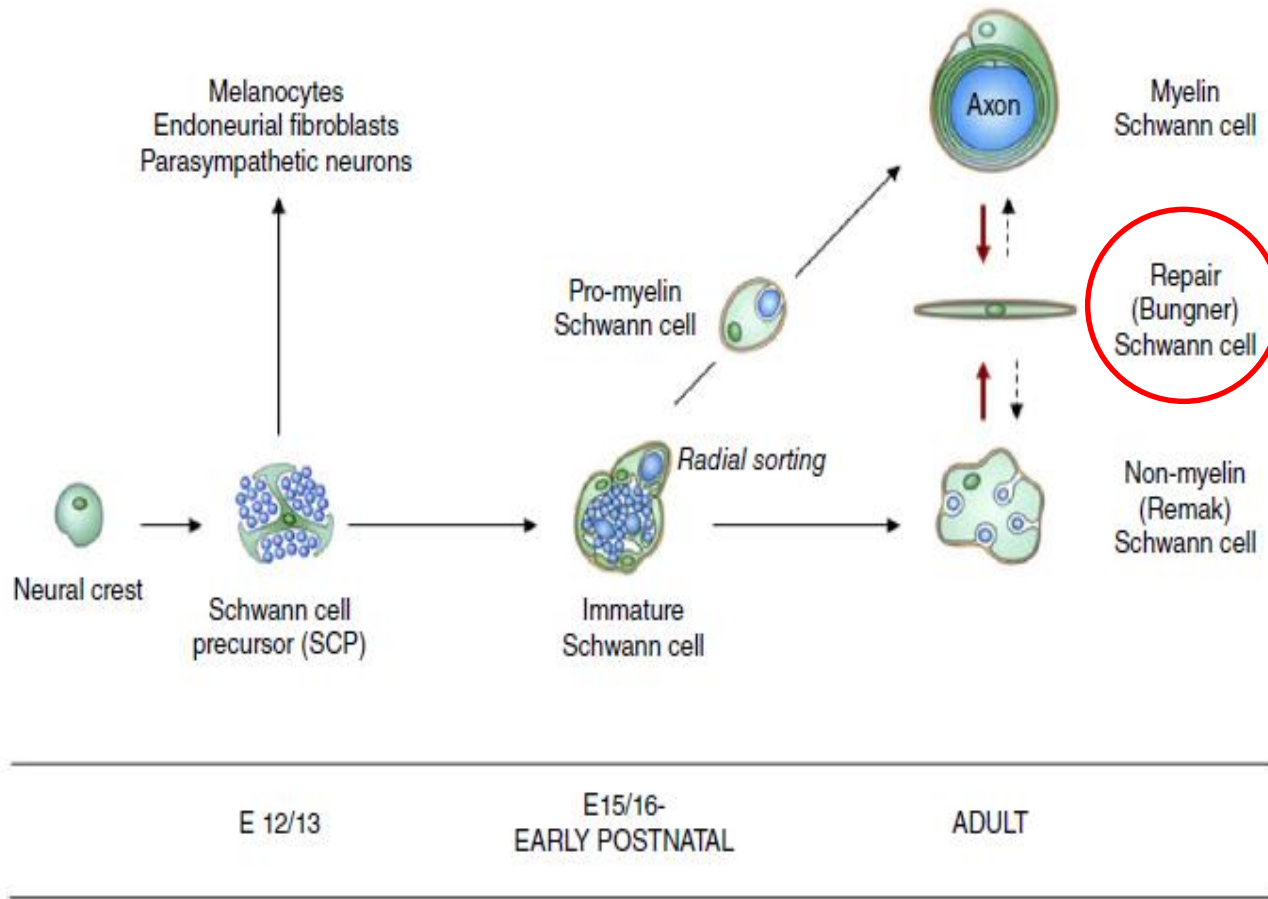
# Le Schwann cells possono de-differenziare e recuperare le fase proliferativa



(Robert A.Lazzarini 2004)

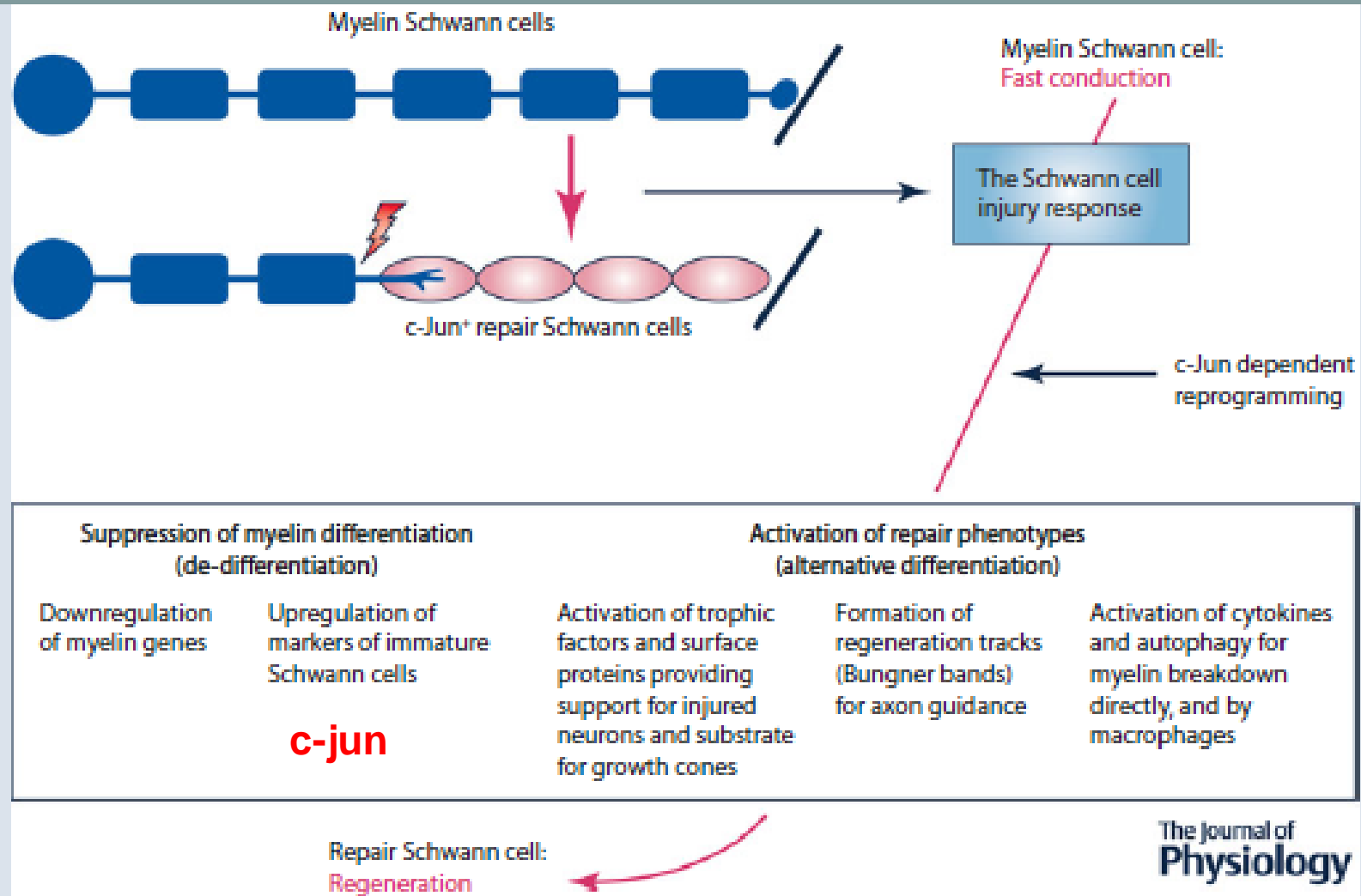
Krox 20  c-jun

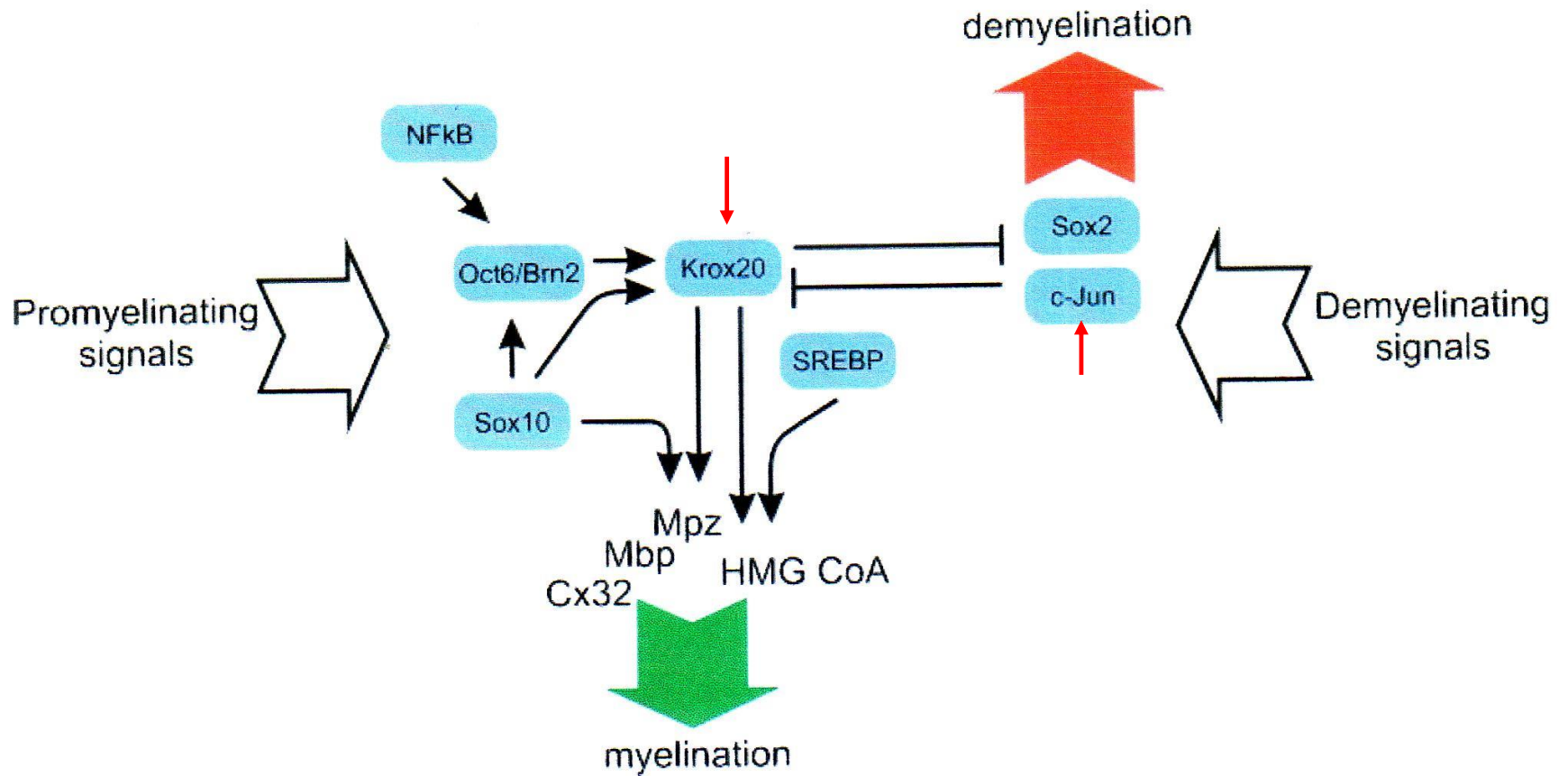
# Repair Schwann cells



RSC : 1. de-differenziazione; 2. attivazione dei processi di riparo

# Il riparo delle lesioni periferiche







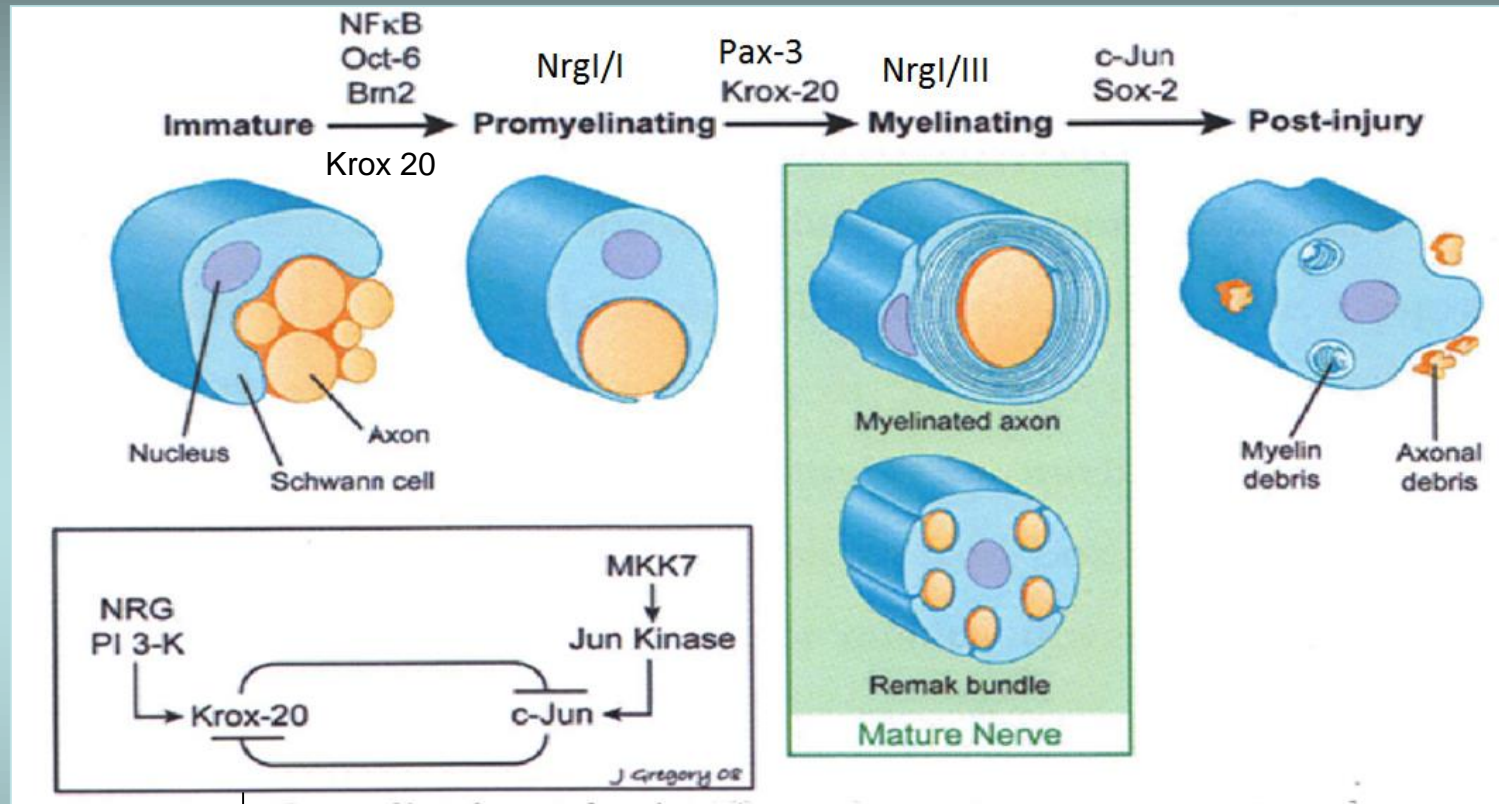
# Repair Schwann cells

- Fenotipo promuovente la rigenerazione

Up-regolazione di fattori neurotrofici (NGF; BDNF; GDNF; NT3)

Produzione di fattori coinvolti nella regolazione dell'infiammazione VEGF, TNFalpha, IL1, LIF, IL6.....

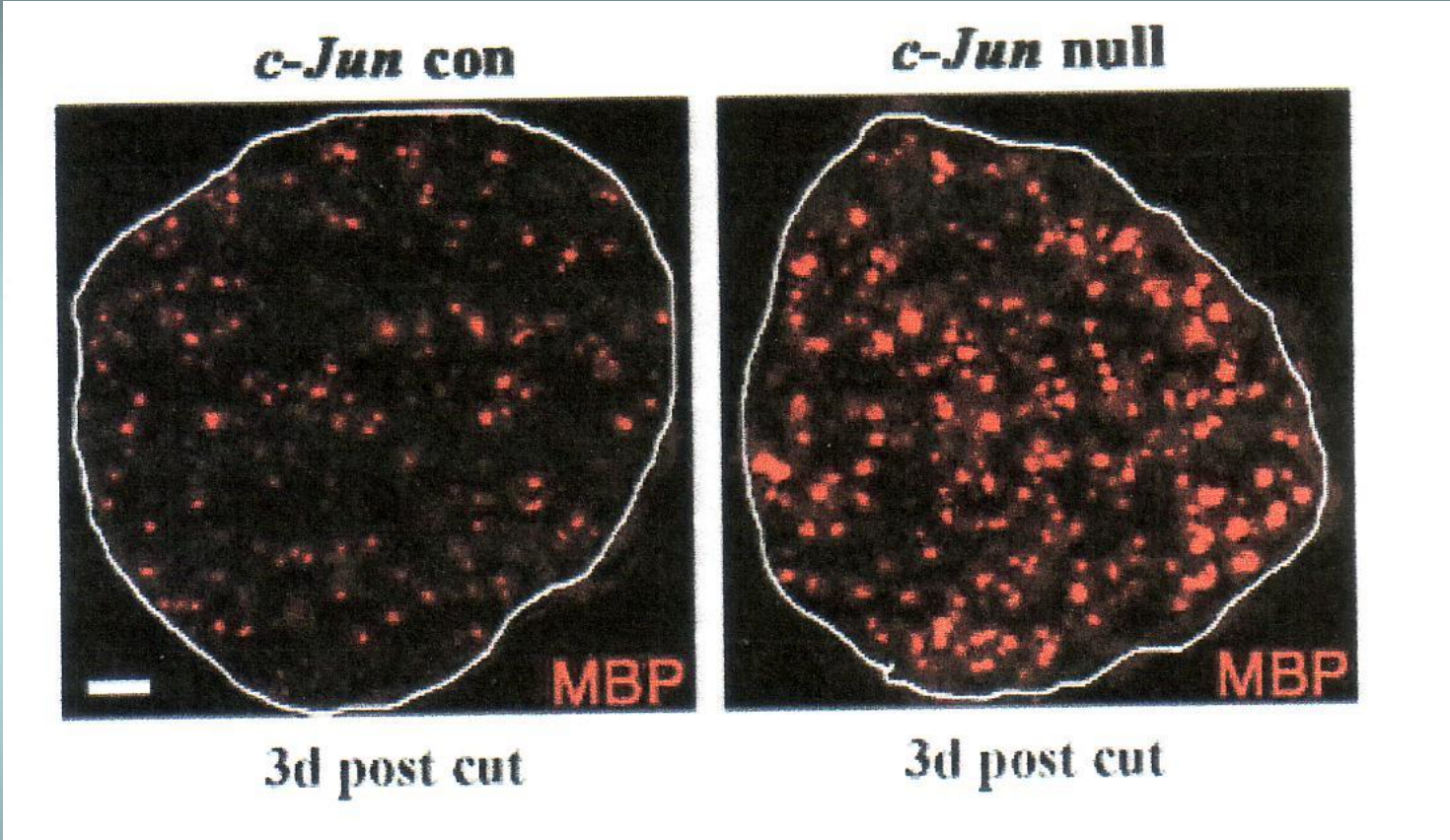
# La fase di de-differenziazione



Notch-1

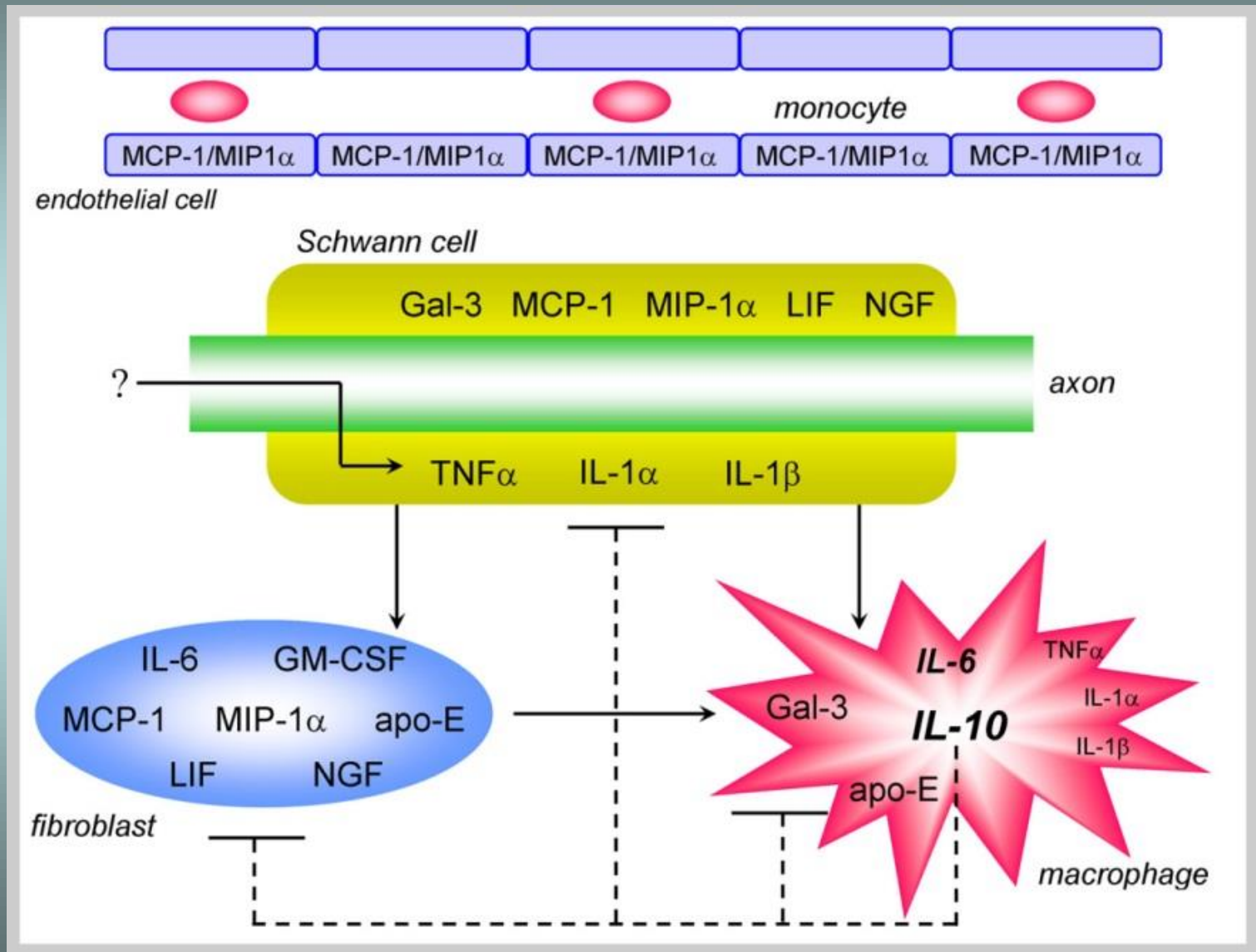
1. rimozione della mielina; 2. attivazione dei geni coinvolti nell'inibizione della fase differenziativa e promuoventi la proliferazione

*(modified by Salzer, 2008)*

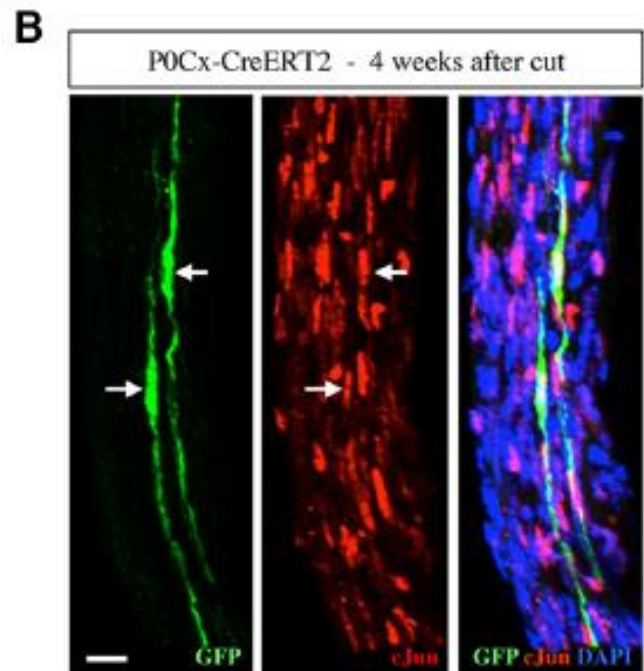
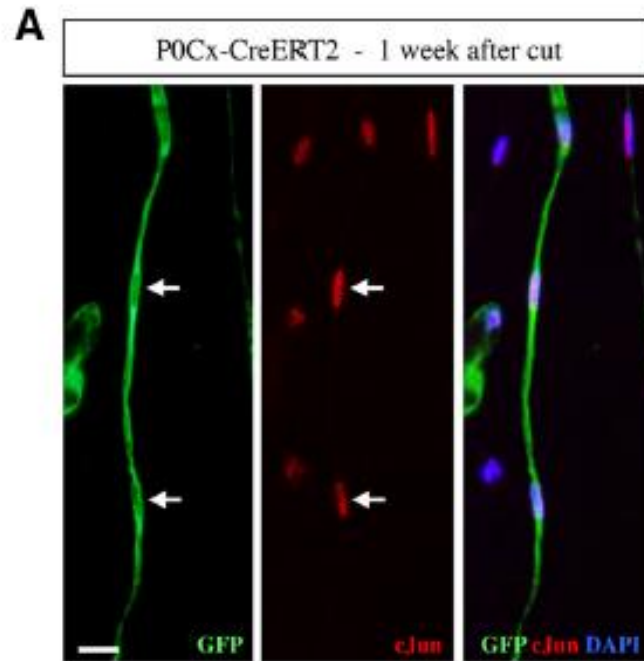


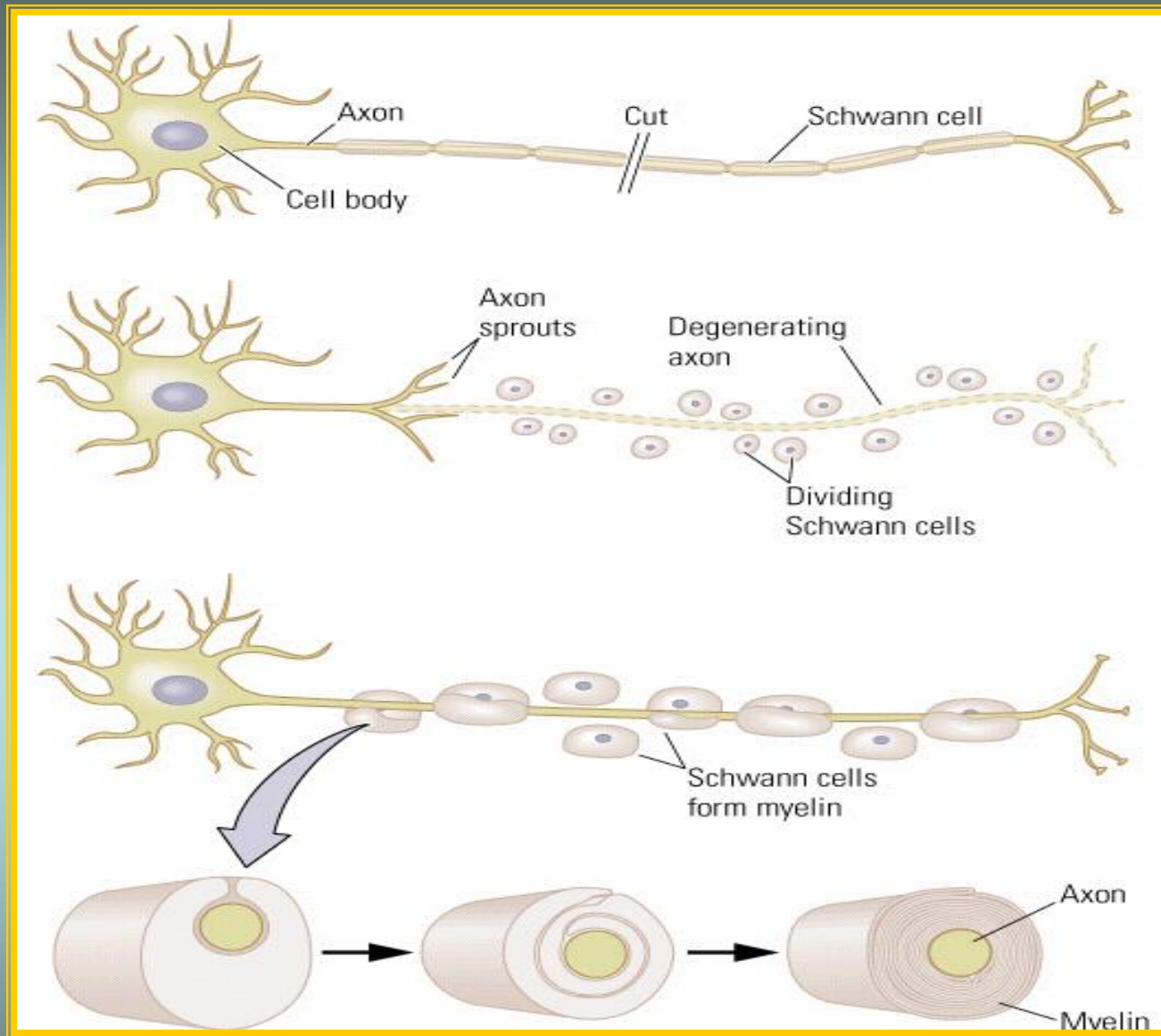
c-jun e il de-differenziamento delle SC dopo lesione del nervo sciatico

# Il ruolo delle Schwann cells nel controllo della infiammazione periferica



# Bande di Büngner





Le cellule di Schwann possono de-differenziare e riprendere a proliferare

- **Neuropatie periferiche:**
  1. alterazioni geniche presenti nella cellula gliale che produce la mielina stessa (p. dismielinizzante) (es. Charcot Marie Tooth)
  2. patologie metaboliche ( es. diabete)
- **Patologie tumorali:**
  - Schwannoni**
  - Neurofibromatosi**