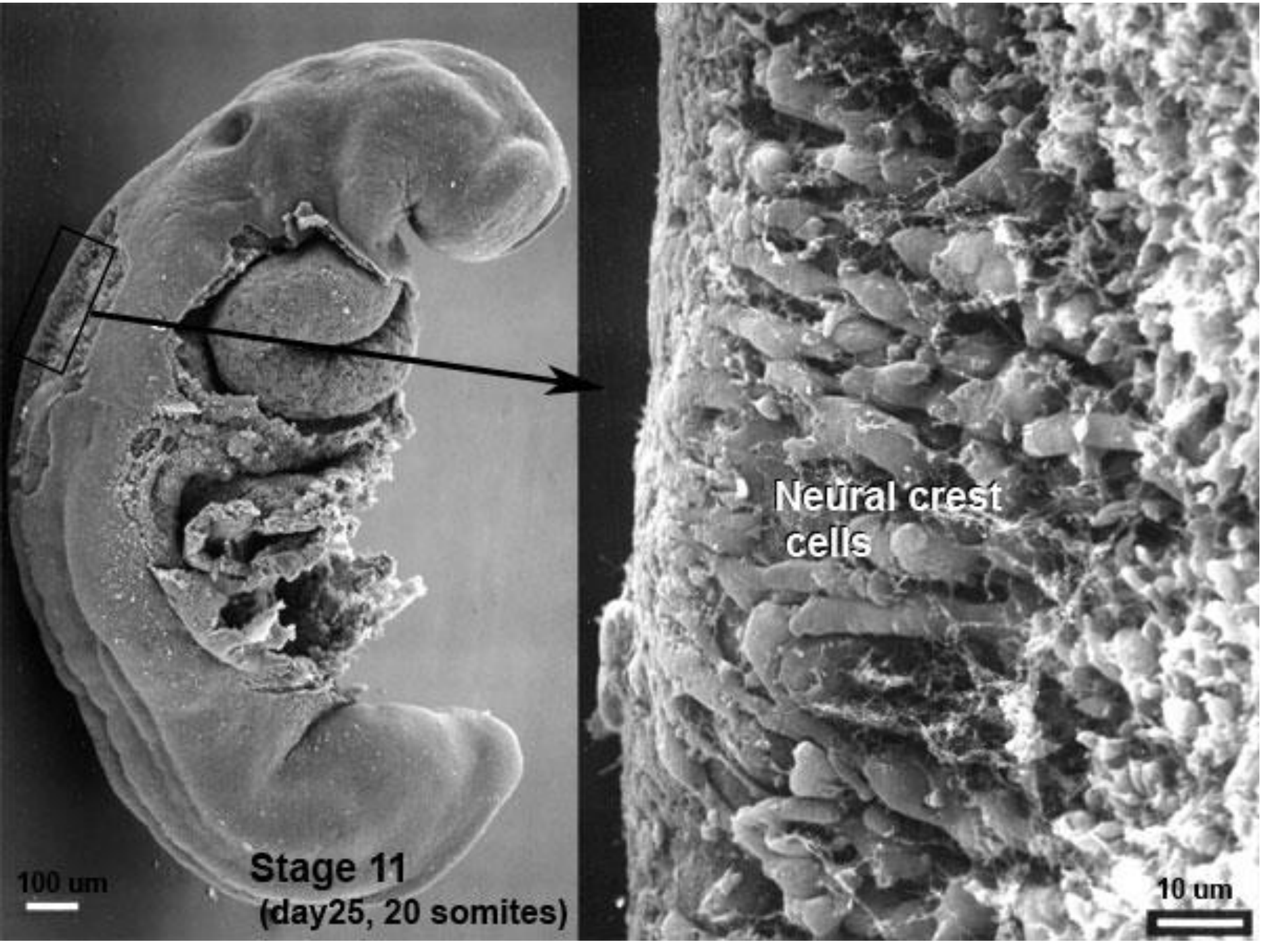
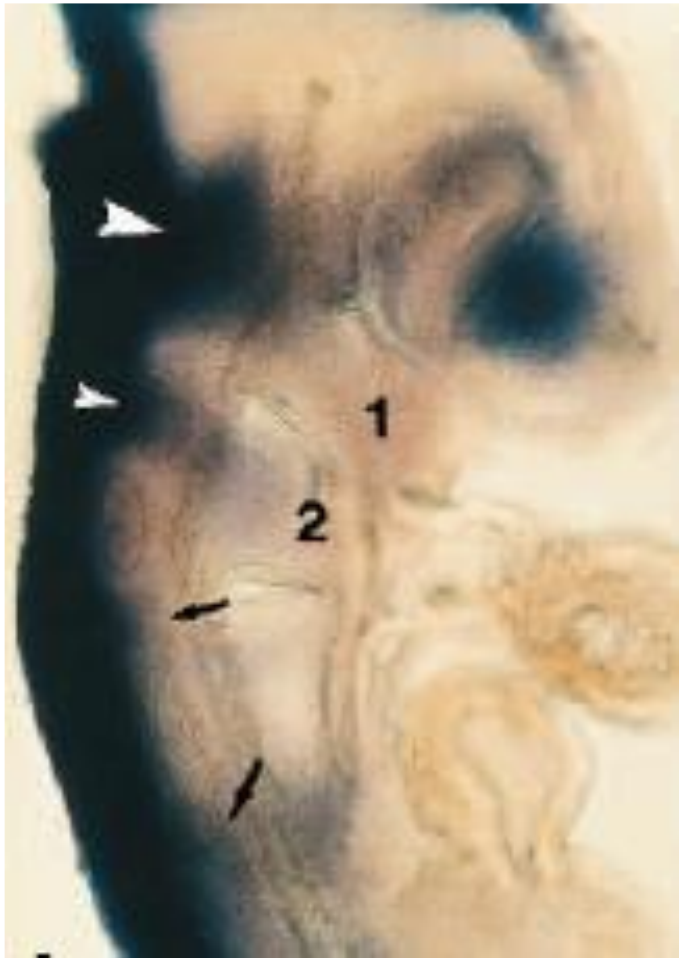
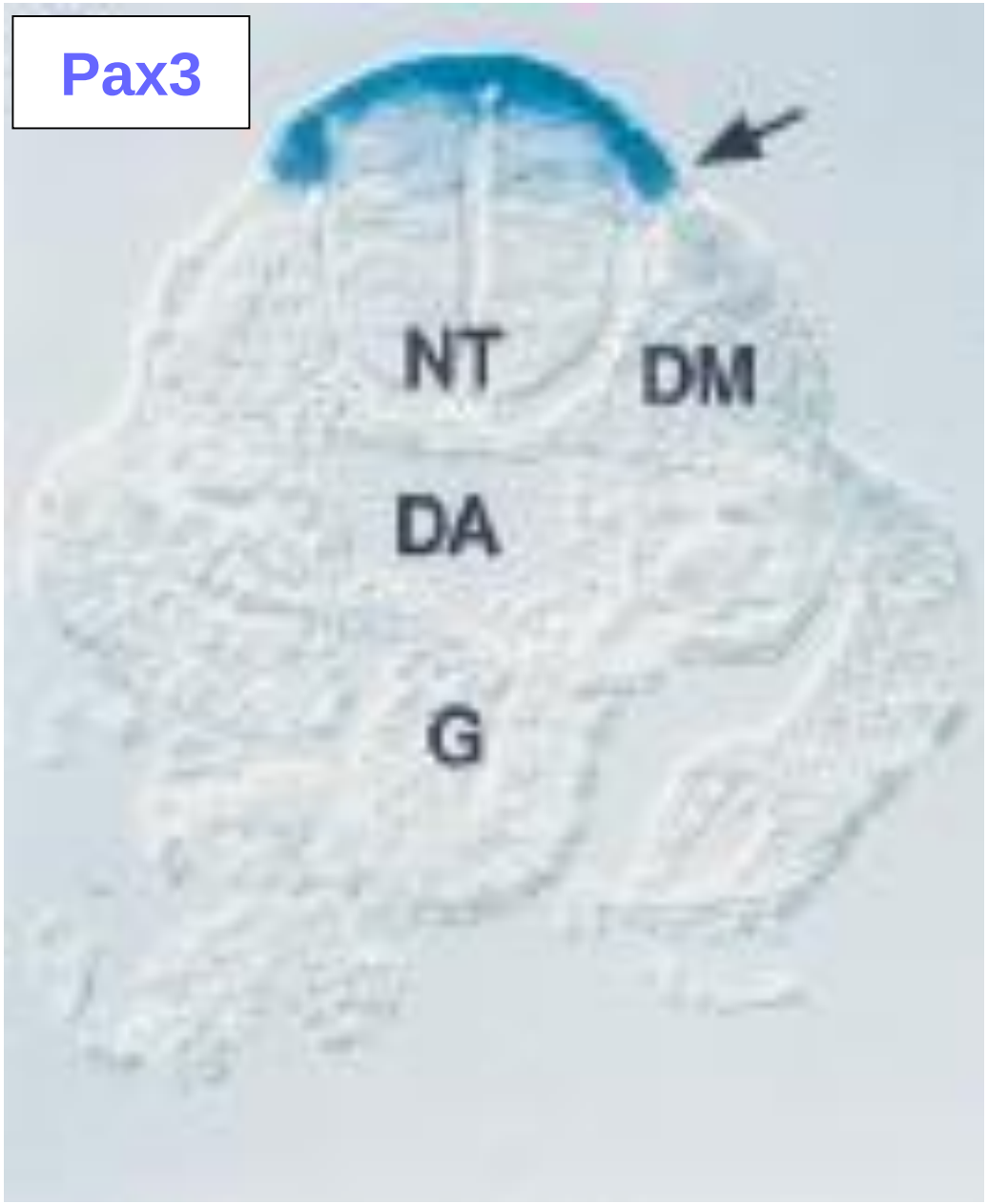
Ganglionléc fejlődése

Dr. Nagy Nándor

Semmelweis Egyetem,

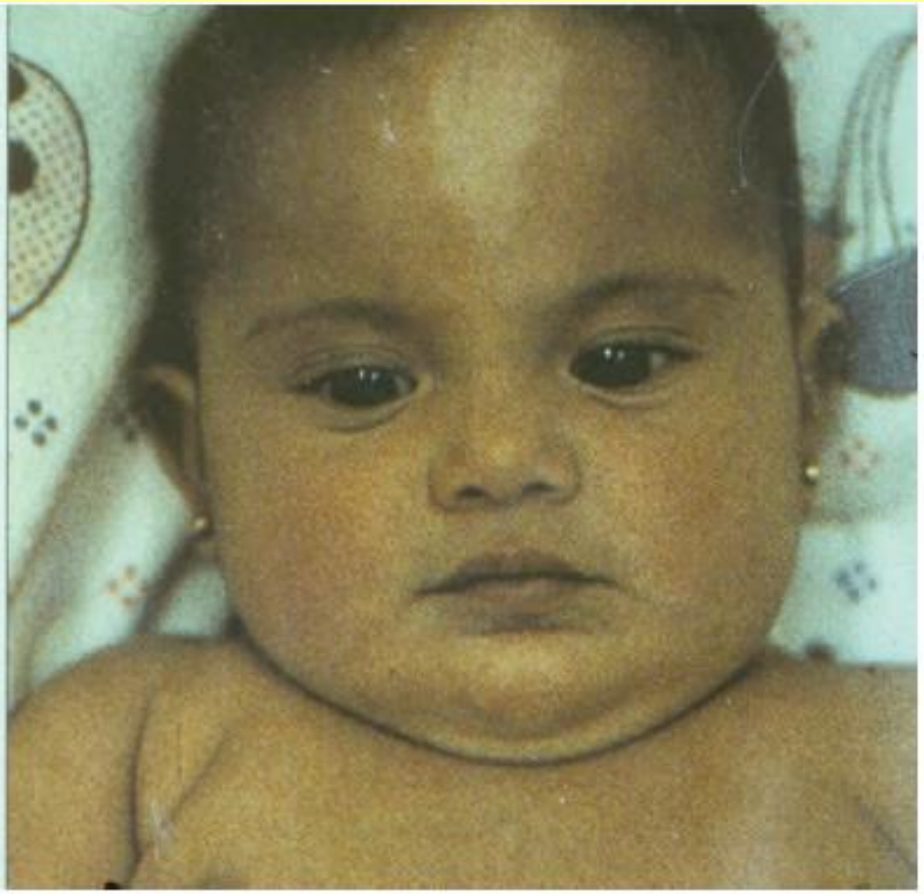

Neural crest
cells
100 um
Stage 11
(day25, 20 somites)
10 um



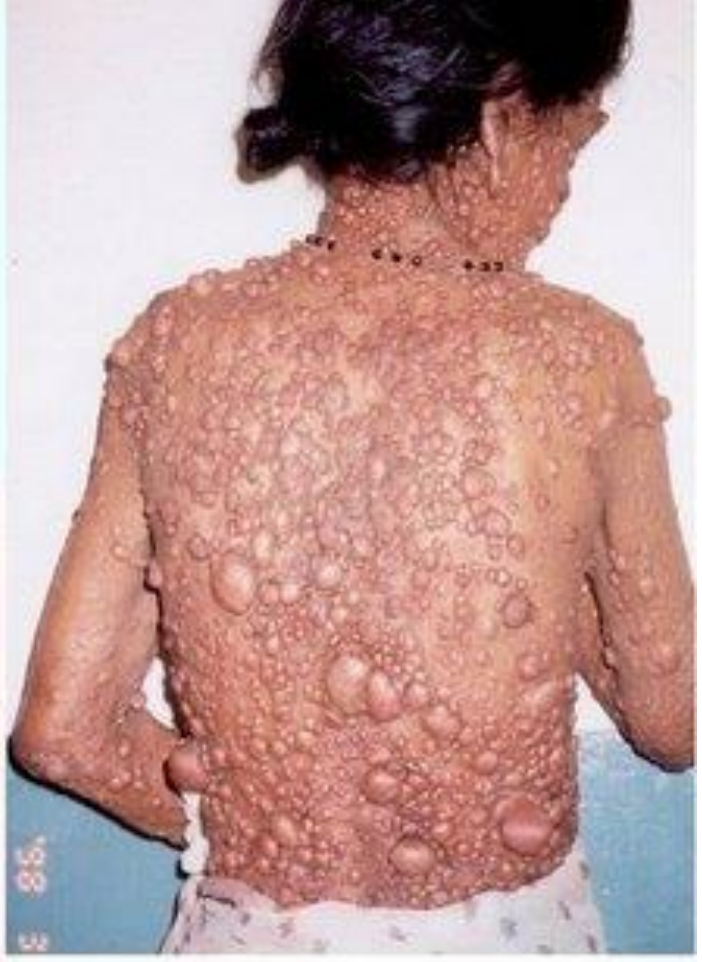


-a **ganglionlécsejtek (dúcléc): multipotens őssejtek** a velőcső dorsalis területéről származnak.

A Waardenburg-szindróma I-es típusát (**PAX3 gén mutációja**) a széles orrgyök, a belső szemzugok eltávolodása, pigmentációs zavarok (fehér hajtincs a homlok középső részén, más színű szívárványhártya (heterochromasia iridis), fehér szempillák, hófehér területek a bőrőn)és hallászavar, süketség jellemzi.



A PAX3 gén számos transzkripciós faktor (így a szindróma II-es típusának kialakulásában szerepet játszó microphthalmia-asszociált transzkripciós faktor-MITF) aktivitásán keresztül a tyrozinase enzim genetikai átírását is befolyásolja. A tyrozinase a pigmenttermelés kulcsenzime, a melanocyták (pigmentsejtek) differenciálódásában, fejlődésében nagy szerepe van.



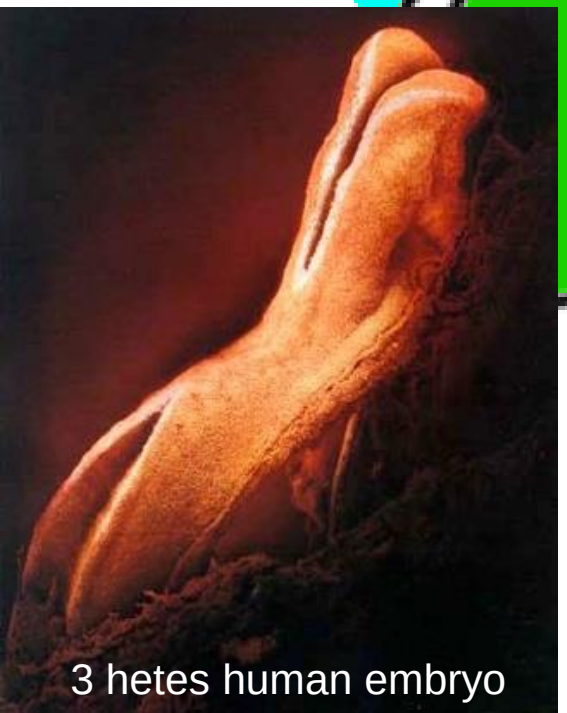
Neural crest stem cells undergo multilineage differentiation in developing peripheral nerves to generate endoneurial fibroblasts in additio to Schwann cells

Joseph et al., Development, 2004

Magyarországon a Neurofibromatózisos Betegek és Segítőik Társasága mintegy négyezer neurofibromatózisban szenvedő beteg képviseleti társadalmi szervezete.

Neurofibromatosis (1:3000; Recklinghausen-kór, NF-1 gén mutációja) örökletes betegség, amelyben a bőrben és a test más részein rendellenes idegszövet-növedék (neurofibróma) jelenik meg. A neurofibrómák a Schwann-sejtek és a perifériás idegeket körülvevő és támasztó sejtek daganatos kinövései.

A velőcső indukciója: a velőcső lefűződése és a ganglionléc elköteleződése



velősánc

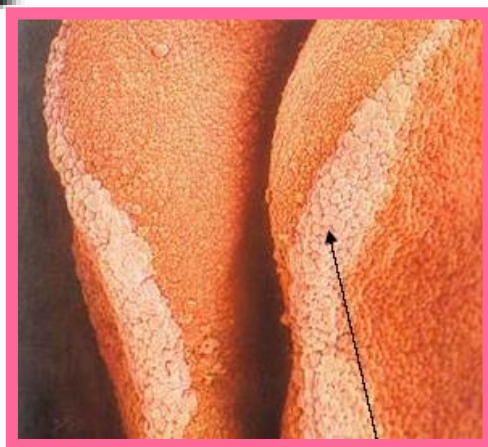
ganglionléc

neuroektoderma

felületi ektoderma

somita

chorda dorsalis



Ganglionléc fejlődése

1. indukció
2. delamináció
3. migráció
4. differenciáció

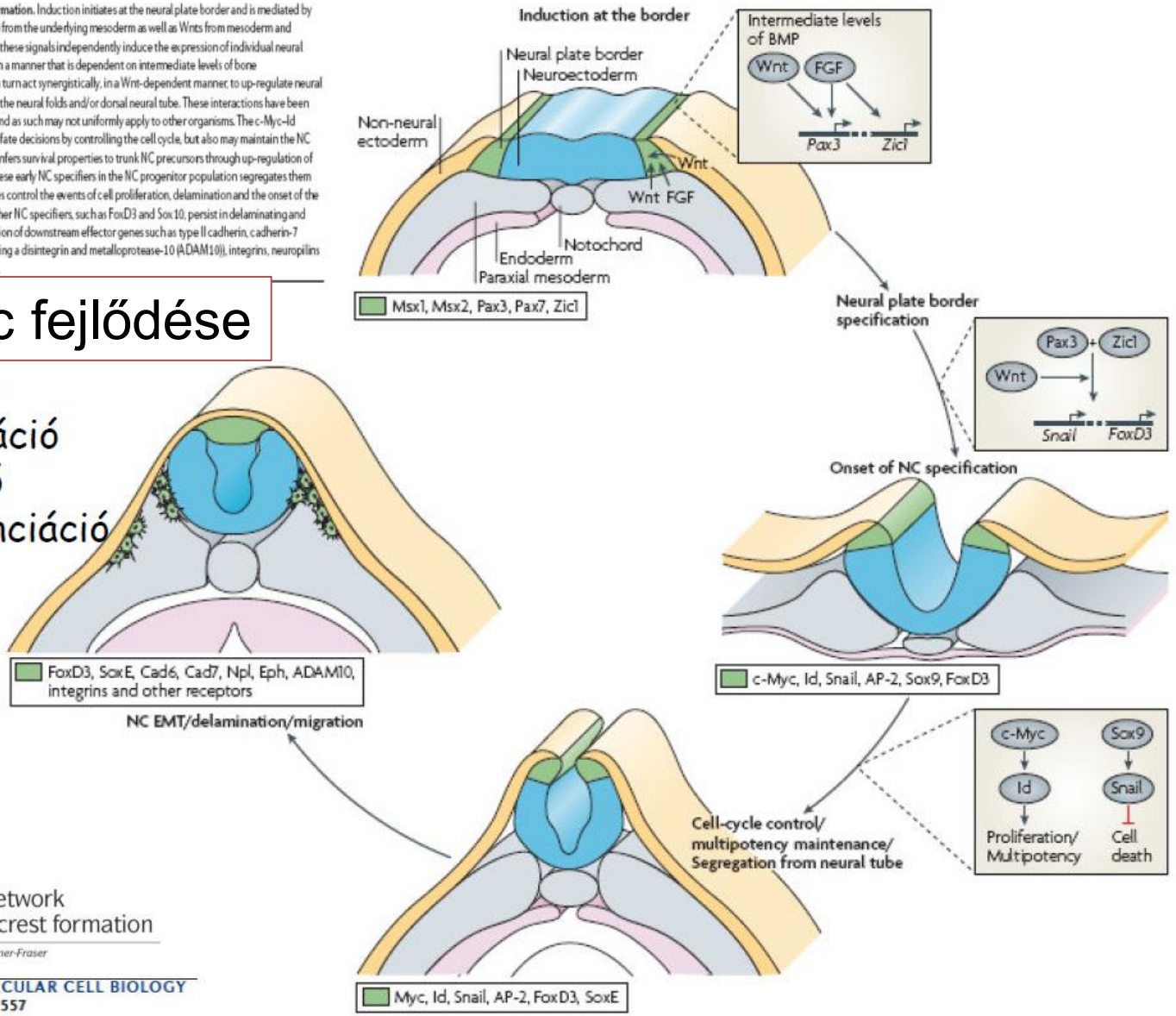
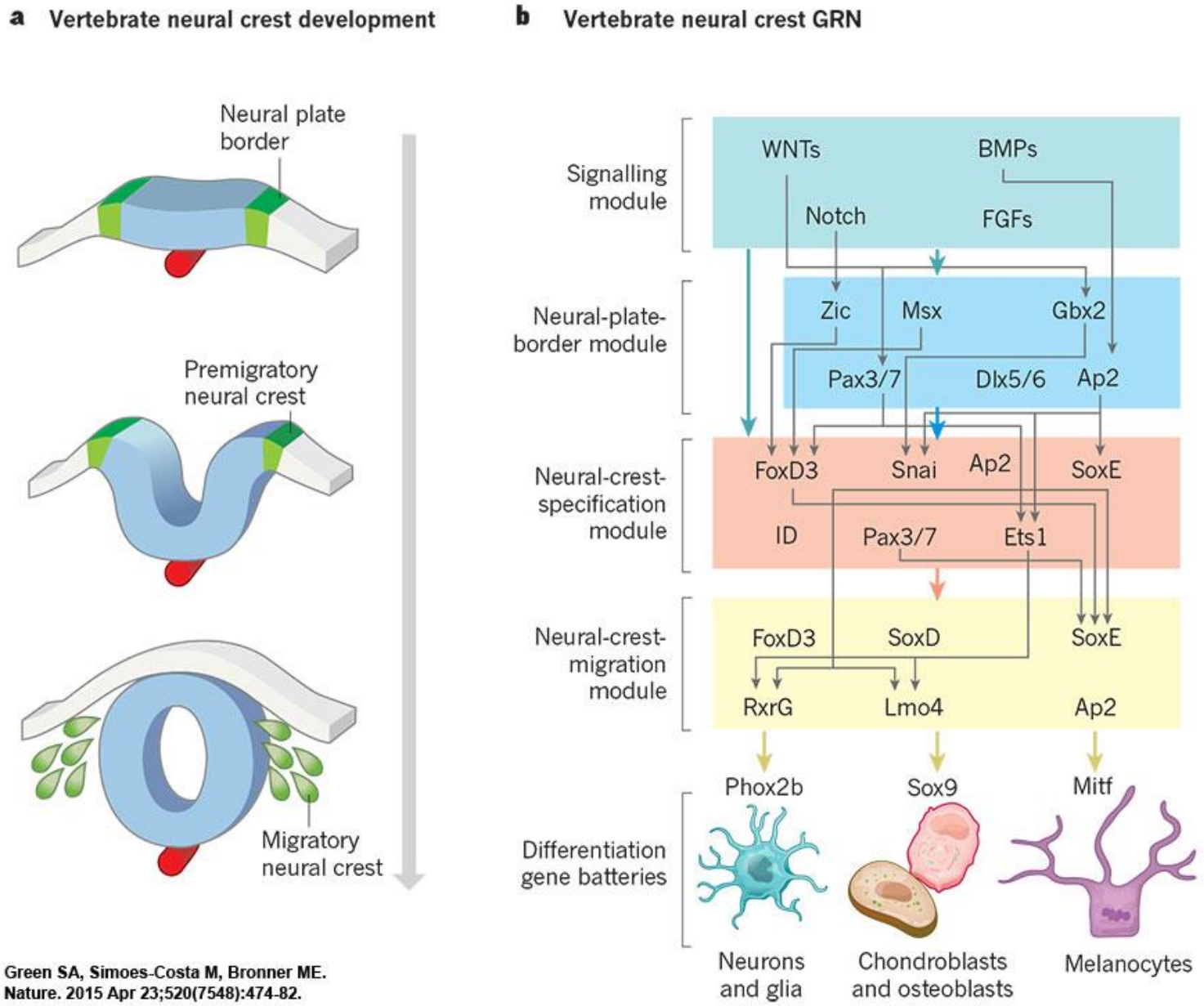


Figure 1 | **Regulatory steps in neural crest formation.** Induction initiates at the neural plate border and is mediated by signals including fibroblast growth factor (FGF) from the underlying mesoderm as well as Wnts from mesoderm and adjacent non-neural ectoderm. One or both of these signals independently induce the expression of individual neural plate border specifiers, such as *Pax3* and *Zic1*, in a manner that is dependent on intermediate levels of bone morphogenetic protein (BMP). Pax3 and Zic1 in turn act synergistically, in a Wnt-dependent manner, to up-regulate neural crest (NC) specifiers such as *Snail* and *FoxD3* in the neural folds and/or dorsal neural tube. These interactions have been primarily derived from work in *Xenopus laevis* and as such may not uniformly apply to other organisms. The c-Myc–Id cassette is a network switch that mediates cell-fate decisions by controlling the cell cycle, but also may maintain the NC progenitor pool in a multipotent state. Sox9 confers survival properties to trunk NC precursors through up-regulation of *Snail*, an anti-apoptotic factor. Expression of these early NC specifiers in the NC progenitor population segregates them from the dorsal neuroepithelium, as these genes control the events of cell proliferation, delamination and the onset of the epithelial to mesenchymal transition (EMT). Other NC specifiers, such as FoxD3 and Sox10, persist in delaminating and migrating NC cells, where they control expression of downstream effector genes such as type II cadherin, cadherin-7 (Cad7), matrix metalloproteases (MMPs; including a disintegrin and metalloprotease-10 (ADAM10)), integrins, neuropilins (Npl), Eph and other transmembrane receptors.

A gene regulatory network orchestrates neural crest formation

Tatjana Sauka-Spengler and Marianne Bronner-Fraser

NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY
VOLUME 9 | JULY 2008 | 557



Green SA, Simoes-Costa M, Bronner ME.
Nature. 2015 Apr 23;520(7548):474-82.

Dúcléc-sejtek migrációjára ható tényezők

serkentő

velőcső lamina basalis felbontása: plazminogén aktivátor

ECM komponensek: laminin, fibronectin, tenascin, kollagén typ. IV

Sejtadhéziós molekulák: cadherinek

Növekedési faktorok: endothelin-3, neurogenin, GDNF stb.

gátló

F-spondin (thrombospondin)

ECM komponensek: kondroitin-szulfát, aggrecan, versican, kollagén typ. IX

ephrin-fehérjék (ephrin B2 és B1)

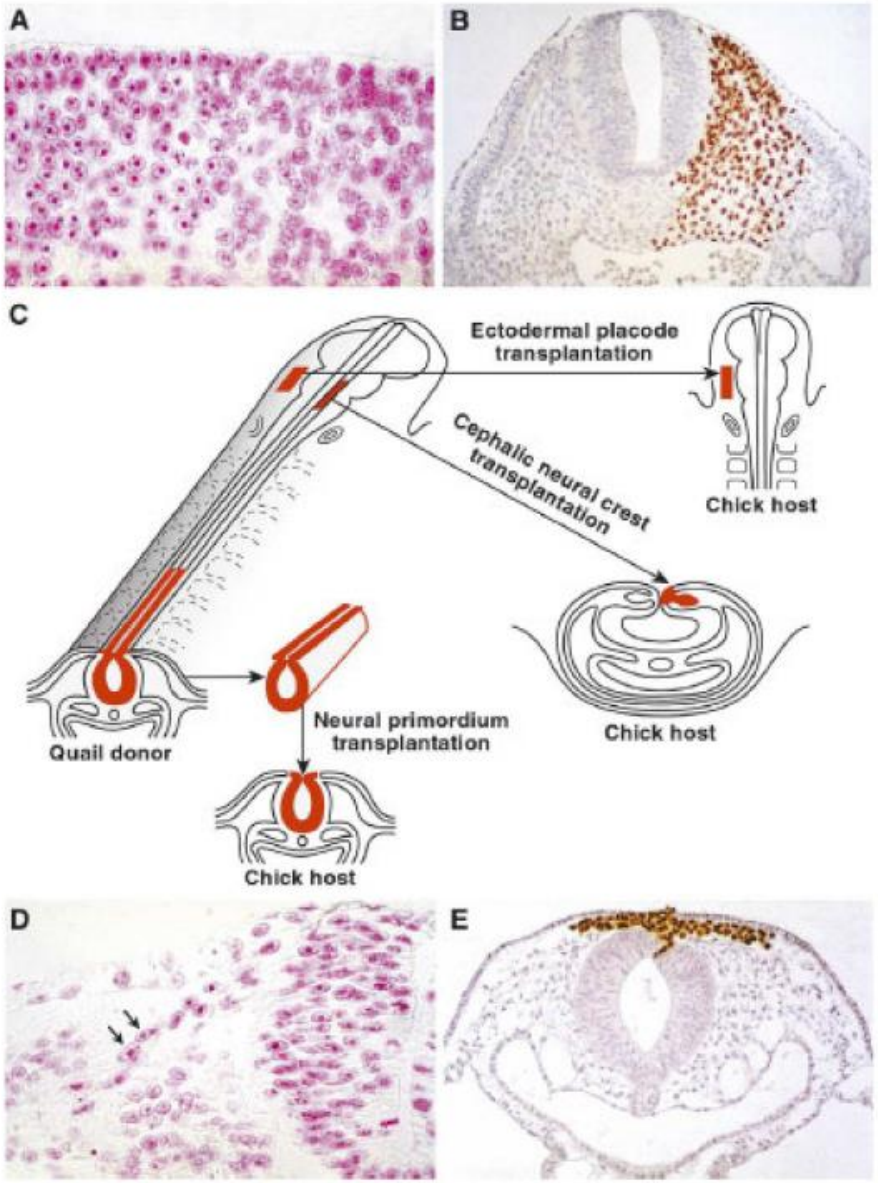
Eph receptorokon

csirke-fürj kimérák

- eltérő heterokromatin szerkezet (fürj kondenzáltabb)
- QH1: fürj-specifikus magmarker

Development and evolution of the neural crest: An overview

Marianne E. Bronner *, Nicole M. LeDouarin



- NC-specifikus promoterek és markerek: Sox10, P0, Wnt1, FoxD3, $p75^{NTR}$....
- indukálható expresszió: Cre-lox, Dox, tamoxifen (ER).....
- P0-Cre/CAG-CAT-EGFP, Wnt1-Cre/FloxedEGFP, PLP-CreERT2/R26YFP, stb

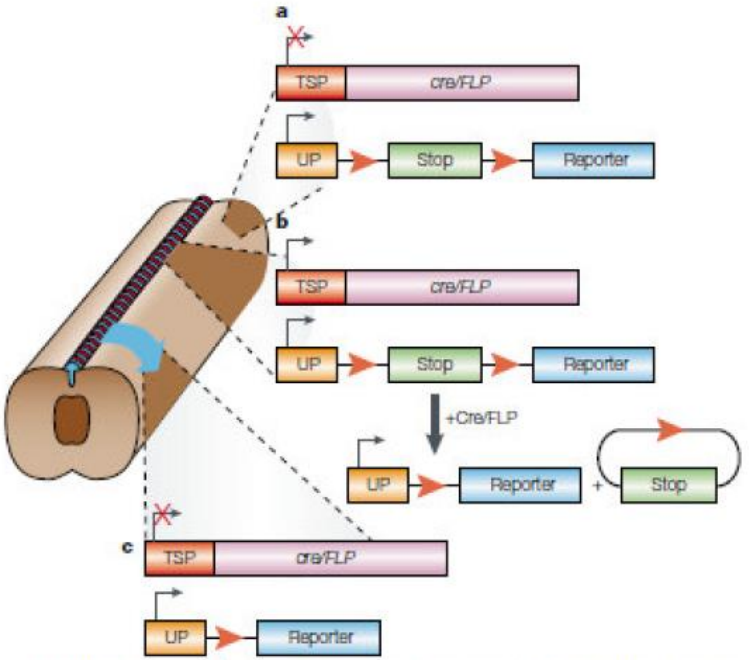


Figure 4 | **Fate mapping the descendants of a gene-expression domain.** In this example, a tissue-specific promoter (TSP) (for example, the *Wnt1* promoter) controls the expression of a *cre* or *FLP* transgene. **a** | The *cre* (or *FLP*) transgene is not expressed outside the dorsal neural tube. A reporter transgene is transcribed from a ubiquitous promoter (UP), but no functional gene product is produced outside the dorsal neural tube because Cre (or Flp)-mediated recombination is required to remove the floxed (or flirted) Stop sequences that separate the promoter from the reporter coding sequences (red arrowheads, *loxP* or *FRT* sites). **b** | Cre activity in the dorsal neural tube (red) results in the removal of the Stop sequence and reporter activation (blue). **c** | Migrating neural-crest cells (blue arrow) no longer express *cre* or *FLP*, but the reporter remains activated (blue).

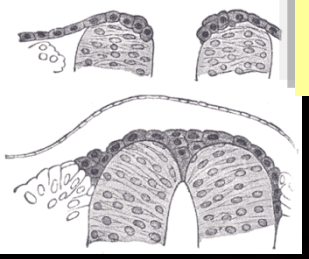
CONDITIONAL CONTROL OF GENE EXPRESSION IN THE MOUSE

Mark Lewandoski

NATURE REVIEWS | GENETICS

Ganglionléc fejlődése a cranio-caudalis tengely mentén

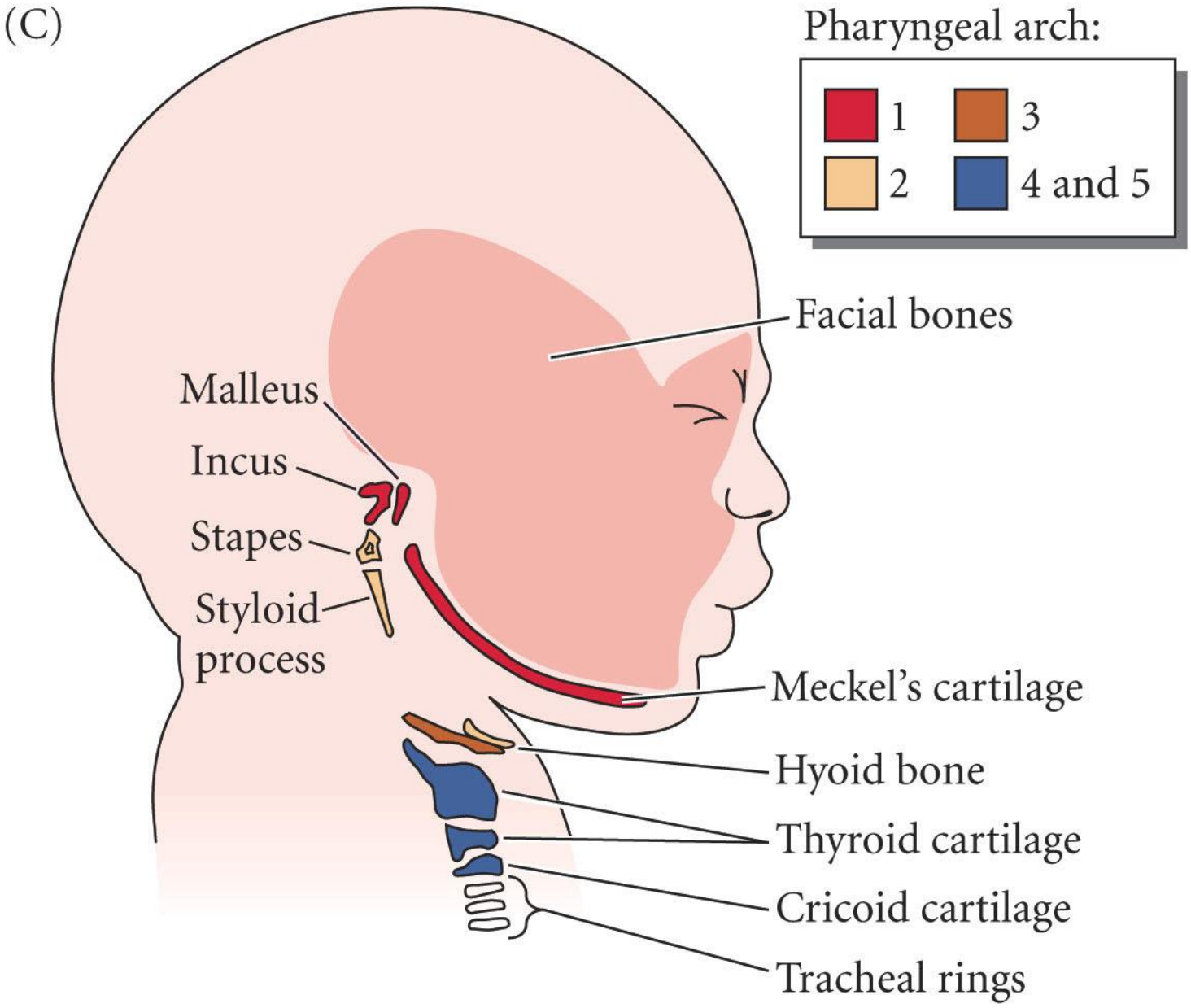
1. **cranialis *ganglionléc*** (előagyhólyag mögött a myelencephalon 6 rhombomeráig)
2. **vagus *ganglionléc*** (1-7 szomiták szintjéről származik)
3. **Törzs (**7-28 szomiták)
4. **sacralis *ganglionléc*** (28. szomitától caudálisan).



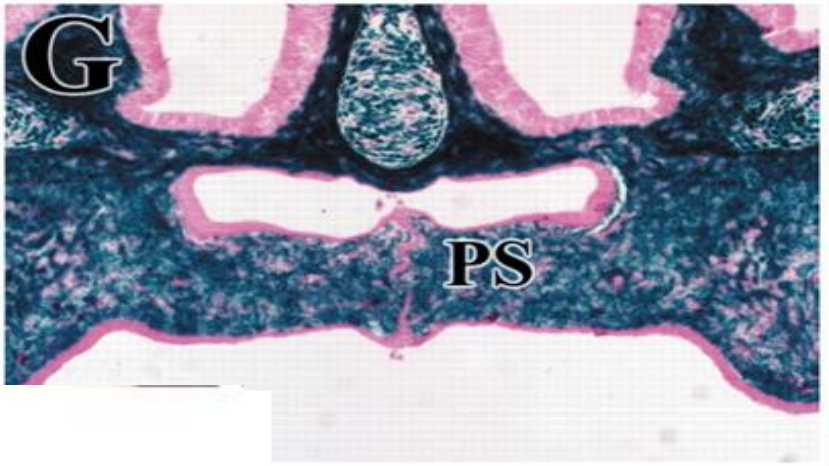
1. cranialis *ganglionléc*

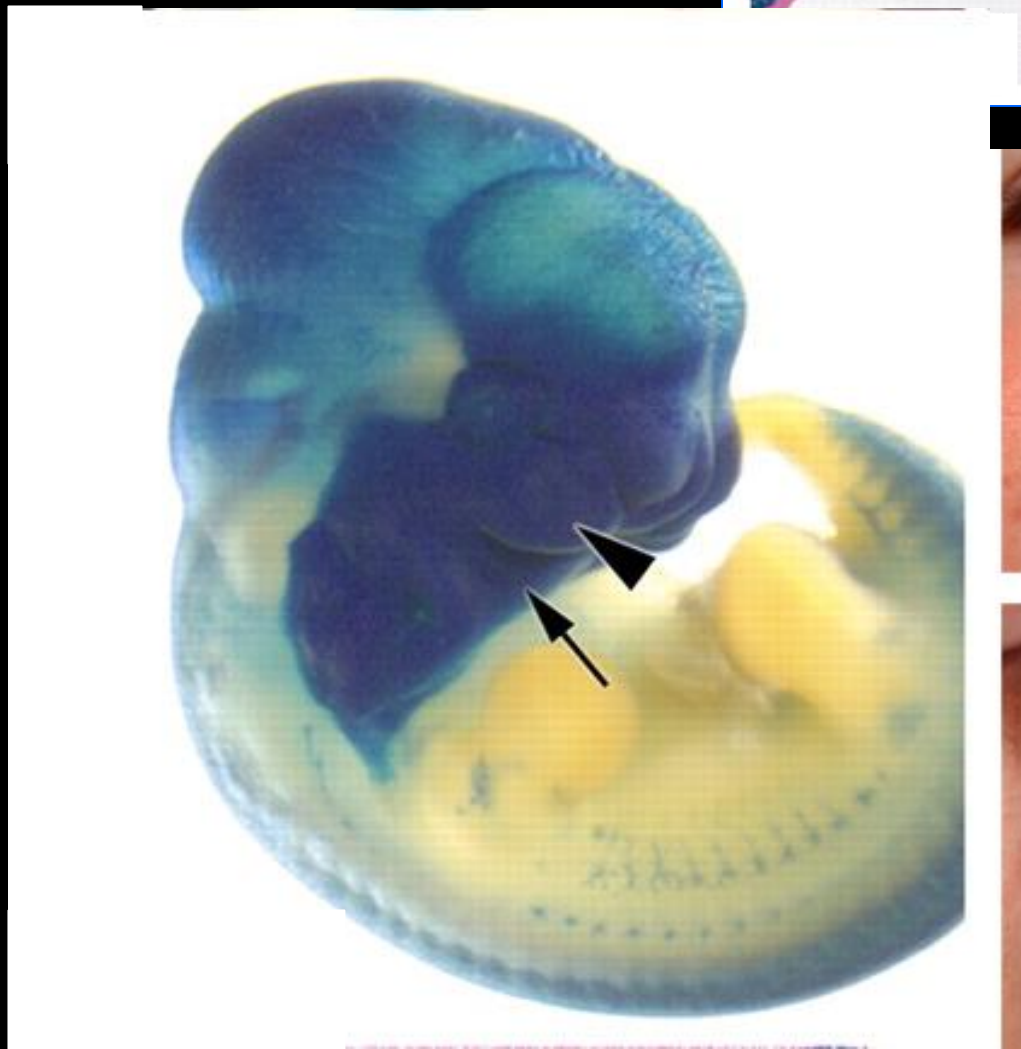
ganglionléc származékai a III., VII., IX. és X agyidegek parasympathicus dúcai

Feji ganglionlécből származó mesenchyma a garatívekbe vándorol

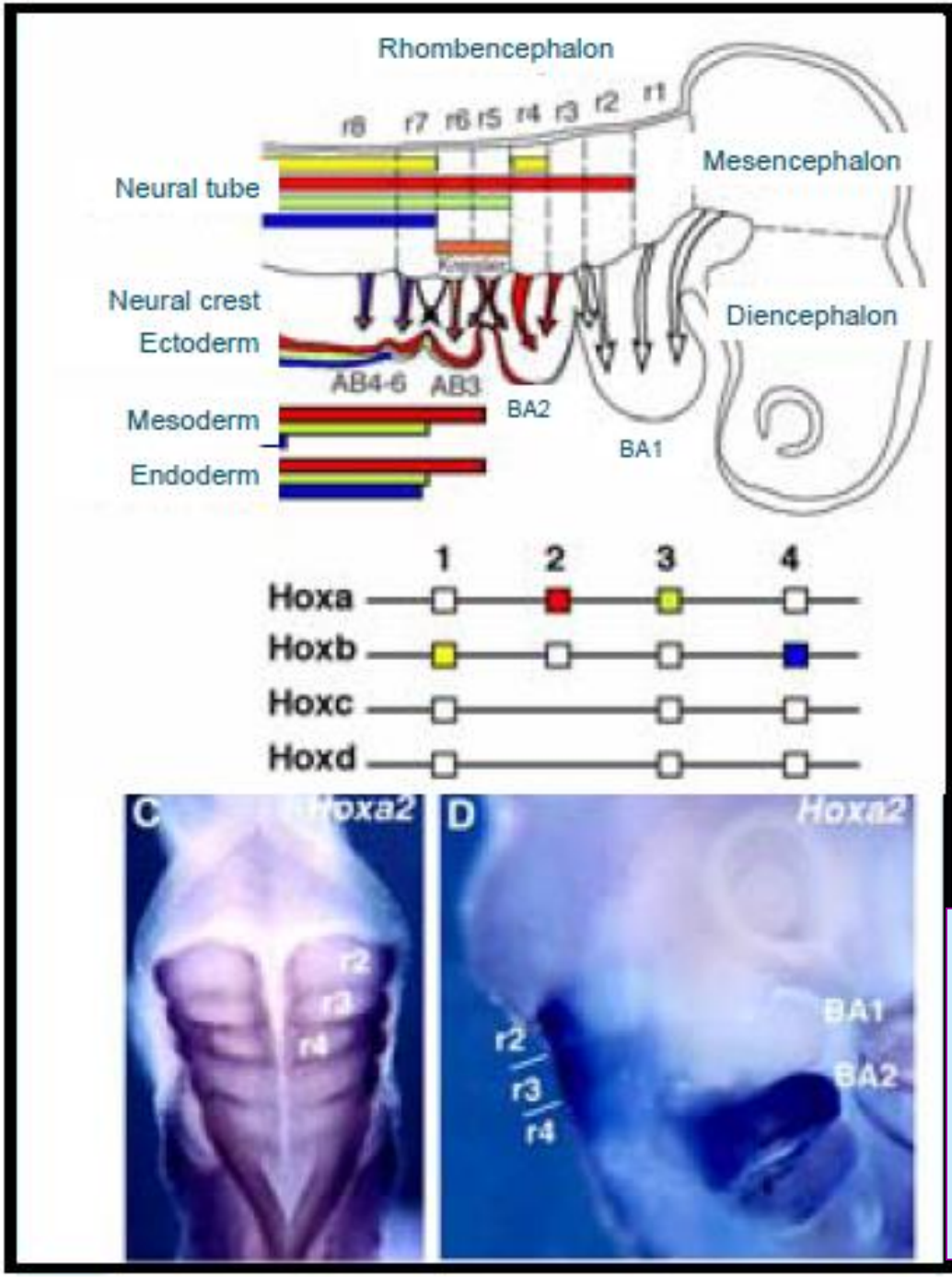


DEVELOPMENTAL BIOLOGY, Eighth Edition, **Figure 13.9 (Part 3)** © 2006 Sinauer Associates, Inc.

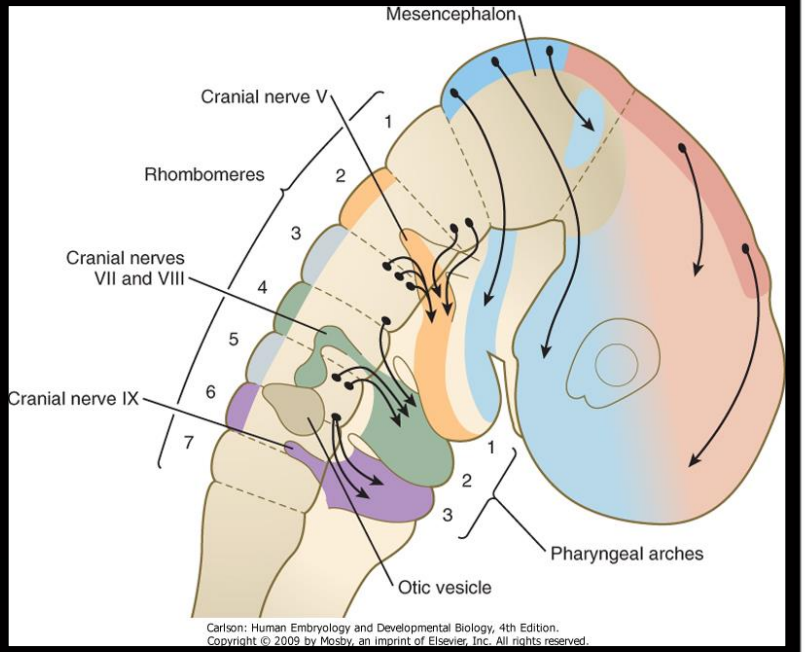




1:1000

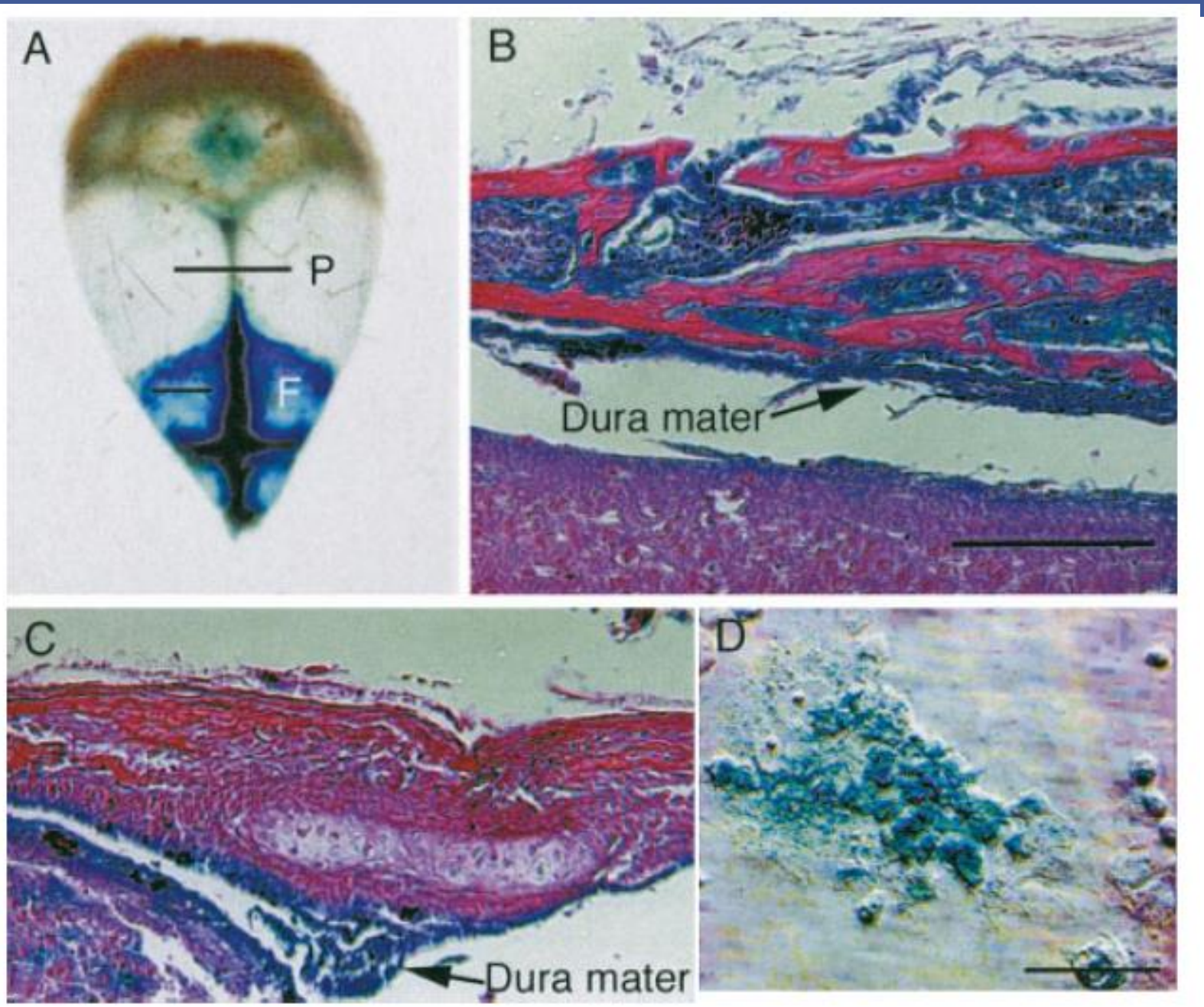


Hox gene expression in cephalic Neural Crest Cells

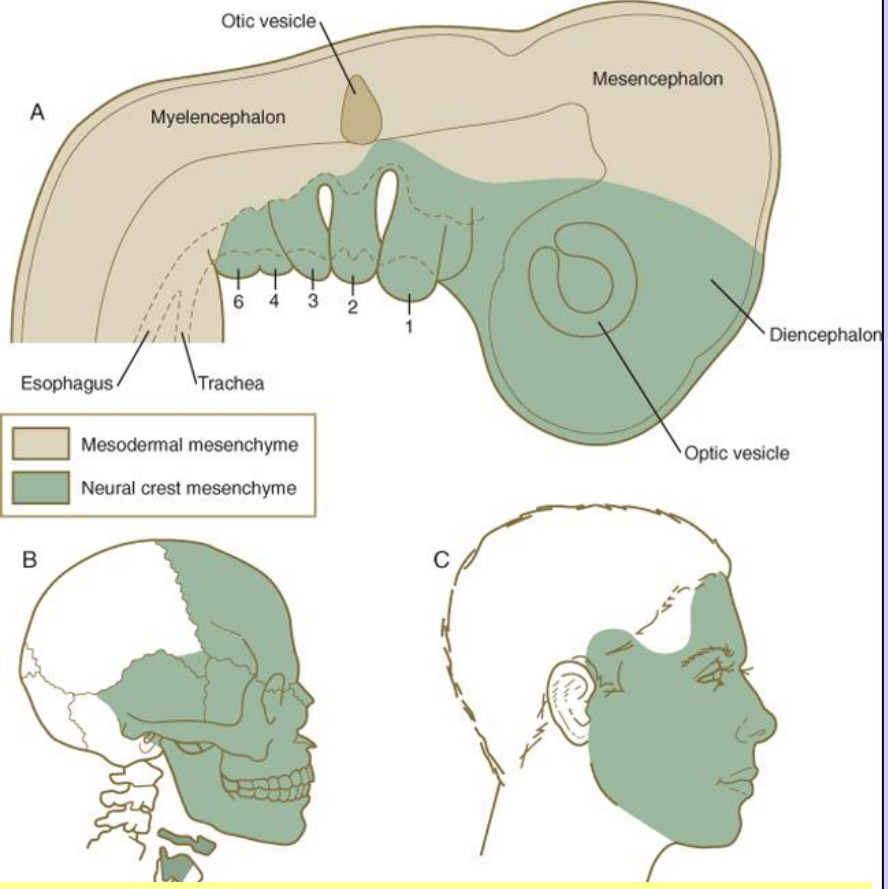


cranialis dúcléc

craniofacialis (ecto-) mesenchyma, porc, csont, kőtőszövet, idegsejt, glia

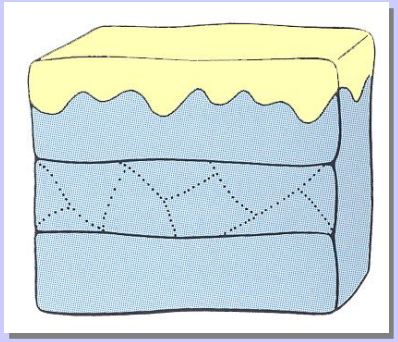

A
P
F
B
Dura mater
C
Dura mater
D

A cranialis dúcléc nem idegi jellegű származékai

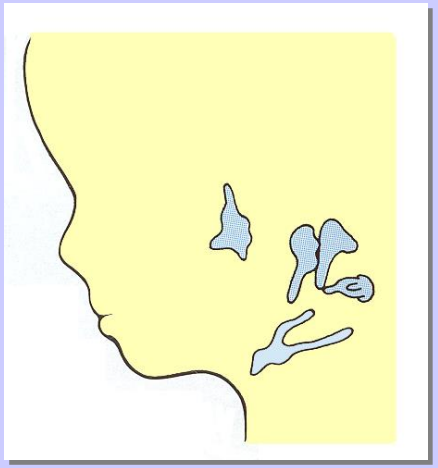


a koponya dezmális csontjai

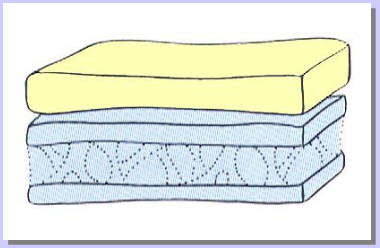
fogak (odonto-blastok)



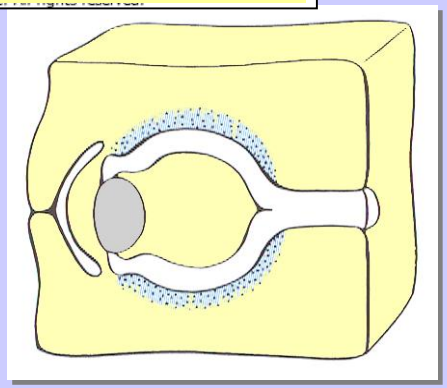
bőr (dermis és hypodermis)



kötőszövet (kopoltyúívek porcai, mirigyek strómája, hallócsontok)



agyhártyák

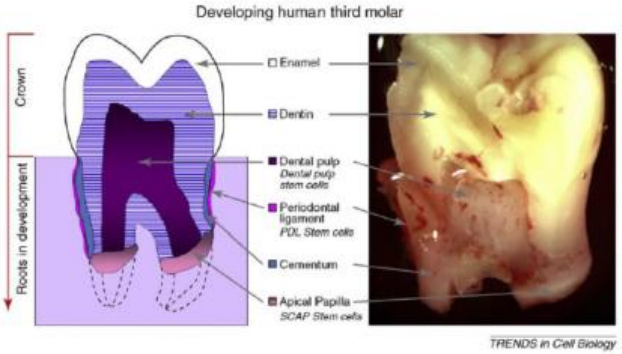


szem (sclera és musculus ciliaris)

a fog neurális crest eredetű sejtjei

Neural Crest Stem Cells from Dental Tissues: A New Hope for Dental and Neural Regeneration

- neural crest-derived ectomesenchymal stem cells (EMSCs)
  - kraniofaciális kötőszövet jelentős része ebből alakul ki
  - dental pulp, periodontium
  - örlőfoganként 0,5 – 2 millió EMSCs (bölcsességfog!)



- (fém) implantátumok helyett biológiai fogpótlás: a foggyökér (azaz a rögzítés) a fő probléma
- idegi irányú differenciáltatás, sejtpótlás?

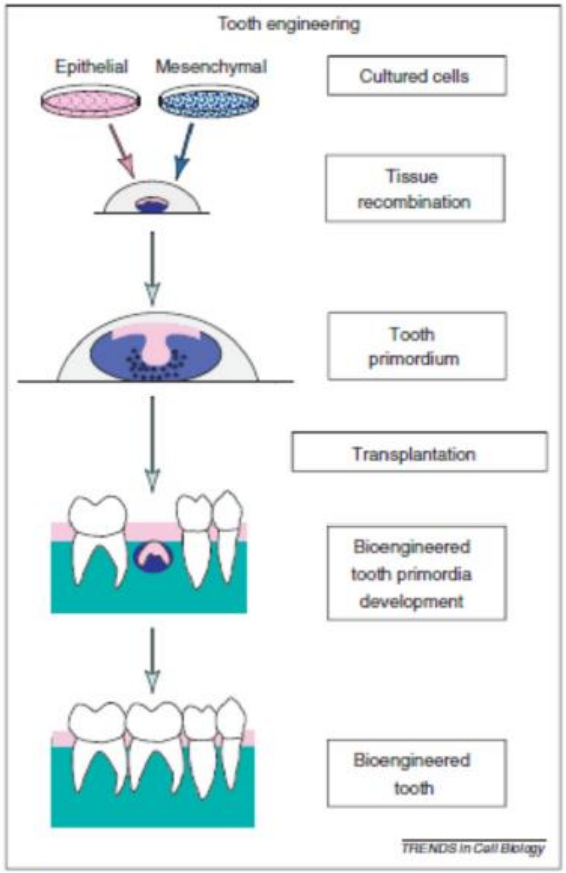
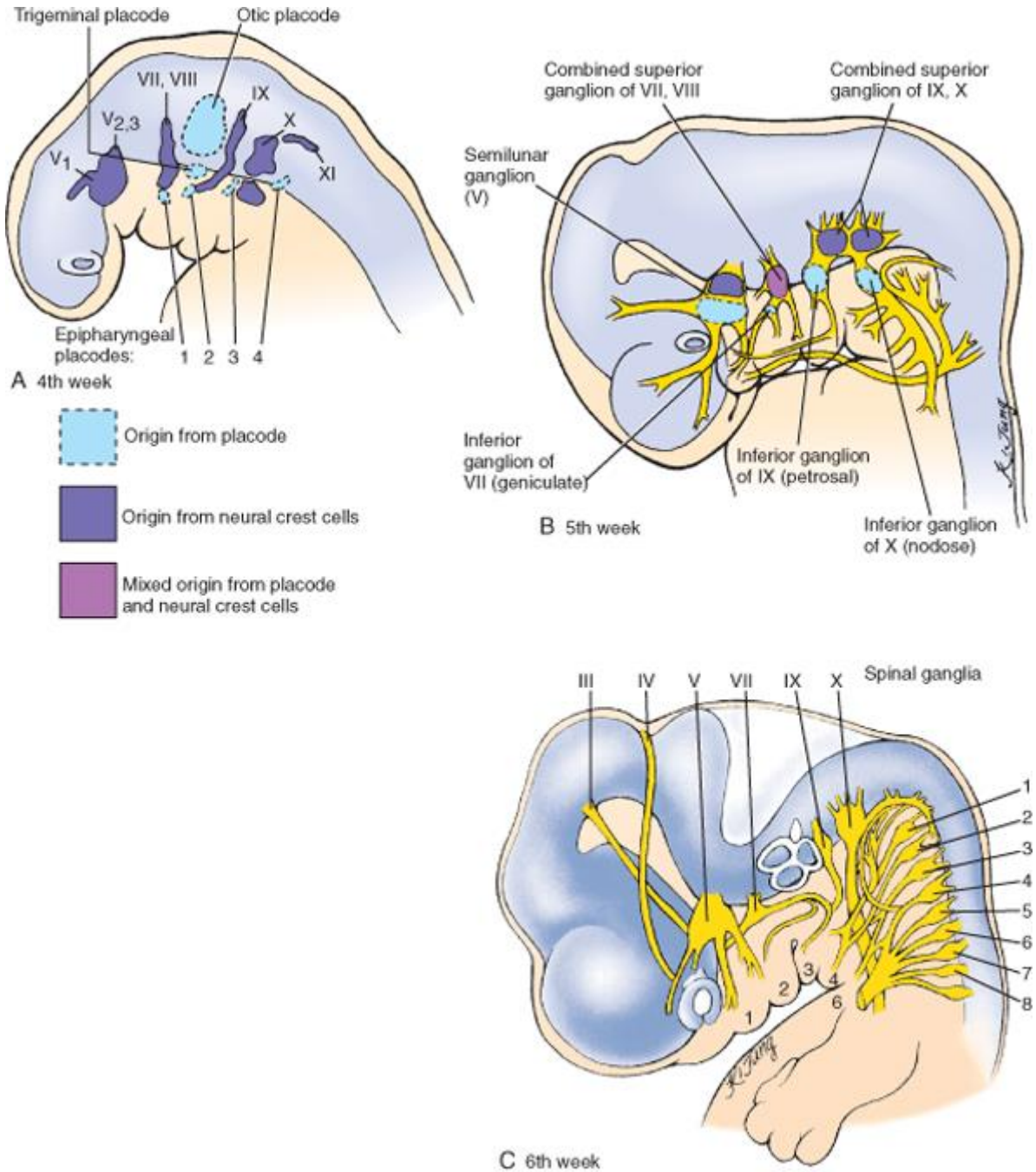


Figure 2. Diagrammatic representation of the generation of biological replacement tooth. Suitable sources of epithelial and mesenchymal cells are expanded in culture to generate sufficient cells. The two cell populations are combined to bring the epithelial and mesenchymal cells into direct contact, mimicking the *in vivo* arrangement. Interaction between these cell types leads to formation of an early stage tooth primordium, equivalent to a tooth bud or cap, around which the mesenchyme cells condense (dark blue dots) (see also Box 1). The tooth primordium is surgically transplanted into the mouth and left to develop.

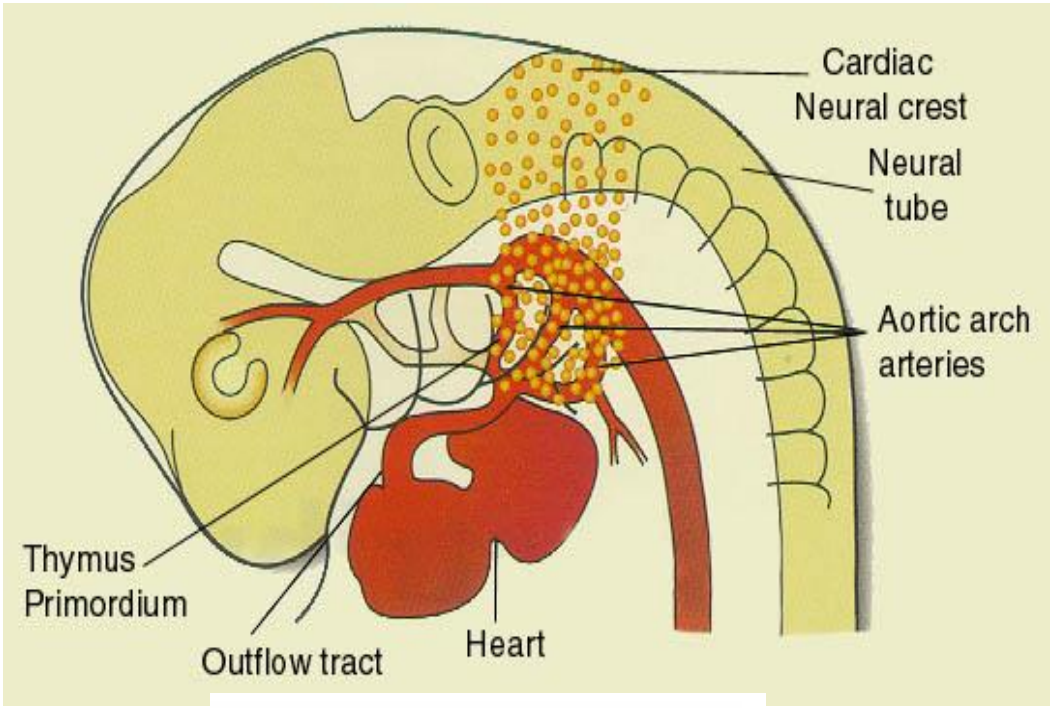
Stem cell-based biological tooth repair and regeneration

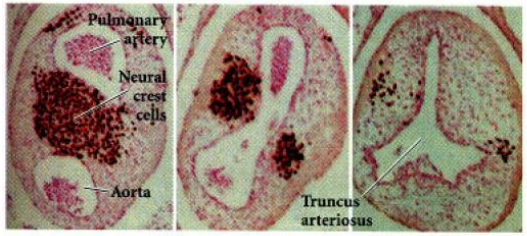


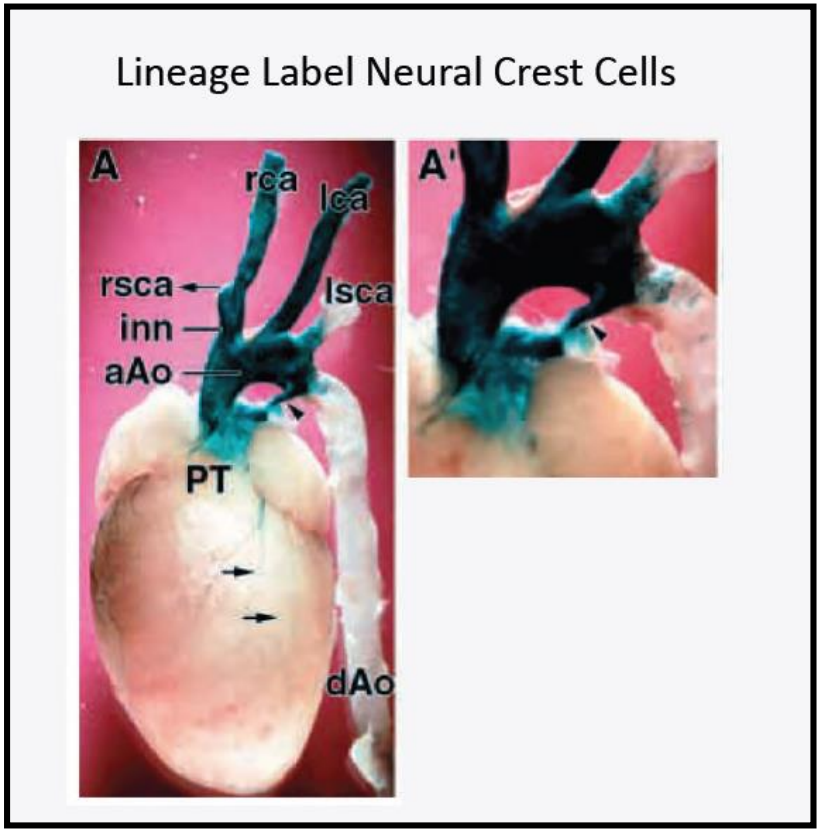
Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

A cranialis ducléc caudalis alpopulációja (4. rhombomérától a 3. szomitáig terjedő szakasz): **Cardialis dúcléc**

Thymus kötőszövetes váza, nagy artériák izmos-kötőszövetes fala, septum aorticopulmonale



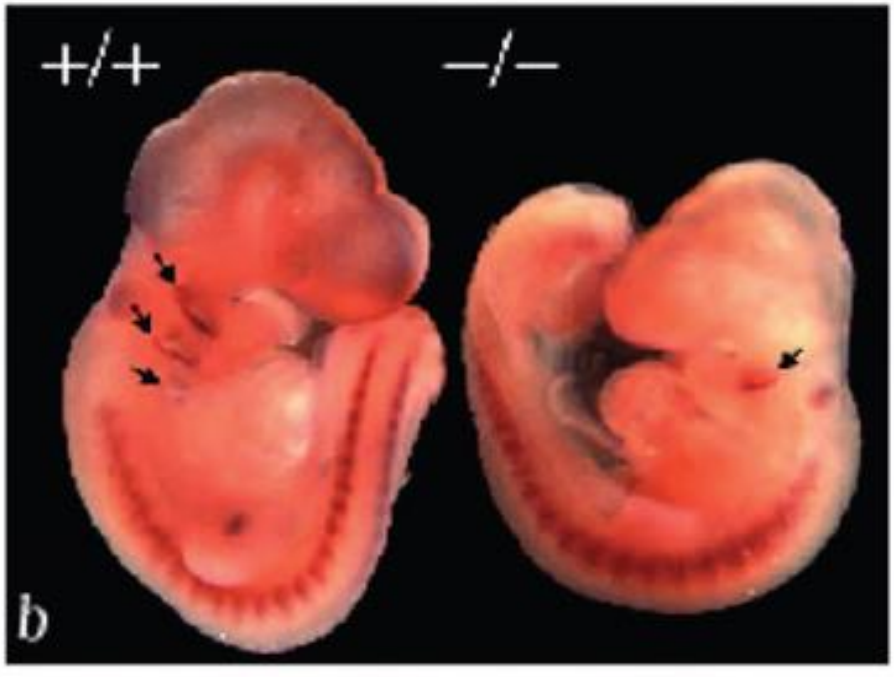




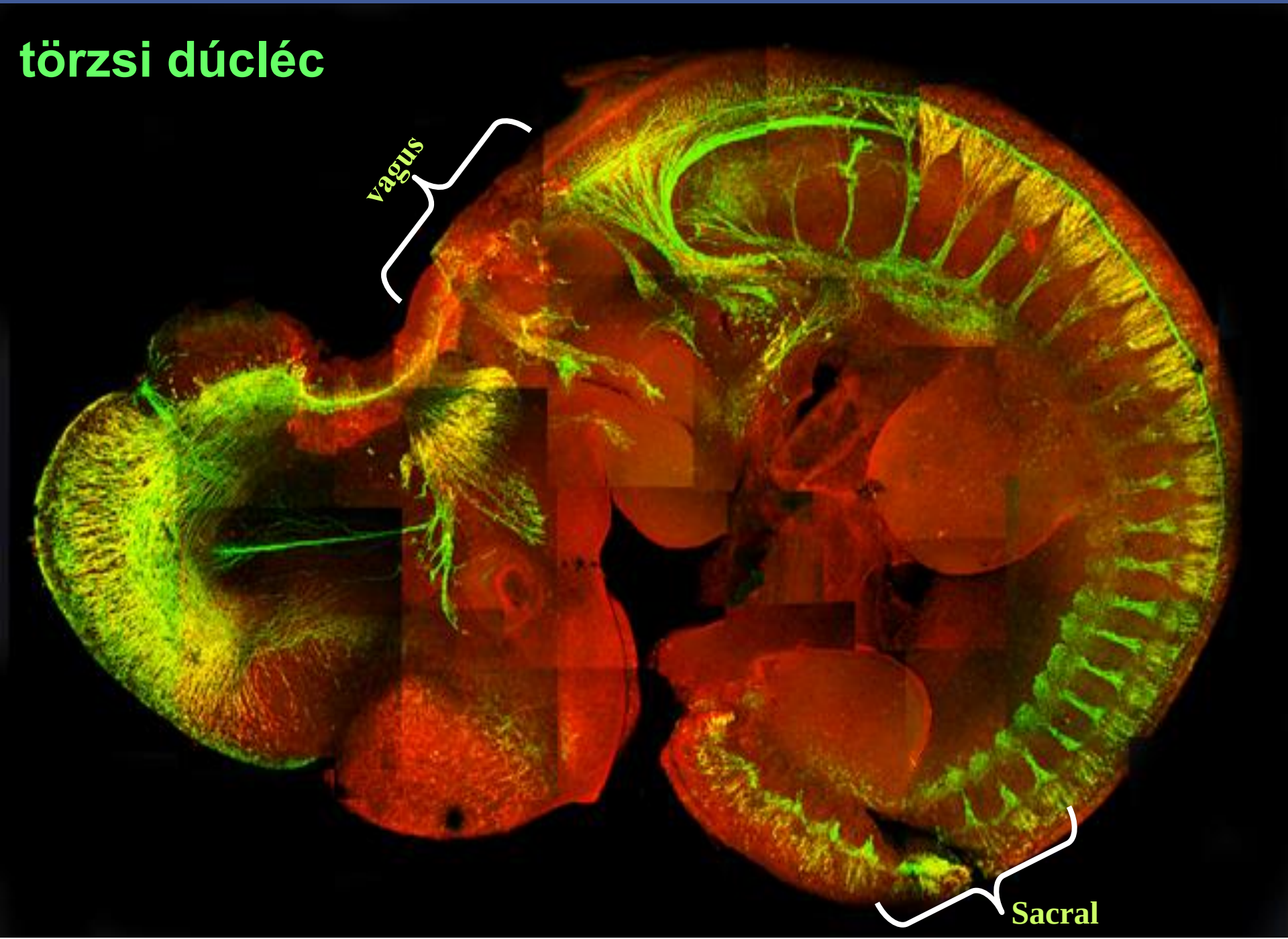
DiGeorge Syndrome

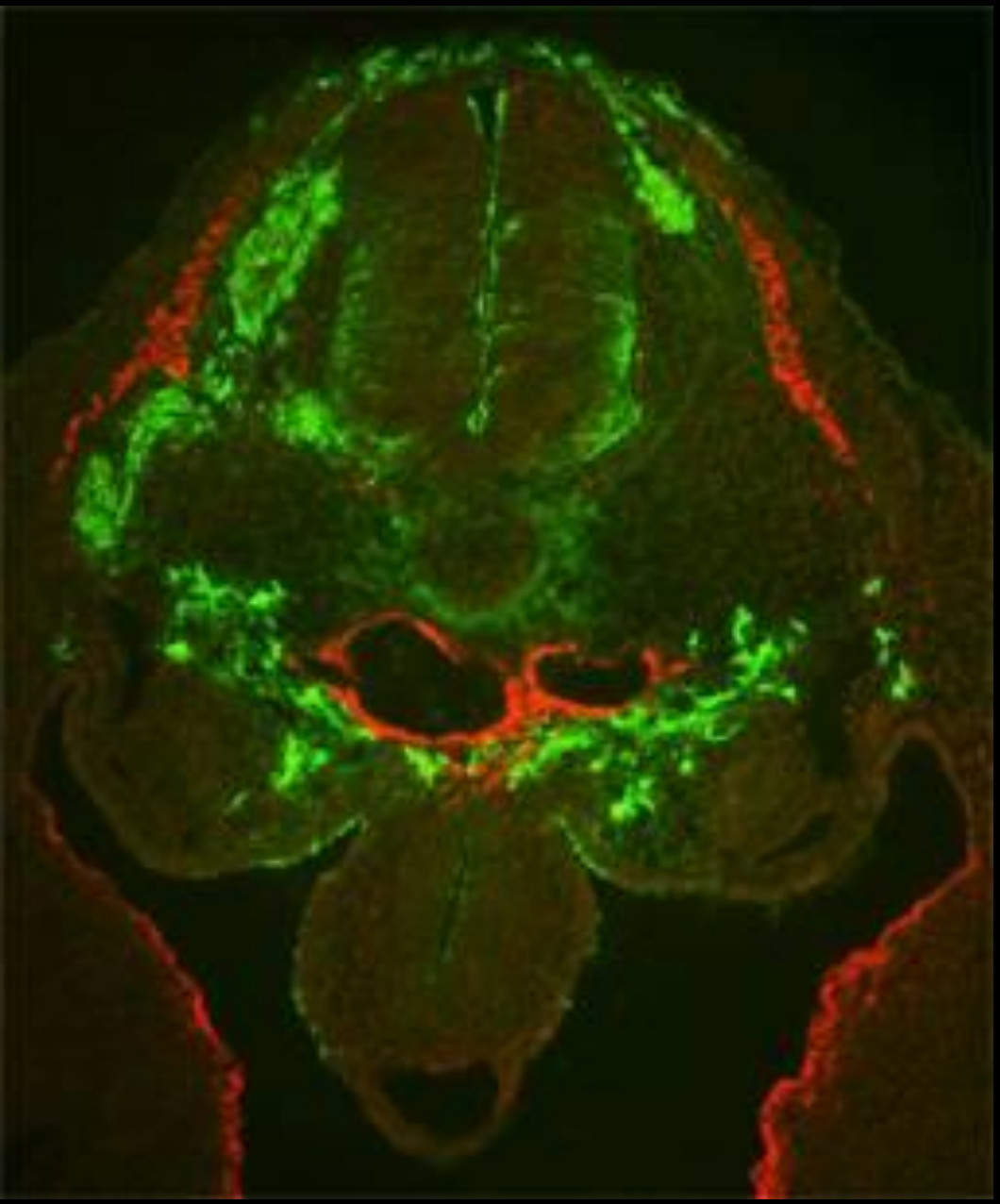
Szív- és nagy ér-fejlődési rendellenességgel, a mellékpajzsmirigyek és a thymus hiányával vagy alulfejlettségével jár.

Egyéb eltérésként a távol álló szemek (hipertelorizmus), a külsőfül fejlődési zavara és a kis méretű állkapocs (mikrognátia) említendők még meg.



törzsi dúcléc

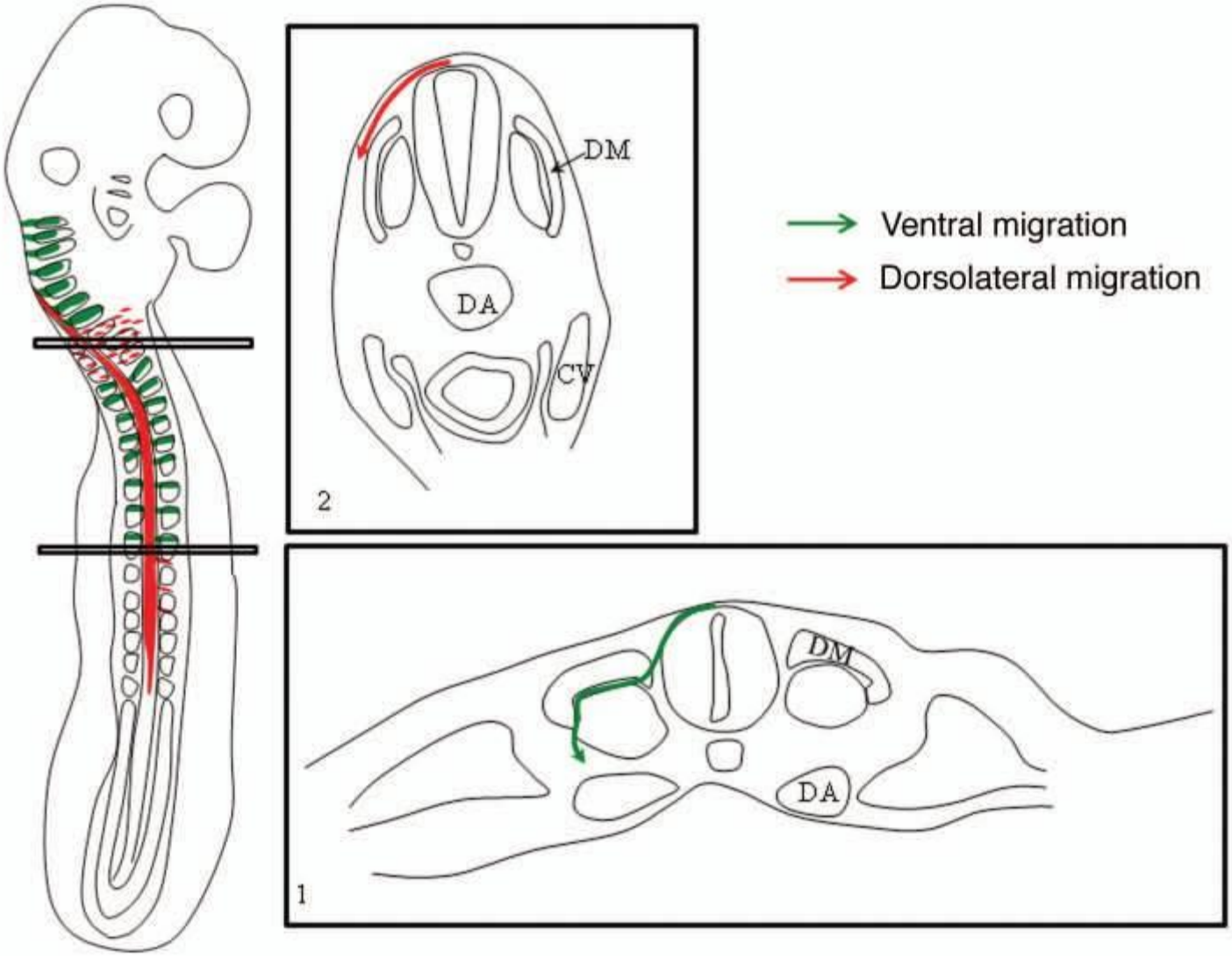




Dúcléc eredetű sejtek

törzsi dúcléc

melanocyták, spinalis érződúcok, vegetatív idegsejtek és glia sejtek, szatellitasejtek, Schwann-sejtek


DM
DA
CV
2
Ventral migration
Dorsolateral migration
DM
DA
1

A dúcléc törzsi (truncalis) részének neurogén származékai

neurogenin

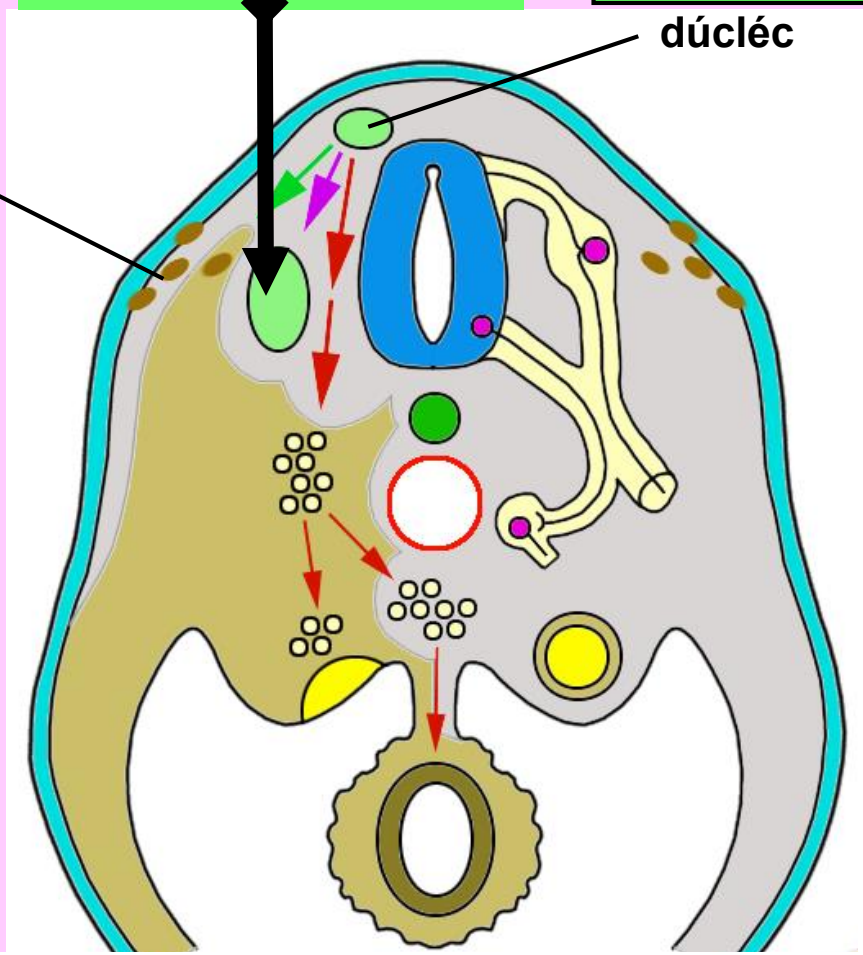
endothelin-3

pigmentsejtek (melanocyták)

dorsolateralis útvonal (1)

hátsógyökér- agyidegi érzőganglionok

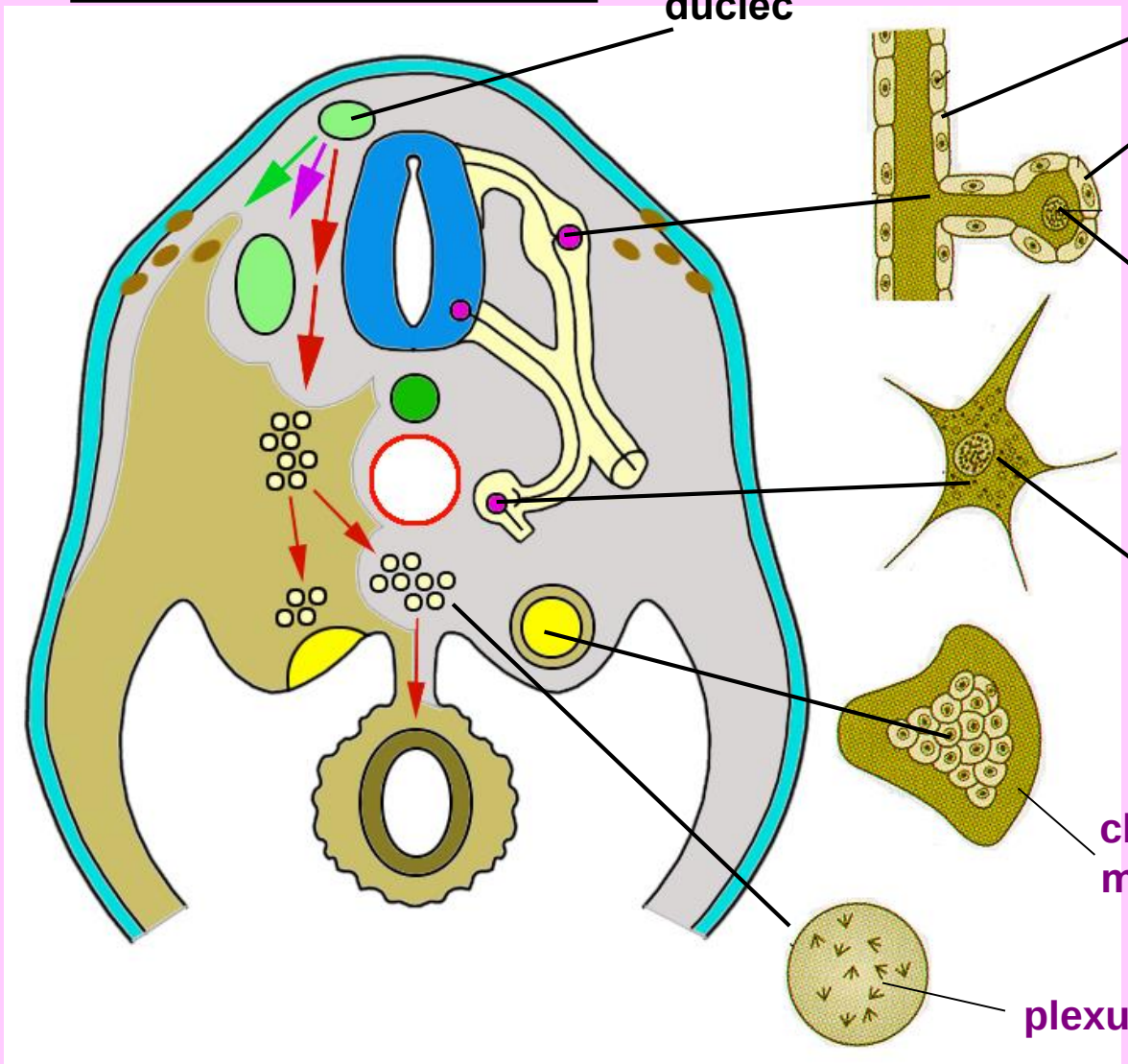
ventrolateralis útvonal (2)



csak a rosztrális szomita mezodermán keresztül;
gátló hatás a hátsó szomitafélen-----szegmentáció

A dúcléc törzsi (truncalis) részének neurogén származékai

ventrolateralis útvonal

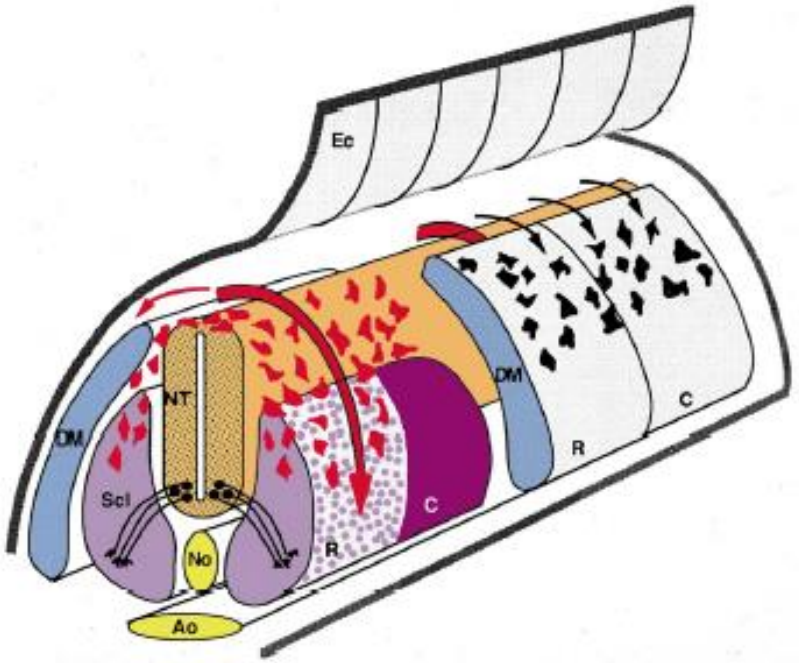


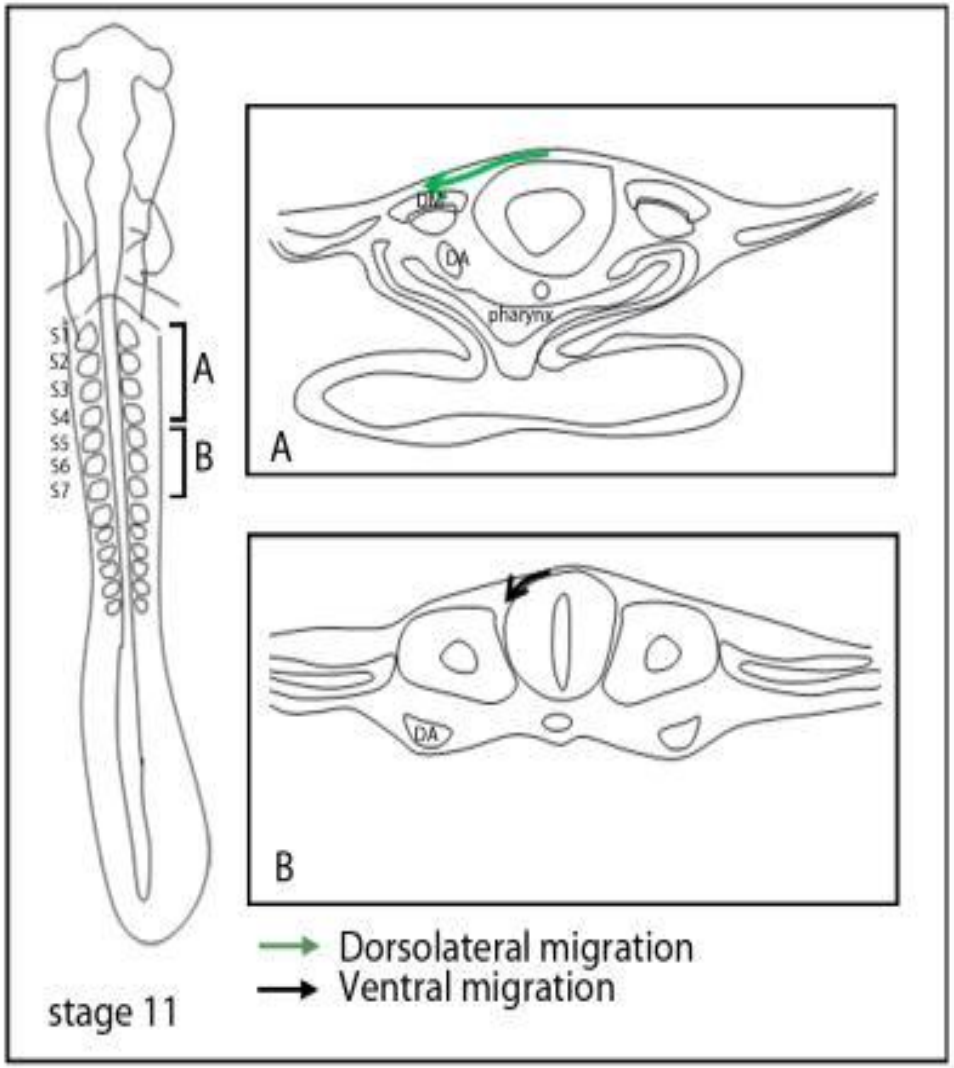
FGF, NGF

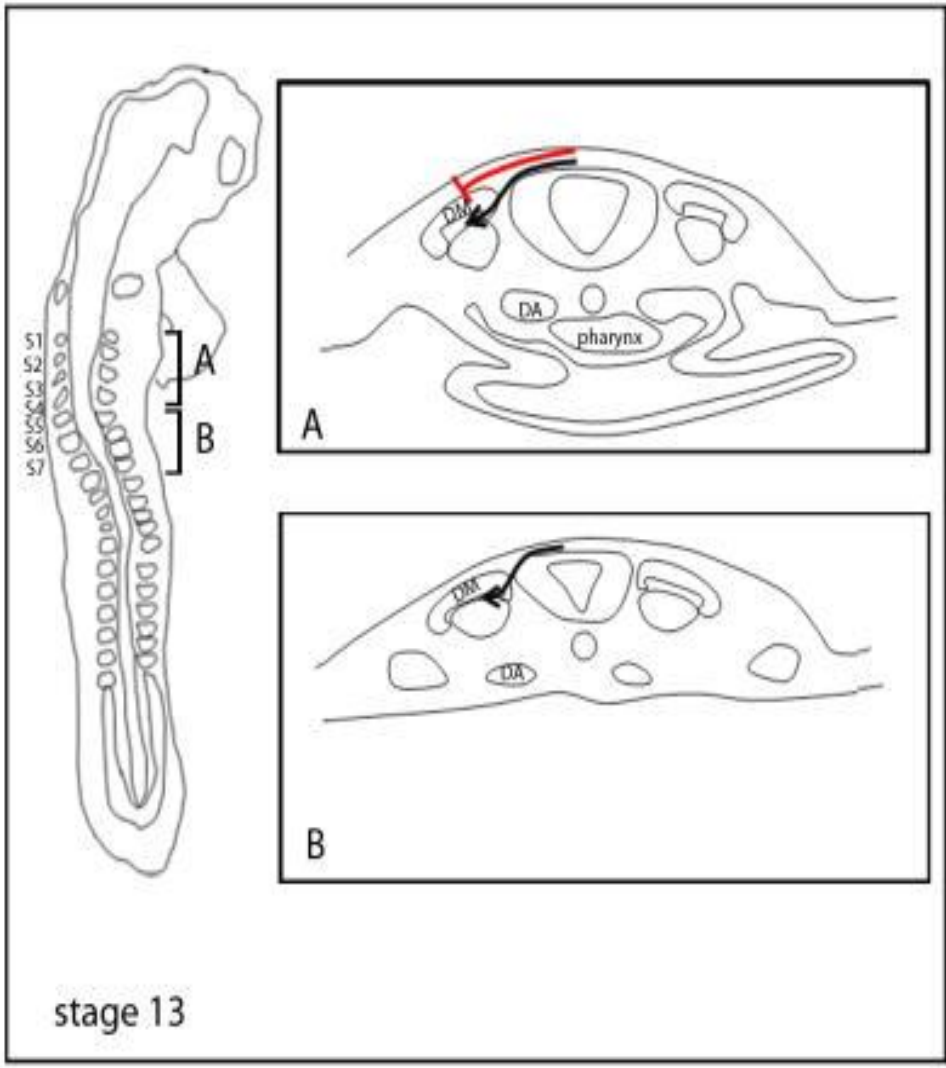
Dúcléc vándorlás a törzsben

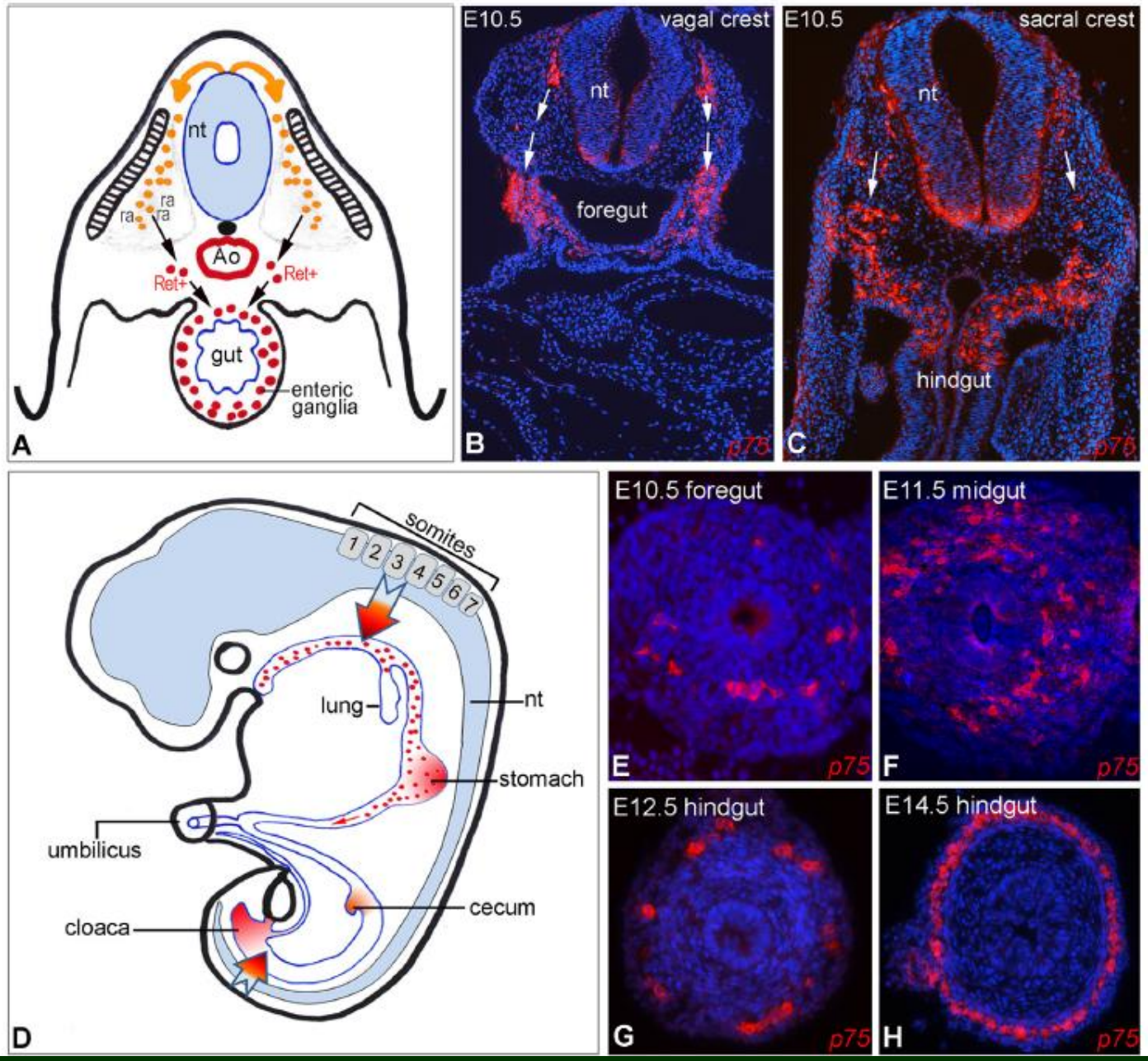
- **3. útvononal:**
- **a ventromediális út**:
  - szintén a rosztrális szomita mezodermán keresztül.

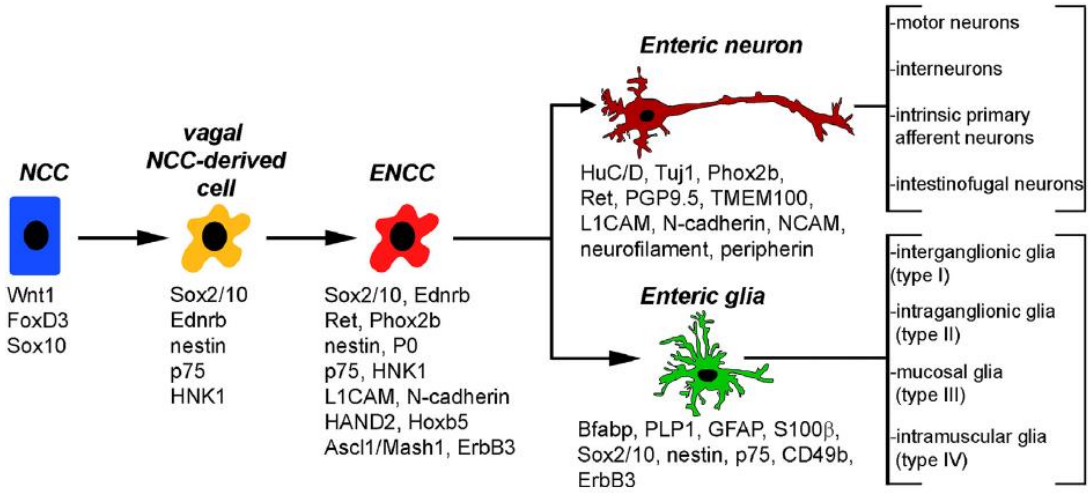
- **sympaticus és parasympaticus ganglionok, Schwann sejtek és chromaffin sejtek, teljes bélidegrendszer**

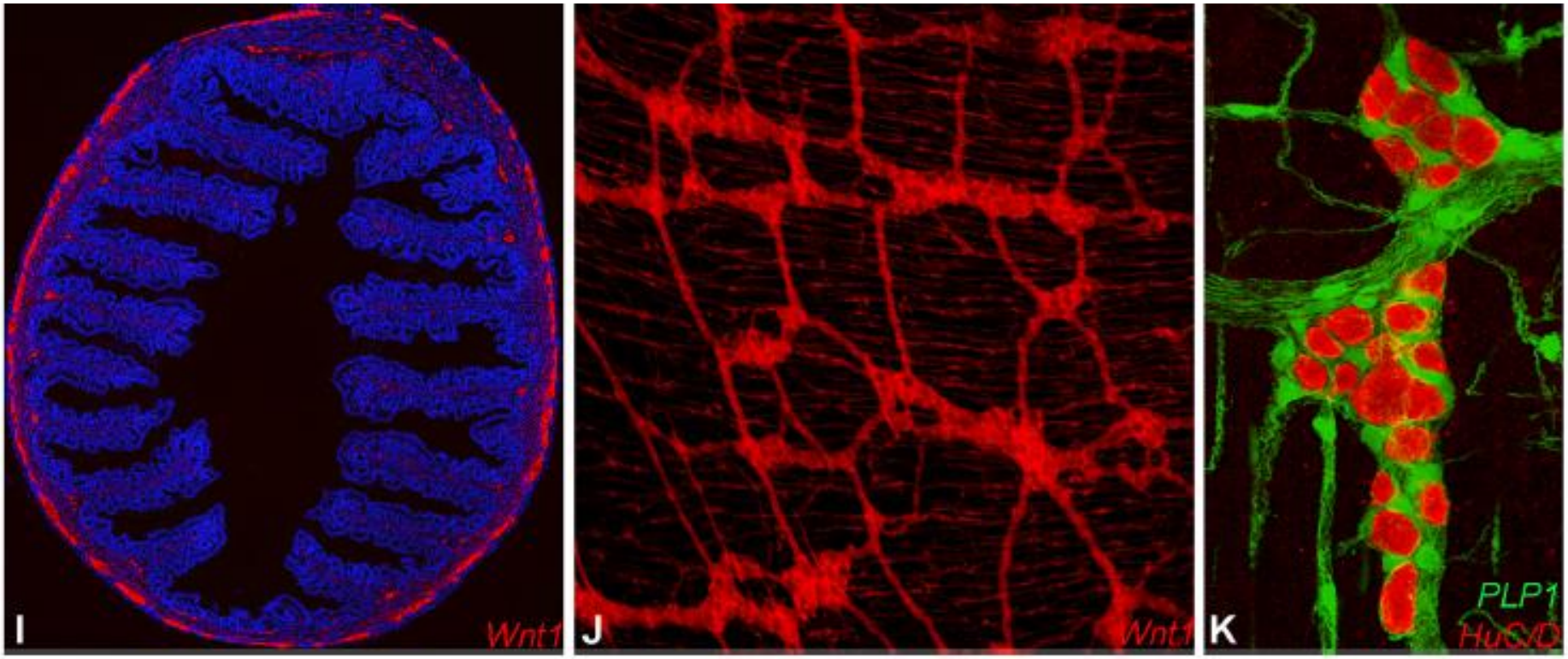



S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
A
B
DM
DA
pharynx
A
DA
B
Dorsolateral migration
Ventral migration
stage 11

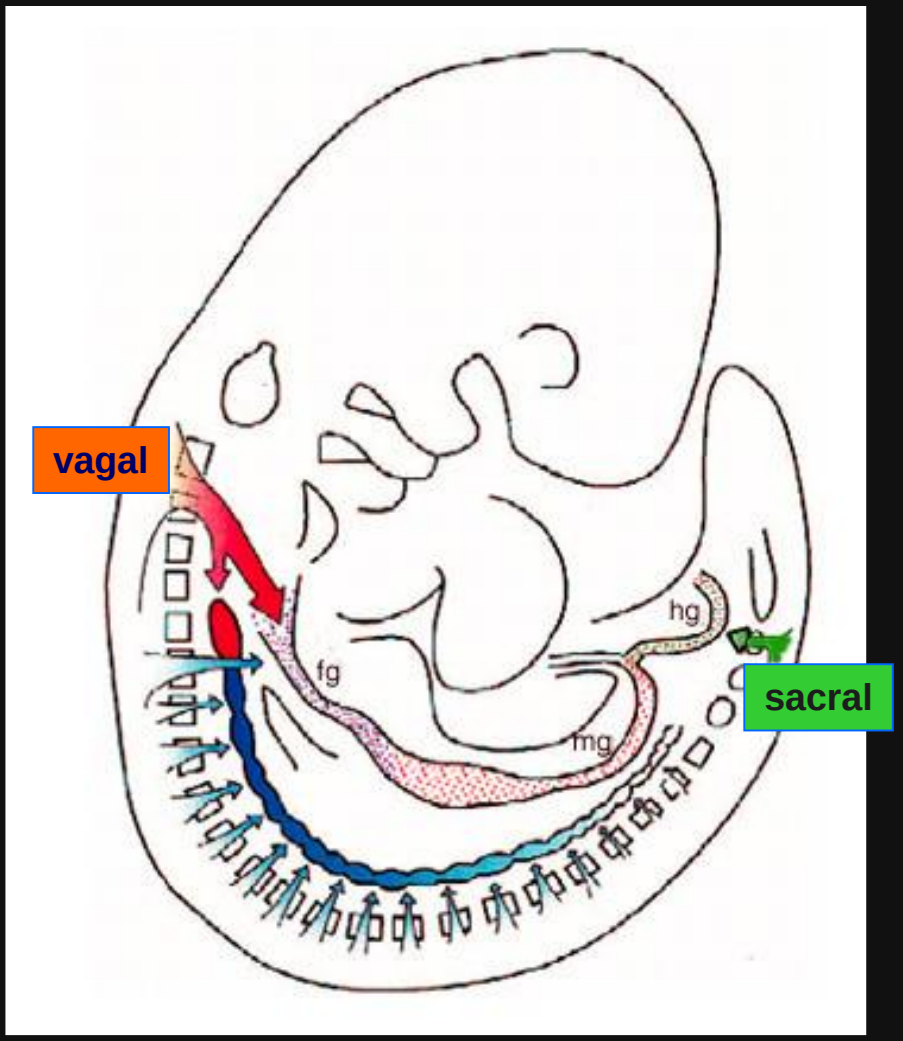

S1
S2
S6
S7
A
B
DM
DA
pharynx
A
DM
DA
B
stage 13

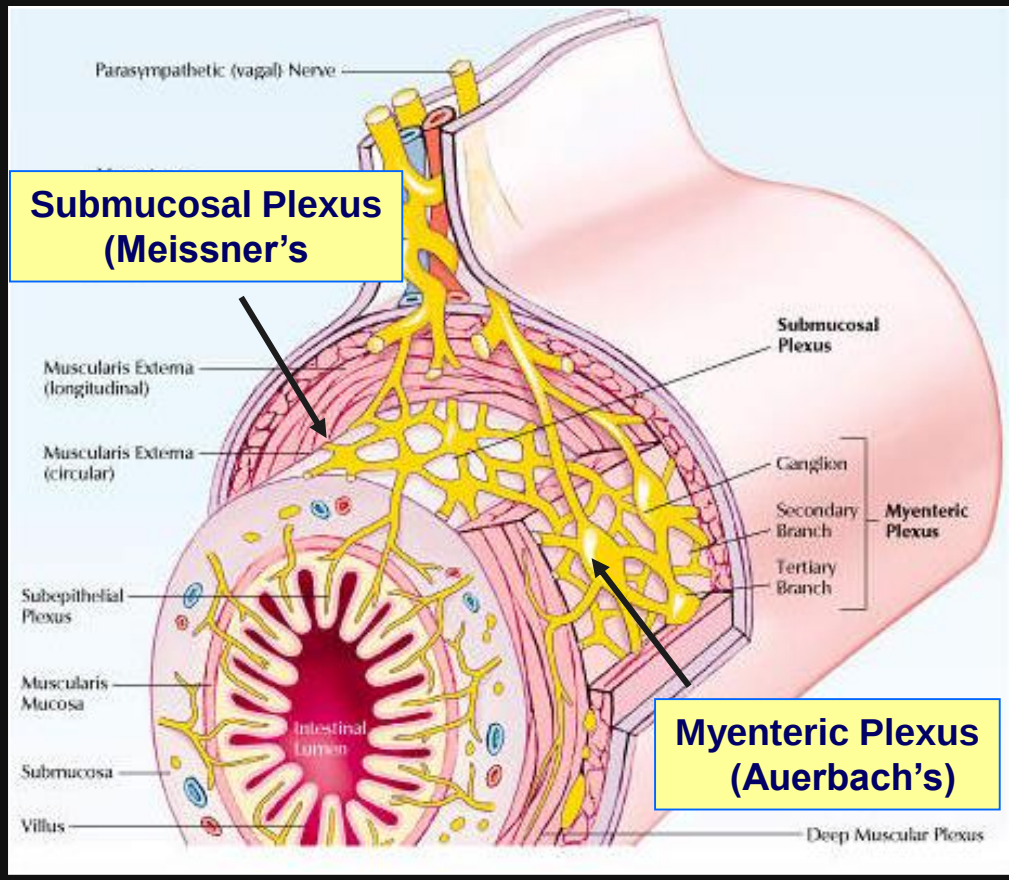

A
nt
ra
ra
ra
Ao
Ret+
Ret+
gut
enteric ganglia
B
E10.5
vagal crest
nt
foregut
p75
C
E10.5
sacral crest
nt
hindgut
p75
D
somites
1 2 3 4 5 6 7
lung
nt
stomach
umbilicus
cecum
cloaca
E
E10.5 foregut
p75
F
E11.5 midgut
p75
G
E12.5 hindgut
p75
H
E14.5 hindgut
p75

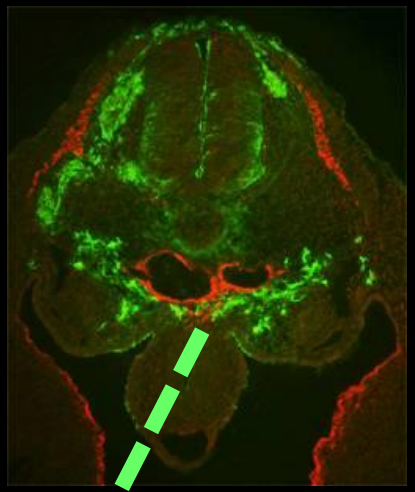

NCC
Wnt1
FoxD3
Sox10
vagal NCC-derived cell
Sox2/10
Ednrb
nestin
p75
HNK1
ENCC
Sox2/10, Ednrb
Ret, Phox2b
nestin, P0
p75, HNK1
L1CAM, N-cadherin
HAND2, Hoxb5
Ascl1/Mash1, ErbB3
Enteric neuron
HuC/D, Tuj1, Phox2b,
Ret, PGP9.5, TMEM100,
L1CAM, N-cadherin, NCAM,
neurofilament, peripherin
-motor neurons
-interneurons
-intrinsic primary afferent neurons
-intestinofugal neurons
Enteric glia
Bfabp, PLP1, GFAP, S100β,
Sox2/10, nestin, p75, CD49b,
ErbB3
-interganglionic glia (type I)
-intraganglionic glia (type II)
-mucosal glia (type III)
-intramuscular glia (type IV)


I
Wnt1
J
Wnt1
K
PLP1
HuC/D

Ventrálomediális útvonal (folytatás): a bélidegrendszer a vagus és sacralis eredetű ganglionlécsejtekből jön létre



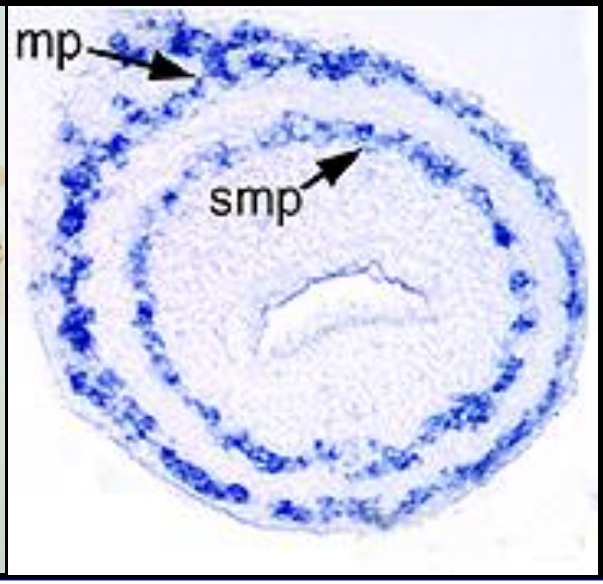




Ganglionlécsejtek vándorlásában, differenciálódásában szerepet játszó növekedési faktorok

- **Ret** (receptor tyrosine kinase)
- **Gdnf** **(glial-cell line derived neurotrophic factor)**

- **Et3** **(endothelin-3)**
- **EdnrB** (endothelin receptor B)



EdnrB kifejeződése az enterális ganglionléc sejtekben

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT
ELSEVIER
Developmental Biology 293 (2006) 203–217
DEVELOPMENTAL BIOLOGY
www.elsevier.com/locate/ydbio

Endothelin-3 regulates neural crest cell proliferation and differentiation in the hindgut enteric nervous system

Nandor Nagy [a,b], Allan M. Goldstein [a,*]

[a] Department of Pediatric Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Warren 1153, Boston, MA 02114, USA
[b] Department of Human Morphology and Developmental Biology, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

A vastagbél legalsó szakaszán hiányoznak idegelemek, a perisztaltika így nem működik, a tágult bélszakasz területén pang a béltartalom.

Megacolon congenitum (1:5000)

Hirschprung-kór (*Ret, EdnrB mutáció*)

Általában újszülöttben jelentkezik, a meconium nem jelenik meg időben (48 órával a születés után) , akár vastagbélrepedést is okozhat.

A cephalikus és cardialis dúcléc mesenchymalis származékai

Szövettípus	*Szerv, struktúra*	*Neurocristopathia*
Csontok	os frontale, parietale, temporale (pars squamosa), vomer, os nasale, palatinum, maxilla, mandibula, etc.)	szájpadhasadék, dysplasia frontonasalis, choanalis atresia
Agyhártyák	pia mater, arachnoidea, dura mater (?)	
Szem (kötőszövet, simaizom)	iris (stroma), choroidea, sugártest, sclera, orbita, sugárizmok	hypertelorismus, coloboma, más szem-rendellenességek
Kötő- és támasztószövet	porcok, szalagok, inak a fej területén	ajakhasadék
Mirigyek kötőszövete	könnymirigy, nyálmirigyek (nasalis, palatinalis, labialis, oralis), pajzsmirigy, glandula parathyroidea, thymus	DiGeorge szindróma (hypoparathyroidismus, immunhiány, pajzsmirigyrák)
Fogak	odontoblastok (dentin)	fogfejlődési rendellenességek
Szív	kiáramlási szakasz, septum aorticopulmonaris, erek tunica mediája	septum defektus, aortaív defektusok

A truncalis és vagalis dúcléc idegi származékai

Szerv	*Sejttípus*	*Neurocristopathia*
Mellékvese-kéreg	mellékvese- vagy gangliontumor	neuroblastoma
Mellékvese-kéreg	chromaffin szövet vagy mellékvese tumorai	phaeochromocytoma
Bőr	melanocyták	Waardenburg szindróma, albinismus
Colon (vagalis dúcléc)	a colon intramurális ganglion sejtjei	Hirschsprung-kór (megacolon congenita)
Vékonybél	entericus idegsejtek (enterochromaffin sejtek)	carcinoid tumorok
(truncalis dúcléc)	perifériás idegek	neurofibromatosis (von Recklinghausen-kór) disease