



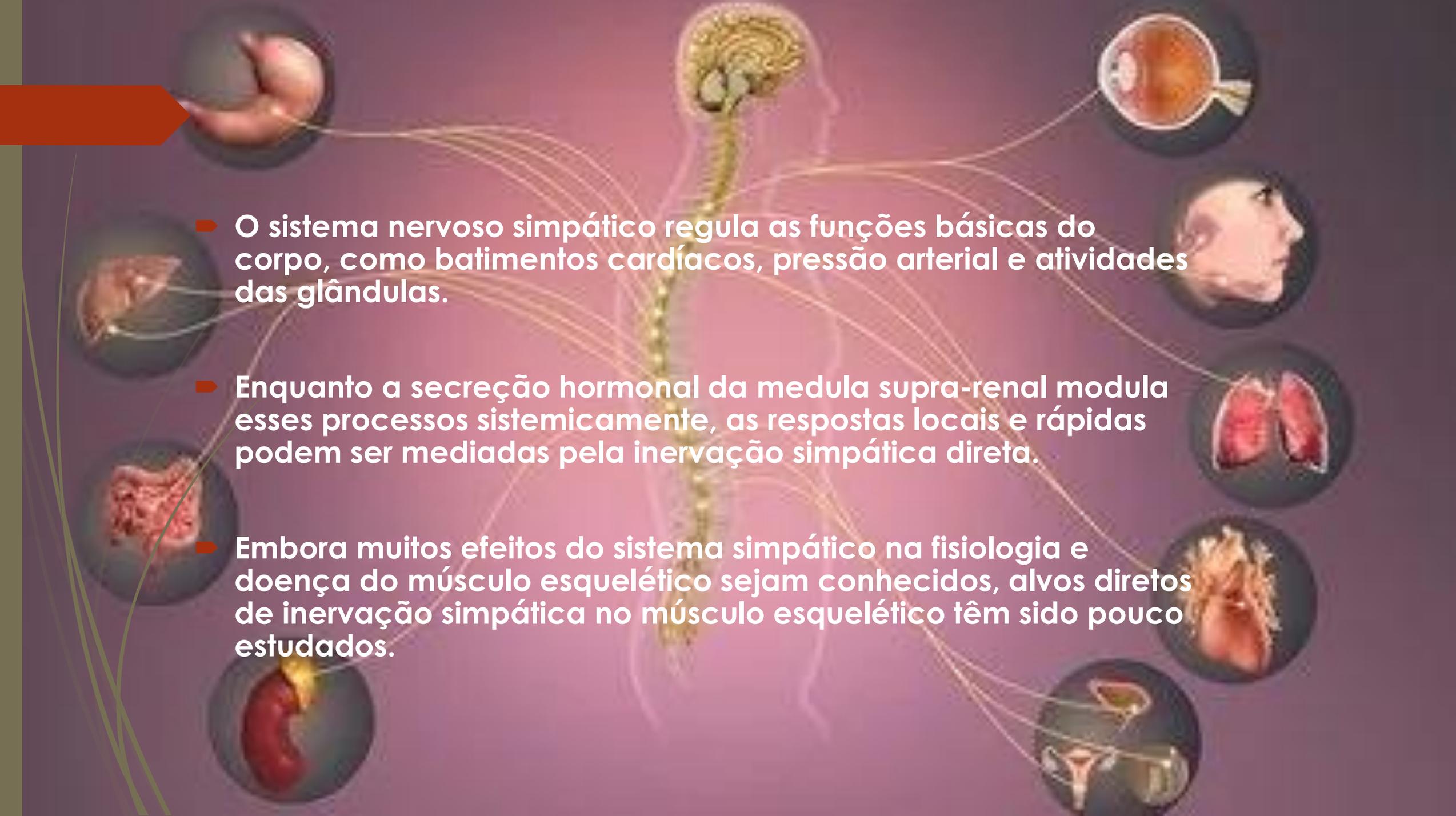
Sympathetic innervation controls homeostasis of neuromuscular junctions in health and disease

Muzamil Majid Khan^{a,b,c}, Danilo Lustrino^{d,e}, Willian A. Silveira^{d,e}, Franziska Wild^{a,b,c}, Tatjana Straka^{a,b,c}, Yasmin Issop^f, Emily O'Connor^f, Dan Cox^f, Markus Reischl^g, Till Marquardt^h, Dittmar Labeitⁱ, Siegfried Labeitⁱ, Evelyne Benoit^{j,k}, Jordi Molgó^{j,k}, Hanns Lochmüller^f, Veit Witzemann^l, Isis C. Kettelhut^{d,e}, Luiz C. C. Navegantes^{d,e}, Tullio Pozzan^{m,n,1}, and Rüdiger Rudolf^{a,b,c,1,2}

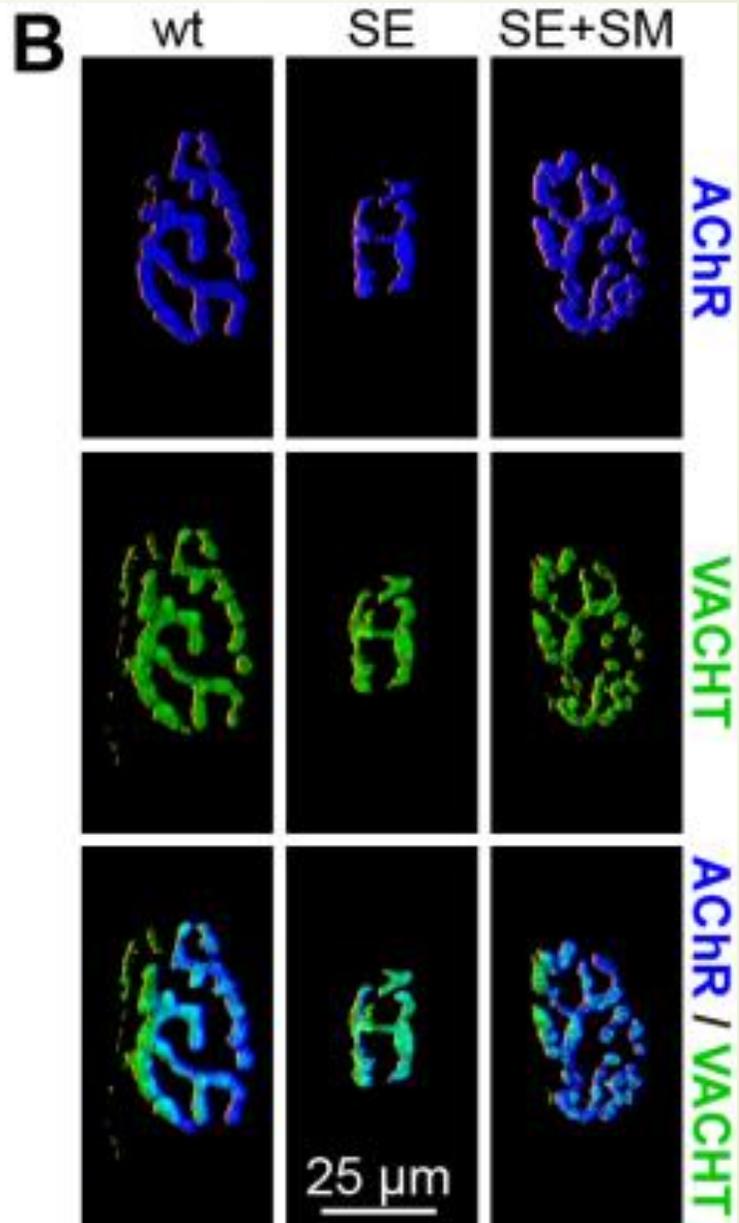
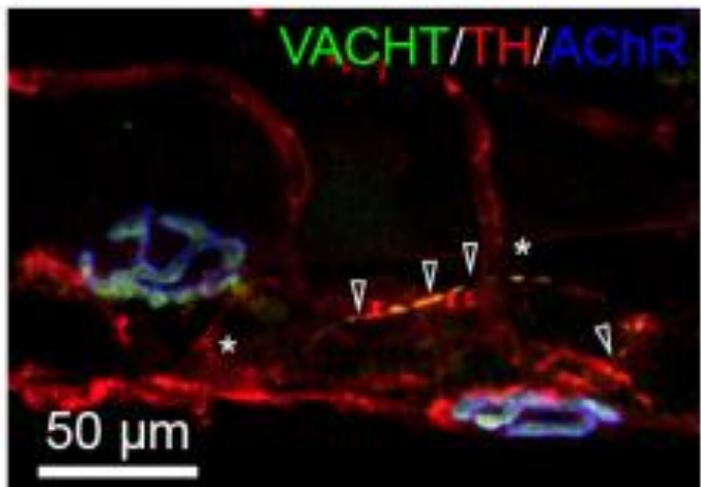
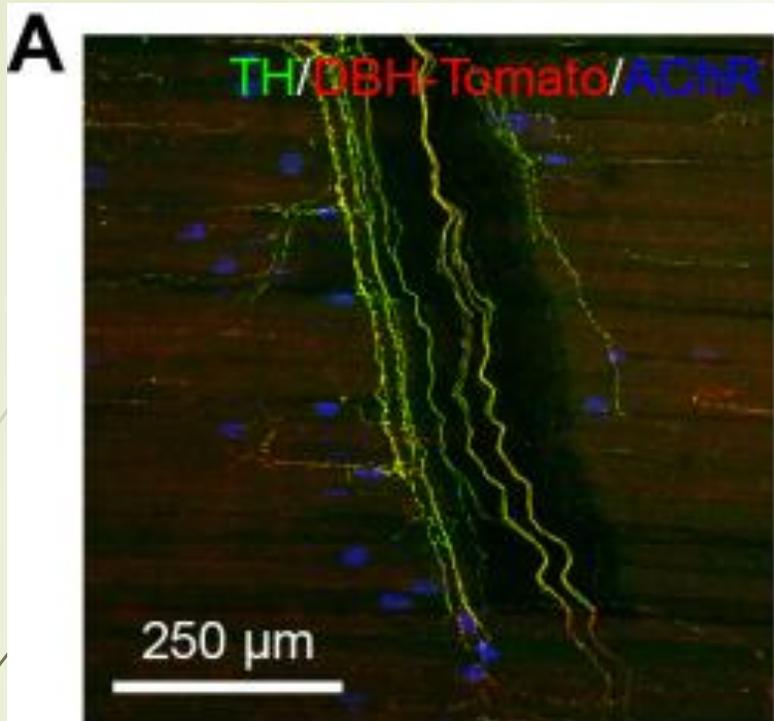
^aInterdisciplinary Center for Neurosciences, Universität Heidelberg, 69120 Heidelberg, Germany; ^bInstitute of Molecular and Cell Biology, Hochschule Mannheim, 68163 Mannheim, Germany; ^cInstitute of Toxicology and Genetics, Karlsruhe Institute of Technology, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, Germany; ^dDepartment of Physiology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, 14049-900 Ribeirão Preto, Brazil; ^eDepartment of Biochemistry and Immunology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, 14049-900 Ribeirão Preto, Brazil; ^fThe John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Medical Research Council Centre for Neuromuscular Diseases, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE1 3BZ, United Kingdom; ^gInstitute of Applied Informatics, Karlsruhe Institute of Technology, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, Germany; ^hDevelopmental Neurobiology Laboratory, European Neuroscience Institute, 37077 Göttingen, Germany; ⁱDepartment of Integrative Pathophysiology, Universität Heidelberg, 68167 Mannheim, Germany; ^jCommissariat à l'énergie atomique, Institut de Biologie et Technologies de Saclay (iBiTec-S), Service d'Ingénierie Moléculaire des Protéines (SIMOPRO), 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France; ^kInstitut des Neurosciences Paris-Saclay, UMR 9197, CNRS/Université Paris-Sud, 91190 Gif-sur-Yvette Cedex, France; ^lMax Planck Institute for Medical Research, 69120 Heidelberg, Germany; ^mDepartment of Biomedical Sciences, University of Padua, 35121 Padua, Italy; and ⁿInstitute of Neuroscience, Padua Section, National Research Council, 35121 Padua, Italy

Contributed by Tullio Pozzan, December 11, 2015 (sent for review November 10, 2015; reviewed by Frederic A. Meunier and Antonio Musaro)

Andrea Maia Carvalho

- 
- ▶ O sistema nervoso simpático regula as funções básicas do corpo, como batimentos cardíacos, pressão arterial e atividades das glândulas.
 - ▶ Enquanto a secreção hormonal da medula supra-renal modula esses processos sistemicamente, as respostas locais e rápidas podem ser mediadas pela inervação simpática direta.
 - ▶ Embora muitos efeitos do sistema simpático na fisiologia e doença do músculo esquelético sejam conhecidos, alvos diretos de inervação simpática no músculo esquelético têm sido pouco estudados.

Músculo diafragma

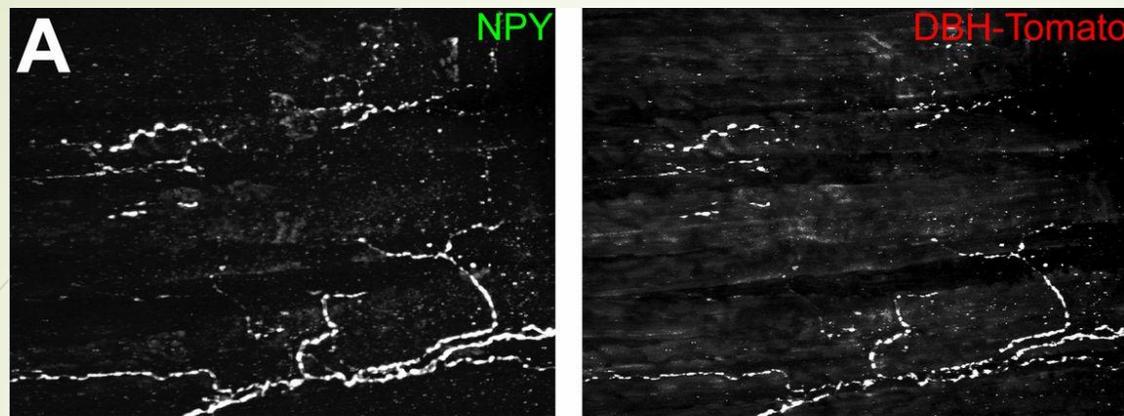


Distribuição de neurônios simpáticos no músculo esquelético.

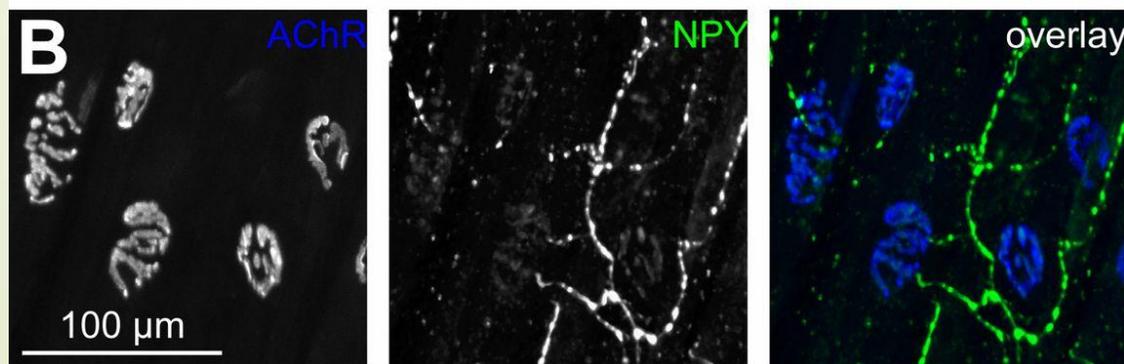
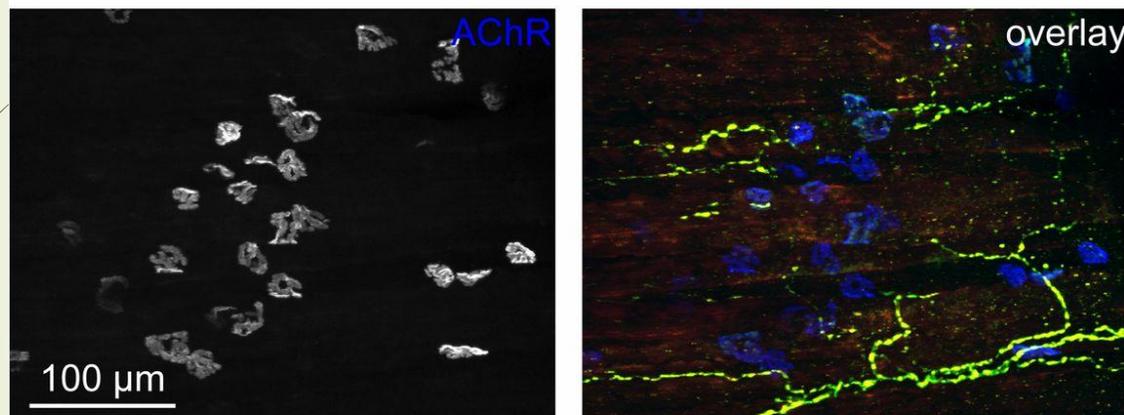
dopamina β-hidroxilase (DBH)+proteína de Tomato
 marcadores simpáticos
 tirosina hidroxilase (TH)
 marcador pré-sináptico colinérgico de acetilcolina vesicular (VACHT)
 receptor colinérgico (AChR)

Músculos EDL

Músculos EDL

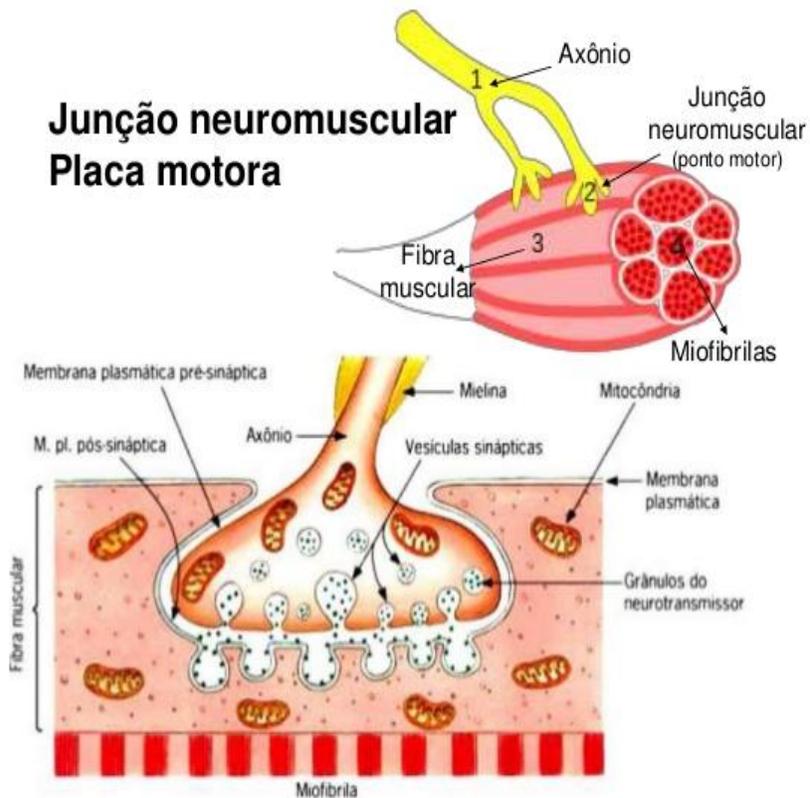


Os neurônios simpáticos inervam as junções neuromusculares.



anticorpo anti-neuropeptídeo Y (NPY)

Junção neuromuscular Placa motora



- As junções neuromusculares (as sinapses entre os neurônios motores e as fibras musculares) são inervadas pelos neurônios simpáticos. **Isto é de importância crucial para a integridade e função das junções neuromusculares**
- É particularmente relevante, porque os simpaticomiméticos foram introduzidos com sucesso recentemente para tratar vários pacientes que sofrem de síndromes miastênicas congênitas, um grupo de distúrbios de **transmissão neuromusculares hereditários**.

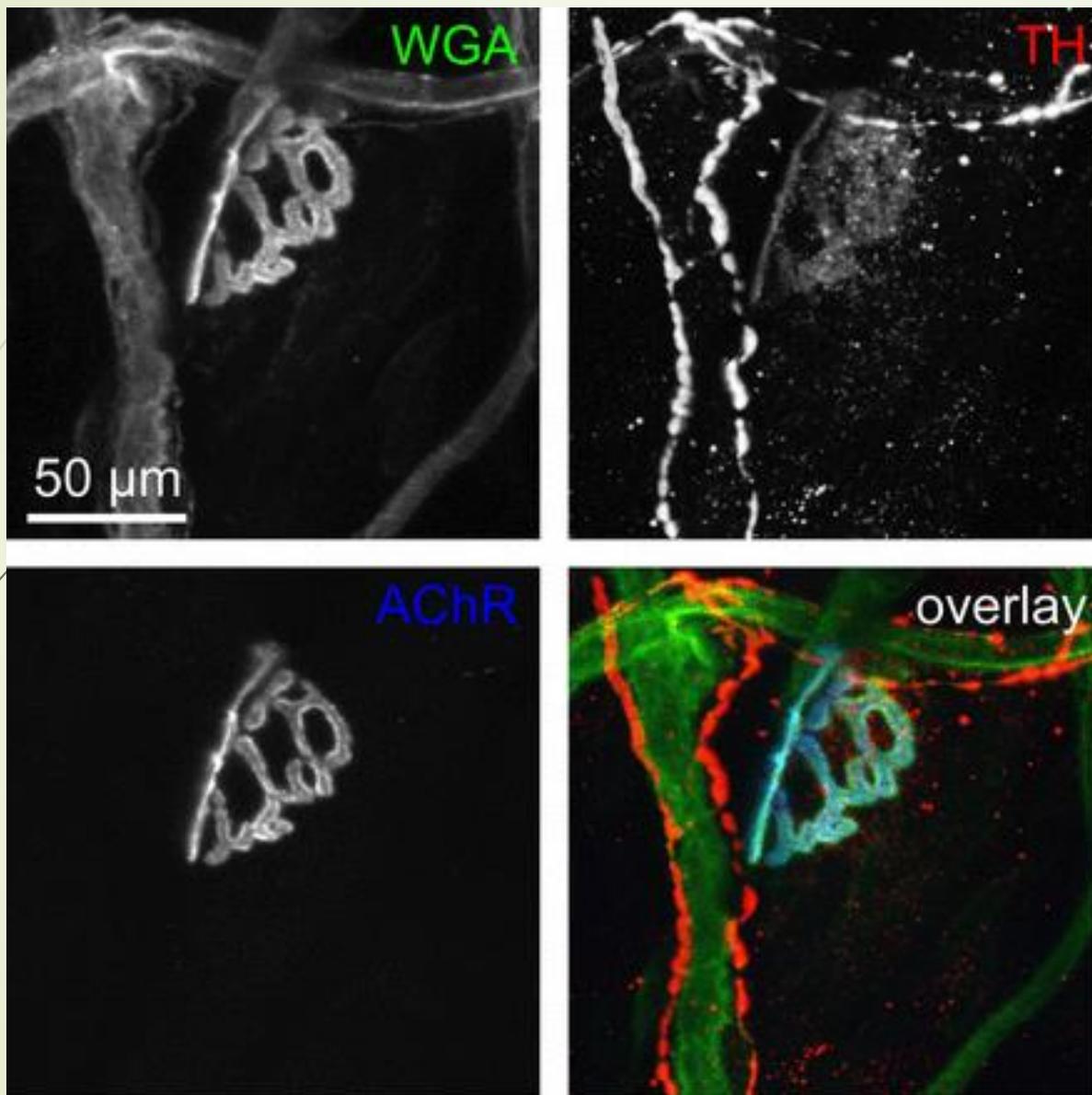
Síndromes miastênicas congênitas

- ▶ Desordem dinâmica do canal iônico de acetilcolina (C-ACh) da junção neuromuscular
- ▶ Fraqueza e fadigabilidade
- ▶ Atrofia muscular e reflexos profundos, além de fraqueza muscular

Myasthenia – Fatigue and Recovery Test ‘Simpson plus’



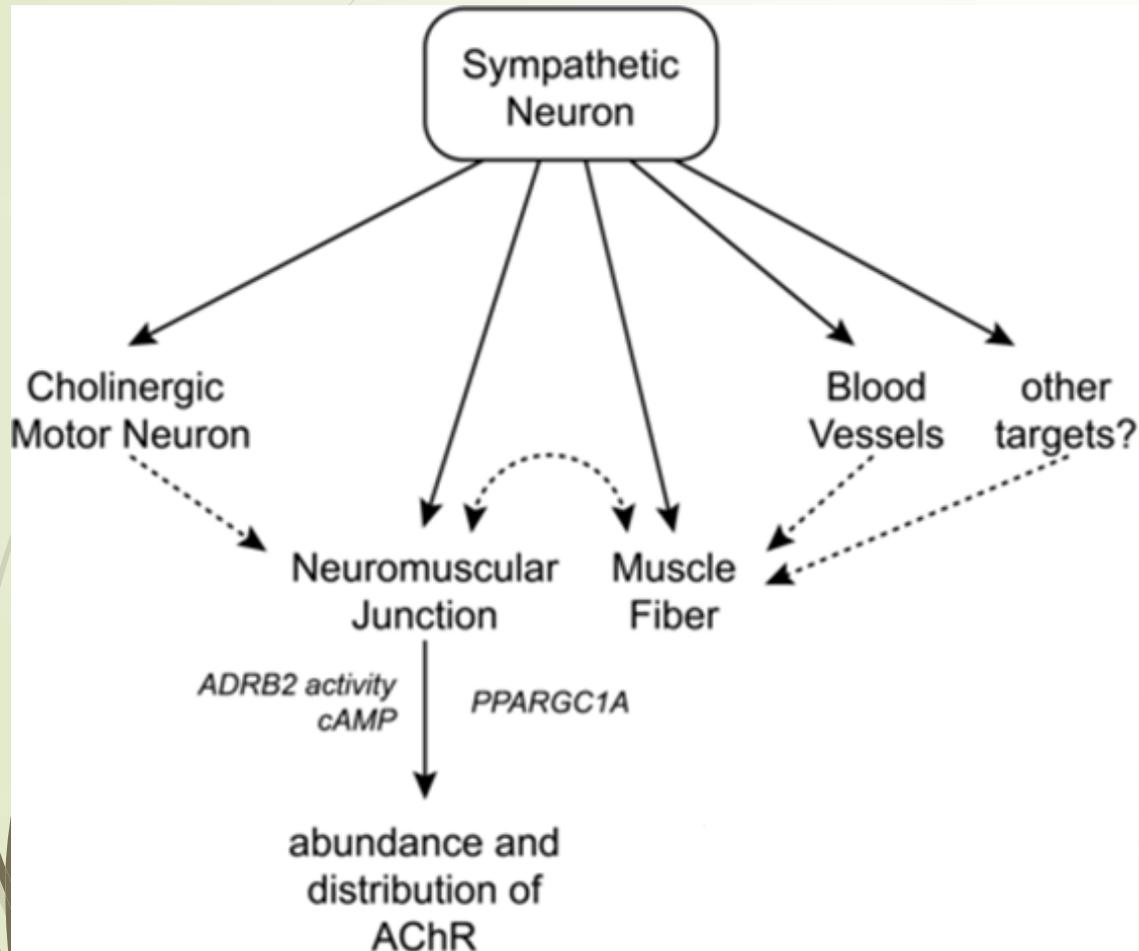
- ▶ A fraqueza muscular é uma característica de vários distúrbios do sistema nervoso autônomo, incluindo síndrome da fadiga crônica, insensibilidade congênita à dor, insuficiência adrenal, síndromes de dor regional complexa e síndrome miastênica de Lambert-Eaton.



Os neurônios simpáticos entram em contato com diferentes alvos, incluindo vasos sanguíneos

Corados com aglutinina germinativa de trigo fluorescente acoplada a Alexa Fluor 488 (WGA)

Conclusão



- Os neurônios simpáticos inervam a maioria das junções neuromusculares nos músculos esqueléticos
- Essa inervação é crucial para a integridade e função sináptica
- Ainda não se pode concluir se a estimulação dos neurônios simpáticos atua diretamente no músculo esquelético ou indiretamente através de vasos sanguíneos próximos, neurônios motores ou outras células.
- No entanto, o efeito da ativação simpática na sinalização de cAMP é consistente com uma função trófica da entrada simpática para as junções neuromusculares. Distribuição de neurônios simpáticos no músculo esquelético.