UNIVERSITÀ DI PISA

COMPARATIVE NEUROBIOLOGY

ENRICA STRETTOI

Academic year	2017/18
Course	BIOLOGIA APPLICATA ALLA BIOMEDICINA
Code	424EE
Credits	6

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
COMPARATIVE NEUROBIOLOGY	BIO/06	LEZIONI	56	MATTEO CALEO ENRICA STRETTOI

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Il corso fornisce conoscenze di neurobiologia attraverso paradigmi prevalentemente sperimentali, e si propone di offrire una panoramica delle più moderne strategie di laboratorio per la comprensione di meccanismi fondamentali di funzionamento del Sistema Nervoso Centrale, quali la plasticità, la morte programmata, la risposta ai fattori trofici, le interazioni con l'ambiente, le dinamiche susseguenti a condizioni patologiche acute e croniche, i principi cellulari di funzionamento dei sistemi sensoriali visivo ed olfattivo.
Il Corso si propone inoltre di guidare gli studenti alla conoscenza dei meccanismi fondamentali che regolano, nei vari vertebrati, la plasticità neuronale, la trasduzione sensoriale e le risposte all'ambiente e a svariate condizioni patologiche. Questi concetti sono essenziali per comprendere uno dei temi centrali del corso di laurea, cioè i meccanismi attraverso cui il cervello conosce l'ambiente esterno e si modifica in base ad esso.

Modalità di verifica delle conoscenze

Domande aperte durante le lezioni frontali
Discussione comune durante le lezioni, critica di articoli di letteratura
Esame orale

Capacità

Acquisizione di nozioni fondamentali inerenti il funzionamento del Sistema Nervoso Centrale. Conoscenza dei processi di risposta adattativa all'ambiente e a condizioni patologiche.
Valore adattativo di diversi sistemi sensoriali e impatto evolutivo degli stessi.
Conoscenza dei principali metodi di indagine di reti e cellule nervose e strategie di riparazione sperimentali e cliniche.
Il bagaglio culturale acquisito fornirà una panoramica degli approcci sperimentali possibili per lo studio del sistema nervoso e sarà utile agli studenti per la scelta del percorso di tesi e per attività post-laurea indirizzate verso una professione dell'ambito della ricerca.

Modalità di verifica delle capacità

Domande aperte durante le lezioni frontali
Discussione comune durante le lezioni, critica di articoli di letteratura
Esame orale

Comportamenti

Saranno acquisite accuratezza e precisione nello svolgere attività di raccolta e analisi di dati sperimentali e di valutazione critica della letteratura

Modalità di verifica dei comportamenti

Domande aperte durante le lezioni frontali
Discussione comune durante le lezioni, critica di articoli di letteratura
Esame orale

Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Conoscenze di base di neuroanatomia, fisiologia generale, elettrofisiologia, biologia cellulare

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Il programma si articola in lezioni di due ore tenute da Enrica Strettoi (prima parte) e Matteo Caleo (seconda parte). E' prevista una visita dei laboratori di Neuroscienze a fine corso.

Prima parte

1. Il sistema visivo. La retina. I fotorecettori: fotorecettori rabdomerici e ciliari, confronto funzionale e vantaggi evolutivi; funzioni del ciglio e ciliopatie (malattia di Usher, sindrome di Barted-Biedl ecc.). Trasporto della rodopsina lungo il ciglio e incorporazione nel segmento esterno, visualizzazione in vivo. Moderni metodi di visualizzazione dei fotorecettori e del letto vascolare retinico in vivo (OCT, ottica adattiva, angiografia fluorescente ecc.).

1. La risposta elettrofisiologica dei fotorecettori all'impulso luminoso. Vantaggi funzionali di un fotorecettore che iperpolarizza alla luce. Disc shedding ritmo circadiano di rinnovo dei fotorecettori:: metodi di studio in vivo ed ex vivo.

1. L'epitelio pigmentato e le sue funzioni; il recycling dei costituenti molecolari, la barriera emato retinica. Condizioni patologiche.

1. Il ciclo visivo. Enzimi e mutazioni geniche che ne alterano la funzione. La RPE65. L'amaurosi congenita di Leber. Correlazioni genotipo-fenotipo.

1. La Retinite Pigmentosa. Il bystander effect nella sopravvivenza tra coni e bastoncelli; i fattori che influenzano il survival neuronale. Definizione e approcci terapeutici sperimentali per la degenerazione dei fotorecettori: inibizione della apoptosi; arricchimento ambientale; modulazione dello stress ossidativo.

1. Approcci sperimentali per la cura delle malattie degenerative della retina. L' Acromatopsia. La terapia genica: applicazioni nelle malattie visive. Ongoing Clinical trials per terapia genica: vantaggi e limitazioni. Le protesi elettroniche per il ripristino della funzione visiva..

1. Parallel processing nella retina: le vie sinaptiche dei coni e dei bastoncelli nella retina di mammifero. Considerazioni evolutive sulla dual retina. Conseguenze e vantaggi del "piggyback" della via dei bastoncelli. Cellule bipolari dei coni dedicate al colore, all'analisi cinetica dello stimolo, all'acuità. Conseguenze sulla fisiologia delle cellule gangliari.

1. Il connettoma retinico: recenti acquisizioni metodologiche. Varietà morfologica e funzionale delle cellule gangliari. Le directional selective ganglion cells. Aspetti comparativi e recenti scoperte. Circuiti neuronali di recente identificazione dovuta ad approcci di neurogenetica e single cell transcriptome.

1. Il glaucoma: definizione e trattamenti (chirurgico e farmacologico). Analogie con patologie neurodegenerative non retiniche e strategie neuroprotettive. I fattori neurotrofici.

1. Vie Parvo, Magno e Konio cellulari; genesi retinica e proiezioni corticali. Correlati morfofunzionali. Cenni alle aree corticali visive deputate a funzioni superiori. Complessità della percezione visiva come esemplificata da famose illusioni ottiche (griglia di Herman, il triangolo di Kanisza). I neuroni dei "patches" del sistema corticale ventrale per il riconoscimento delle facce nei Primati. L'effetto Thatcher.

1. Sensori a confronto: morfologia, fisiologia cellulare e metodi di studio di neuroni sensitivi primari (olfattivo, acustico, luminoso). Aspetti comparativi tra sistemi e tra specie.

1. Il sistema olfattivo. Organizzazione anatomo funzionale. Proprietà dei neuroni sensitivi primari e delle cellule mitrali. Risposte elettriche di singoli neuroni sensibili a diversi odoranti. Codifica spaziale delle informazioni legate agli odori. Aspetti cognitivi ed emotivi dell'informazione olfattiva. Principali patologie del sistema olfattivo. Naso elettronico e applicazioni. Confronto con protesi retiniche e impianto cocleare.

1. La glia: gli astrociti e la microglia. Approcci sperimentali in vivo e in vitro per lo studio funzionale degli astrociti, della microglia nella risposta neuroinfiammatoria e delle cellule del Muller. Il nervo ottico e la retina come paradigmi sperimentali.

Seconda parte

1. Degenerazione e rigenerazione nel sistema nervoso. Rigenerazione in Zebrafish. Rigenerazione negli anfibi: l'esperimento di Sperry. Formazione di mappe topografiche nel tetto ottico. Esperimenti di "stripe-assay" ed estensione degli assoni retinici. Le efrine e i loro recettori. Proiezioni retino-collicolari in topi knockout per le efrine. Controllo della rigenerazione nel sistema nervoso di mammifero: fattori intrinseci ed estrinseci. Ambiente extracellulare e rigenerazione: ruolo di Nogo, MAG, proteoglicani. Strategie sperimentali per promuovere la rigenerazione: trapianto di nervo periferico, trapianto di glia olfattiva, neutralizzazione di Nogo-A, degradazione dei proteoglicani.

1. Sprouting nel sistema nervoso centrale. Sprouting dopo lesioni retiniche. Sprouting del tratto corticospinale dopo stroke. Ruolo dello sprouting nel recupero funzionale. I fattori neurotrofici: esperimenti di Levi/Montalcini e Hamburger. I gangli simpatici e la teoria neurotrofica. Meccanismi di morte cellulare dopo deprivazione di fattori neurotrofici. Signalling di NGF. Espressione ed azioni dei fattori neurotrofici a livello di sistema nervoso centrale. Esperimenti su topi transgenici overesprimenti Bcl-2.

1. Meccanismi di segnalazione retrograda delle neurotrofine nei neuroni simpatici. Esperimenti su colture compartimentalizzate (camere di Campenot). Supporto retrogrado dei neuroni del nucleo istmo-ottico nell'embrione di pollo. Differenti modalità di segnalazione neurotrofica. I fattori trofici anterogradi: esperimenti nel sistema visivo. Effetti anterogradi di BDNF. Trasporto anterogrado e rilascio attività/dipendente di NT-3 nell'embrione di pollo. Ruolo dei fattori neurotrofici nelle patologie neurodegenerative. Corea di Huntington e trasporto di BDNF dalla corteccia cerebrale allo striato.

1. Neurotossine clostridiali: la tossina tetanica e le tossine botuliniche. Meccanismo d'azione delle tossine clostridiali: legame alla membrana presinaptica, traslocazione, taglio proteolitico dei substrati. La tossina tetanica: interferenza con la trasmissione GABAergica. Modelli di epilessia indotti dalla tossina tetanica: caratterizzazione funzionale.

1. Effetti neuroprotettivi di BDNF dopo somministrazione intraoculare: azioni neuroprotettive nel genicolato. Differenze tra BoNT/A e BoNT/E. Utilizzi clinici delle tossine botuliniche. Trasporto assonale retrogrado delle neurotossine botuliniche. Effetti a distanza di BoNT/A.

1. Trasporto della BoNT/A nei motoneuroni: esperimenti in modelli animali. Possibili implicazioni cliniche dell'azione centrale di BoNT/A. Effetti delle neurotossine botuliniche nel sistema nervoso centrale. Silenziamento sinaptico transiente di specifiche regioni cerebrali. Modelli sperimentali di crisi epilettiche nel sistema limbico. Effetti anti/convulsivanti e neuroprotettivi della tossina botulinica. Ingegnerizzazione delle tossine clostridiali. Tossine che agiscono sulle Rho GTPasi: CNF1. Effetti di CNF1 sulle spine dendritiche e sulla plasticità sinaptica (LTP). Effetti di CNF1 in un modello murino di glioma.

1. Neurogenesi durante lo sviluppo embrionale. Ruolo del GABA eccitatorio nella maturazione dei neuroni piramidali. La neurogenesi nel cervello adulto. I nuclei del canto negli uccelli: neurogenesi ed effetti del testosterone. Neurogenesi nei mammiferi: ippocampo e zona sottoventricolare. Maturazione anatomica e funzionale delle cellule dei granuli del giro dentato.

1. Ruolo funzionale della neurogenesi ippocampale adulta. La neurogenesi nel bulbo olfattivo. La neurogenesi adulta come modello sperimentale per lo studio dei disordini dello sviluppo: la disabilità intellettiva legata all'X.

1. La corteccia motoria. Analisi delle mappe motorie con stimolazione magnetica transcranica, stimolazione elettrica, optogenetica. Il sistema specchio: esperimenti nella scimmia e nell'uomo. Sistema specchio ed autismo.

1. Sistema specchio: ruolo nell'action understanding. Sistema specchio ed emozioni: ruolo dell'insula. Il sistema specchio negli uccelli.

1. Segregazione assonale occhio-specifica nel nucleo genicolato laterale. Traccianti anterogradi. Attività spontanea delle cellule gangliari embrionali. Registrazione delle "retinal waves": ruolo delle cellule amacrine colinergiche. Blocco dell'attività spontanea ed effetto sulla segregazione nel genicolato.

1. Le colonne di dominanza oculare: sviluppo. Colonne nel tetto ottico della rana: esperimenti di Constantine-Paton. Sviluppo delle

proiezioni retino-tettali negli anfibi e ruolo dei recettori NMDA. Sviluppo funzionale della corteccia: effetto dell'allevamento all'oscuro e dell'arricchimento ambientale. Il periodo critico per lo sviluppo delle funzioni visive. Effetti dell'esperienza sulle colonne di orientamento. Effetti dell'esperienza sull'organizzazione tonotopica della corteccia acustica: esperimenti di Merzenich. Ruolo delle interazioni interemisferiche nello sviluppo. Esempi di periodi critici. Plasticità crossmodale nei ciechi.

1. Effetti della deprivazione monoculare sulle colonne di dominanza e sulle arborizzazioni talamo/corticali. Differenze tra carnivori/primati e roditori. Le classi di dominanza oculare. Elettrofisiologia della corteccia visiva: effetti della deprivazione sensoriale. Meccanismi hebbiani nella plasticità: esperimenti di silenziamento della corteccia visiva con muscimolo. Ruolo dell'inibizione GABAergica nella plasticità. Ruolo delle connessioni interemisferiche nella binocularità e nella plasticità della corteccia visiva nei roditori. Esperimenti nell'uomo: il neglect.

1. Plasticità omeostatica e metaplasticità: esperimenti nell'uomo e nel roditore. Meccanismi di regolazione del periodo critico nella corteccia visiva: ruolo del BDNF, dell'inibizione GABAergica e delle reti perineuronali. Plasticità nella "barrel cortex": depressione e potenziamento sinaptico dopo whisker trimming. Spike/timing dependent plasticity: meccanismi alla base dei fenomeni di potenziamento e depressione. Plasticità nel tetto ottico del barbagianni: esperimenti di Knudsen. Modifica delle mappe nel collicolo inferiore del barbagianni: sprouting e ruolo dell'inibizione GABAergica. Effetti a lungo termine dell'esperienza precoce. Tracce dell'esperienza precoce nei circuiti neurali. Spine dendritiche e plasticità. Cure materne: effetti a lungo termine sullo stress e meccanismi epigenetici.

Bibliografia e materiale didattico

Fornita agli studenti in itinere e in tempo reale mediante creazione di una cartella informatica condivisa. Articoli discussi a lezione.

Ultimo aggiornamento 06/02/2018 09:53