

**22. maggio**

## **La caldendrina è un repressore endogeno dei canali PIEZO2 e contribuisce alla sensazione tattile nei neuroni gangliari delle radici dorsali**

*Il tatto è il senso originale dal quale si sarebbero gradualmente differenziati tutti gli altri sensi.*

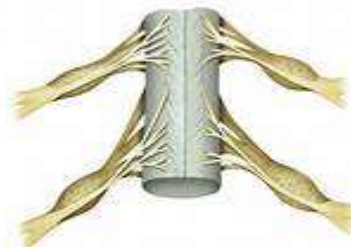
José Ortega y Gasset

La vita e la sopravvivenza degli animali dipendono principalmente dalla loro capacità di rispondere all'ambiente che li circonda. Queste risposte controllate sono il risultato di funzioni altamente specifiche del sistema nervoso presente in un animale. Il calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) è una delle molecole di segnalazione primarie che governa la specificità delle funzioni neuronali controllando i singoli neuroni (le unità funzionali del sistema nervoso).

Il nostro senso del tatto ci consente di discriminare forme e trame, oltre a influenzare l'apprendimento, le emozioni e le relazioni sociali.

La sensazione tattile si basa sull'attività dei canali ionici attivati meccanicamente nei neuroni sensoriali periferici, ma i meccanismi molecolari che regolano questo processo sono poco conosciuti.

I **neuroni somatosensoriali** nel **ganglio della radice dorsale (DRG)** trasmettono le informazioni necessarie per risposte comportamentali ed emotive adeguate all'ambiente.



Un sottoinsieme di **neuroni DRG (DRGN)** mostra specializzazioni molecolari e strutturali per codificare accuratamente **segnali meccanici**, come quelli derivanti dal tocco, dalla pressione e dalle vibrazioni

*Handler A et al. The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. Nat Rev Neurosci. 2021 Sep;22(9):521-537.*

Il nostro senso del tatto emerge da una serie di strutture meccanosensoriali che risiedono nel tessuto della nostra pelle. Queste strutture tattili degli organi terminali convertono le forze innocue che agiscono sulla pelle in segnali elettrici che si propagano al sistema nervoso centrale attraverso gli assoni dei **meccanorecettori a bassa soglia (LTMR)**.

La nostra ricca capacità di discriminazione tattile deriva dalle diverse proprietà intrinseche dei sottotipi LTMR che innervano diverse regioni della pelle e dai complessi di organi terminali strutturalmente distinti a cui si associano. Queste strutture di organi terminali comprendono una gamma di tipi di cellule non neuronali, che possono contribuire attivamente alla trasformazione delle forze tattili in impulsi neurali all'interno delle **afferenze LTMR**.

Sebbene il meccanismo e il sito di trasduzione attraverso gli organi terminali rimangano poco chiari, **PIEZO2** è emerso come il principale canale meccanosensibile coinvolto nel tocco leggero della pelle.

Le proprietà fisiologiche dei **sottotipi LTMR** e discutiamo di come le caratteristiche dei loro complessi di organi terminali cutanei modellano la sintonizzazione specifica del sottotipo.

Questi neuroni consentono la discriminazione della consistenza e della forma, nonché degli stimoli tattili innocui e dannosi, e la loro funzione può cambiare con l'invecchiamento lesioni e disturbi dello sviluppo neurologico

*Orefice LL et al. argeting Peripheral Somatosensory Neurons to Improve Tactile-Related Phenotypes in ASD Models. Cell. 2019 Aug 8;178(4):867-886.e24.*

È risaputo che la sensazione tattile si basa su canali ionici attivati meccanicamente (MA), che trasducono la forza in una risposta elettrica Tuttavia, i fattori che regolano i canali MA e il loro contributo alla meccanosensazione sono poco conosciuti.

*Ranade SS et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Nature. 2014 Dec 4;516(7529):121-5.*

*La caldendrina* è un membro della superfamiglia delle proteine leganti  $Ca^{2+}$  ed è altamente omologa alla calmodulina (CaM)

**Caldendrin (CDD)** è presente nelle spine dendritiche, coinvolta nella neurotrasmissione e nella memoria.

I topi privi di **CDD** mostrano deficit nell'apprendimento spaziale e nella memoria.,

Sebbene il **CDD** fosse ritenuto un importante sensore del  $Ca^{2+}$ , il meccanismo del legame del calcio è poco compreso. La **CDD** non mostra molti cambiamenti strutturali secondari e terziari poiché si lega al calcio, a differenza di altri sensori di calcio, rendendolo ulteriormente unico e complesso. È essenziale comprendere la struttura della CDD prima di addentrarsi nel meccanismo.

**CDD** ha una struttura bipartita unica Il dominio N terminale è un dominio disordinato ricco di prolina, contiene sette siti di fosforilazione e diversi motivi PxxP. Il dominio C-terminale contiene 4 mani EF (motivi leganti  $Ca^{2+}$ ). Delle 4 lancette EF, solo 3 e 4 (viola) legano  $Ca^{2+}$ . La mano EF1 (gialla) ha un'affinità maggiore per il  $Mg^{2+}$  e la sua capacità di legare il  $Ca^{2+}$  non è riscontrabile in letteratura, mentre EF2 non è funzionale (grigio).



**La caldendrina** e una variante di splicing più corta, la proteina 1 legante il  $Ca^{2+}$  (CaBP1), sono codificate dal gene *Cabp1*. Come CaM, caldendrin/CaBP1 si legano a una varietà di canali ionici e, in alcuni casi, antagonizzano gli effetti di CaM sulla funzione dei canali

*Li C et al CaBP1, a neuronal Ca<sup>2+</sup> sensor protein, inhibits inositol trisphosphate receptors by clamping intersubunit interactions. Proc Natl Acad Sci U S A 110:8507–8512.*

A differenza della CaM, la caldendrina è espressa principalmente nei tipi di cellule neuronali ed è particolarmente abbondante nei neuroni sensoriali dell'orecchio interno e nei DRG

*Lopez JA et al. Caldendrin represses neurite regeneration and growth in dorsal root ganglion neurons. Sci Rep 13:2608.*



Il team del 1Department of Neuroscience and Center for Learning and Memory, University of Texas-Austin coordinato da Josue A. Lopez

ha recentemente pubblicato il report

*Josue A. Lopez*

Caldendrin Is a Repressor of PIEZO2 Channels  
and Touch Sensation in Mice

*Journal of Neuroscience 6 March 2024, 44 (10) e1402232023;*

Per testare l'ipotesi che la **caldendrina** regola le proprietà dei canali MA nei DRGN e il loro coinvolgimento nella sensazione tattile, sono stati utilizzati ceppi di topi knock-out (KO) globali e condizionali *Cabp1* in concerto con strategie elettrofisiologiche, comportamentali e biochimiche. I risultati supportano un ruolo della **caldendrina** come regolatore negativo di PIEZO2 nei DRGN meccanosensoriali che mediano il senso del tatto.

**Lo studio** ha identificato un requisito per la caldendrina del sensore neuronale Ca<sup>2+</sup> come regolatore chiave dei canali PIEZO2 attivati meccanicamente e il loro ruolo nella sensazione tattile. I risultati stabiliscono un percorso molecolare che potrebbe essere preso di mira in nuove terapie per condizioni che comportano risposte aberranti al tatto, come il disturbo dello spettro autistico e il dolore neuropatico.

Sono stati utilizzati Test comportamentali, registrazioni elettrofisiologiche e vari ceppi di topi (maschi e femmine analizzati separatamente) per studiare il ruolo del sensore Ca<sup>2+</sup> simile alla calmodulina, caldendrina, come regolatore chiave dei canali MA e i loro ruoli nella sensazione tattile.

Nei topi privi di caldendrina (*Cap1* KO), le risposte intensificate agli stimoli tattili sono correlate con correnti MA allargate con soglie meccaniche inferiori nei neuroni gangliari delle radici dorsali (DRGN). Il modello di espressione della caldendrina nel DRG è parallelo a quello del principale canale MA richiesto per la sensazione tattile, PIEZO2.

Nelle cellule trasfettate, la caldendrina interagisce e inibisce l'attività di PIEZO2 in un modo che richiede una sequenza di splicing alternativo nel dominio N-terminale della caldendrina. Inoltre, la delezione genetica mirata della caldendrina nei DRGN che esprimono *Piezo2* fenocopia l'ipersensibilità tattile dei topi KO *Cabp1* completi.

**In conclusione:**

**La caldendrina è un repressore endogeno dei canali PIEZO2 e il loro contributo alla sensazione tattile nei DRGN.** nei neuroni gangliari delle radici dorsali (DRGN).

## ANTONIETTA

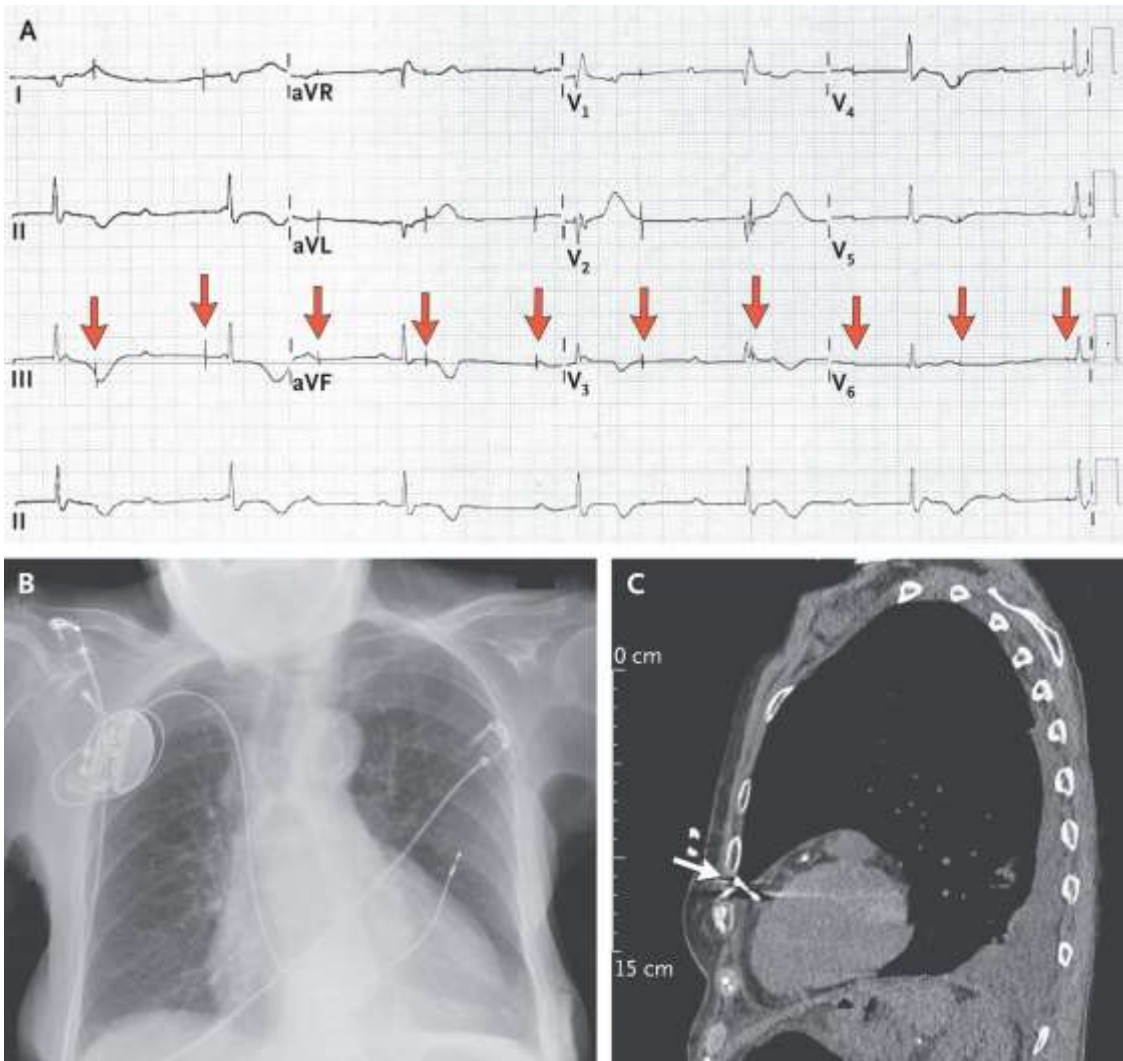
Antonietta 96 anni si è presentata al pronto soccorso con una storia di dolore toracico pleurítico da 1 giorno, 4 giorni dopo l'impianto di un pacemaker transvenoso monocamerale per un blocco cardiaco completo.

La sua pressione sanguigna era di 100/60 mm Hg e la sua frequenza cardiaca era di 40 battiti al minuto.

Un elettrocardiogramma ha mostrato un blocco cardiaco completo con una frequenza atriale di 84 battiti al minuto, una fuga giunzionale con un blocco di branca destra e una frequenza di 42 battiti al minuto e picchi di stimolazione senza cattura ventricolare ([pannello A, frecce](#)).

Una radiografia del torace mostrava la punta della derivazione ventricolare destra posizionata sopra l'emitorace medio sinistro ([pannello B, vista anteroposteriore](#)).

Una scansione tomografica computerizzata del torace ha mostrato che la punta dell'elettrocattetero di stimolazione attraversava il ventricolo destro, terminando nello spazio pleurico sinistro ([pannello C, freccia; vista sagittale](#)) e un moderato versamento pleurico sul lato sinistro.



Non c'era pneumotorace o versamento pericardico.

È stata fatta una diagnosi di:

**dislocazione dell'elettrocattetero del pacemaker con perforazione cardiaca.**

Un paziente con dislocazione dell'elettrocattetero del pacemaker può presentare dolore toracico, dispnea, sincope o sintomi di tamponamento cardiaco o pneumotorace.

È stata eseguita urgentemente una revisione dell'elettrocattetero percutaneo con un'équipe chirurgica cardiotoracica disponibile come supporto. Non ci sono state complicazioni.

**Antonietta è stata dimessa a casa 3 giorni dopo la presentazione.**

