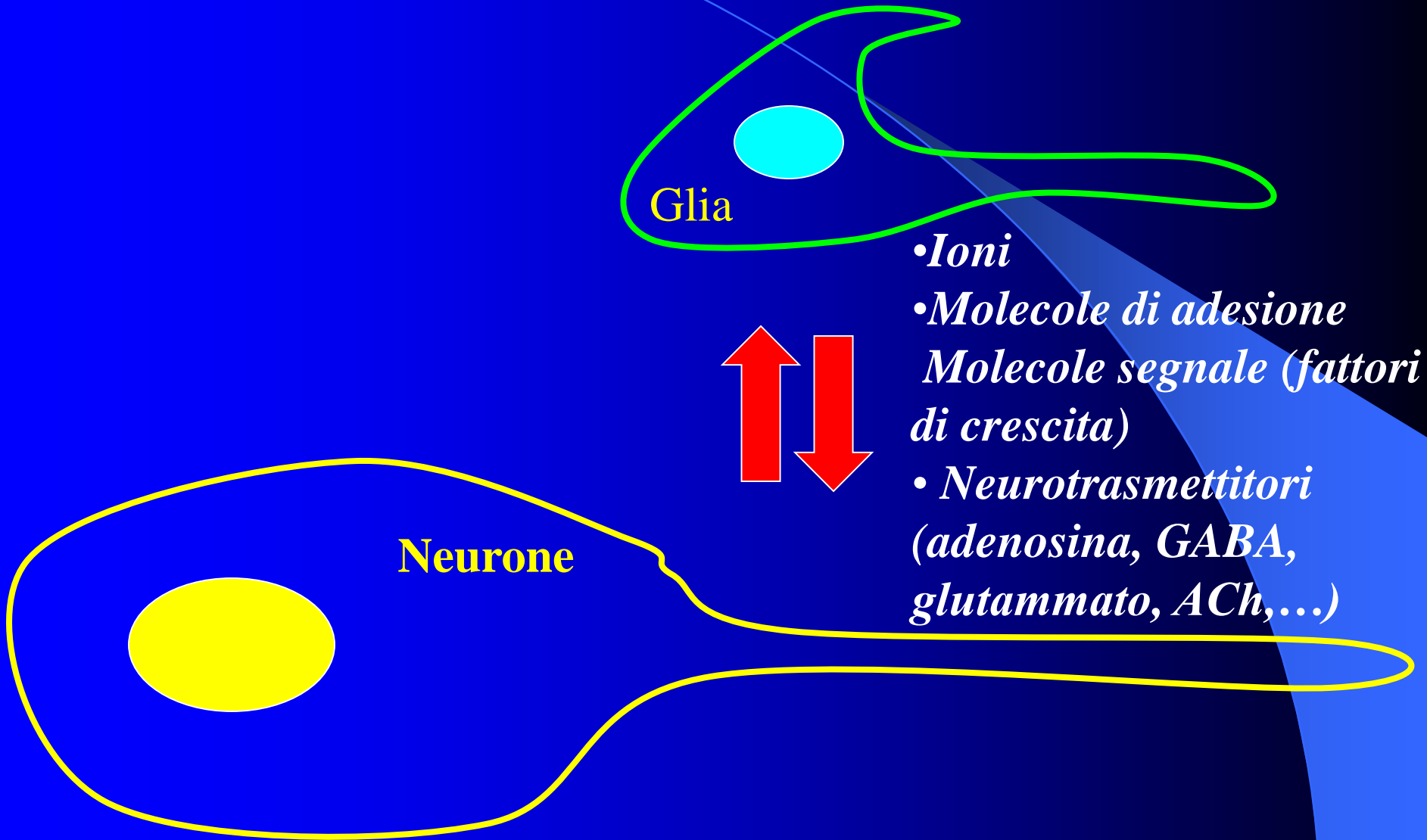


# Interazioni neurone-glia

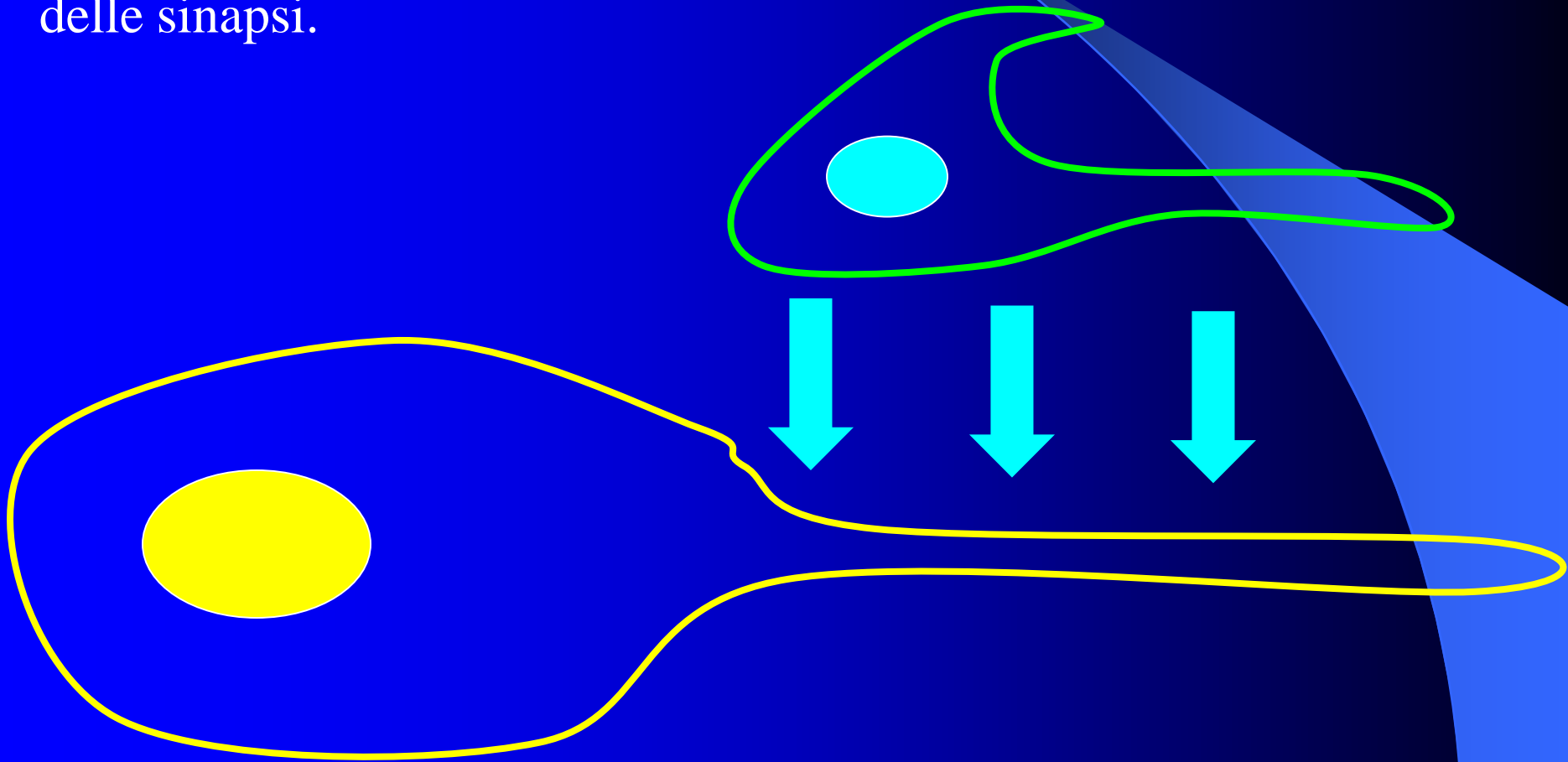
**L'interazione tra neuroni e glia è richiesta:**

- 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.**

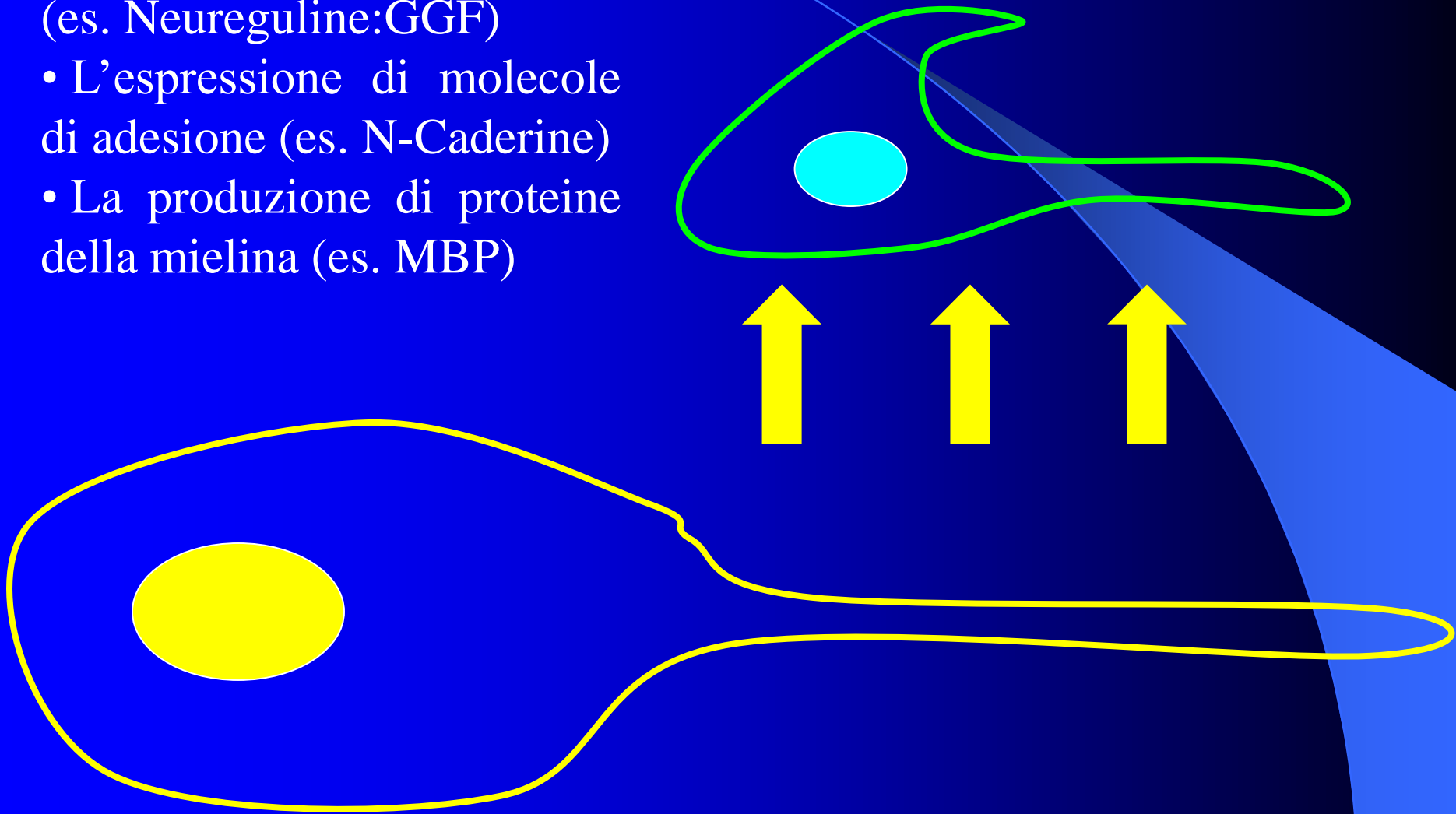
# Cross-talk neurone-glia



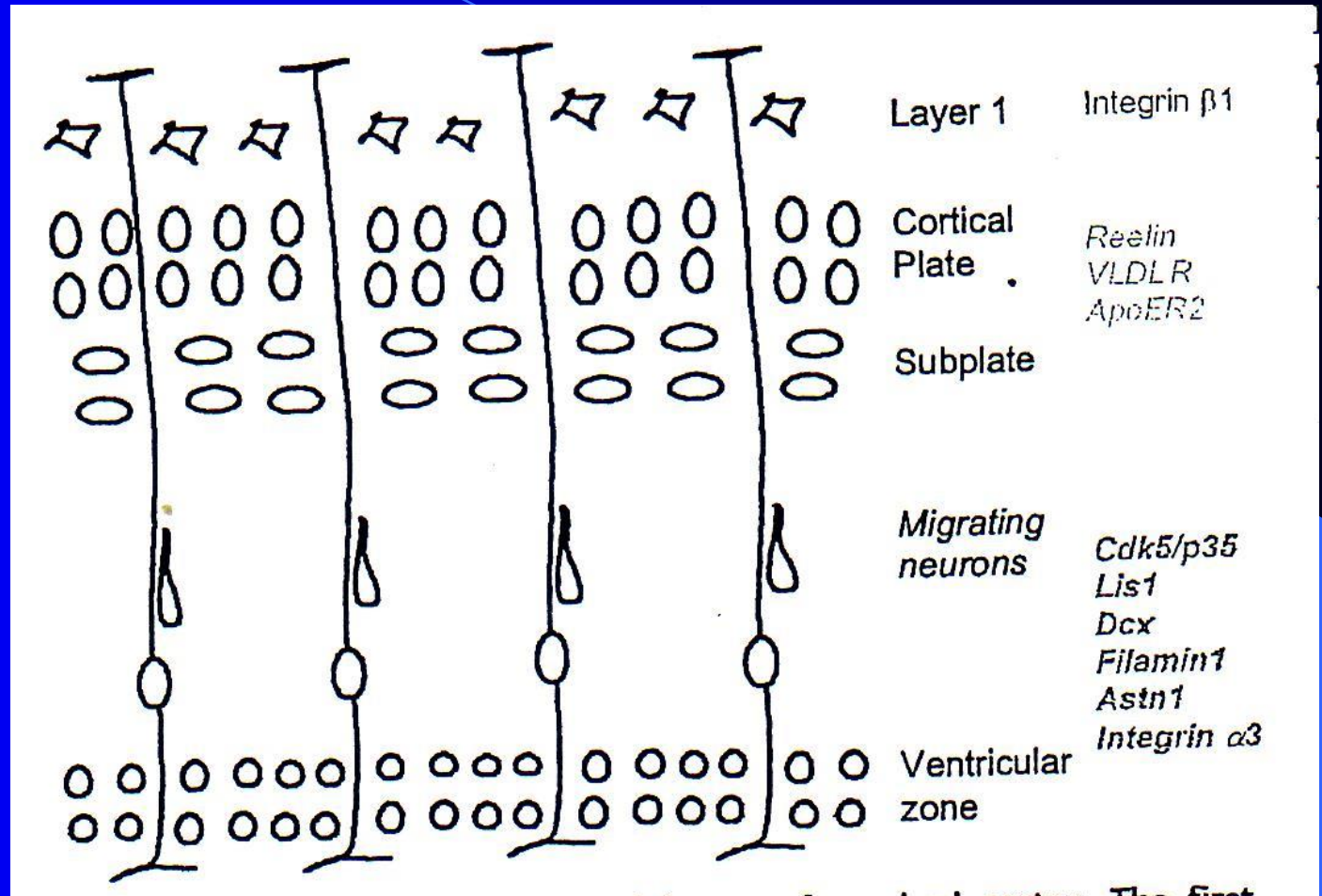
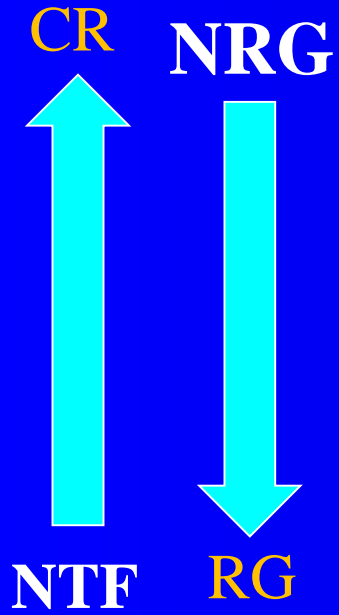
- Produzione di fattori di crescita (es. Neurotrofine: NGF)
- Controllo della sopravvivenza e della proliferazione dei neuroni
- Controllo del calibro assonale  
(es. modulando indirettamente la fosforilazione dei NFs)
- Partecipano alla formazione, la stabilizzazione e rimodellamento delle sinapsi.



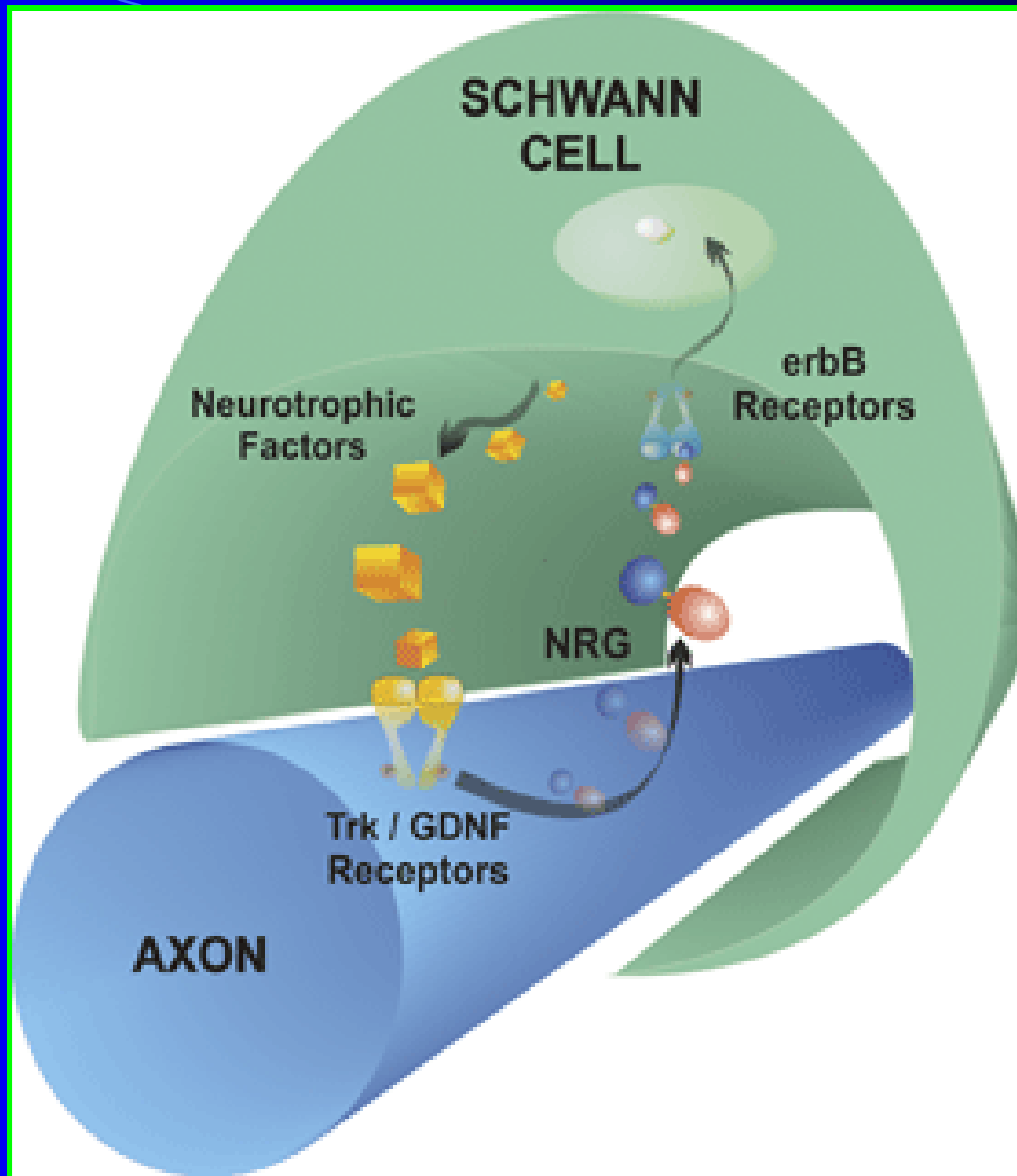
- La proliferazione e il differenziamento della glia (es. Neureguline:GGF)
- L'espressione di molecole di adesione (es. N-Caderine)
- La produzione di proteine della mielina (es. MBP)



# Il primo cross-talk neurone glia



... The first



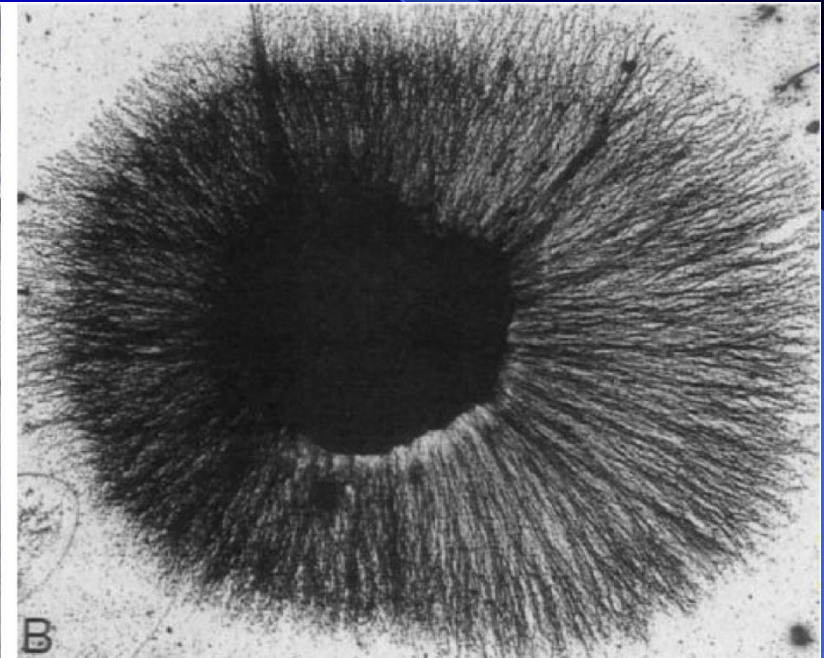
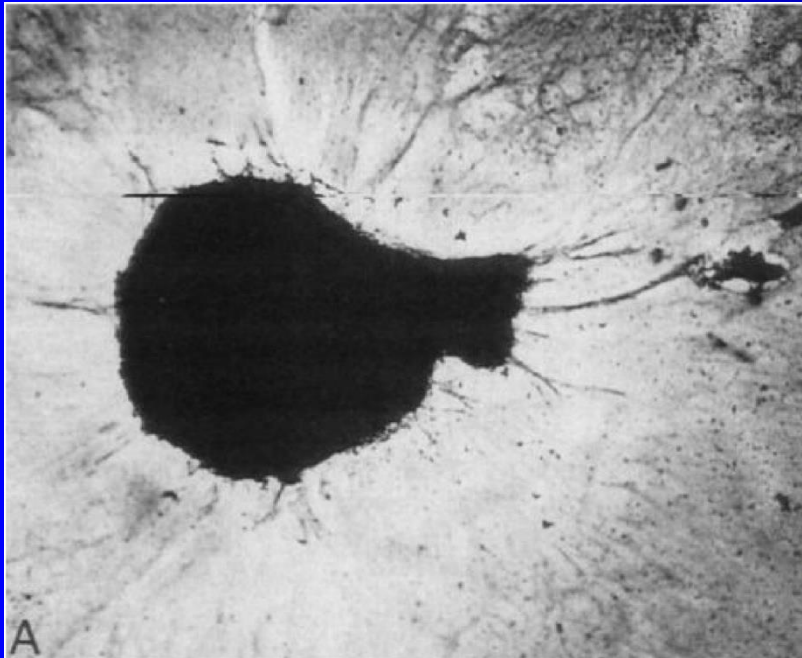
# I fattori neurotrofici

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



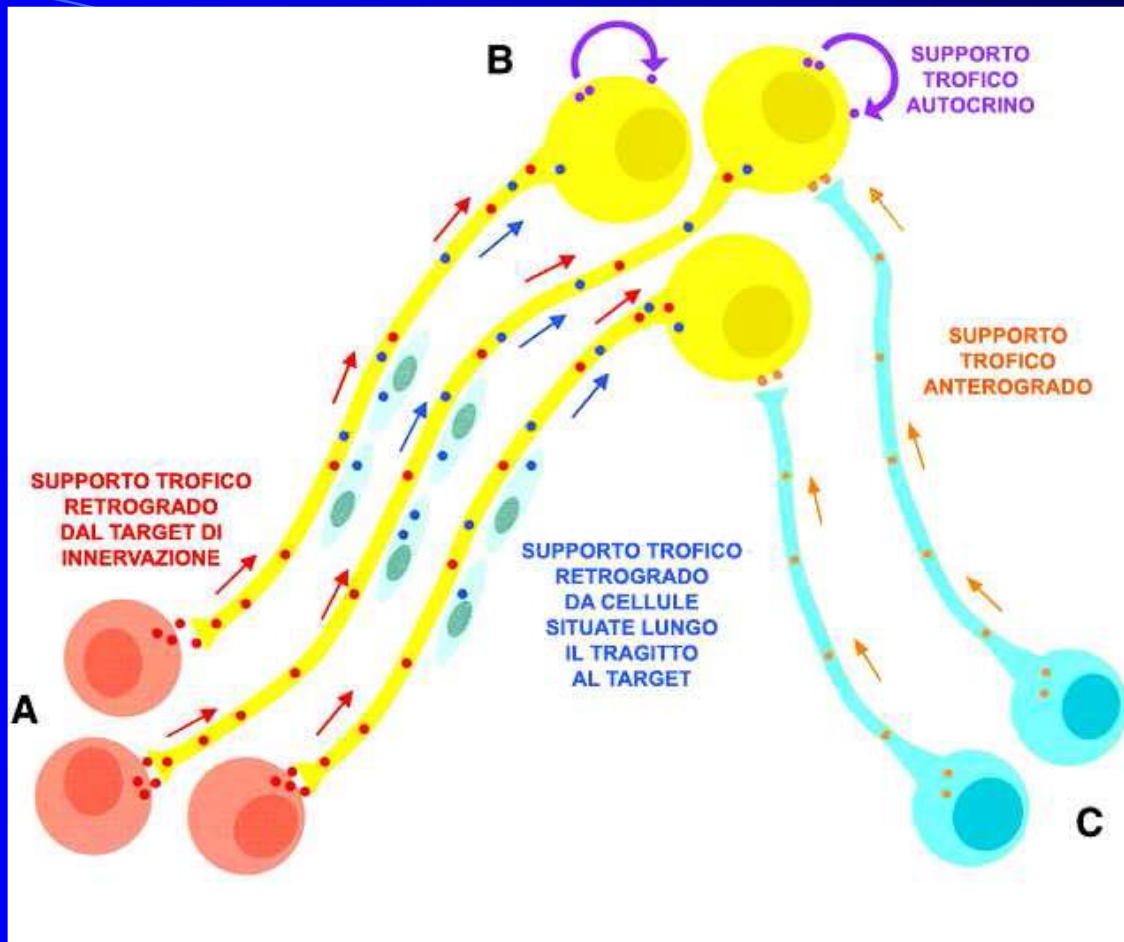


## Gangli sensoriali



**NGF stimola la crescita neuritica**

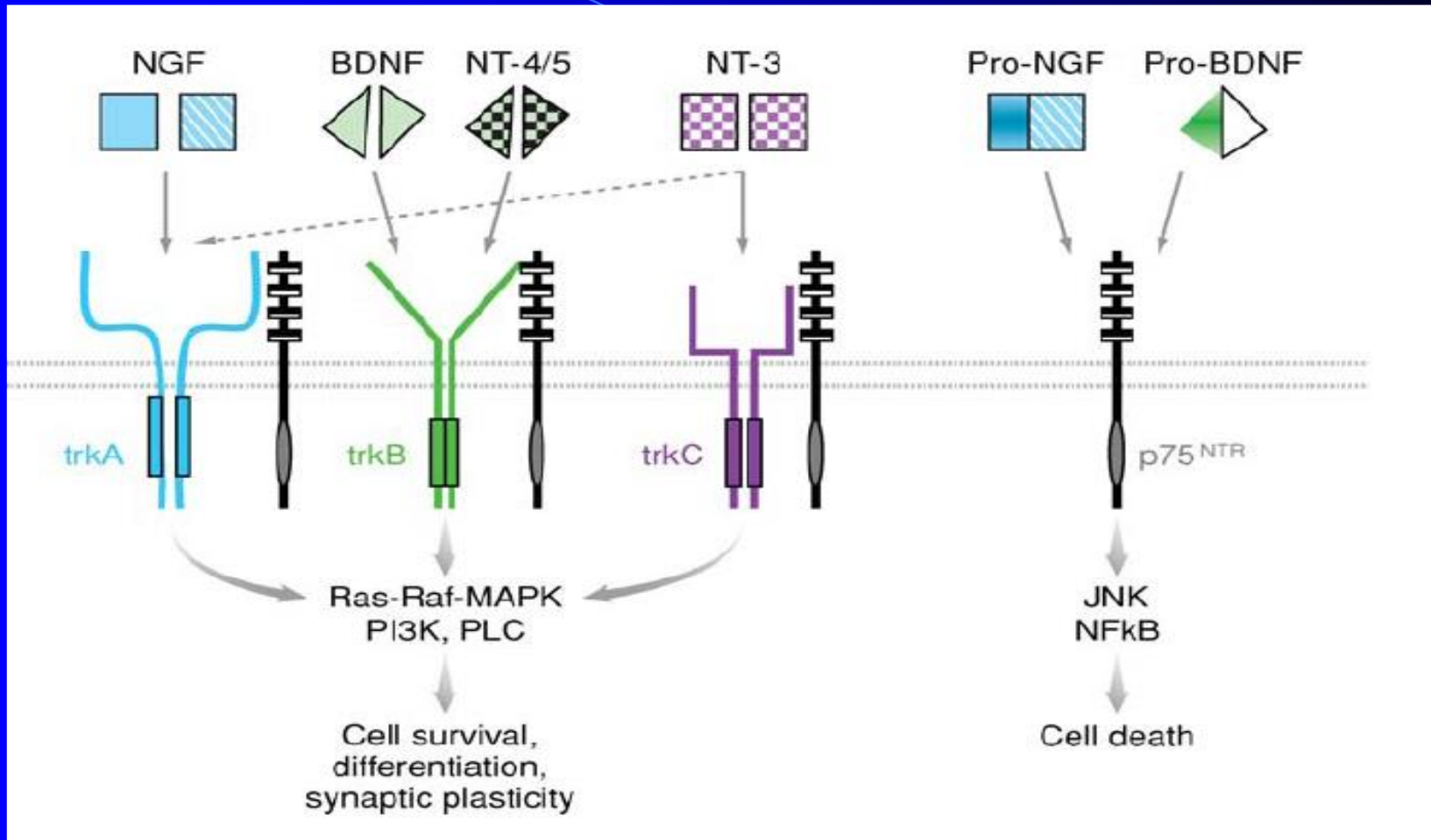
*Hamburger e Levi Montalcini*



- 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  
Recettori a bassa affinità -- p75

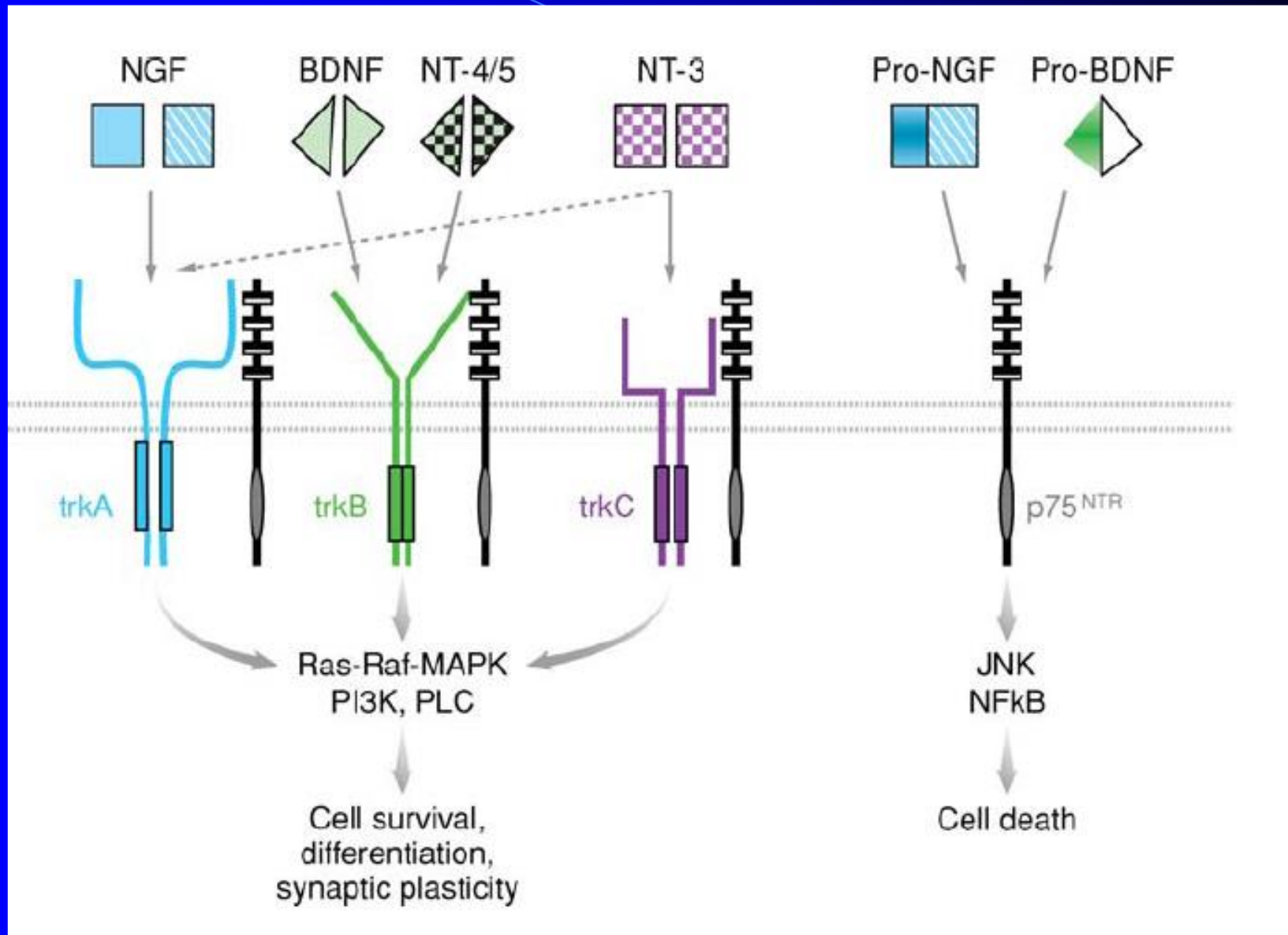
# Recettore p75

- 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
- Non ha il dominio chinasi, ma agisce attraverso la via del ceramide e di NF- $\kappa$ B
- Può avere funzioni alternative (co-recettore NogoA; inibizione della rigenerazione assonale)

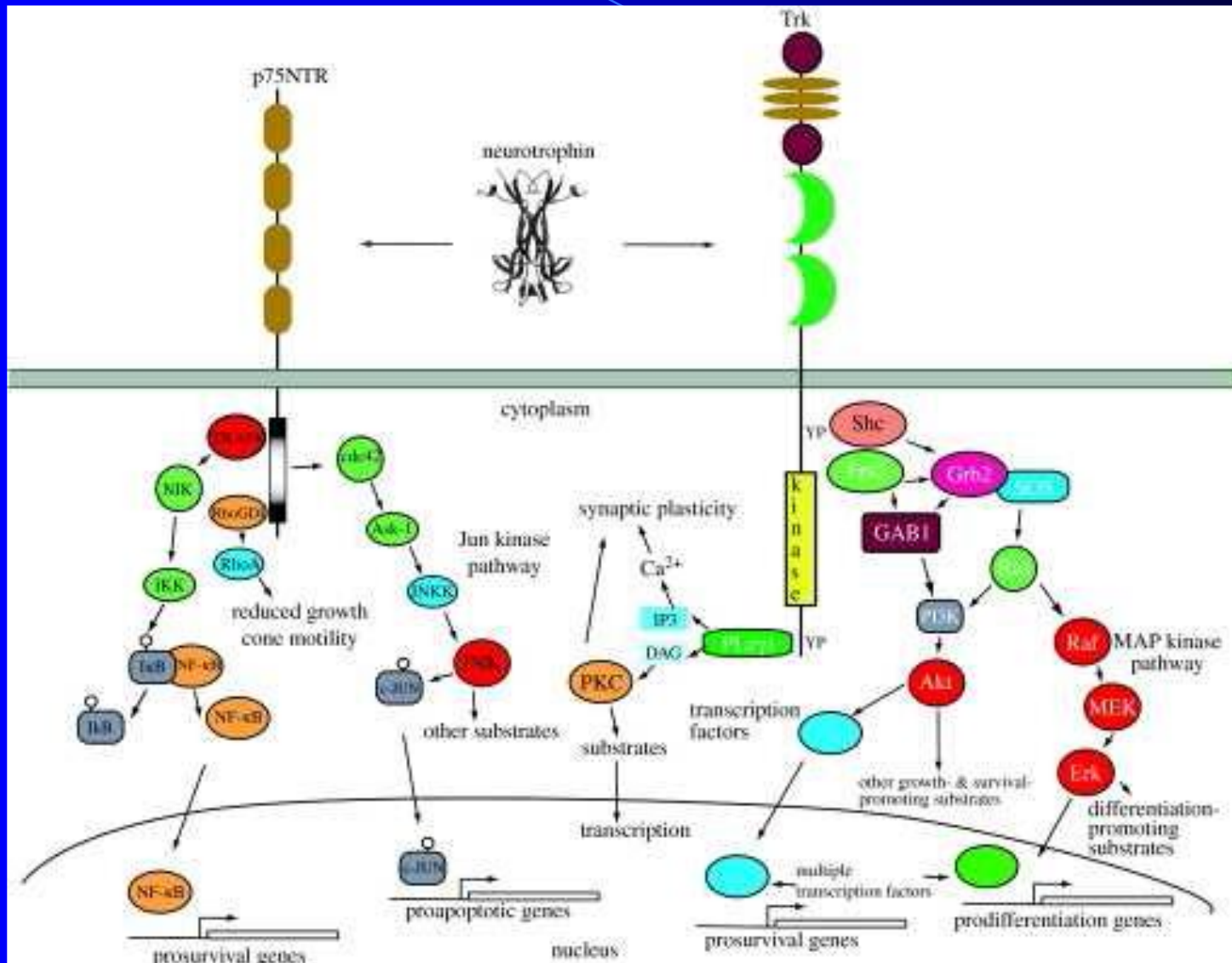
# I recettori trk

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

# I fattori neurotrofici

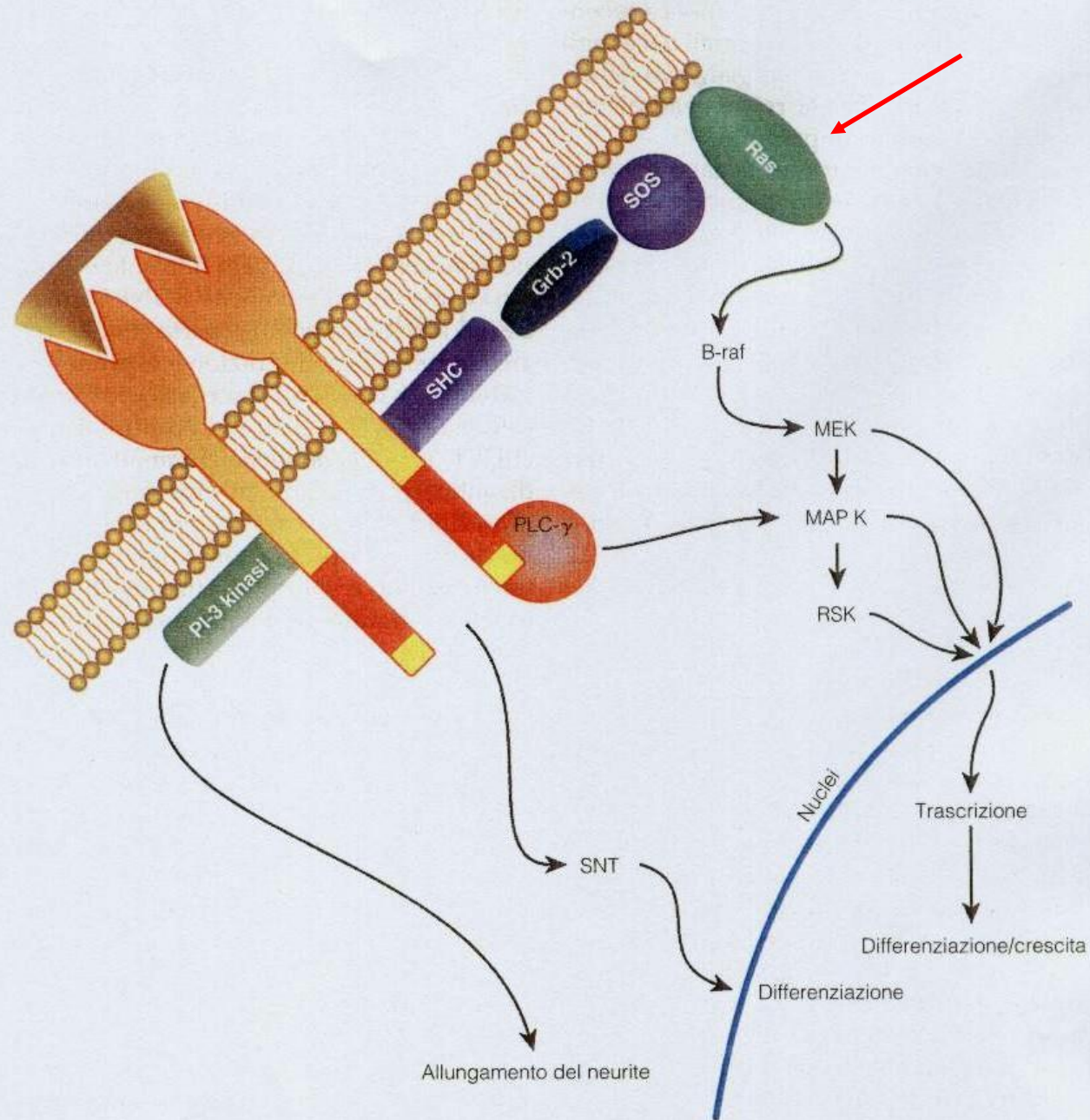


# Vie di segnalazione a valle dei recettori per fattori neurotrofici

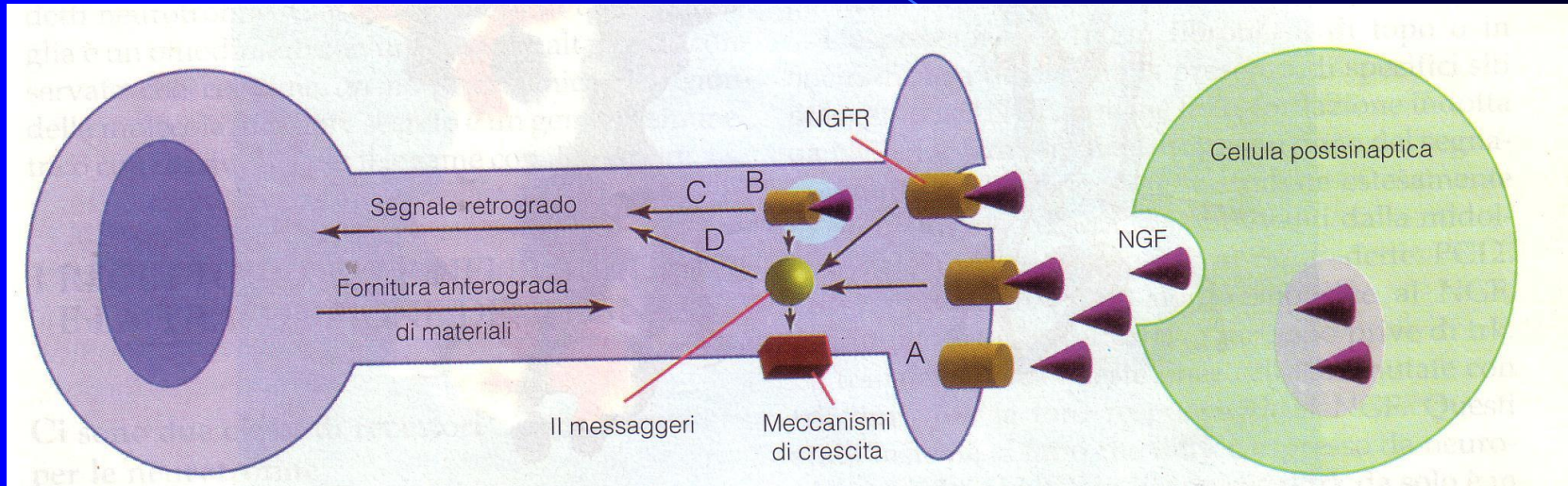




Segnale → Recettore → Bersaglio → Nucleo

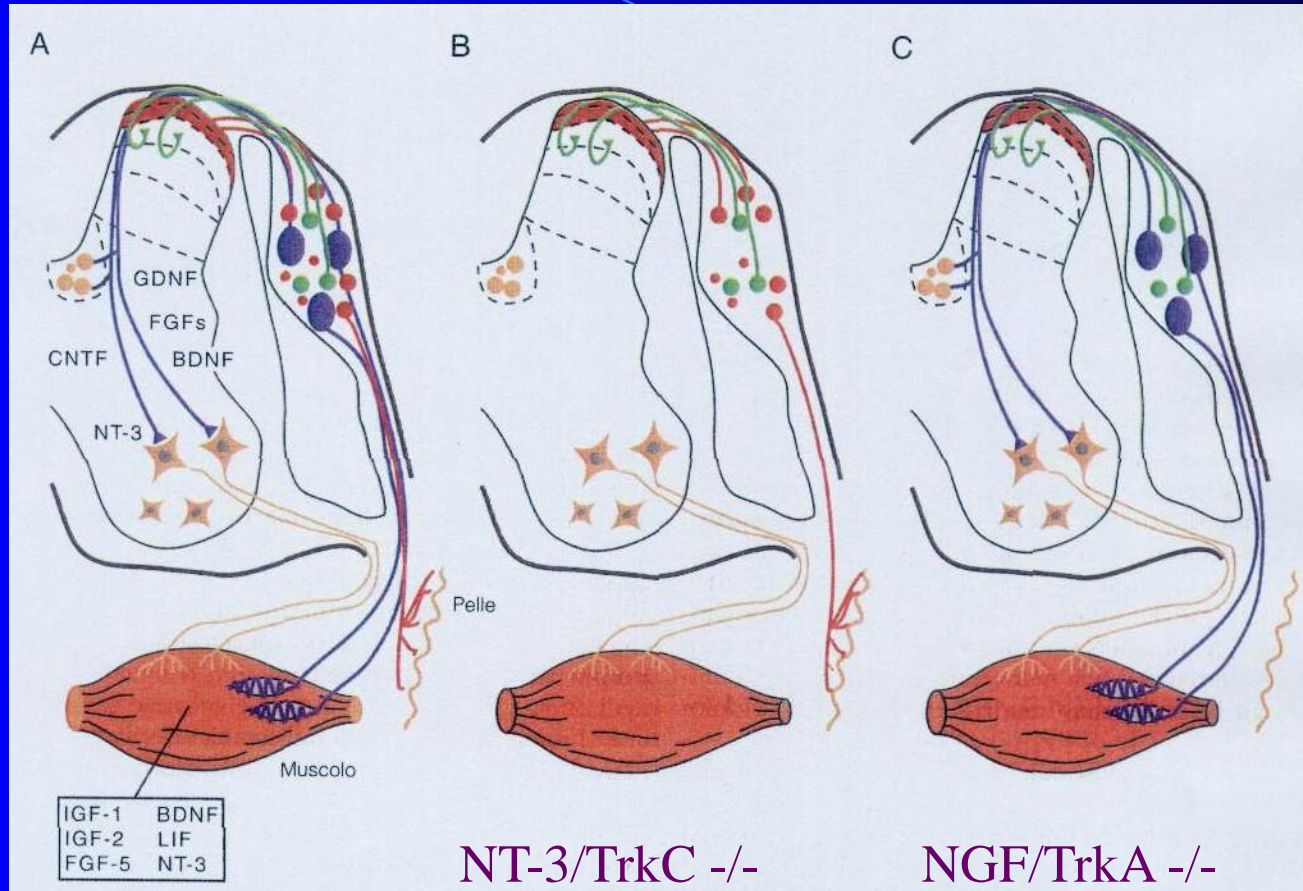


# Meccanismo di azione del fattore neurotrofico

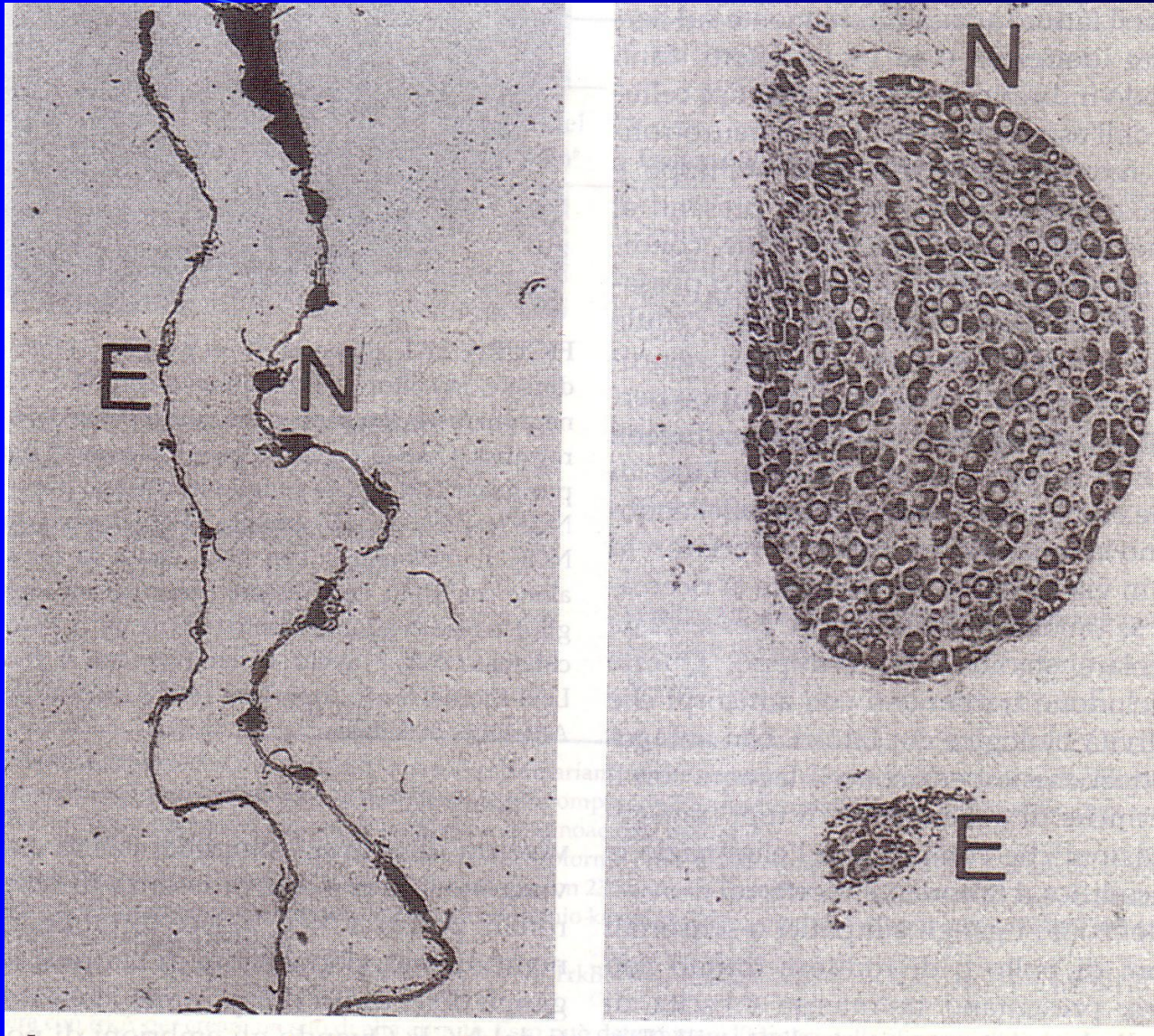


1. Il legame ligando-recettore può attivare una trasduzione del segnale che si esplica al terminale
2. Il 2° messaggero prodotto può essere trasportato per via retrograda.
3. Il complesso può essere internalizzato e trasportato retrogradamente e trasdurre nel soma del neurone

# 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>EI</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	

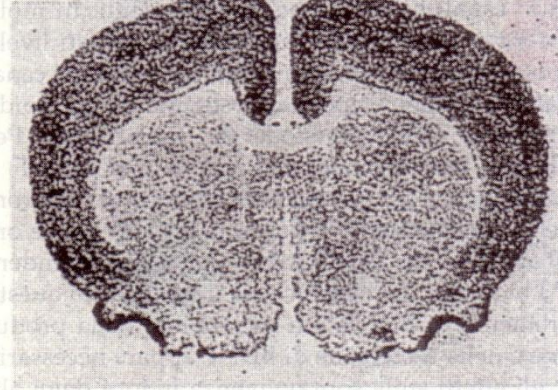
*trkA*



NGF



*trkB*



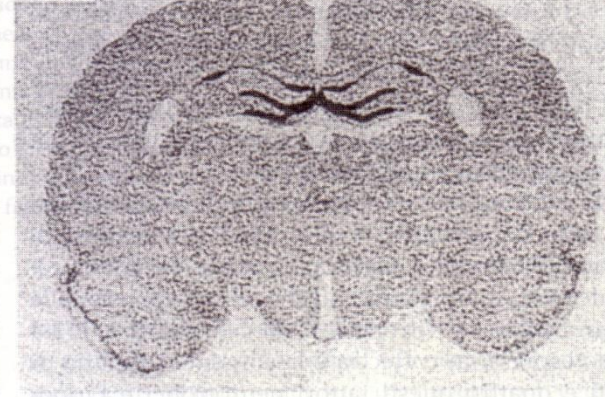
BDNF



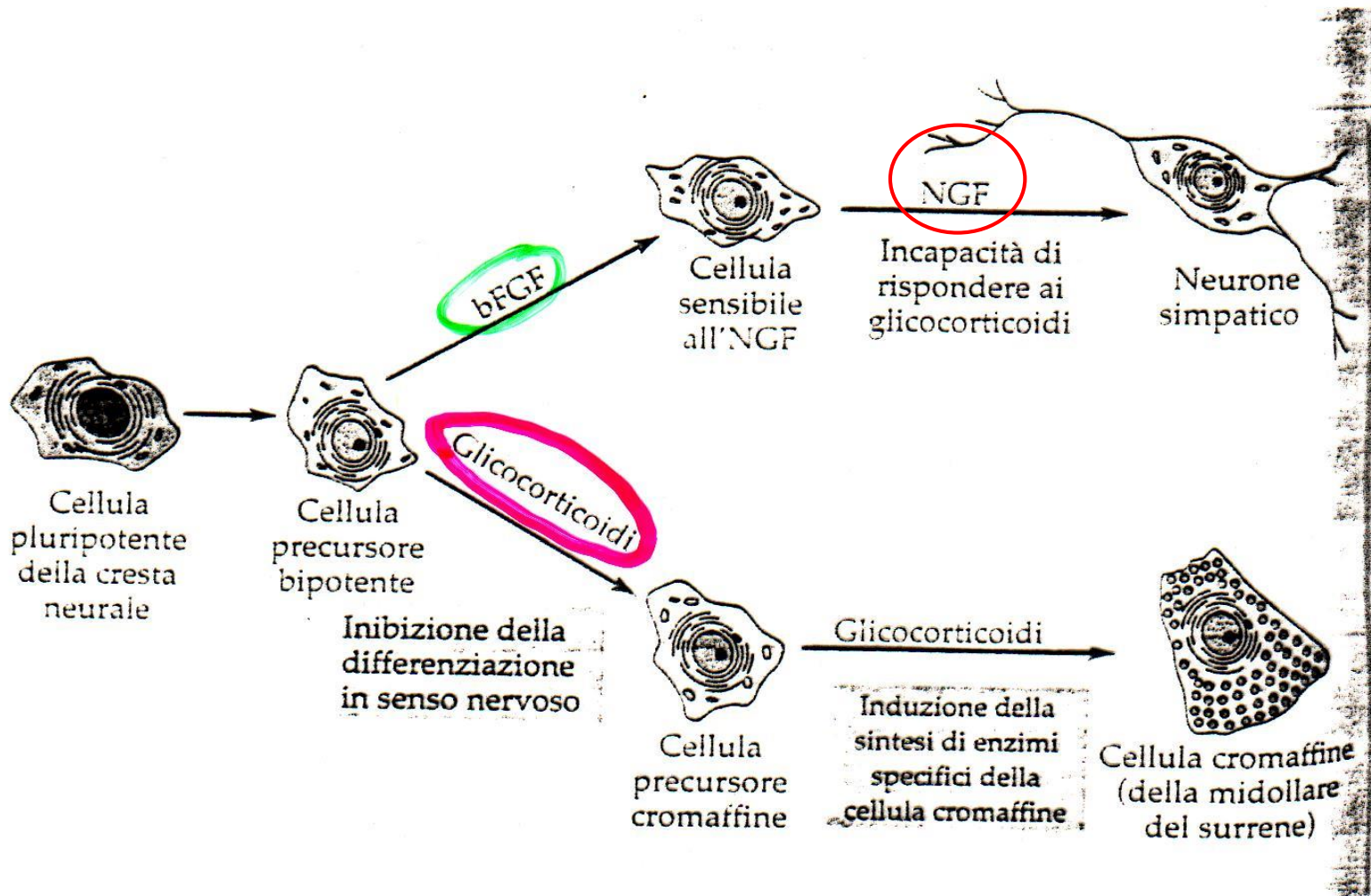
*trkC*



NT3



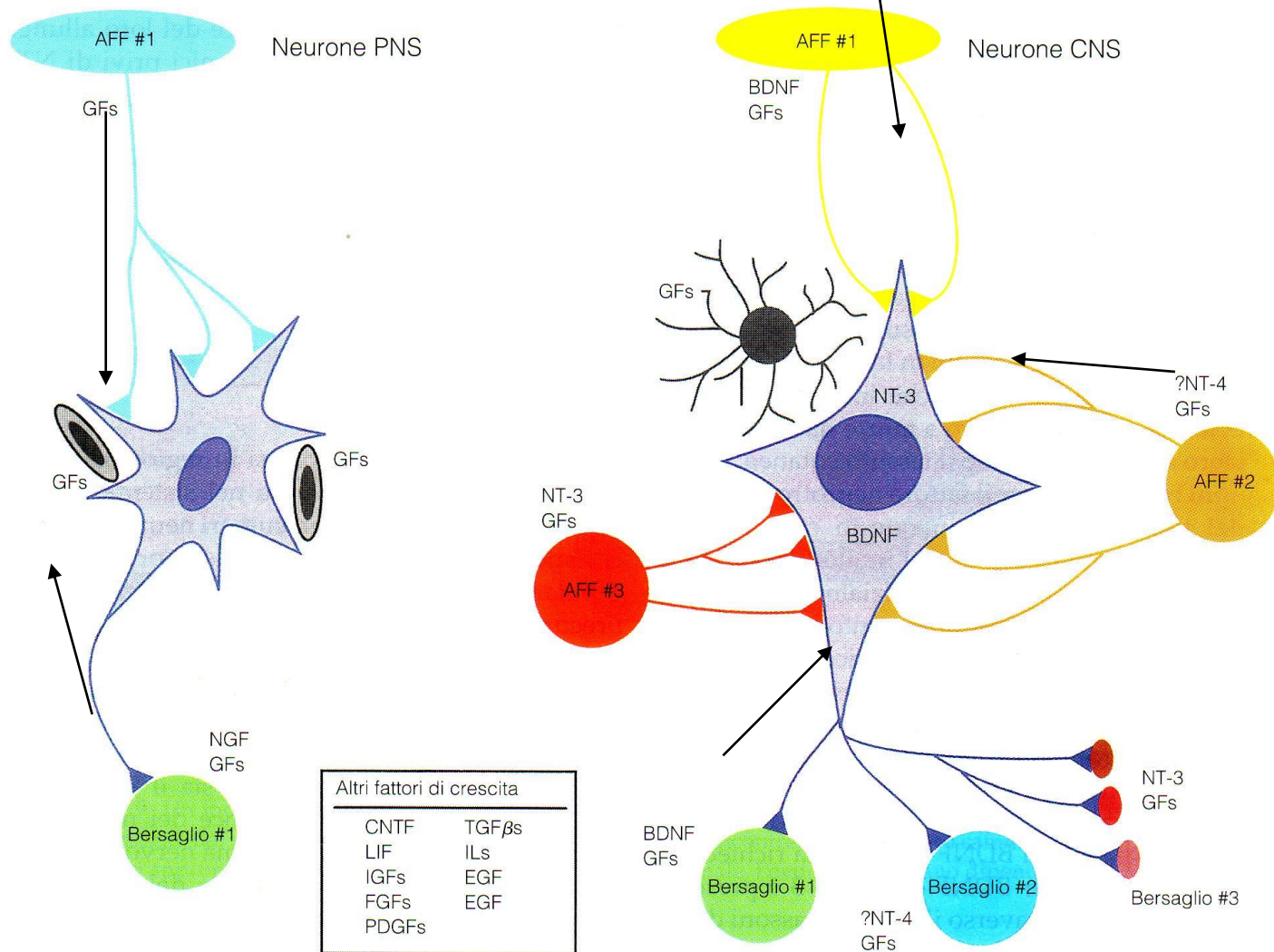
# Sopravvivenza e differenziamento di neuroni



# Sopravvivenza dei neuroni e mantenimento dei neuriti

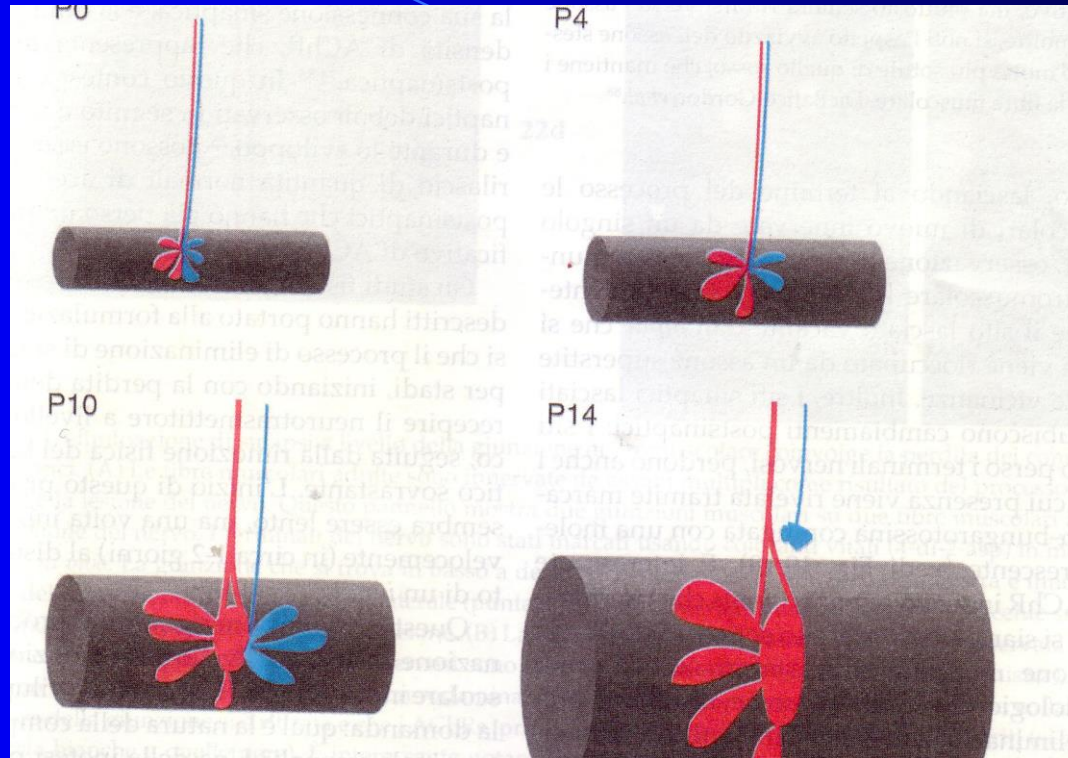
670

## 21. FATTORI NEUROTROFICI





# 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:

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

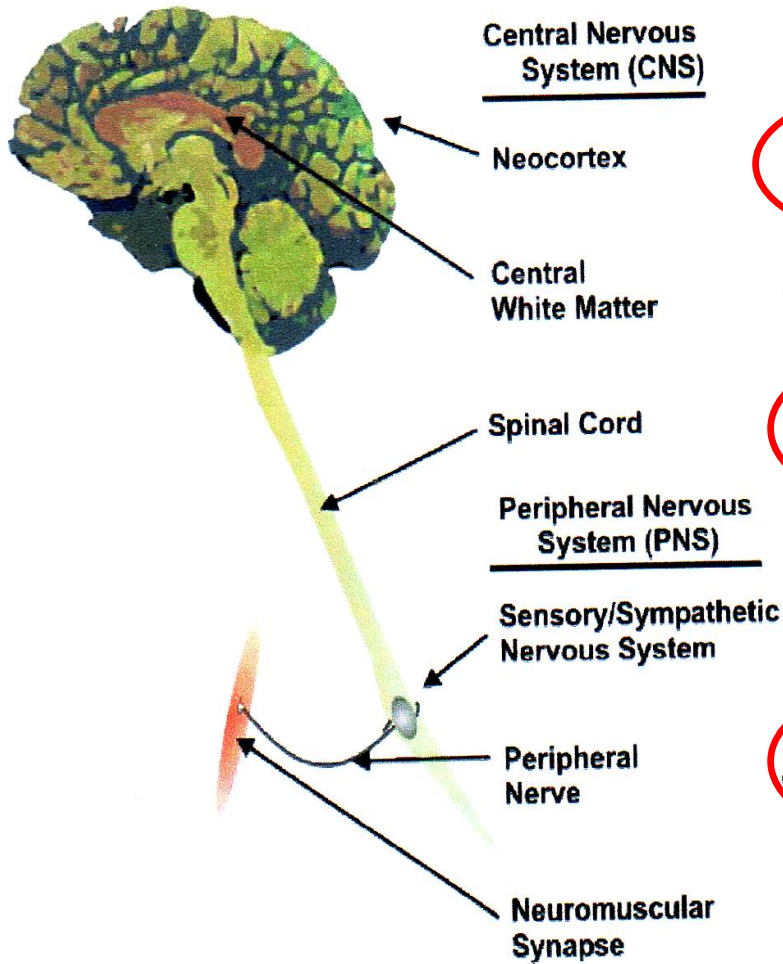
# Ruolo delle citochine

TABELLA 21.2 Le famiglie delle citochine e fattori di crescita

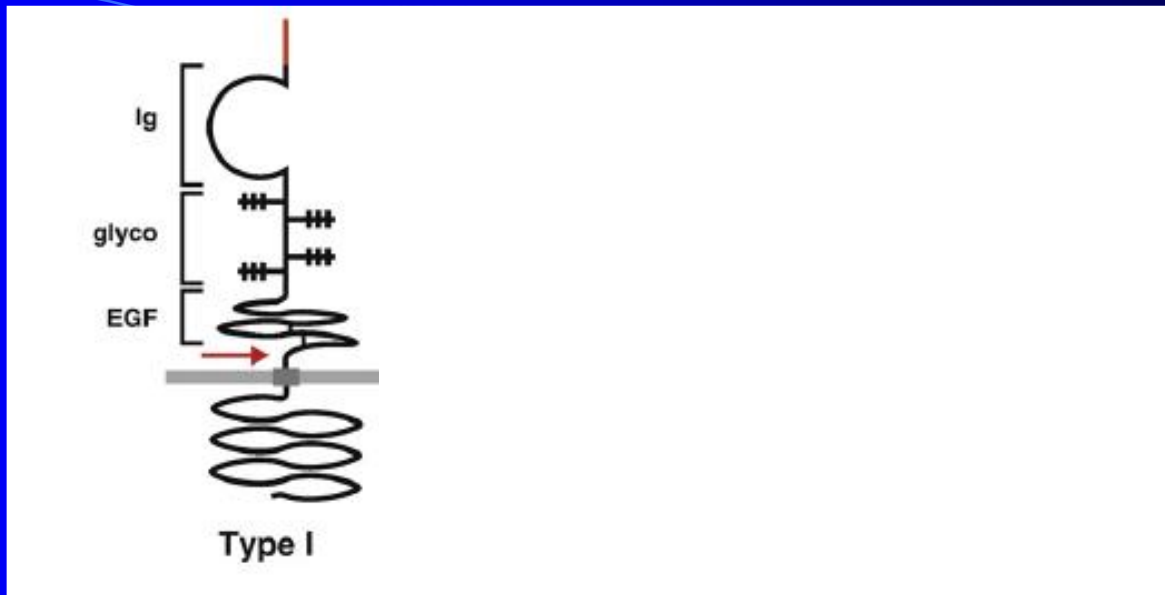
Famiglia	Membri rappresentativi	Principali funzioni biologiche
Neurotrofine Citochine neuropoietiche	NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5, NT-6 CNTF, LIF, CT-1, ONCOM	Sopravvivenza e differenziazione neuronale Sopravvivenza dei neuroni ciliari, attività inibitoria della leucemia, aumenta le proprietà colinergiche
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.



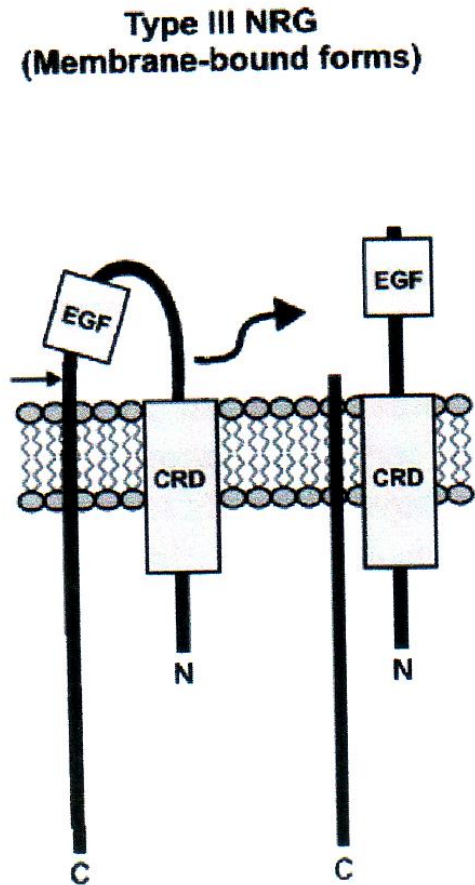
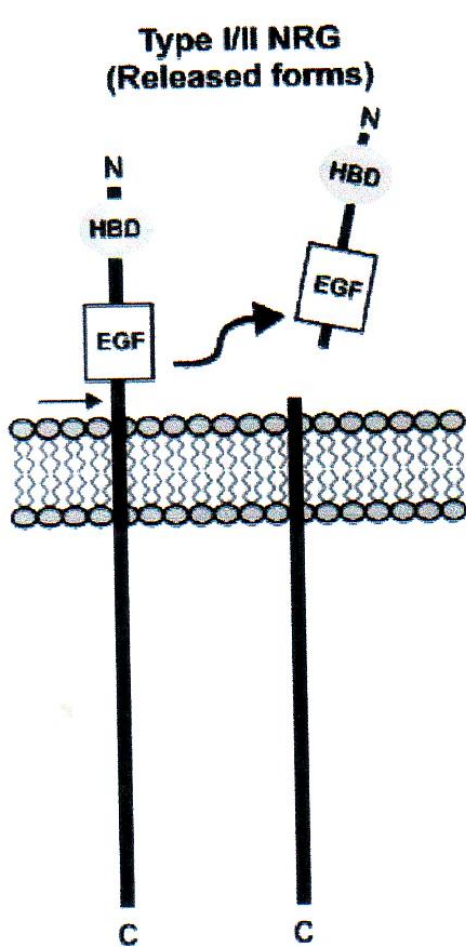
<u>Central Nervous System (CNS)</u>	<u>Neuregulin-1 Actions</u>	<u>Related Diseases</u>	<u>References</u>
Neocortex	Synaptic development, ion channel regulation	Schizophrenia, Stroke, Epilepsy	{83, 101, 1179, 136, 140, 200}
Central White Matter	Oligodendrocyte development, myelination	Multiple Sclerosis	{27, 83, 92, 109, 142, 186}
Spinal Cord	Oligodendrocyte development, myelination	ALS, spinal cord injury	{21, 54, 92, 109, 139, 151, 157, 181}
<u>Peripheral Nervous System (PNS)</u>	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	{1, 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			



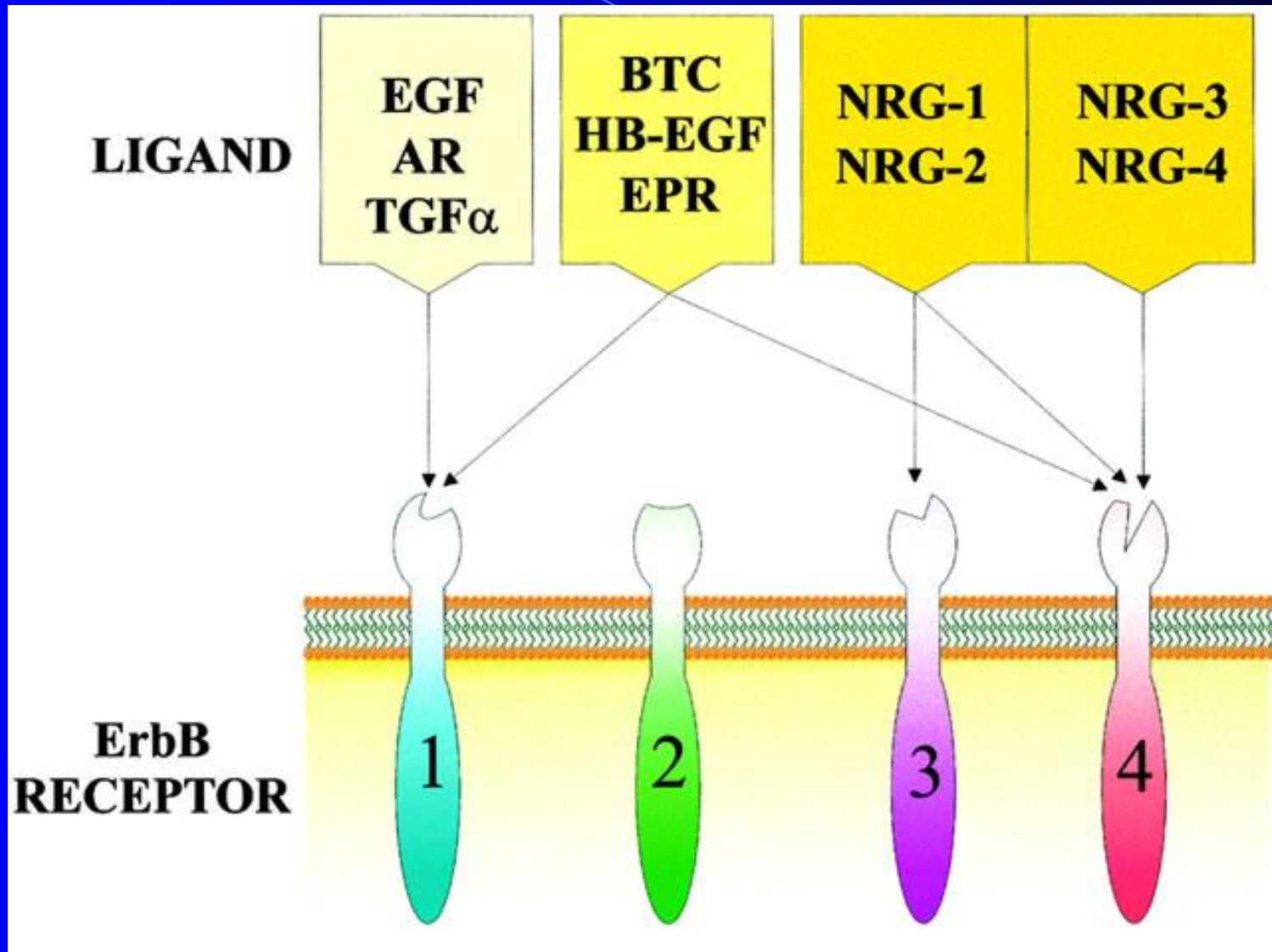
- 1. 4 isoforme di NRG (NRG1-2-3-4)**
- 2. NRG 1 è la meglio conosciuta e caratterizzata**
- 3. NRG-1 origina per *splicing* alternativo e genera tre diverse isoforme**

isoforma secreta

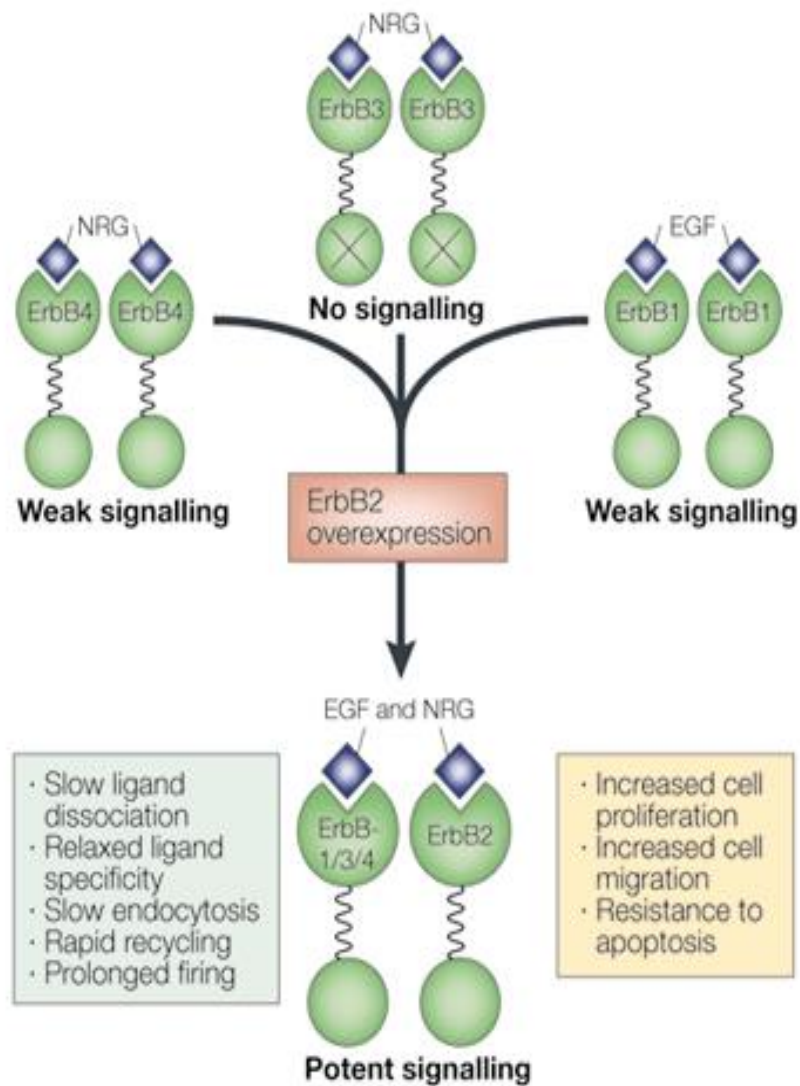
Isoforma di membrana



# I Recettori erbB



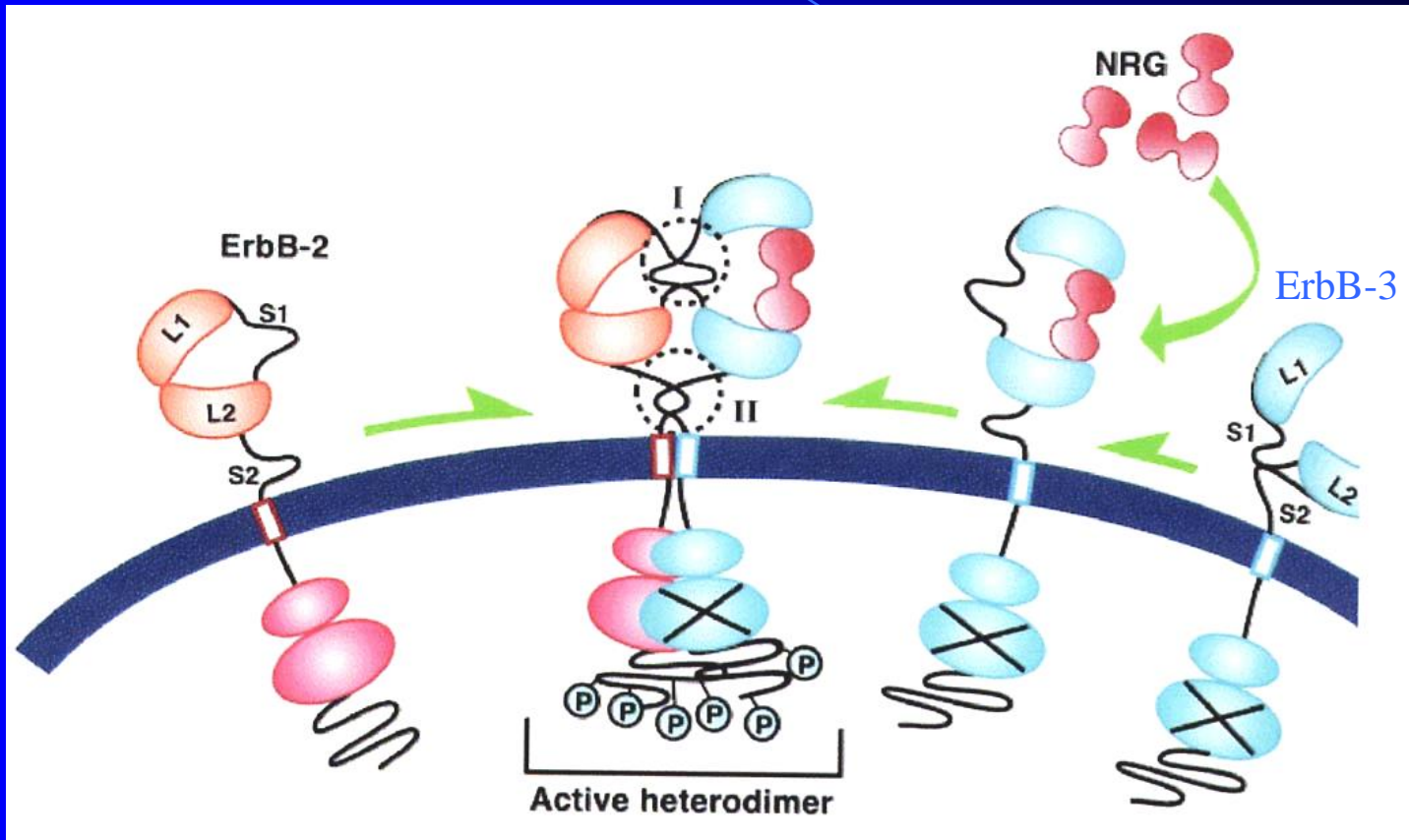




Nature Reviews | Molecular Cell Biology

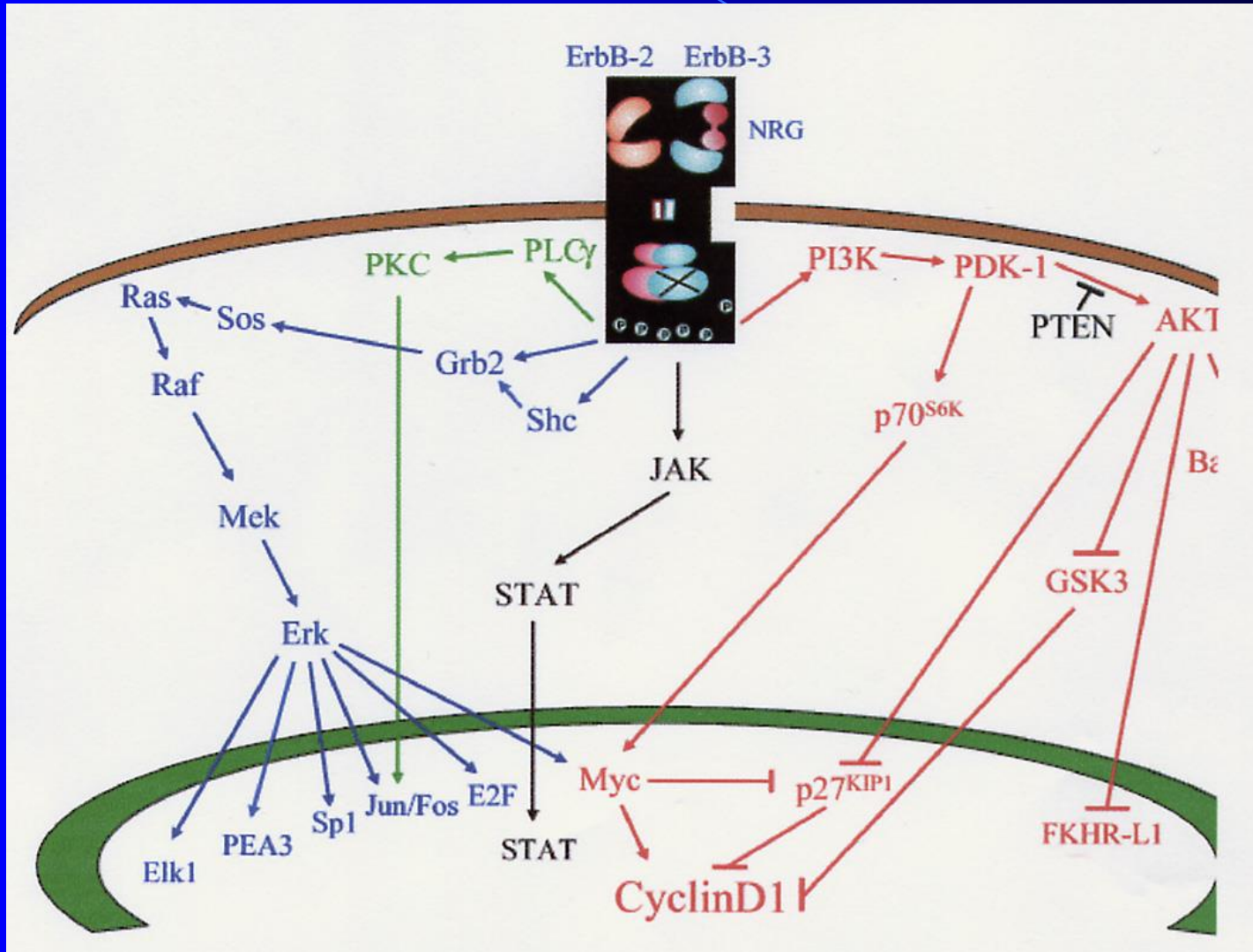
## Recettori tirosina-chinasi attivati dalle neureguline

# Neureguline e recettori ErbB



Necessità di eterodimerizzazione forzata

# Trasduzione del segnale a valle dei recettori ErbB

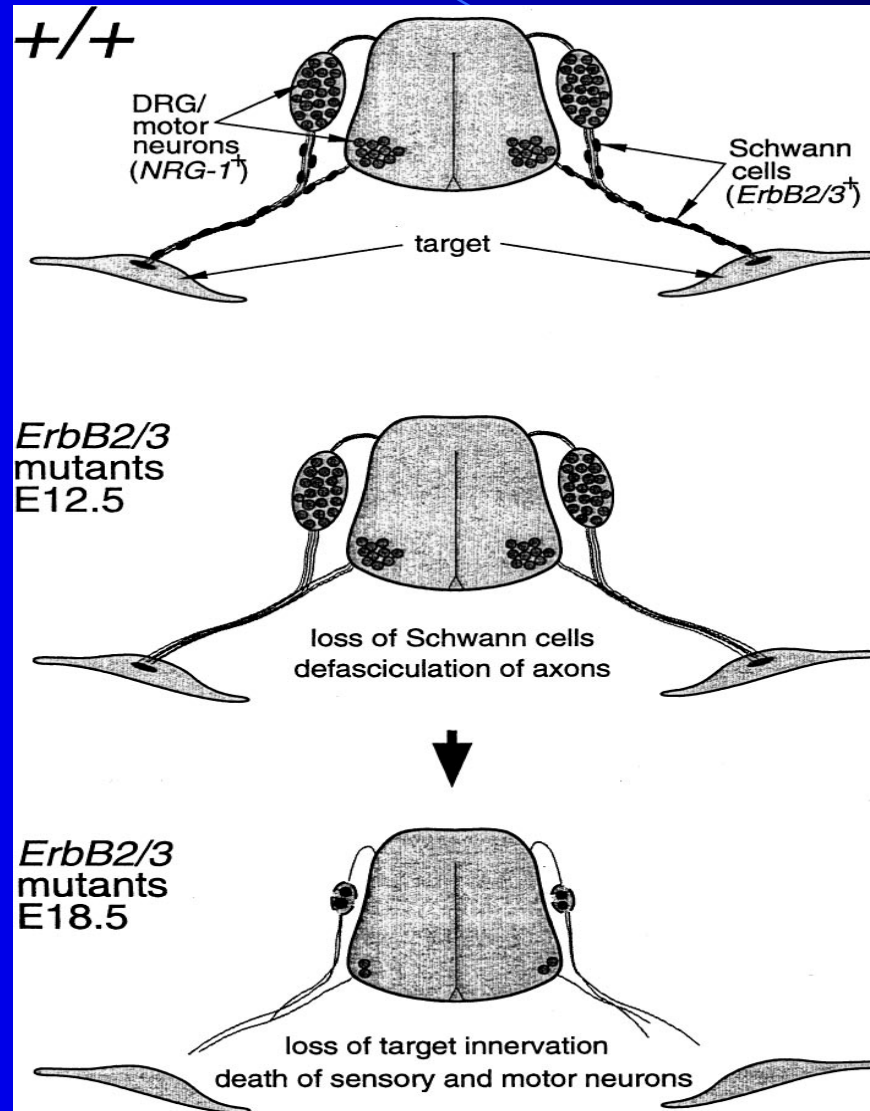


# **Mutazioni di erbB o di Neureguline producono gravi alterazioni durante lo sviluppo del SN**

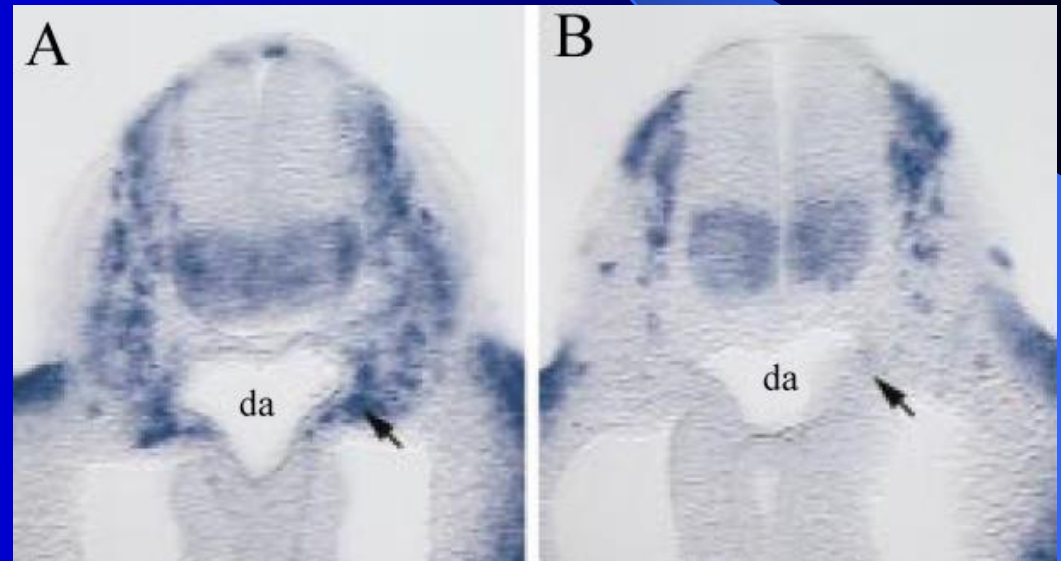
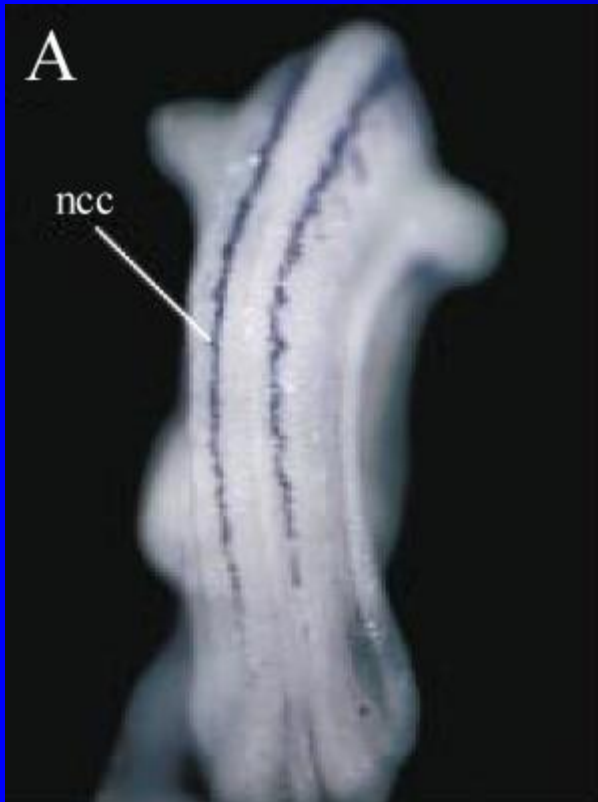
- 1. Formazione delle sinapsi (ARIA)**
- 2. Corretta maturazione neuronale**
- 3. Alterata migrazione di derivati delle creste neurali (es. neuroni simpatici)**
- 4. Corretta formazione di derivati gliali (ErbB3)**
- 5. Tumori del SN (gliomi) (ma anche tumori esterni al SN- breast cancer)**

# Alterata espressione di recettori erbB compromettono la formazione della glia

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



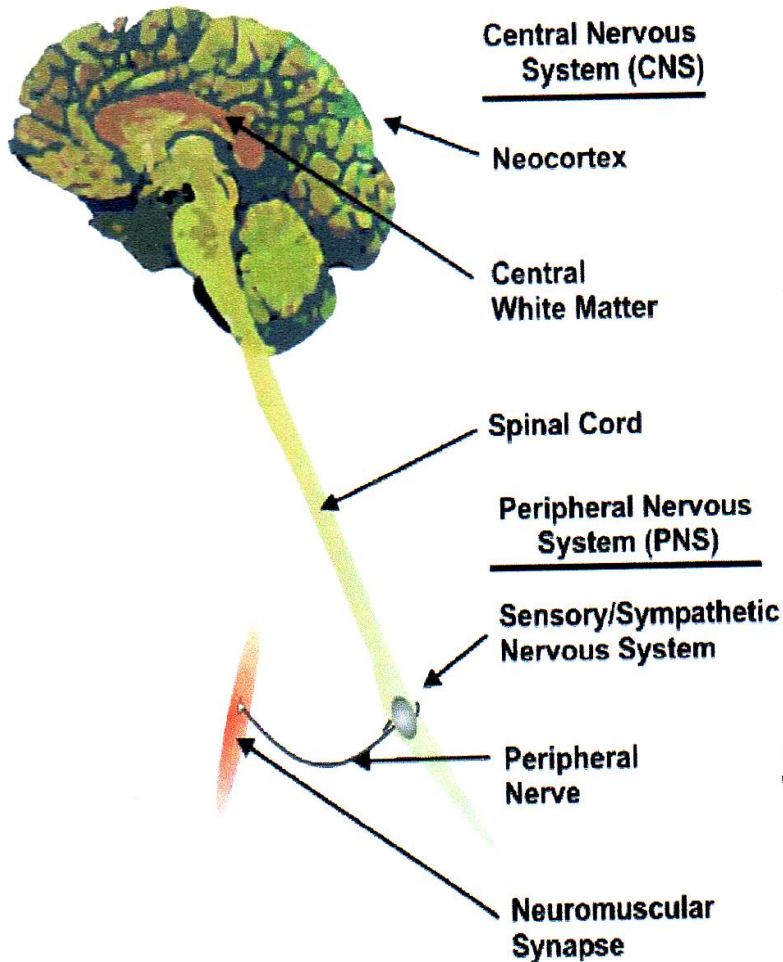
# Neureguline e migrazione delle cellule della NC



WT

*erbB2*<sup>-/-</sup>

# NRGs e patologie del sistema nervoso



<u>Central Nervous System (CNS)</u>	<u>Neuregulin-1 Actions</u>	<u>Related Diseases</u>	<u>References</u>
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}
<u>Peripheral Nervous System (PNS)</u>	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			