

1. Giugno

## Ruolo del Neurocano nella formazione e nel funzionamento sinaptico

*La realtà esiste nella mente umana e non altrove.*

George Orwell

Nel sistema nervoso centrale, i neuroni stabiliscono connessioni molto specifiche con obiettivi distanti e lo stabilimento di questi contatti sinaptici è meticolosamente cronometrato, dimostrando la presenza di un complesso controllo della formazione delle sinapsi. Tuttavia la nostra conoscenza sulla regolazione della sinaptogenesi è ancora limitata.

Le sinapsi sono essenzialmente aderenze cellulari asimmetriche. Poiché le sinapsi nel sistema nervoso centrale si formano tra i neuroni, gli studi tradizionali sulla formazione delle sinapsi si concentrano principalmente sulle molecole della superficie cellulare neuronale. Tuttavia nell'ultimo decennio gli astrociti, il tipo di cellula più abbondante nel sistema nervoso centrale, sono emersi come un attore importante nella formazione delle sinapsi.

Il team del ***Department of Cell Biology, Duke University Medical Center, Durham*** diretto da **Cagla Eroglu**



studia l'effetto degli astrociti nella formazione delle sinapsi grazie a un originale sistema di coltura dei neuroni gangliari della retina.

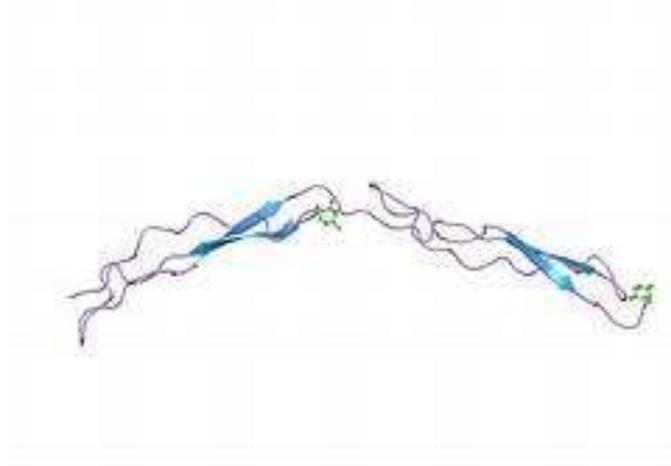
A differenza di molti altri sistemi di coltura neuronale primaria, le cellule gangliari della retina (RGC) possono essere isolate dalla retina dei roditori come popolazione pura e possono essere coltivate in assenza di qualsiasi altro tipo di cellula, in un terreno di coltura ben definito privo di siero. È interessante notare che le RGC coltivate in assenza di astrociti formano pochissime sinapsi.

Al contrario, i neuroni coltivati in presenza di astrociti o di mezzi condizionati dagli astrociti formano molte sinapsi. Ciò è dovuto al fatto che gli astrociti secernono fattori che regolano la formazione delle sinapsi. Attualmente il team è impegnato a identificare questi fattori e a chiarire i meccanismi molecolari e cellulari mediante i quali gli astrociti regolano la formazione delle sinapsi sia in vitro che in vivo.

Comprendere la sinaptogenesi è fondamentale per comprendere come il nostro cervello viene scolpito durante lo sviluppo e come impariamo e ricordiamo da adulti. Inoltre, la conoscenza su come la sinaptogenesi può "andare storta" ha importanti implicazioni sanitarie per comprendere la fisiopatologia di malattie come il morbo di Alzheimer, l'epilessia e la tossicodipendenza.

### Quali sono i segnali secreti provenienti dagli astrociti che regolano la formazione delle sinapsi?

Il sistema di coltura della Duke ad oggi ha identificato come candidate alla formazione delle sinapsi alcune proteine segnale come la **trombospondina (TSP)**, una proteina della matrice extracellulare da 450 kDa proveniente dagli astrociti, necessaria per la formazione di sinapsi indotta dagli astrociti in vitro.



Inoltre, ed altre due due proteine della matrice extracellulare espresse dagli astrociti che regolano la formazione delle sinapsi. È interessante notare che una di queste proteine è un regolatore negativo della formazione di sinapsi, indicando che gli astrociti forniscono non solo segnali positivi ma anche negativi per la sinaptogenesi.

### In che modo i fattori secreti dagli astrociti portano alla formazione di sinapsi?

Per rispondere a questa domanda è indispensabile studiare e definire l'identità dei recettori sulla superficie delle cellule neuronali per questi segnali secreti dagli astrociti e caratterizzando i loro meccanismi d'azione nella formazione delle sinapsi.

Poiché gli astrociti secernono regolatori della formazione delle sinapsi, potrebbero svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale. L'espressione delle trombospondine e di molti altri fattori secreti dagli astrociti è regolata dallo sviluppo e la loro espressione coincide con il periodo sinaptogenico del cervello. Inoltre, è stato implicato che gli astrociti svolgano un ruolo importante nella regolazione della plasticità sinaptica dello sviluppo. Utilizzando topi knockout e inibitori della formazione di sinapsi indotta dagli astrociti, è possibile risalire a come gli astrociti potrebbero partecipare a questi processi.

Pochi giorni fa il team ha pubblicato il report

*Irala D et al.*

#### **Astrocyte-secreted neurocan controls inhibitory synapse formation and function.**

*Neuron. 2024 May 15;112(10):1657-1675.e10.*

hanno sviluppato un sistema dove i neuroni corticali di ratto privi di glia coltivati in mezzo condizionato da astrociti di ratto potevano sviluppare connessioni sinaptiche sia inibitorie che eccitatorie.

Uno schermo guidato dalla bioinformatica del mezzo condizionato dagli astrociti seguito da test in coltura ha rivelato che il **proteoglicano del condroitin solfato chiamato neurocano (NCAN)** induceva fortemente la sinaptogenesi inibitoria.

Il **neurocano** è una proteina del tessuto connettivo che, negli esseri umani, è codificata dal gene NCAN, situato nel braccio corto del cromosoma 19.

Il neurocano è un proteoglicano ricco di condroitina solfato, appartenente alla famiglia dei lectinani, e consiste in un core proteico con attorno il condroitina solfato. Sembra essere coinvolto nei processi di adesione e di migrazione cellulare

### **Ruolo nel disturbo bipolare**

*Il neurocano è una componente significativa della matrice extracellulare e la sua concentrazione è modulata da una varietà di fattori; i topi nei quali il gene che codifica per il neurocano è stato silenziato non mostrano chiaramente difetti nello sviluppo cerebrale. Negli esseri umani, tuttavia, un ampio studio clinico pubblicato nel 2011 ha evidenziato che il neurocano sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza del **disturbo bipolare** della personalità. Uno studio più ampio, pubblicato nel 2012, ha condotto alle stesse conclusioni in particolare, esso mette in relazione i diversi alleli esistenti del gene NCAN con i diversi sintomi del disturbo bipolare: negli esseri umani, il genotipo di NCAN è fortemente correlato allo sviluppo dei comportamenti maniacali del disturbo bipolare, ma non risulta esserci correlazione tra particolari alleli e lo sviluppo delle fasi depressive del disturbo bipolare. Nei topi è stato invece notato che l'assenza di un neurocano con una struttura biochimica funzionale porta allo sviluppo di una varietà di comportamenti maniacali e compulsivi che, però, possono essere eliminati mediante la somministrazione di litio.*

Nel cervello del topo, **l'espressione di Ncan** si arricchiva principalmente negli astrociti e raggiungeva il picco nelle prime settimane di sviluppo postnatale, un periodo seguito dalla sinaptogenesi critica.

Topi **Ncan -knockout** hanno sviluppato circa la metà delle sinapsi inibitorie nella corteccia rispetto ai loro compagni di cucciolata di tipo selvatico, con una perdita altrettanto estesa di correnti postsinaptiche inibitorie in miniatura.

**NCAN** è una proteina scissa e **i frammenti C e N-terminali** avevano interattomi proteici distinti nella matrice extracellulare.

L'applicazione del frammento **C-terminale di NCAN** è stata sufficiente per la formazione di **sinapsi inibitorie** nei neuroni in coltura e ha promosso quella di un particolare sottotipo in vivo.

La **delezione** del dominio **C-terminale NCAN** negli astrociti ha comportato una sostanziale perdita dello sviluppo delle sinapsi inibitorie senza influenzare quello delle sinapsi eccitatorie.

L'espressione del frammento **C-terminale negli astrociti Ncan -knockout in vivo** ha salvato lo sviluppo della sinapsi inibitoria.

**In sintesi**: il **neurocan** come una proteina sinaptogena inibitoria secreta dagli astrociti. Dopo la secrezione dagli astrociti, il neurocan viene scisso in frammenti **N e C-terminali**, questi frammenti hanno localizzazioni distinte nella matrice extracellulare.

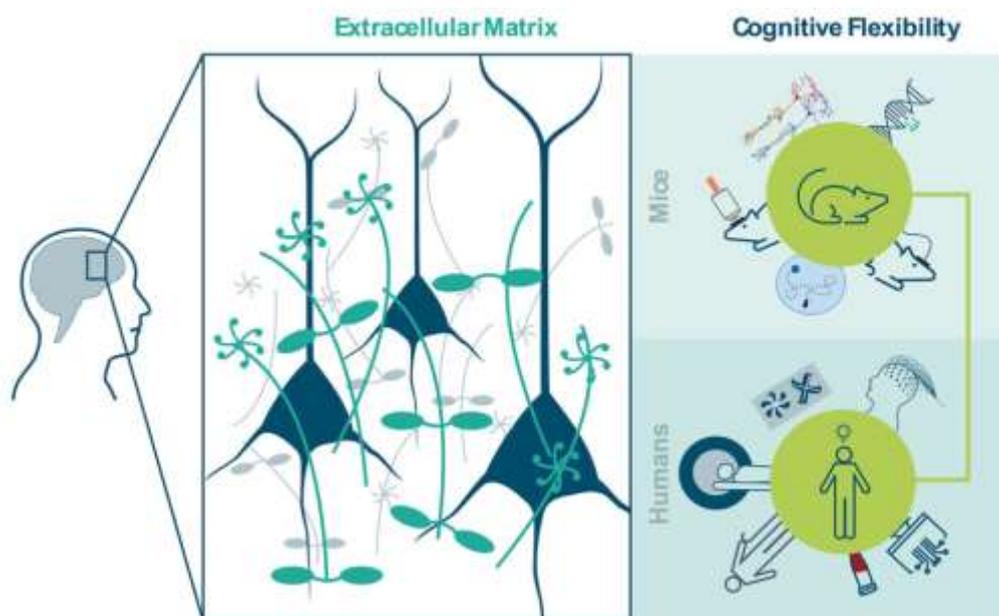
Il frammento **C-terminale** del neurocan si localizza nelle sinapsi e controlla la formazione e la funzione delle sinapsi inibitorie corticali.

Topi knockout per Neurocan privi dell'intera proteina o solo del dominio sinaptogenico C-terminale hanno un numero e una funzione ridotti di sinapsi inibitorie.

Attraverso **la microscopia a super risoluzione**, l'etichettatura di prossimità *in vivo* mediante

TurboID secreto e approcci di salvataggio specifici per gli astrociti, il dominio sinaptogenico del neurocan si localizza nelle sinapsi inibitorie positive alla somatostatina e ne regola fortemente la formazione.

**Complessivamente:** i risultati svelano un meccanismo attraverso il quale gli astrociti controllano lo sviluppo delle sinapsi inibitorie specifiche del circuito nel cervello dei mammiferi e rivelano l'identità a lungo sfuggente di un mediatore della sinaptogenesi inibitoria guidata dagli astrociti e possono fornire informazioni sul motivo per cui le irregolarità genetiche nella *NCAN* sono associate ad alcuni disturbi psichiatrici e in particolare se e come la matrice extracellulare, che circonda le cellule nervose e determina le proprietà biofisiche del cervello, contribuisce alla regolazione della flessibilità cognitiva nei topi e nell'uomo. .



## Medicina ologrammica



Il **Crescent Regional Hospital di Lancaster**, in Texas, è diventato il primo ospedale al mondo a connettere medici e pazienti in remoto con la tecnologia degli ologrammi 3D.

L'ospedale ha installato il suo primo display ologramma e studio video, che consente ai medici di **"teletrasportarsi** come un ologramma 3D a grandezza naturale e connettersi con i pazienti in tempo reale", secondo un comunicato stampa del 29 maggio.

Crescent Regional prevede di integrare versioni mini dei display in diversi punti dell'ospedale e delle cliniche associate.

La tecnologia si chiama Holobox ed è realizzata da Holoconnects, un fornitore di soluzioni olografiche. I leader ospedalieri prevedono che la tecnologia ridurrà i tempi di attesa dei pazienti e migliorerà l'accesso alle cure specialistiche. I casi d'uso immediati della tecnologia presso il **Crescent Medical Center** includono consultazioni virtuali pre e post-operatorie, giri virtuali con pazienti e ospedalieri, consultazioni specialistiche ed educazione dei pazienti.



*"Teletrasportare i nostri medici in tempo reale per connettersi e parlare con i nostri pazienti da qualsiasi luogo sotto forma di ologramma a grandezza naturale offre ai nostri pazienti l'accesso all'assistenza sanitaria che meritano", ha affermato **Raji Kumar**, CEO e socio amministratore del Crescent Regional Hospital, in una conferenza stampa. comunicato stampa. "Inoltre, consente ai nostri medici di risparmiare una delle loro risorse più preziose, il tempo, consentendo loro di visitare il maggior numero possibile di pazienti."*

Questo approccio innovativo, promette di rivoluzionare le interazioni medico-paziente consentendo consultazioni remote in un formato tridimensionale a grandezza naturale.

Il sistema Holobox comprende due componenti chiave: uno studio dedicato per i medici e unità display miniaturizzate all'interno delle stanze dei pazienti e delle cliniche associate. I medici di

stanza nello studio possono proiettare la loro immagine olografica nella stanza del paziente, favorendo un'esperienza di consultazione più coinvolgente e coinvolgente rispetto alla videoconferenza tradizionale.

Questa tecnologia innovativa presenta una moltitudine di potenziali vantaggi. In primo luogo, consente agli specialisti di consultare virtualmente pazienti situati in località remote o con limitazioni di mobilità. Ciò elimina la necessità di lunghi viaggi per entrambe le parti, migliorando l'accessibilità alle cure specializzate.

In secondo luogo, il formato olografico a grandezza naturale favorisce un'interazione più naturale e personalizzata tra medici e pazienti. I segnali non verbali e il linguaggio del corpo, spesso cruciali per una comunicazione efficace, possono essere trasmessi in modo più efficace attraverso una rappresentazione olografica rispetto a uno schermo video piatto. Questo maggiore senso di presenza potrebbe portare a un'esperienza del paziente più positiva e a migliori risultati del trattamento.

Oltre alle consultazioni specialistiche, il sistema Holobox può essere utilizzato per controlli di routine, consultazioni pre e post-operatorie e per l'educazione del paziente. La versatilità della tecnologia ne consente l'integrazione in vari aspetti della cura del paziente, semplificando potenzialmente i processi di erogazione dell'assistenza sanitaria.

Sebbene l'implementazione della tecnologia Holobox rappresenti un progresso significativo, rimangono alcune sfide. I costi di investimento iniziali associati alla creazione delle infrastrutture necessarie potrebbero rappresentare un ostacolo per alcune istituzioni sanitarie. Inoltre, le preoccupazioni relative alla sicurezza dei dati e alla privacy dei pazienti richiedono un'attenta considerazione e solide garanzie per garantire che le informazioni dei pazienti rimangano protette.

***In conclusione***, l'adozione della tecnologia Holobox da parte del Crescent Regional Hospital rappresenta un passo coraggioso verso il futuro della comunicazione paziente-medico.

Questo sistema coinvolgente e interattivo presenta numerosi vantaggi potenziali, tra cui il miglioramento dell'accessibilità alle cure, il miglioramento dell'esperienza del paziente e la semplificazione dei processi di erogazione dell'assistenza sanitaria. Man mano che questa tecnologia matura e viene adottata sempre più ampiamente, il suo impatto sul panorama sanitario promette di essere significativo.