

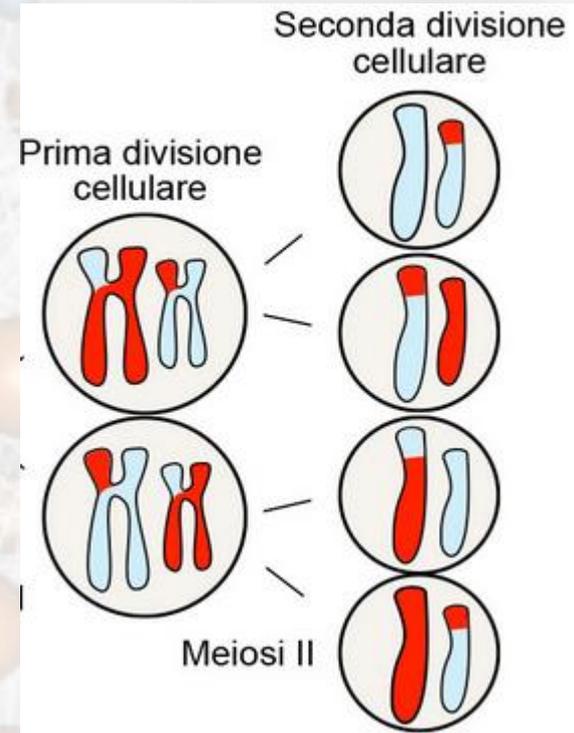
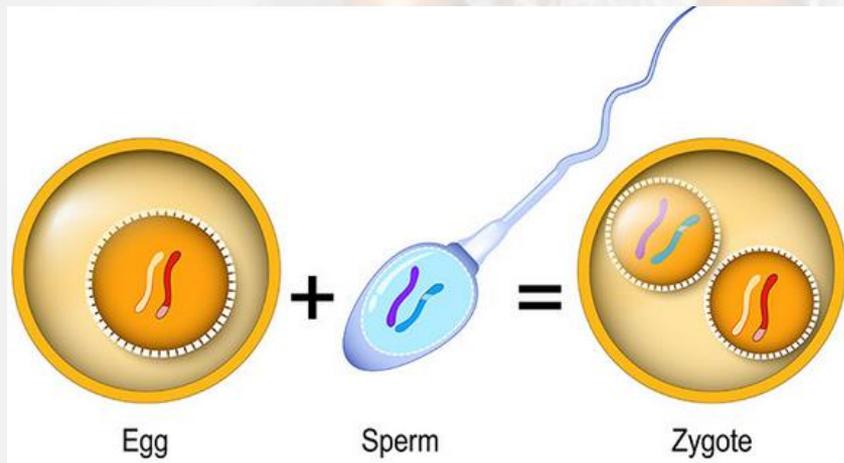


Capitolo 2

Lo sviluppo del sistema nervoso

14 Ottobre 2020

Cinque fasi del neurosviluppo



MOLTIPLICAZIONE CELLULARE

Cinque fasi del neurosviluppo

1. *DIFFERENZIAMENTO CELLULARE*

(cellule muscolari, neuroni multipolari...)

2. *MIGRAZIONE CELLULARE*

3. *FORMAZIONE SINAPSI*



1. *Induzione placca neurale*

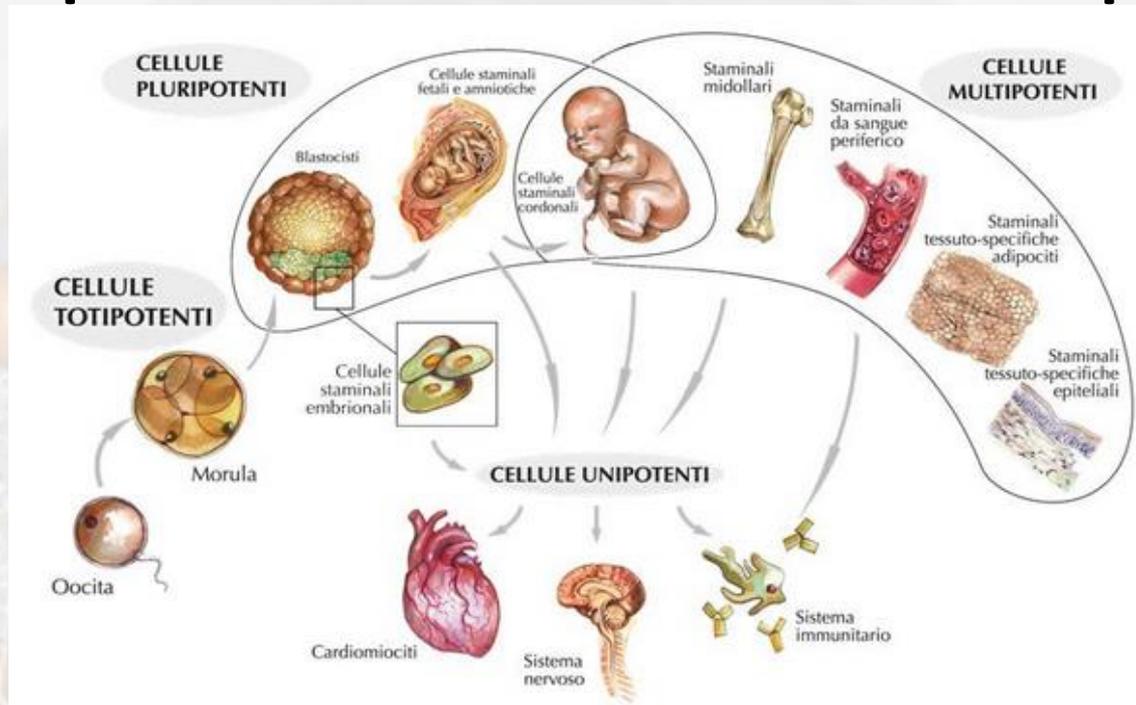
2. *Proliferazione neuronale*

3. *Migrazione e aggregazione*

4. *Crescita assonale e formazione sinapsi*

5. *Morte neuronale e riorganizzazione sinaptica*

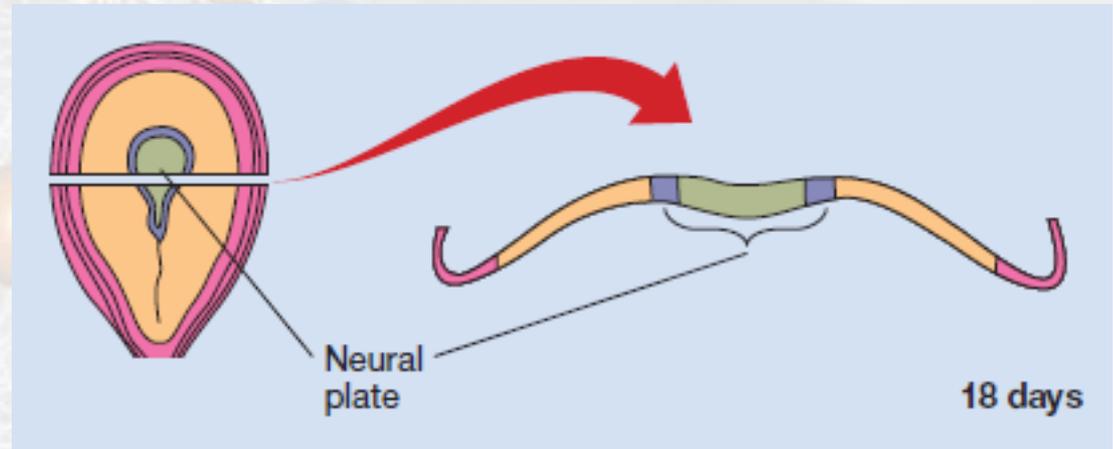
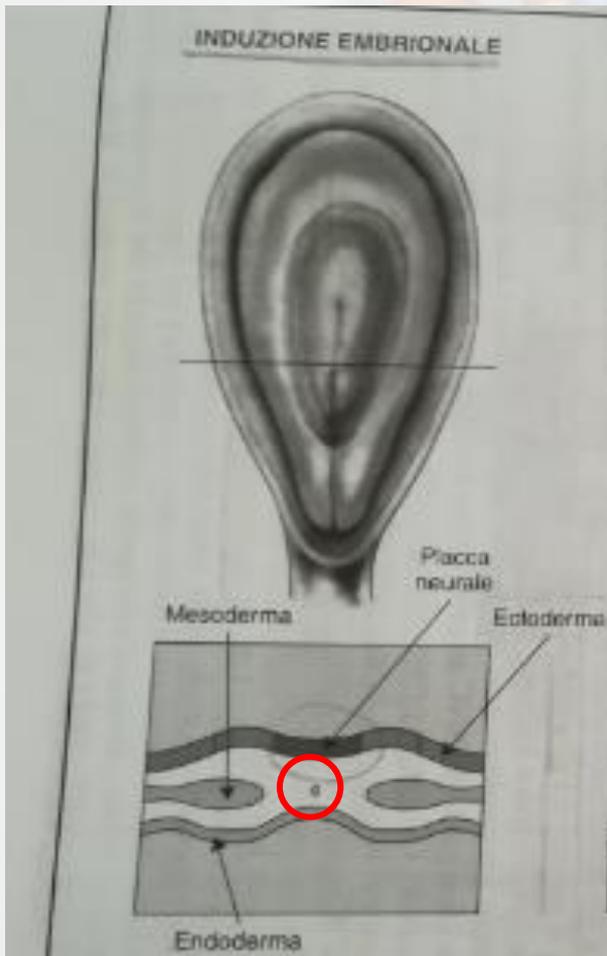
Cinque fasi del neurosviluppo



- Totipotenti (svilupparsi in qualsiasi tipo di cellula: neuroni, pelle...)
- Pluripotenti (svilupparsi in molti ma non in tutti i tipi di cellule)
- Multipotenti (svilupparsi in diverse cellule di un solo tipo: diversi tipi cellule sanguigne)
- Unipotenti (svilupparsi solo in un tipo di cellula)

Cinque fasi del neurosviluppo

1- INDUZIONE EMBRIONALE



3 strati cellule embrionali: ECTODERMA,
MESODERMA, ENDODERMA

Tra 3 e 4 settimana di gestazione:

Sviluppo della PLACCA NEURALE (porzione di ECTODERMA sulla superficie dorsale dell'embrione, da qui sviluppo Sistema Nervoso) indotto da segnali chimici provenienti dalla NOTOCORDA (porzione del MESODERMA, futura colonna vertebrale)

Cinque fasi del neurosviluppo

Cellule placca neurale



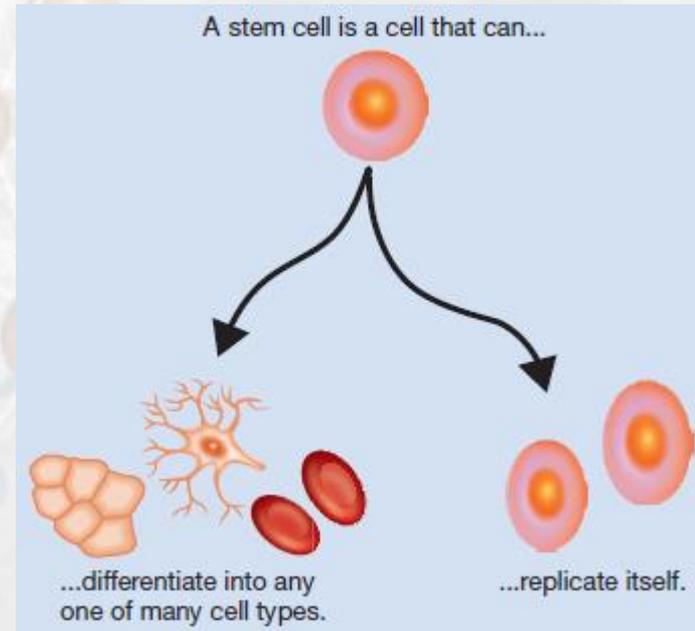
Cellule staminali (embrionali)

- 1- sviluppo in molti tipi di cellule
- 2- autorinnovo QUASI illimitato



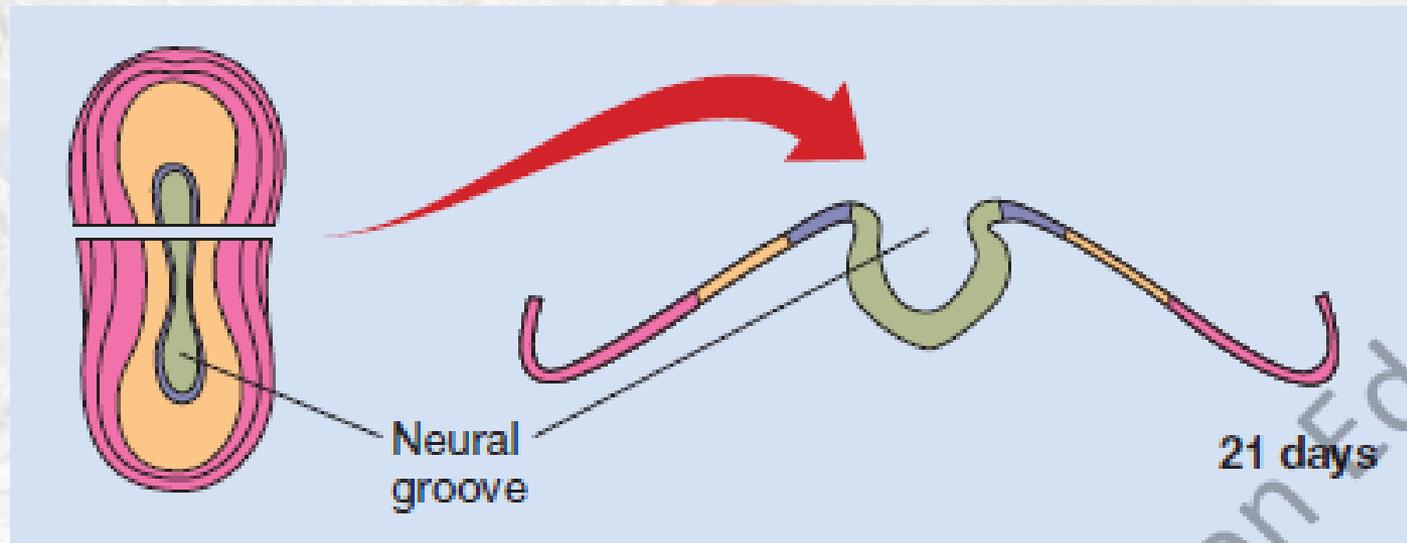
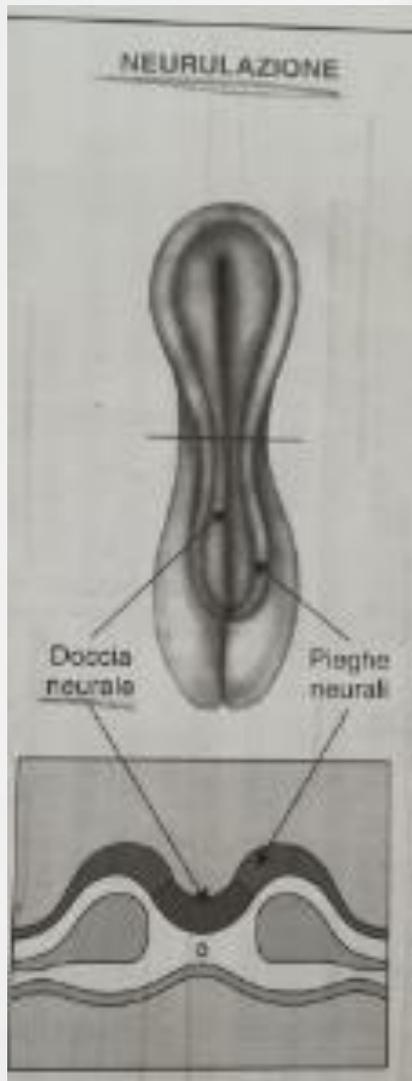
Cellula staminale si divide in 2 cellule figlie: una evolve in una cellula del corpo e una cellula staminale.

QUASI perchè anche se conservate in coltura cellulare accumulo di errori di divisione interrompe il processo



Cinque fasi del neurosviluppo

NEURULAZIONE

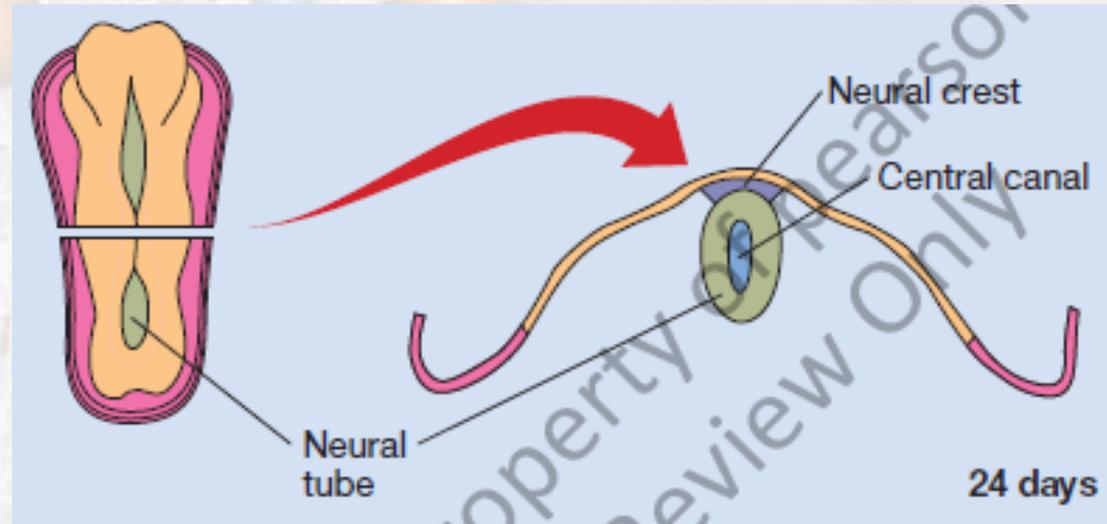
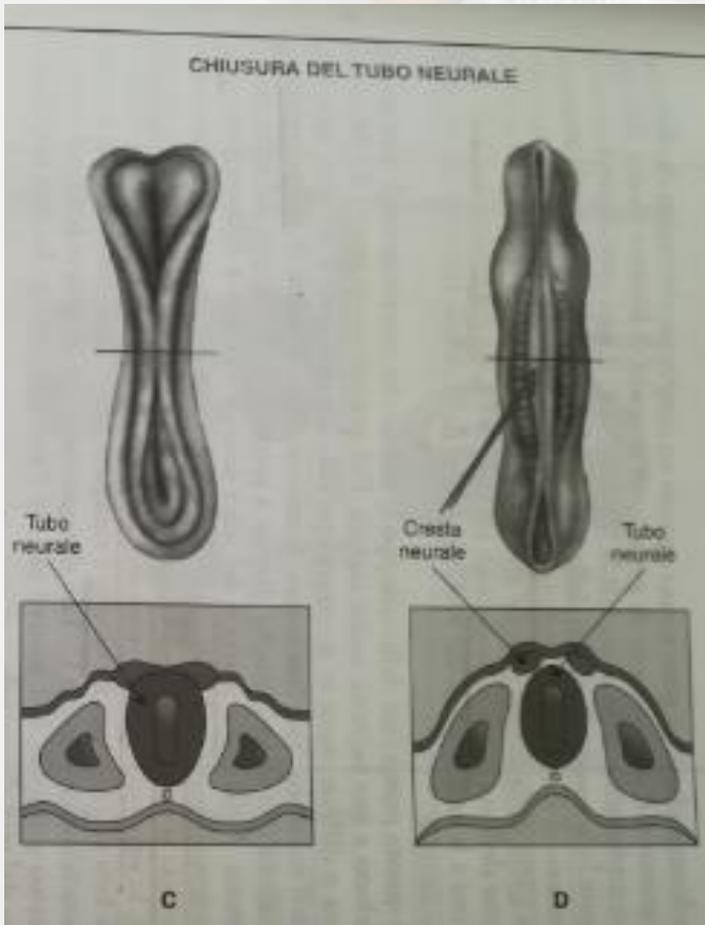


Placca neurale si piega e forma la DOCCIA NEURALE

Cinque fasi del neurosviluppo

CHIUSURA TUBO NEURALE:

NEURULAZIONE

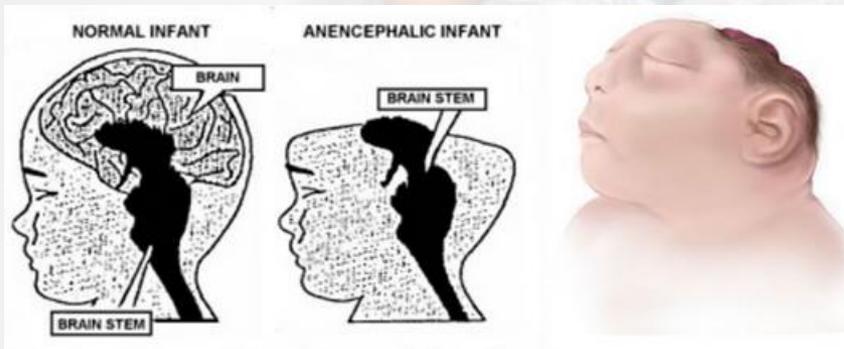


Le *pieghe neurali* si fondono e formano il TUBO NEURALE (si chiude dal centro alle estremità) da cui originerà il SNC
Porzione ectoderma esterno → CRESTA NEURALE da cui originerà il SNP

Cinque fasi del neurosviluppo

CHIUSURA TUBO NEURALE

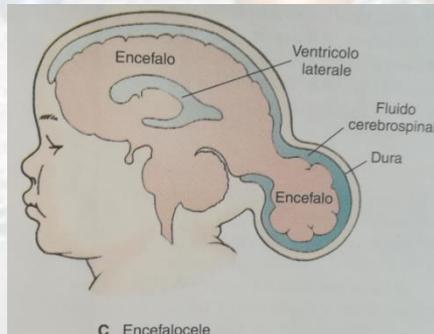
- Mancata fusione parte anteriore: **ANENCEFALIA**



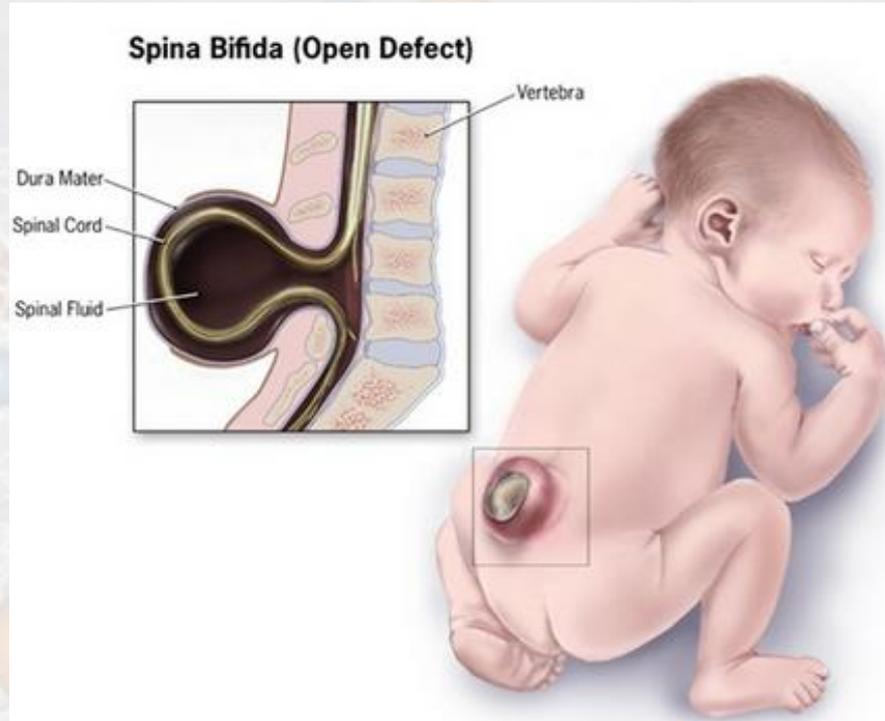
Cervelletto, tronco encefalico e midollo spinale possono essere presenti ma piccoli e malformati. Occhi sviluppati ma nervi ottici assenti, braccia molto più grandi delle gambe. Non è compatibile con la vita.

- Mancata fusione parte anteriore: **ENCEFALOCELE**

Associata a difetti emisferi cerebrali, cervelletto e mesencefalo. Protusione di un sacco del cranio con porzioni di meningi e liquido cerebrospinale e sostanza cerebrale. Risultato clinico: ritardo mentale e ritardo dello sviluppo. Intervento chirurgico.



- Mancata fusione parte posteriore: SPINA BIFIDA o MIELOSCHISI



Spina bifida aperta: sporgenza solo di meningi (meningocele) o meningi e midollo spinale (mielomeningocele).

Come rilevare deficit chiusura tubo neurale:

Ecografia e amniocentesi

Amniocentesi → basata sull'ipotesi che l' α -fetoproteina (componente principale del siero fetale, prodotta dal fegato) fuoriesce nel liquido amniotico quando il tubo neurale non è chiuso → la dispersione fa rilevare alti livelli di questa proteina e ne consente il rilevamento

Come prevenire deficit chiusura tubo neurale:

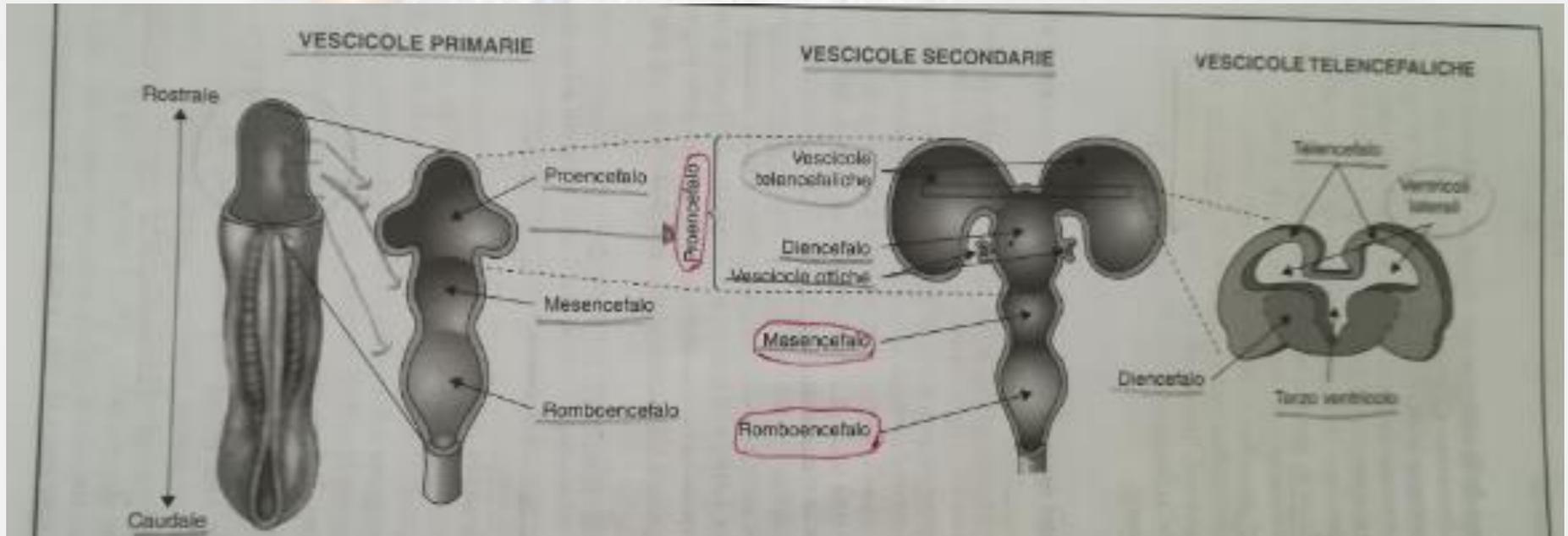
Terapia a base di folati

Carenza di acido folico può incidere sullo sviluppo precoce.
Donne in gravidanza integrazione di acido folico

Cinque fasi del neurosviluppo:

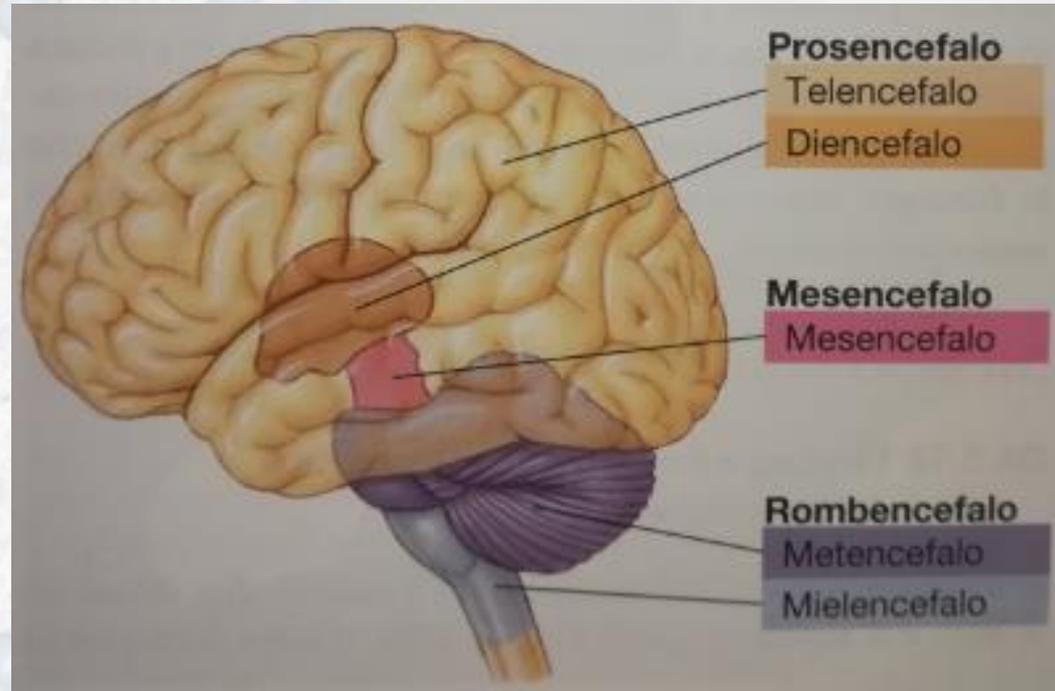
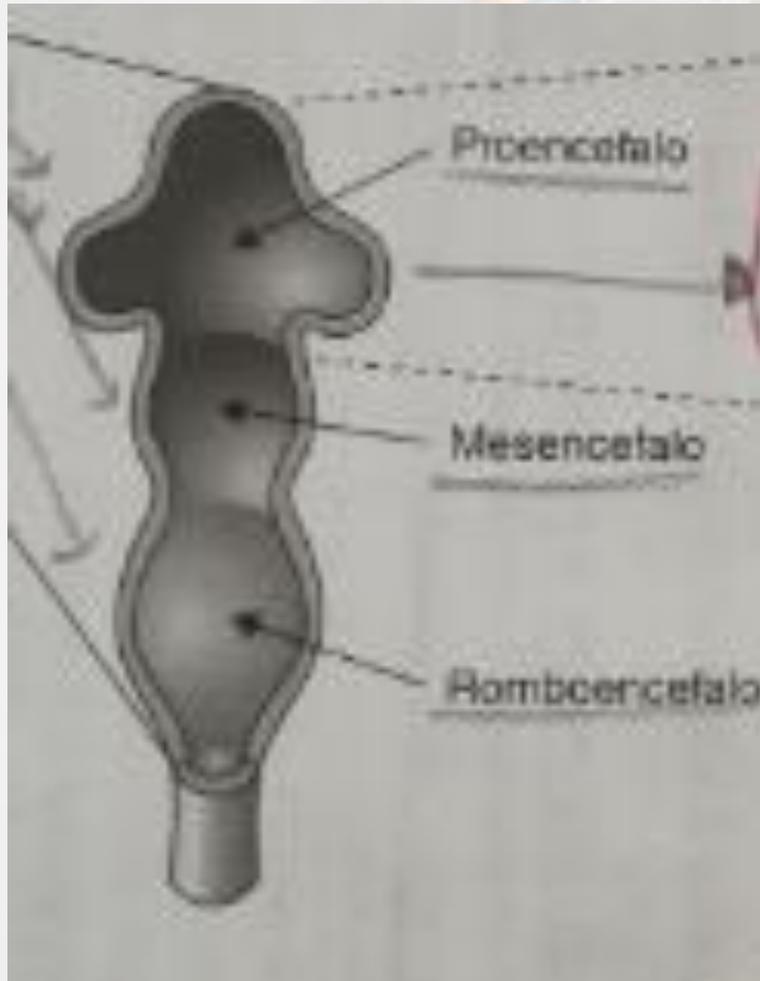
DIFFERENZIAZIONE

VESCICOLE PRIMARIE, SECONDARIE, TELENCEFALICHE



Cinque fasi del neurosviluppo

VESCICOLE PRIMARIE, SECONDARIE, TELENCEFALICHE



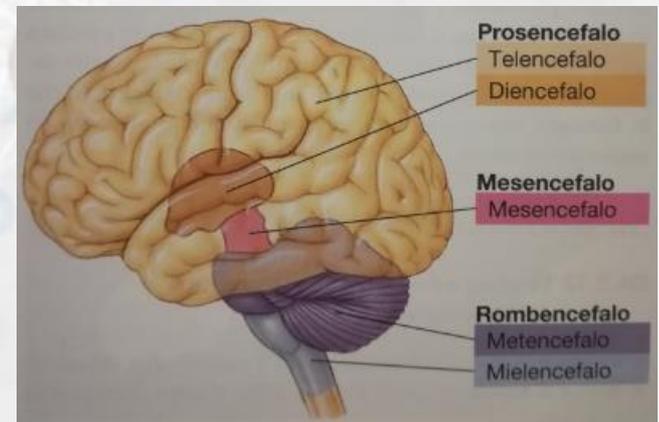
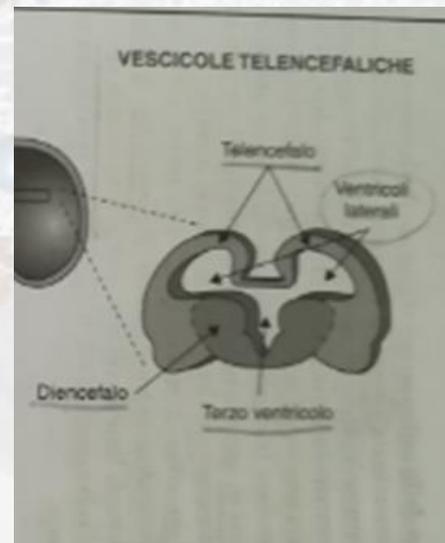
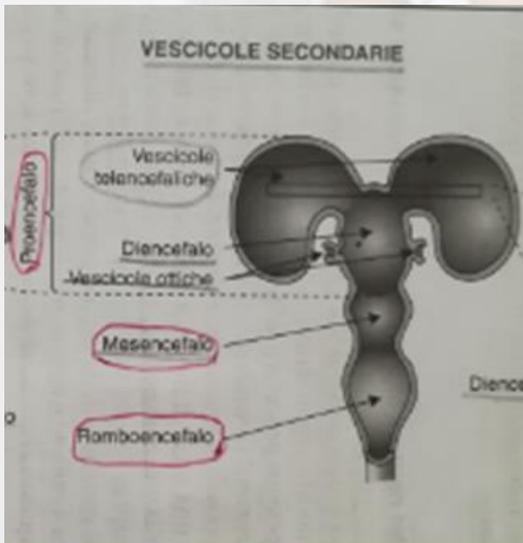
PROENCEFALO

Diencefalo: sede di talamo e ipotalamo

Vescicole telencefaliche: emisferi cerebrali. Corteccia cerebrale deriva dalla continua crescita degli emisferi cerebrali → espansione anteriore = lobi frontali; espansione laterale e dorsale = lobi parietali; espansione posteriore e ventrale = lobi temporali e occipitale

Interno del tubo neurale si sviluppa nei ventricoli cerebrali (ventricoli laterali e 3° ventricolo) e nel midollo spinale

Vescicole ottiche: retine e nervi ottici



Mesencefalo: sede di un canale attraverso cui il liquido cerebrospinale scorre dal prosencefalo al quarto ventricolo: acquedotto di Silvio o acquedotto cerebrale (ostruzione porta a idrocefalo: il liquor non fluisce liberamente, la pressione dei ventricoli aumenta, emisferi cerebrali compressi, cranio si ingrandisce. Se non curato ritardo mentale)

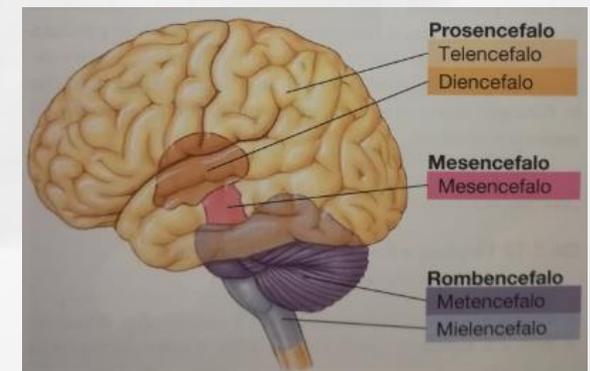
ROMBOENCEFALO

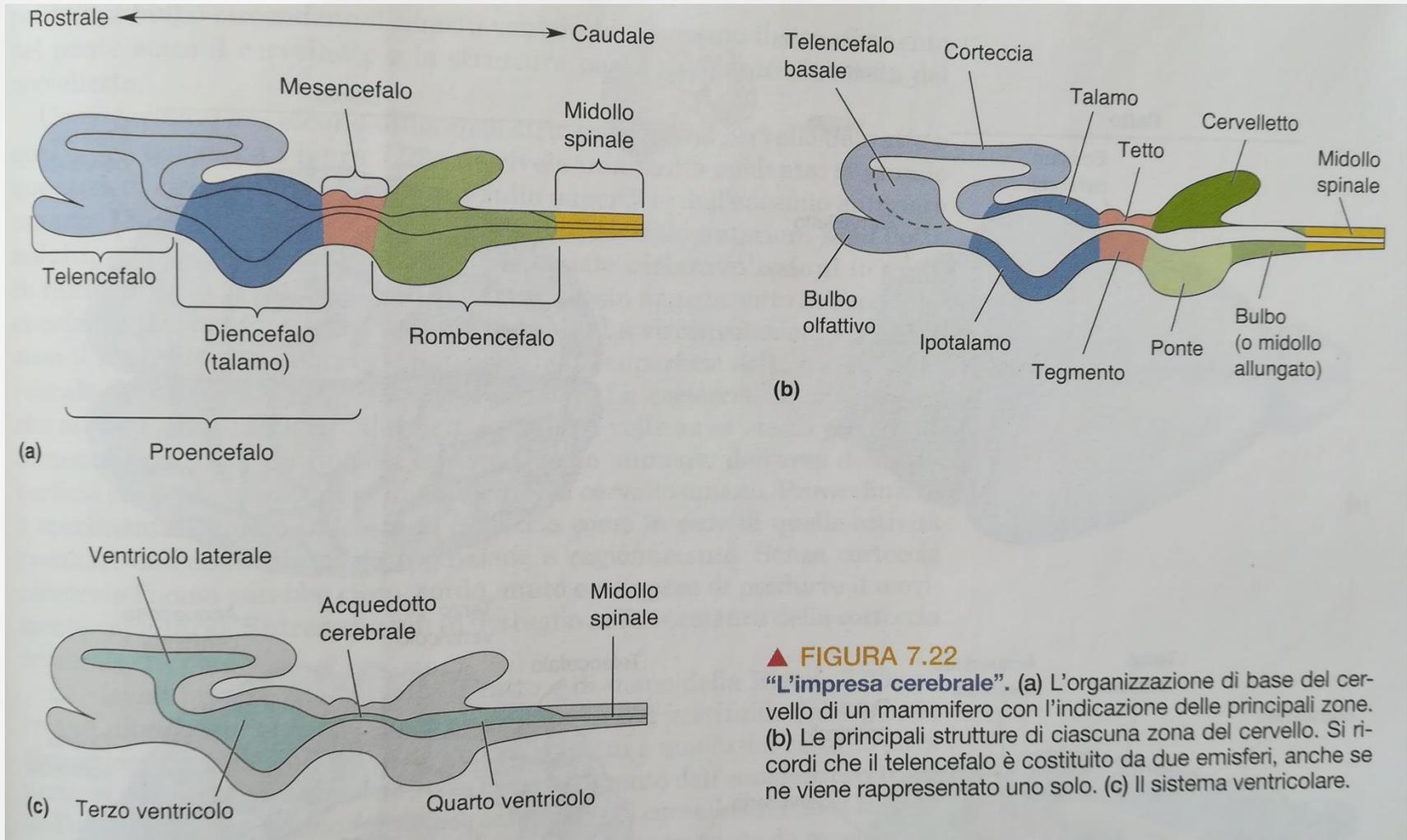
Mielencefalo: bulbo

Metencefalo: ponte e cervelletto. Via preferenziale di comunicazione tra i due è il *peduncolo cerebellare centrale*

Peduncolo cerebellare superiore: collega cervelletto e mesencefalo

Peduncolo cerebellare inferiore: collega cervelletto con neuroni della formazione reticolare, nucleo vestibolare del ponte e midollo





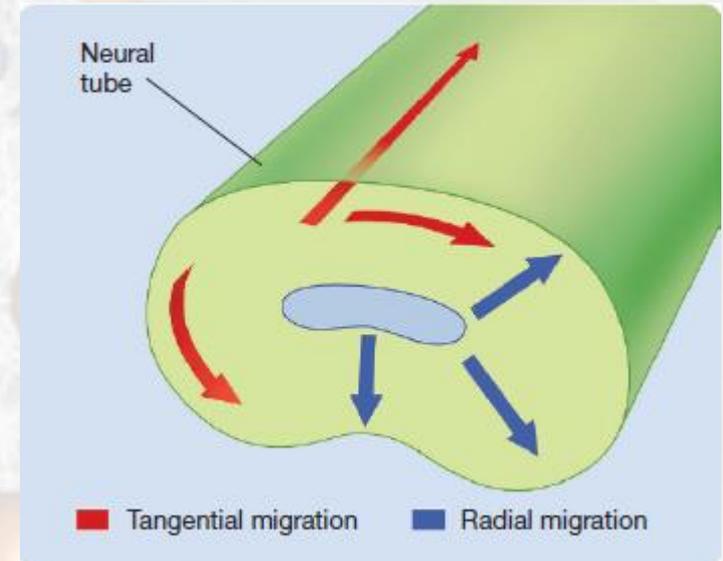
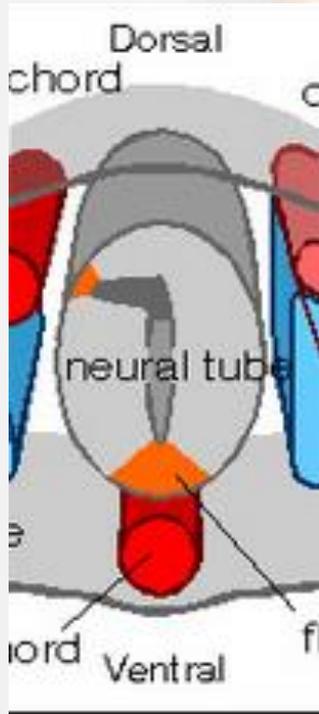
Cinque fasi del neurosviluppo

2-MINUTE NEUROSCIENCE:

Welcome to 2 minute neuroscience, where I
simplistically explain neuroscience topics

Cinque fasi del neurosviluppo

2- *PROLIFERAZIONE NEURONALE: NEUROGENESI*



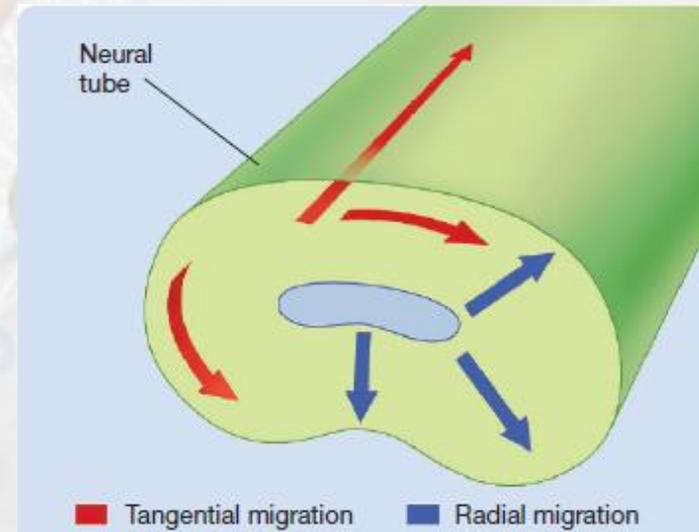
Le cellule del tubo aumentano di numero:
proliferazione controllata da segnali chimici
Divisione cellulare avviene nella ZONA VENTRICOLARE
(centro del tubo contenente liquido)

Cinque fasi del neurosviluppo

3- *MIGRAZIONE E AGGREGAZIONE*

- **MIGRAZIONE:**

- Cellule immature (no assoni e dendriti): NEUROBLASTI
- Migrazione governata da **tempo** e **posizione**: precisa posizione del tubo secondo un programma preciso (prima strati più interni della corteccia)
- Due tipi:
 - **MIGRAZIONE RADIALE**
Secondo una linea retta verso la parte esterna del tubo
 - **MIGRAZIONE TANGENZIALE**
Parallelamente alle pareti del tubo neurale



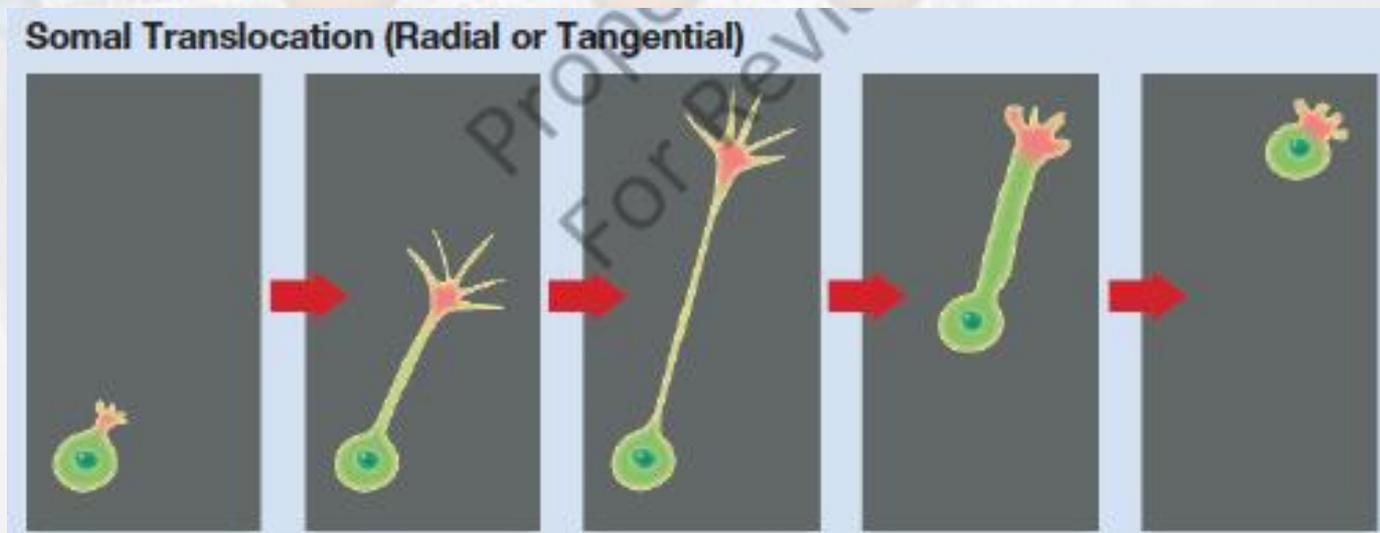
Cinque fasi del neurosviluppo

3- *MIGRAZIONE E AGGREGAZIONE*

- ***MIGRAZIONE:***

- Due metodi:

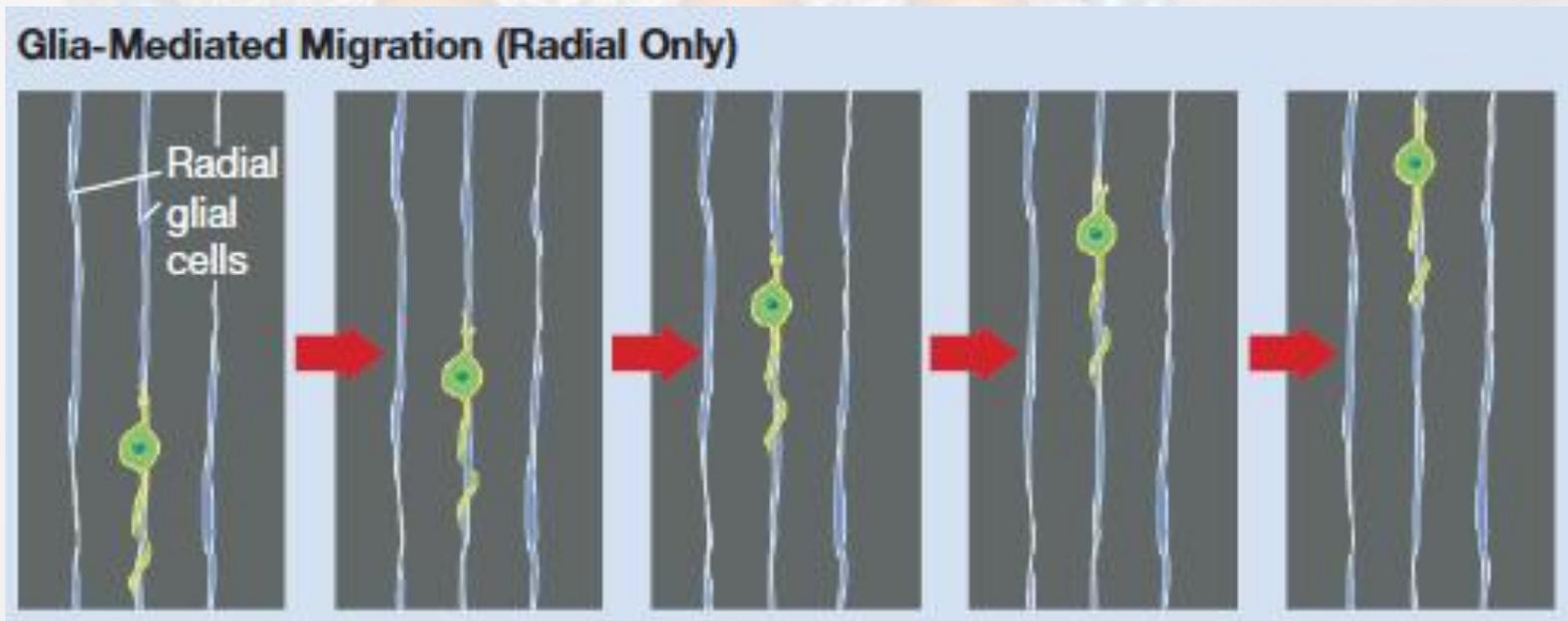
- **TRASLOCAZIONE DEL SOMA** : estensione cresce ed esplora l'ambiente in direzione migrazione, quindi il corpo cellulare si muove



Cinque fasi del neurosviluppo

3- *MIGRAZIONE E AGGREGAZIONE*

- **MIGRAZIONE:**
 - Due metodi:
 - **MIGRAZIONE MEDIATA DALLE GLIA:** rete di cellule gliali radiali su cui si muovono le cellule per migrare



Cinque fasi del neurosviluppo

3- *MIGRAZIONE E AGGREGAZIONE*

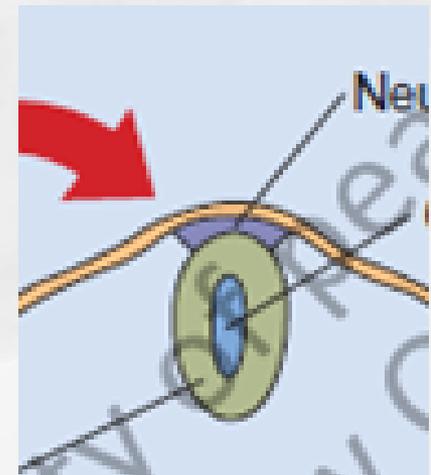
- *MIGRAZIONE:*

Corteccia cerebrale: migrazione ordinata dagli strati più profondi a quelli superficiali → MODELLO DENTRO-FUORI (modello radiale)

Migrazioni tangenziali anche molto lunghe: cellule CRESTA NEURALE diventeranno neuroni e cellule gliali del SNP



Molte sostanze chimiche guidano la migrazione:
MOLECOLE GUIDA



Cinque fasi del neurosviluppo

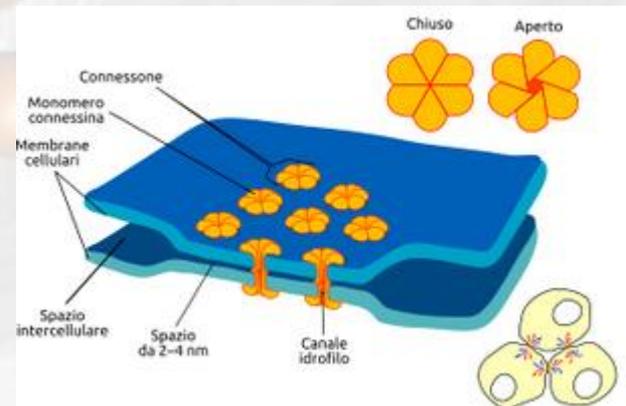
3- *MIGRAZIONE E AGGREGAZIONE*

- **AGGREGAZIONE** (terminata la migrazione allineamento tra neuroni)
 - Migrazione e aggregazione mediate da MOLECOLE DI ADESIONE DELLE CELLULE NERVOSE (CAM)



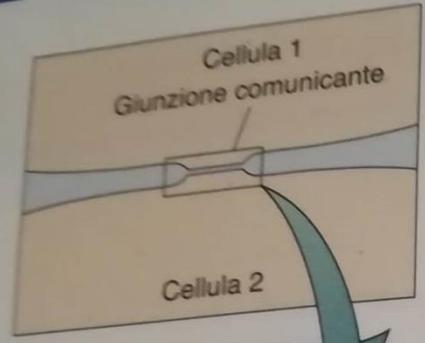
Posizionate su superficie di neuroni e altre cellule
Riconoscono molecole di altre cellule e aderiscono a esse

- Migrazione e aggregazione anche per opera di GIUNZIONI COMUNICANTI (scambio di citoplasma)

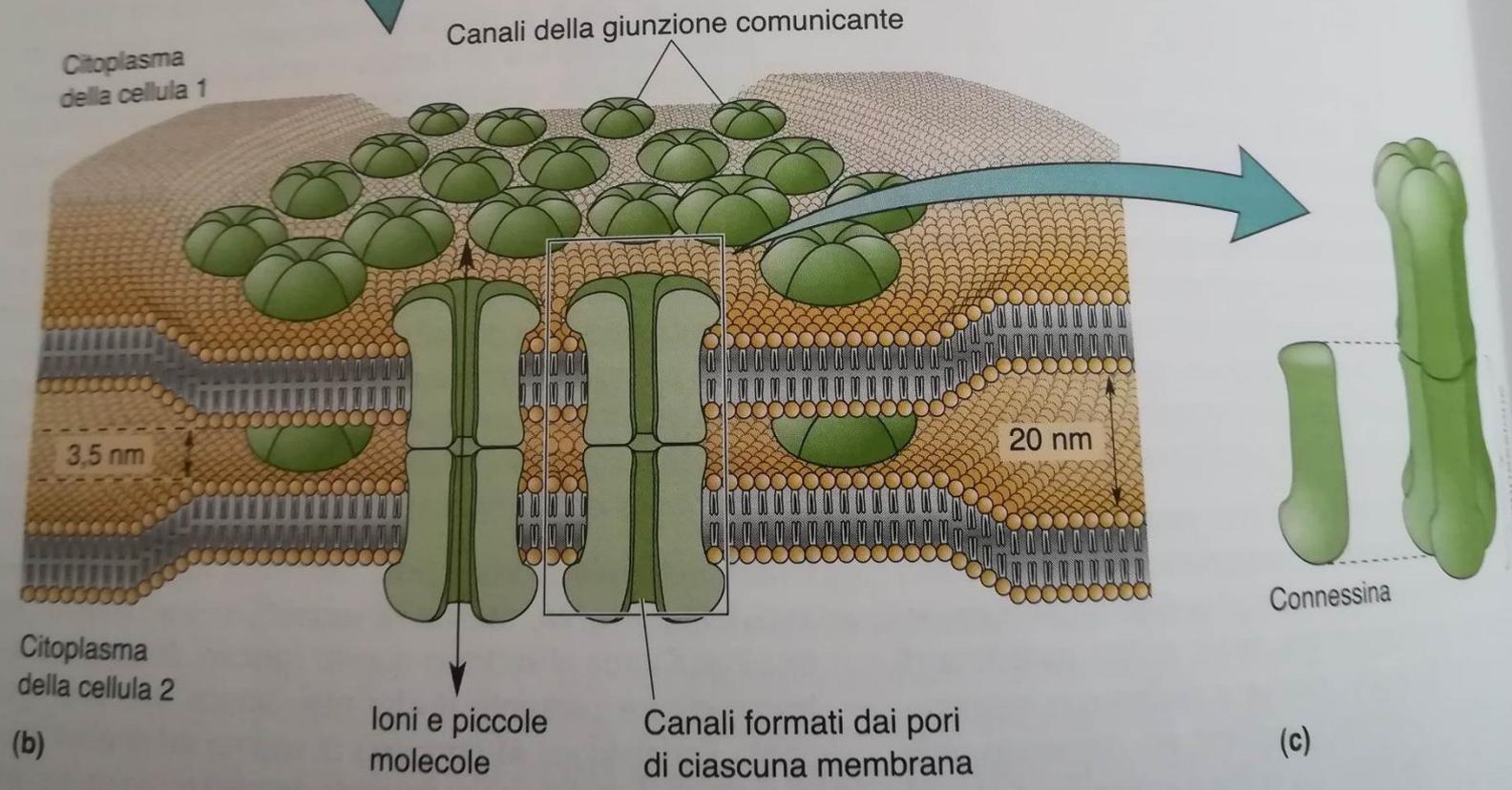


▼ FIGURA 5.1

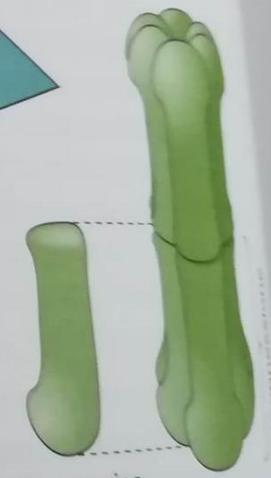
Una giunzione comunicante. (a) Neuriti di due cellule connesse da una giunzione comunicante. (b) L'ingrandimento evidenzia i canali della giunzione comunicante che permettono in comunicazione il citoplasma delle due cellule. Ioni e piccole molecole possono passare in entrambe le direzioni attraverso questi canali. (c) Se subunitarie, le connessioni formano un connesone, due connessioni formano il canale della giunzione comunicante e molti canali della giunzione comunicante formano una giunzione comunicante.



(a)



(b)



(c)

Cinque fasi del neurosviluppo

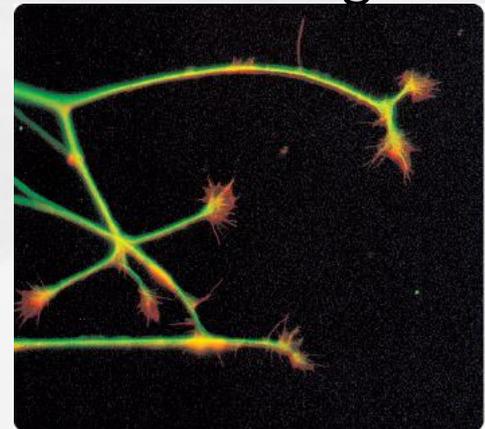
4- CRESCITA ASSONALE E FORMAZIONE DELLE SINAPSI

- *CRESCITA ASSONALE: DIFFERENZIAZIONE*

raggiunta la posizione (migrazione), create le aggregazioni con altri neuroni, crescono assoni e dendriti



CONO DI CRESCITA: struttura presente ad ogni estremità di assoni e dendriti. Estende e ritrae estensioni citoplasmatiche (filopodi) in cerca del percorso corretto indicato da cellule “indicatori di percorso” per mezzo di sostanze chimiche. Sul cono di crescita e su cellula bersaglio presenti MOLECOLE DI ADESIONE.



Cinque fasi del neurosviluppo

4- CRESCITA ASSONALE E FORMAZIONE DELLE SINAPSI

- **FORMAZIONE DELLE SINAPSI**

- SINAPTOGENESI = formazione di nuove sinapsi

Dipende dalla presenza di cellule gliali in particolare gli ASTROCITI

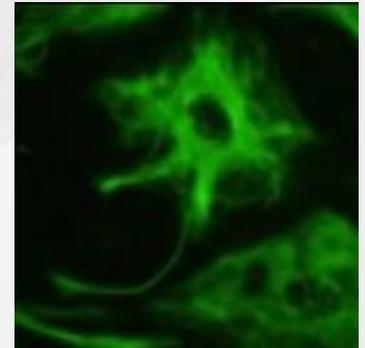
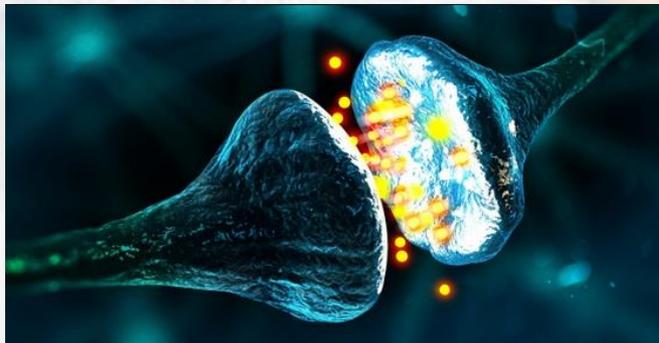
1. Cono di crescita diventa terminale assonico

2. Nella cellula bersaglio si formano i recettori

→ Interazione neurone pre e post sinaptico

Plasticità della sinapsi: sintonizzazione attività-dipendente = se sinapsi utilizzata si rafforza altrimenti

eliminata



Sviluppo cerebrale postnatale negli infanti

Crescita postnatale del cervello umano

- *SINAPTOGENESI*

Corteccia visiva e uditiva primaria: esplosione di sinaptogenesi a 4 mesi di vita, maggior densità sinaptica raggiunta a 7-8 mesi di vita

Corteccia prefrontale: costante, raggiunge la massima densità a 2 anni di vita

Cinque fasi del neurosviluppo

MIELINIZZAZIONE

Formazione di guaine mieliniche : rendono la trasmissione del segnale nervoso più veloce ed efficiente.

Mielina =sostanza lipidica formata da cellule gliali

Mielinizzazione con tempistiche diverse in base alla struttura cerebrale e alle aree cerebrali (e.g., via dorsale meno mielinizzata della via ventrale)

Sviluppo cerebrale postnatale negli infanti

Crescita postnatale del cervello umano

- **MIELINIZZAZIONE:** aumenta la velocità della conduzione assonale
 - Mielinizzazione e sviluppo funzionale vanno di pari passo

Aree sensoriali: primi mesi di vita

Aree motorie: subito dopo quelle sensoriali

Corteccia prefrontale: continua in età adulta

Sviluppo cerebrale postnatale negli infanti

Crescita postnatale del cervello umano

- *RAMIFICAZIONI DENDRITI*

Procede dagli strati più profondi a quelli più superficiali

- *Cambiamenti regressivi*: raggiunta la massima densità sinaptica e massimo volume di materia grigia vi è un periodo di declino → *DIRADAMENTO CORTICALE*

- Aree sensoriali primarie e motorie
- Aree sensoriali secondarie
- Aree associative

Cinque fasi del neurosviluppo

5- MORTE NEURONALE E RIORGANIZZAZIONE SINAPTICA

- *MORTE NEURONALE*

-fondamentale nel neurosviluppo: vengono prodotti molti più neuroni di quelli richiesti

Processo passivo o attivo???

Inizialmente considerato passivo (morte in assenza di nutrizione adeguata)

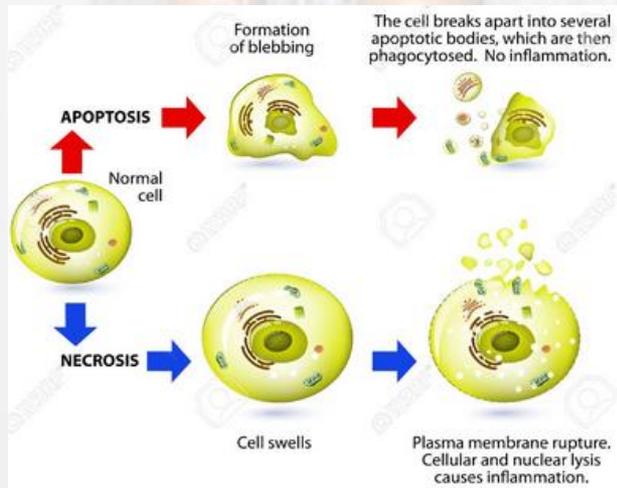
Ora considerato ATTIVO!

Cinque fasi del neurosviluppo

5- MORTE NEURONALE E RIORGANIZZAZIONE SINAPTICA

MORTE PASSIVA *NECROSI*

Cellule necrotiche si spezzano e fuorisce il loro contenuto nel fluido extracellulare che provoca un'inflammatione potenzialmente dannosa



MORTE ATTIVA *APOPTOSI*

Il contenuto di queste cellule viene separato e racchiuso in membrane prima che la cellula si rompa. Queste membrane attraggono microglia spazzino che prevengono l'inflammatione.

Rimuove i neuroni in eccesso in modo sicuro, preciso e ordinato.

Apoptosi bloccata: cancro

Se apoptosi attivata in modo non opportuno: disturbo neurodegenerativo

Cinque fasi del neurosviluppo

5- MORTE NEURONALE E RIORGANIZZAZIONE SINAPTICA

- **MORTE NEURONALE**

Cosa innesca l'apoptosi???

1- Neuroni in via di sviluppo programmati per una morte precoce terminata la loro funzione

2- Neuroni in via di sviluppo che non ricevono sostanze chimiche necessarie alla sopravvivenza da parte di siti di destinazione: le più importanti **NEUROTROFINE** → promuovono crescita e sopravvivenza dei neuroni, molecole guida per gli assoni e stimolano la sinaptogenesi!

Fattore di crescita nervoso (NGF) prima neurotrofina isolata (Levi-Montalcini)

Sviluppo cerebrale postnatale negli infanti

Primi 2 anni di vita: cervello raggiunge l'80-90% del volume del cervello adulto. Periodo di massima plasticità

Cervelletto maturazione primo anno di vita

Iniziale crescita emisferi cerebrali per aumento sostanza grigia significativamente maggiore alla sostanza bianca. Successivamente crescita correlata all'aumento di sostanza bianca

Sviluppo cerebrale postnatale negli infanti

0 -2 anni periodo di massima plasticità → alterata maturazione porta a disturbi come autism e schizofrenia

Cervello autistico: più voluminoso, più sostanza bianca che grigia rispetto ai bambini a sviluppo tipico.

Dai 3-4 anni: sostanza grigia diminuisce prima in parietale, poi temporale, poi prefrontale dorsolaterale. Parallelamente aumento sostanza Bianca

12 anni: piena maturazione corpo calloso

Anomalie spessore corticale: sindrome di Williams e ADHD



- Spessore corticale ridotto tranne in aree del linguaggio (funzione preservata)
- Spessore corticale ridotto lobo frontale destro e entrambi lobi temporali
- Disabilità intellettiva medio lieve
- Specifici dismorfismi
- Deficit abilità visuo-spaziali
- Deficit memoria a breve e lungo termine
- Socievoli, empatiche e loquaci
- 1 bambino su 7500 nati

ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO: PROLIFERAZIONE

- microencefalia e macroencefalia: anomalie in circonvoluzioni. Ritardo mentale

ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO: CRESCITA DENDRITICA

- Anomalie albero dendritico dei neuroni porta a ritardo mentale più o meno grave come nei soggetti con sindrome di Down.

ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO: MIGRAZIONE

- sindrome fetale da alcol: i neuroni non si fermano in posizione corretta, oltrepassano la corteccia e si ammassano sulle meningi;
- sindrome fetale da cocaina: migrano in strati sbagliati, non sono funzionali e quindi morte selettiva. Cause genetiche:
- schizoencefalia: manca metà dell'encefalo. Convulsioni e ritardo mentale.
- lissencefalia: cervello liscio. Forma grave agiria, forma meno grave pachigiria. Ritardo mentale, deficit motori, aspettativa di vita 20 anni.
- eterotopia periventricolare: i neuroni rimangono localizzati sulle pareti dei ventricoli.
- polimicrogiria: numero eccessivo di circonvoluzioni piccole con solchi poco profondi e allargati.
- agenesia del corpo calloso: assenza parziale o totale.