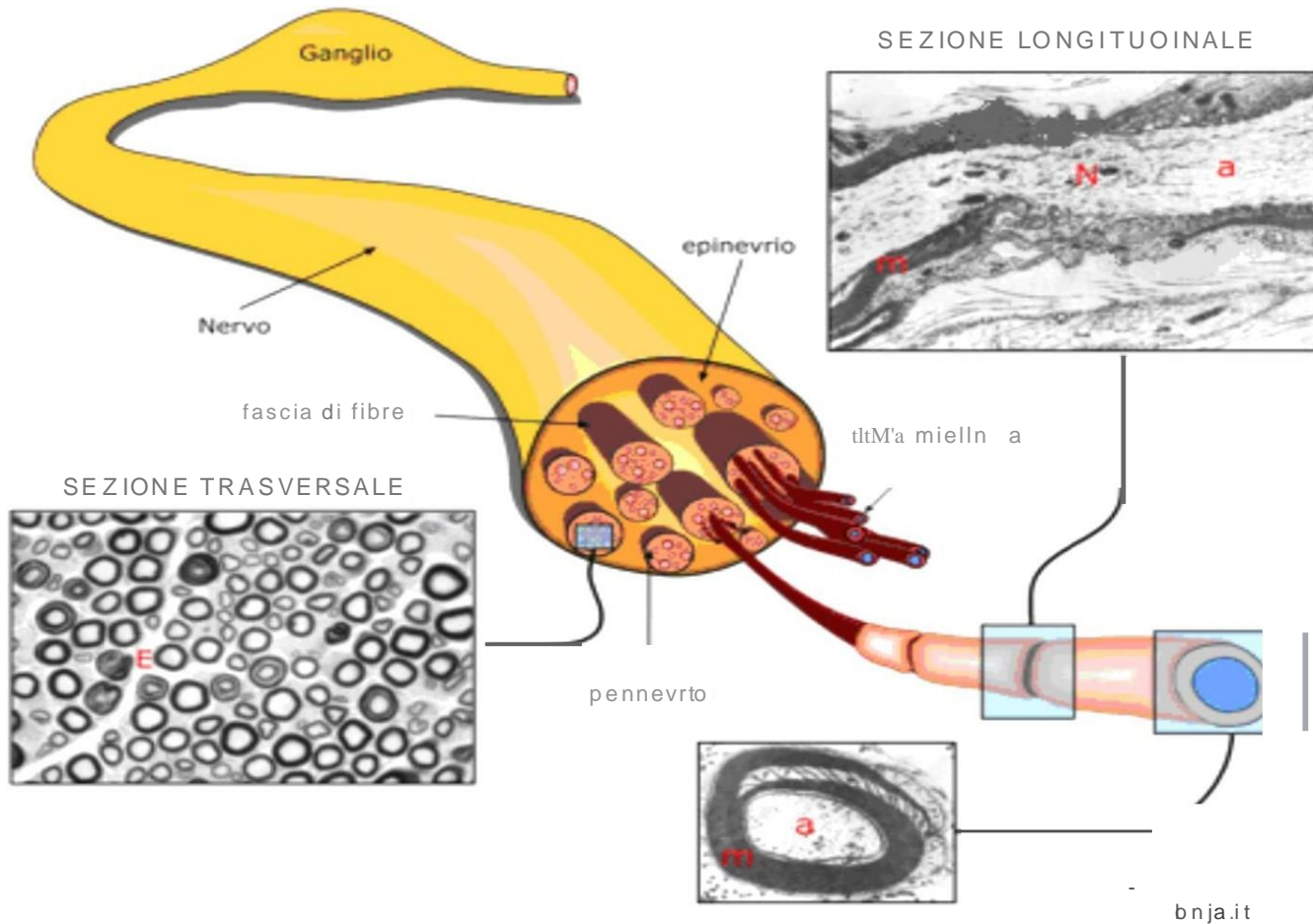
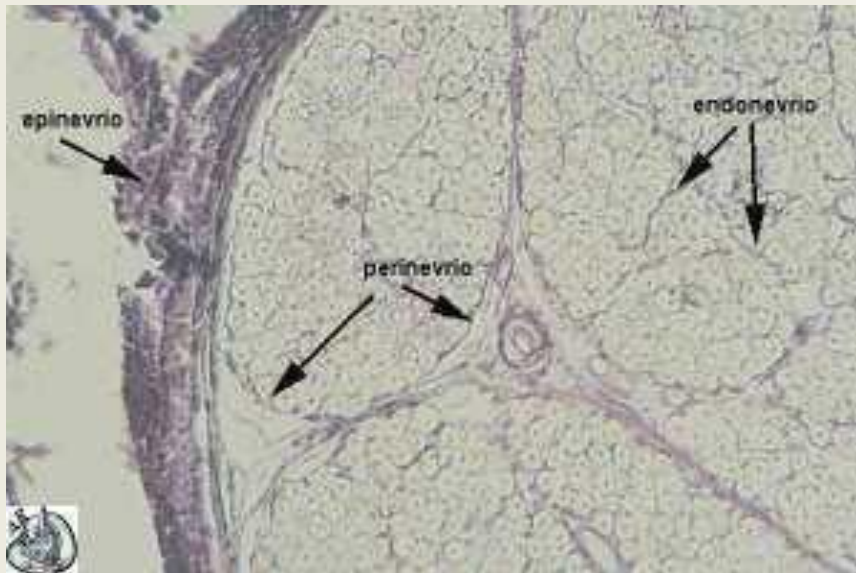
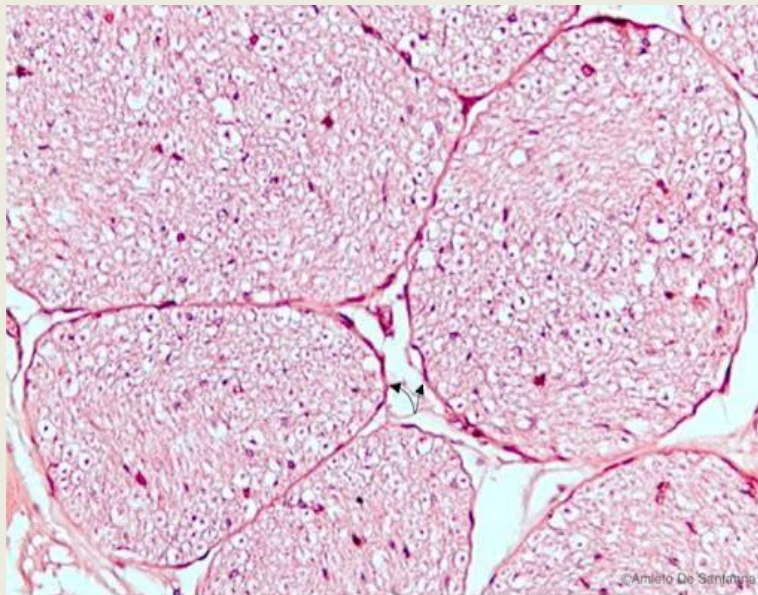


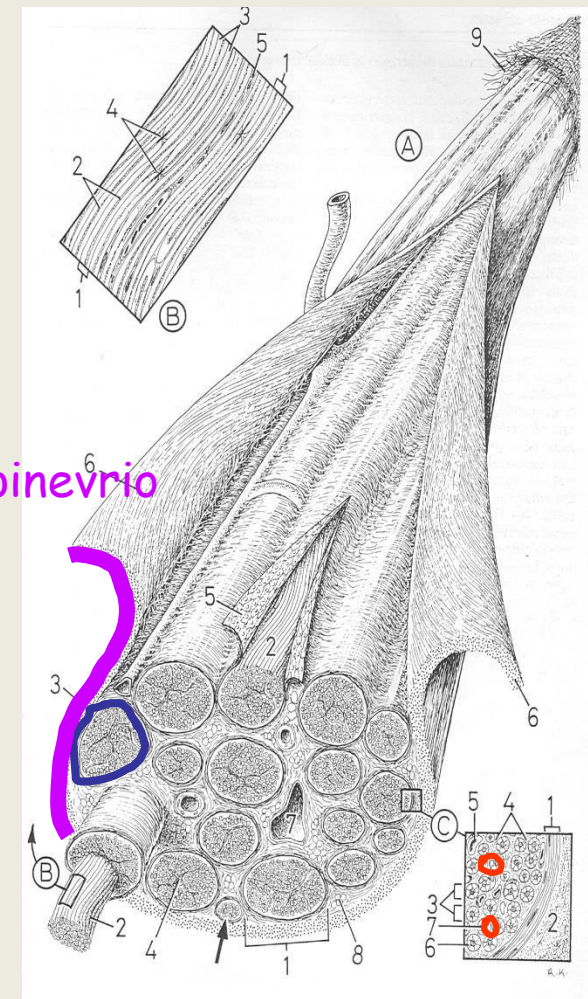
Rigenerazione Nervosa Periferica

Organizzazione dei nervi





epinevrio



endonevrio

Epinevrio: connettivo di sostegno che racchiude l'intero fascicolo

Perinevrio: costituito da cellule perineurali che racchiudono un singolo fascicolo

Endonevrio: collagene, fibroblasti, macrofagi, interno al fascicolo e circonda le singole fibre

Neuropatie periferiche

- Neuropatie Ereditarie → causate da alterazioni genetiche.
- Neuropatie Acquisite → causate da malattie acquisite nel corso della vita (diabete, abuso di alcool,.....).

Le neuropatie periferiche possono essere classificate in diversi modi:

- Piano clinico → motorie, sensitive e autonome.
- Distribuzione → mononeuropatie, mononeuropatie multifocali, polineuropatie.

Lesioni periferiche

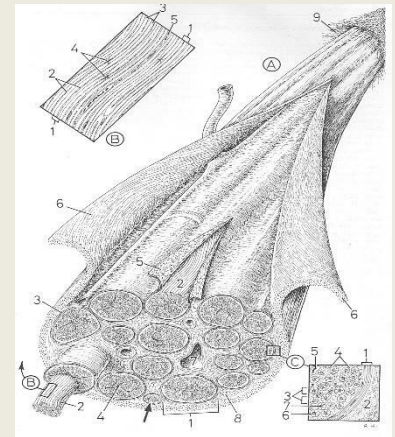
Tipi di danno:

1. Patologie non traumatiche (da intrappolamento)
2. Patologie traumatiche (taglio, strappo, stiramento)
3. Patologie tumorali (neurofibromatosi)



Compromissione della funzione sensoriale o motoria

Classificazione delle lesioni



- Neuroprassia (blocco della conduzione nervosa senza perdere continuità assonale)
- Assonotmesi (perdita della continuità assonale senza compromissione delle cellule adiacenti)
- Assonotmesi con perdita dell'endonevrio
- Assonotmesi con perdita di endonevrio e perinevrio (lesione del fascicolo)
- Neurotmesi (completa resezione del nervo)

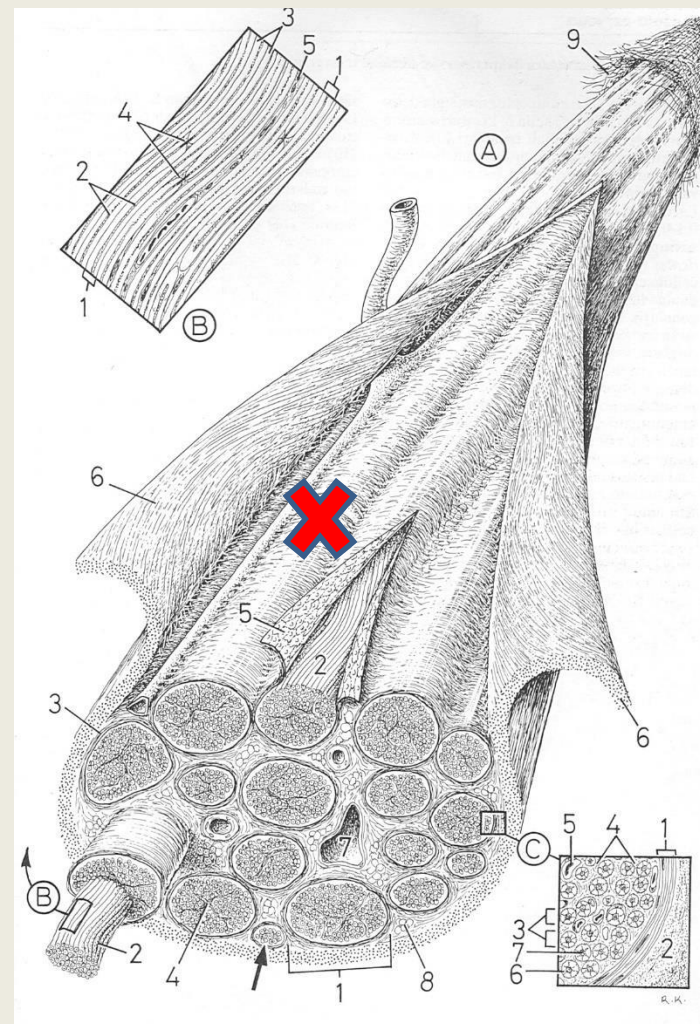
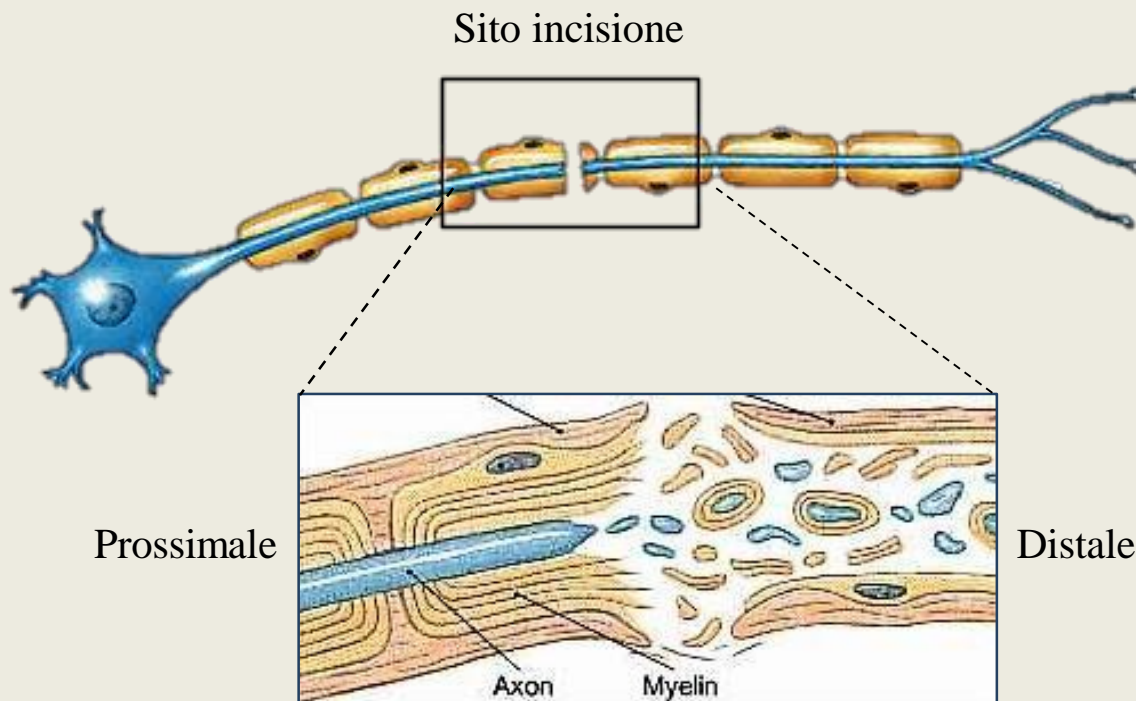
Assonotmesi

Ulteriormente suddivisa:

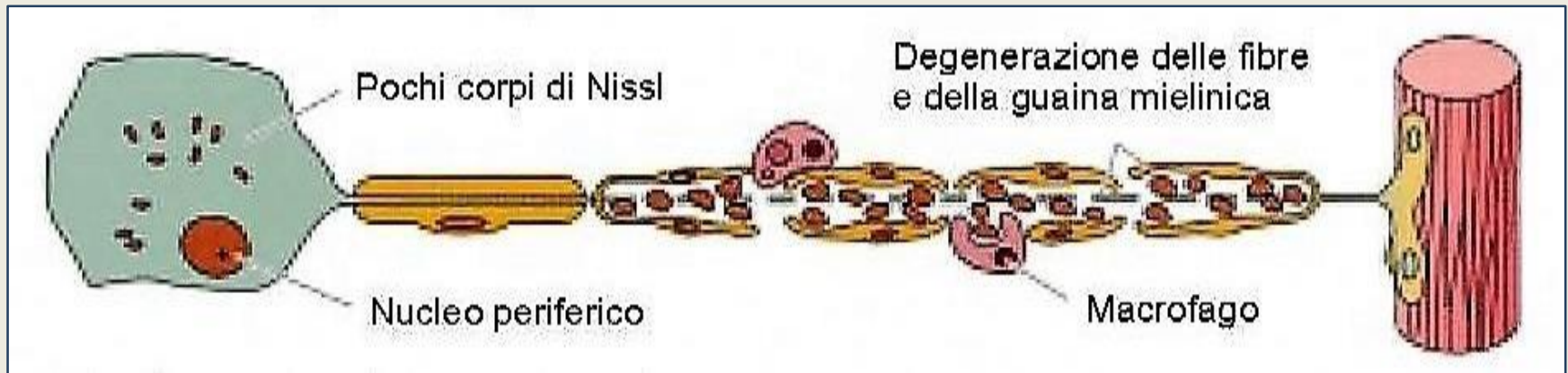
3° grado → Lesione endonevrio

4° grado → Lesione endonevrio e perinevrio

5° grado → Lesione totale (Neurotmesi)



Degenerazione della fibra danneggiata

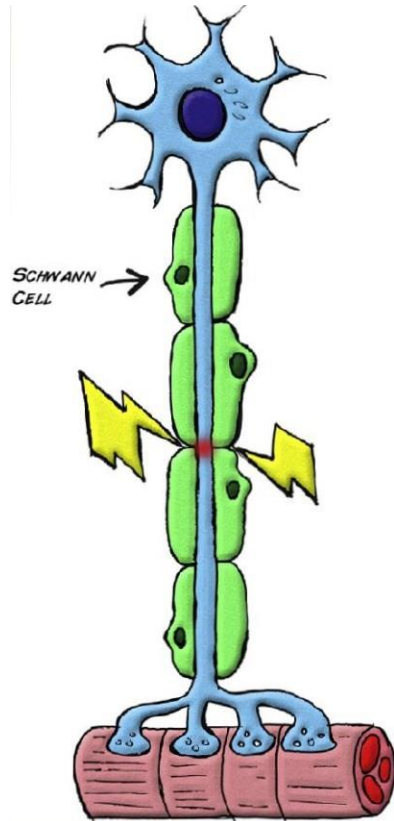


- Il moncone prossimale al corpo cellulare sopravvive
- Il moncone distale inizia a degenerare, le sinapsi si scollano e degenerano

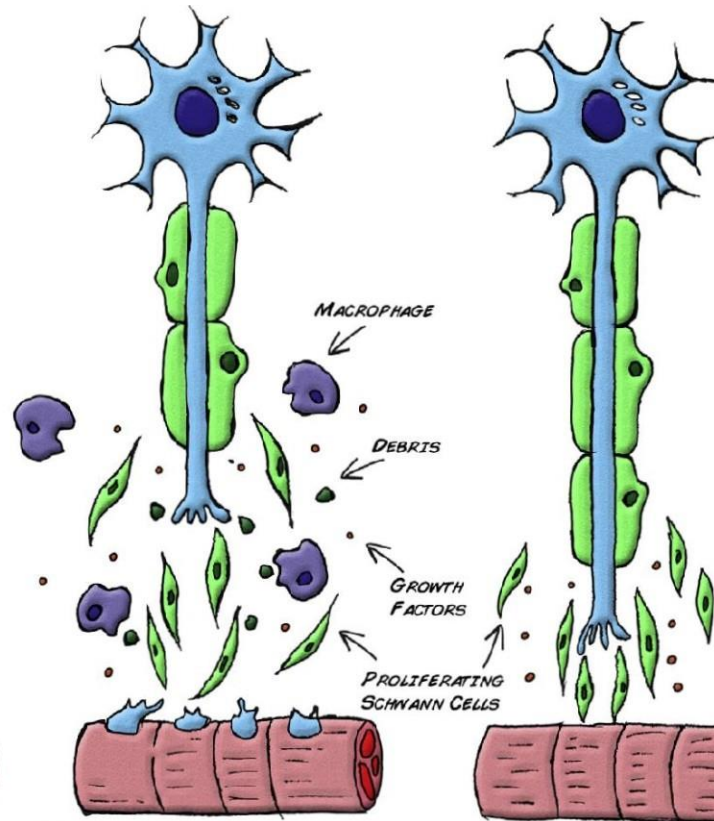
Degenerazione Walleriana

- Collasso e scomparsa degli assoni
- Degradazione della mielina
- Reclutamento dei macrofagi
- Ripresa della proliferazione delle cellule di Schwann
- Fibroblasti invadono la lesione (tessuto cicatriziale)
- Produzione di collagene
- Alterazioni del neurone (cromatolisi)

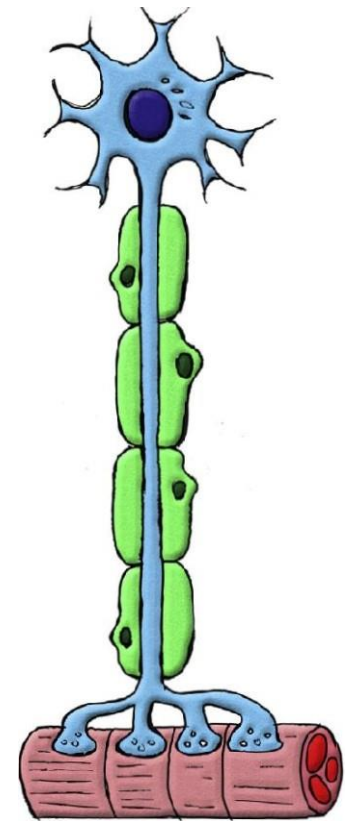
INJURY



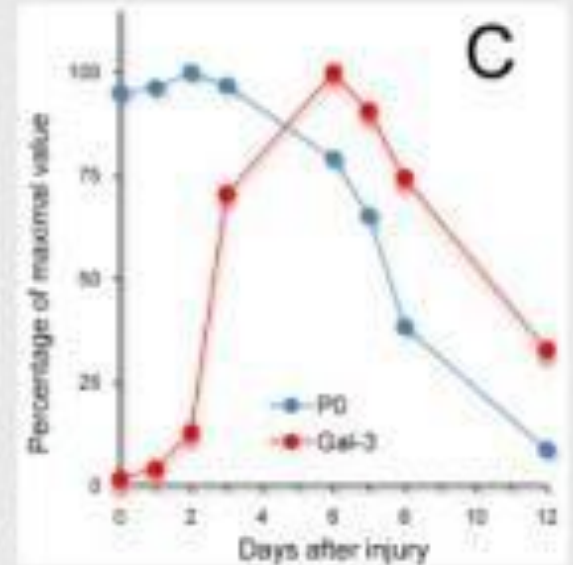
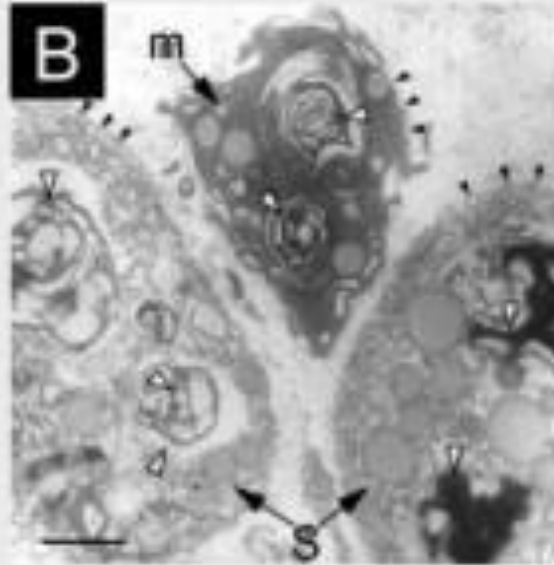
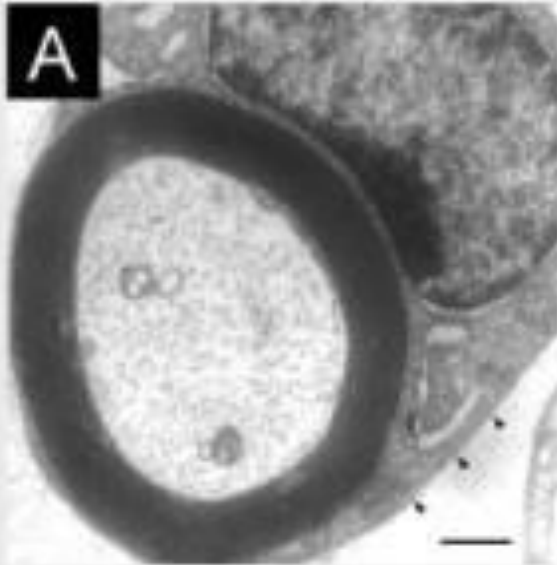
D EGENERATION

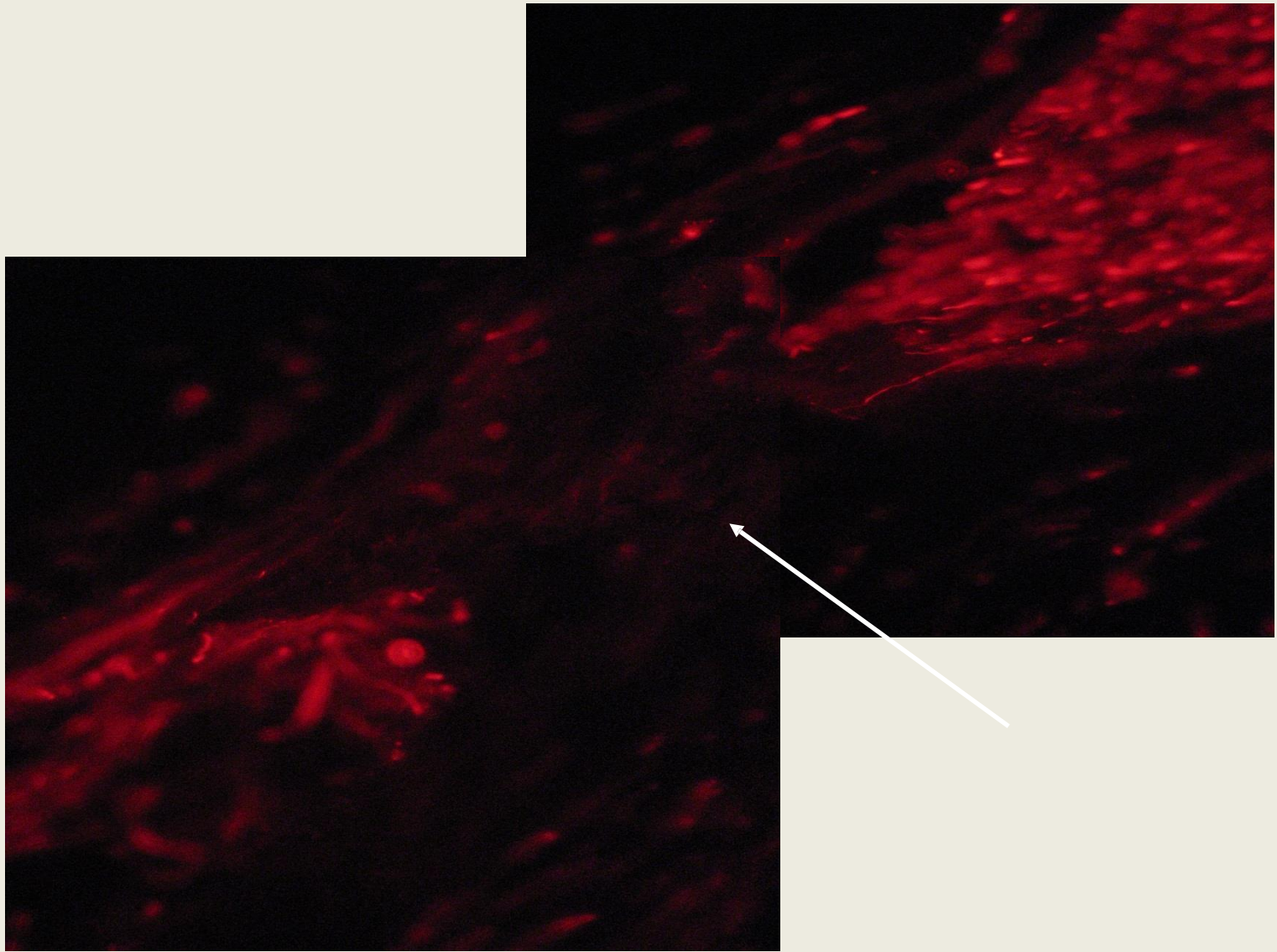


R EGENERATION

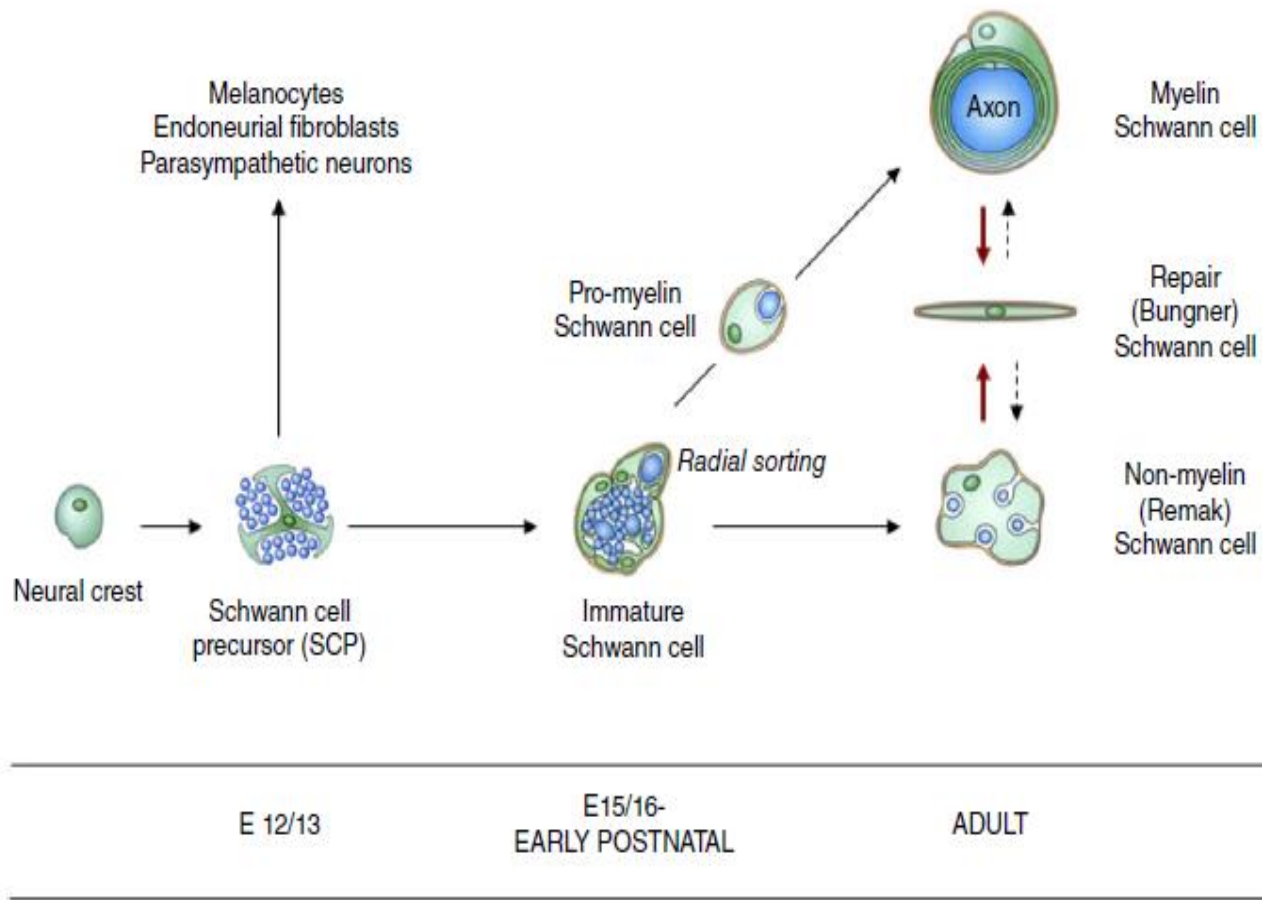


Degenerazione

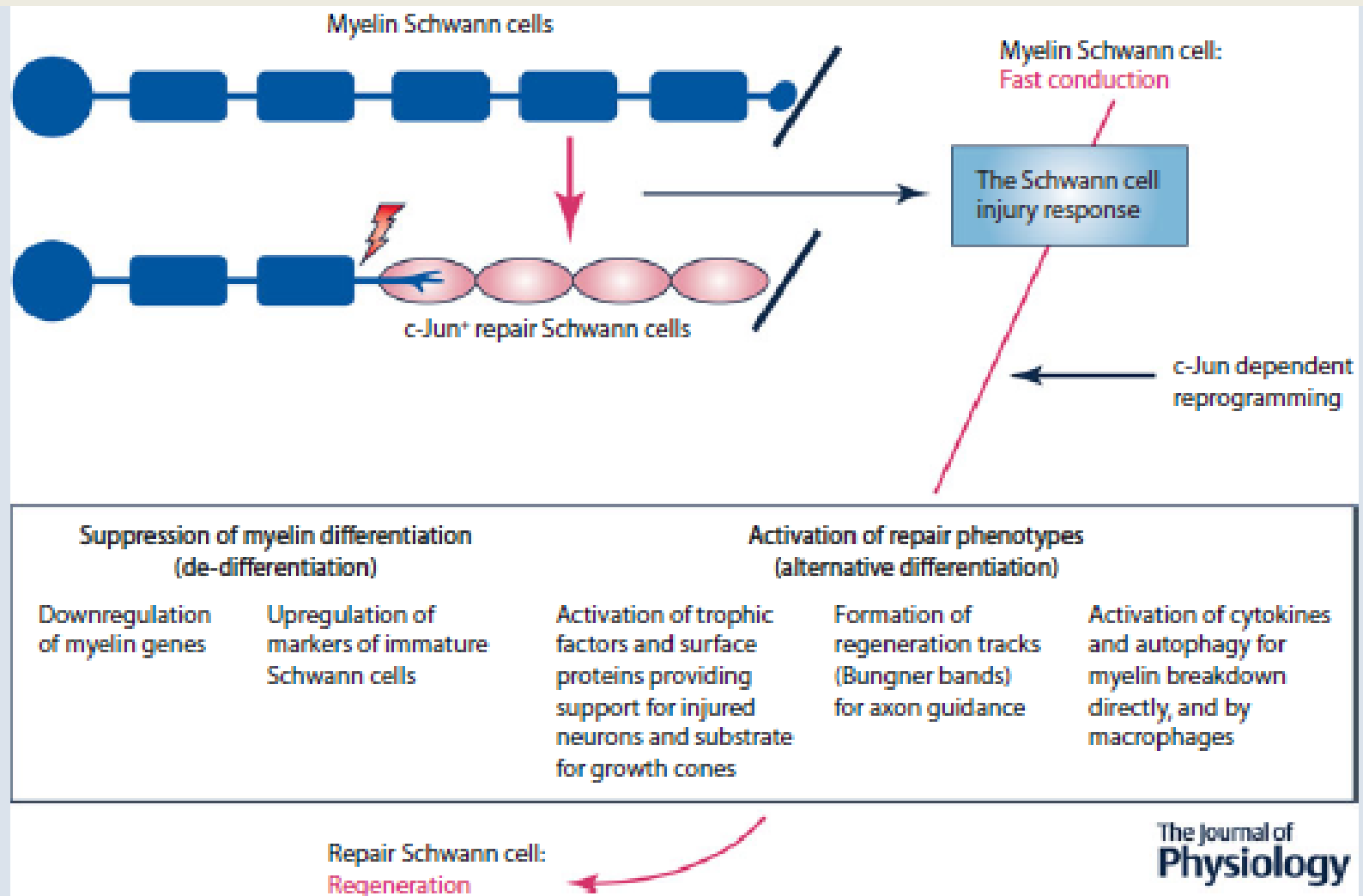




Il ruolo delle Repair Schwann cells negli eventi rigenerativi periferici



Eventi che caratterizzano l'attività delle Repair Schwann cells durante la degenerazione e rigenerazione

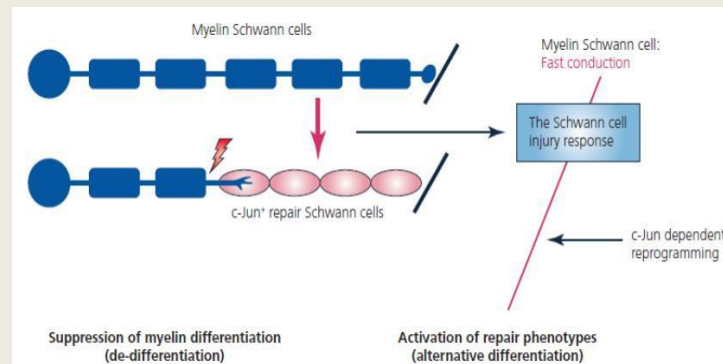
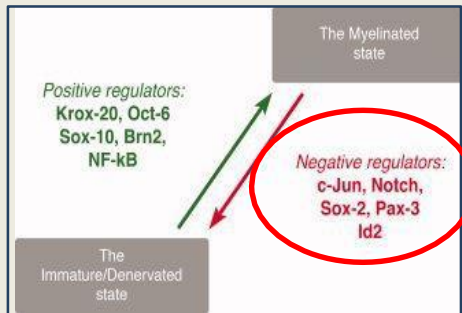


Prima fase: attivazione fenotipo repair e avvio della degenerazione Walleriana

- Degenerazione dell'assoplasma e dell'assolemma.
- Disgregazione granulare del citoscheletro.
- Variazione nell'espressione genica delle cellule

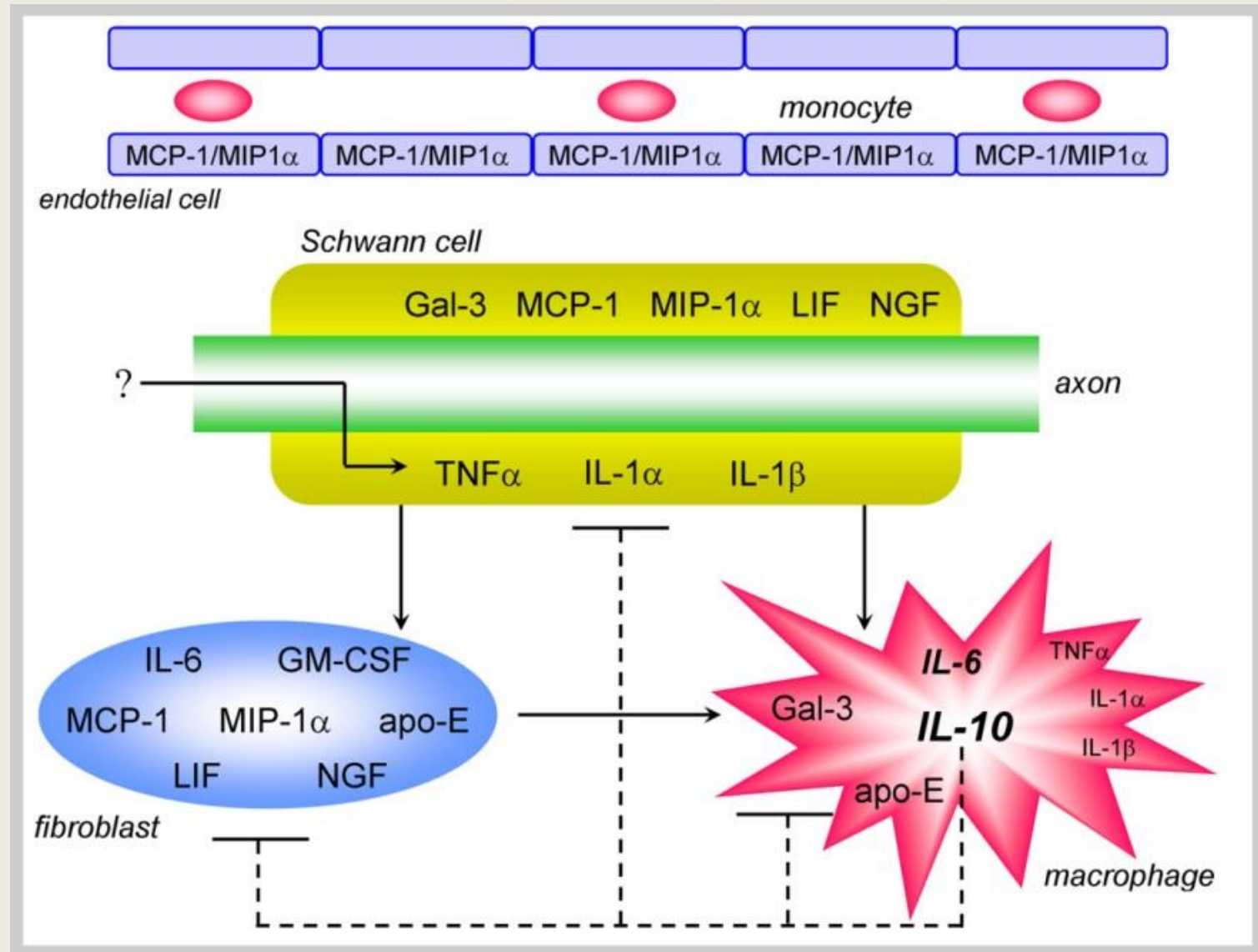
di Schwann:

- *Down-regolazione* di geni delle proteine associate alla mielina, con attivazione di **regolatori negativi** della mielinizzazione.
- *Up-regolazione* di geni per citochine (risposta immunitaria).



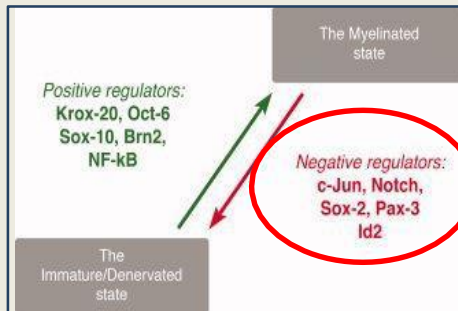
fase 2. Infiammazione periferica

Cross talk Schwann cells/ macrofagi/fibroblasti

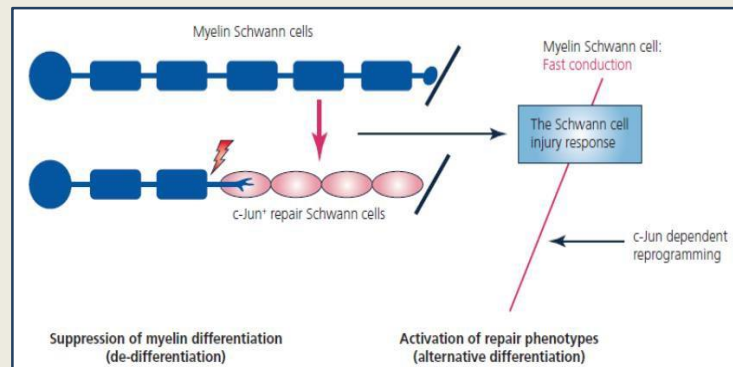


Fase 3 : Avvio processi rigenerativi

- Degenerazione dell'assoplasma e dell'assolemma.
- Disgregazione granulare del citoscheletro.
- Variazione nell'espressione genica delle cellule di Schwann:



- *Down*-regolazione di geni delle proteine associate alla mielina, con attivazione di **regolatori negativi** della mielinizzazione.
- *Up*-regolazione di geni per citochine (risposta immunitaria).
- *Up*-regolazione di geni associati alla rigenerazione.



Neureguline e
recettori

Neurotrofine e
recettori

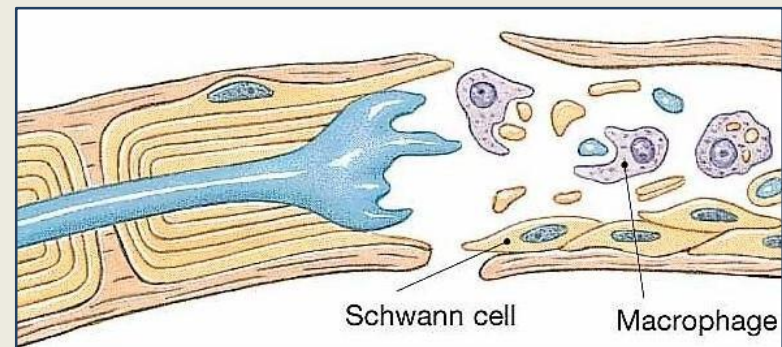
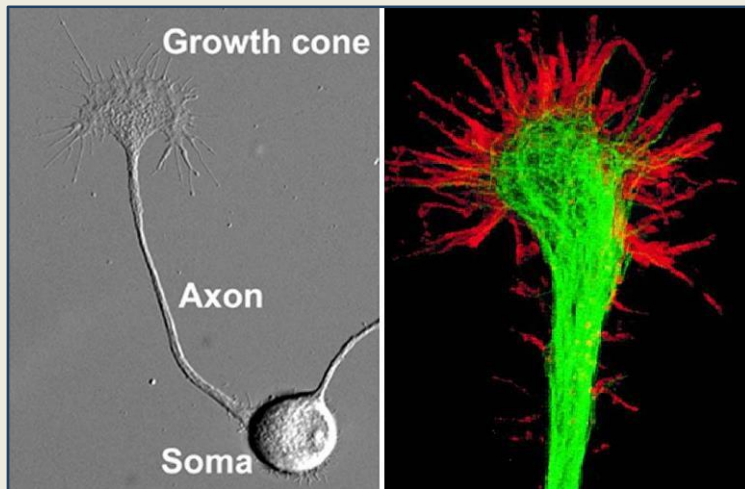
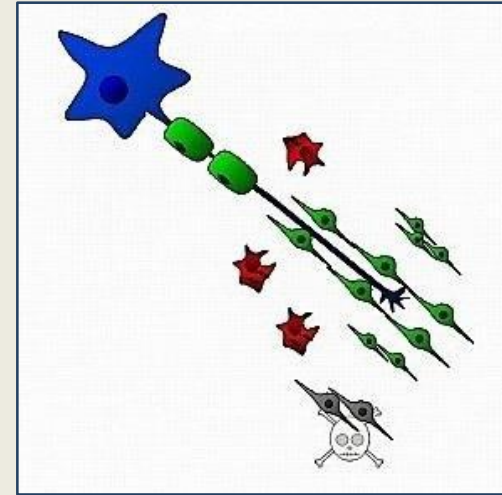
Molecole d'adesione

- NGF
- BDNF
- GDNF

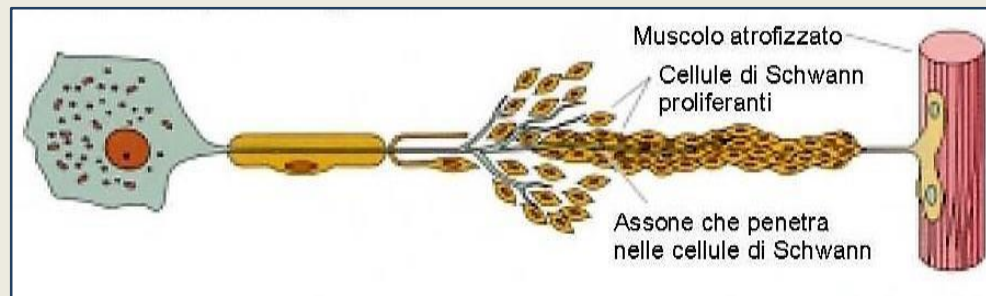
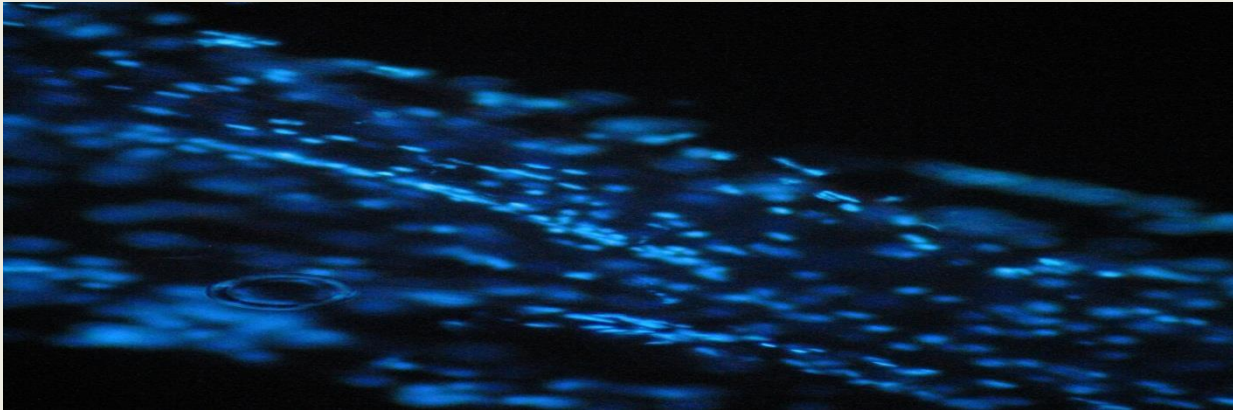
Molecole coinvolte nella rigenerazione

- Molecole di adesione (N-CAM, Ng-CAM, Caderine)
- Matrice extracellulare (proteoglicani, fibronectina, laminina)
- Fattori diffusibili (neurotrofine, FGF, TGF-beta)
- Molecole pro- e anti- infiammatorie

- Le bande di Büngner rappresentano una guida fisica e chemiotattica per la ricrescita assonale.
- Produzione di abbondante materiale per rimpiazzare le parti lesionate.
- Dal moncone prossimale dell'assone emergono delle "gemme assonali" che si allungano distalmente.
- L'estremità in crescita di un assone rigenerante si comporta come il cono di crescita di un assone in fase di sviluppo.



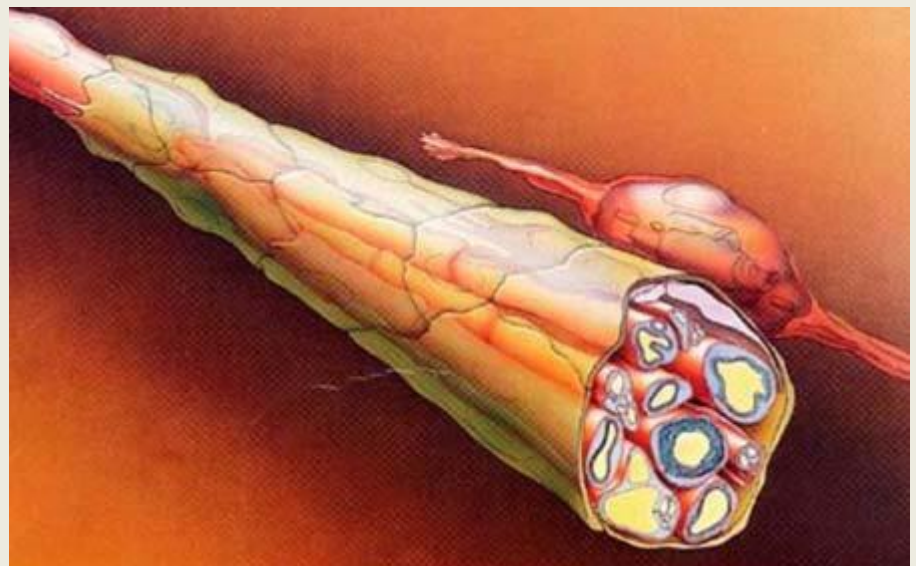
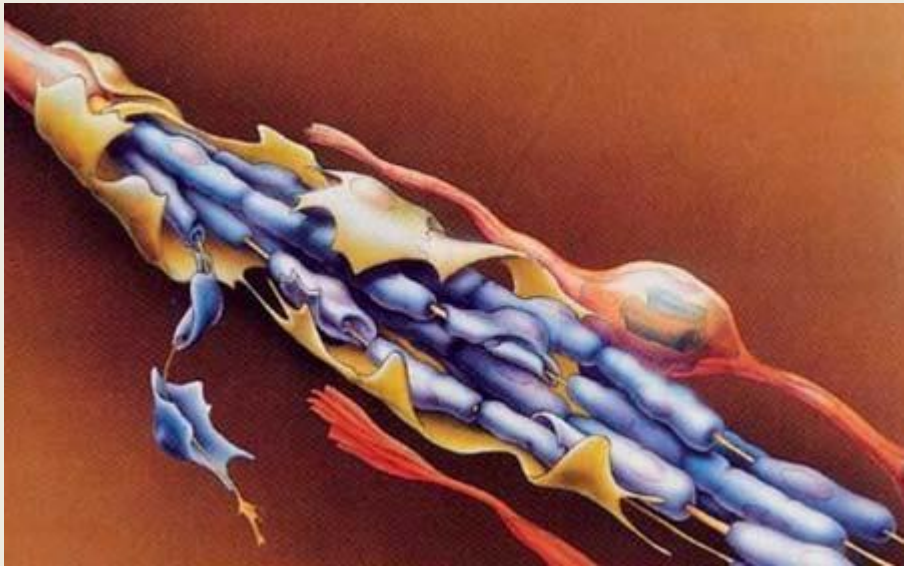
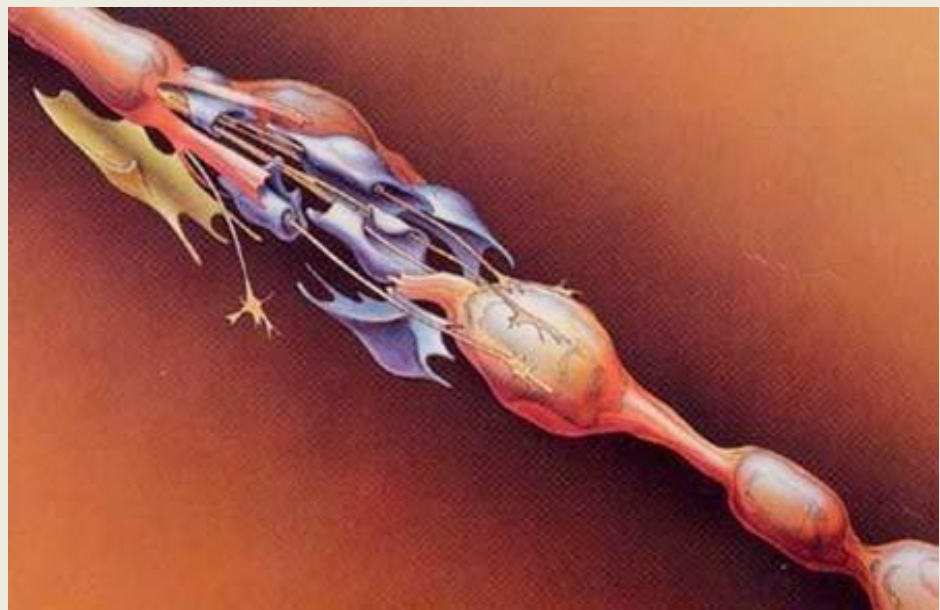
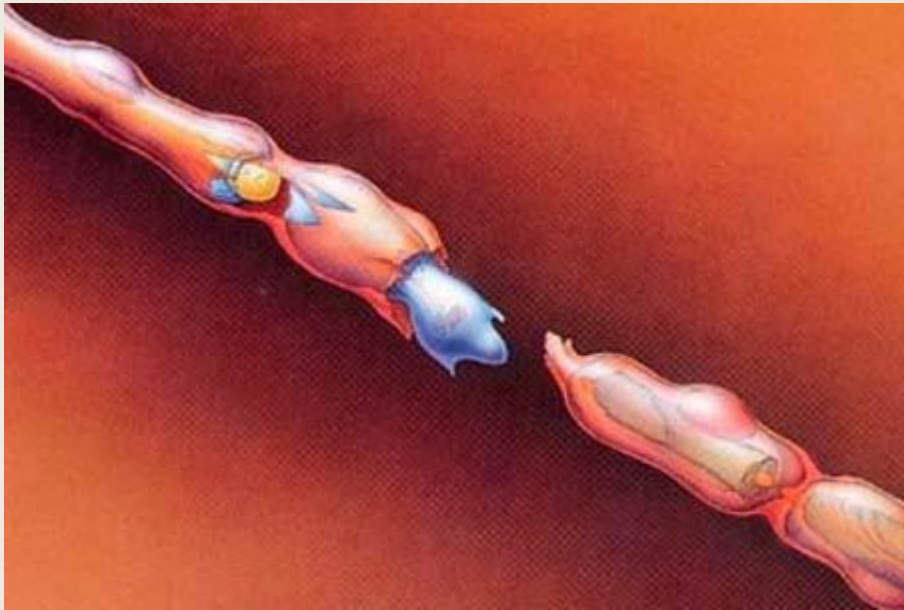
Bande di Bungner



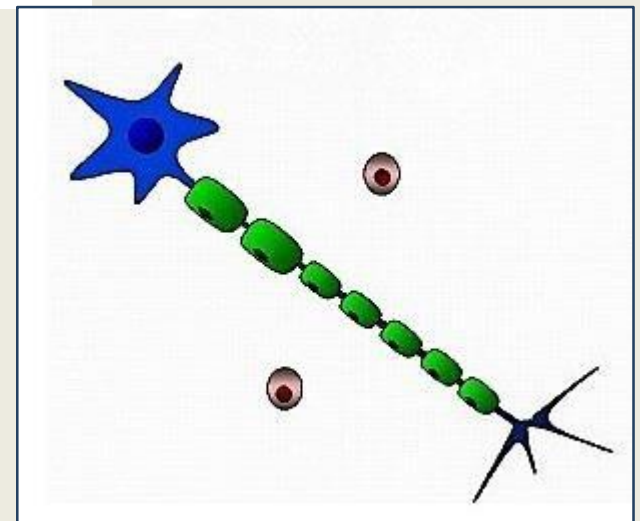
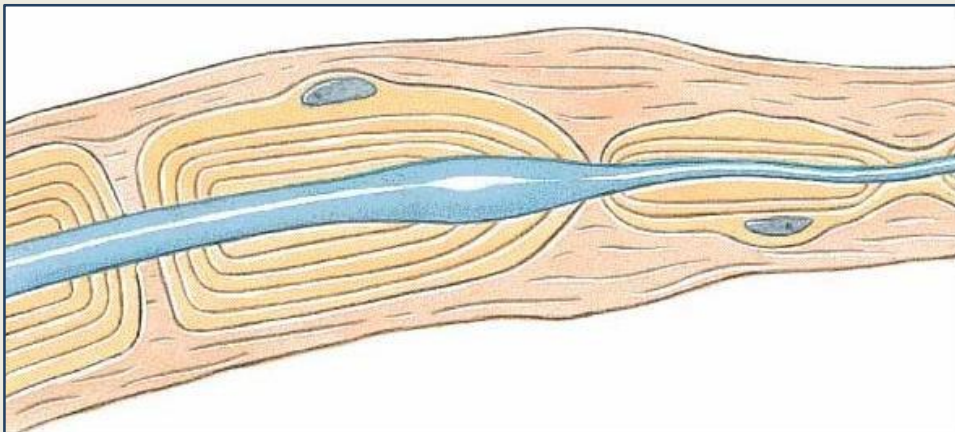
Bande di Bungner: allineamento delle cellule di Schwann.
Consentono la ricrescita assonale e fanno da guida
al germoglio assonale

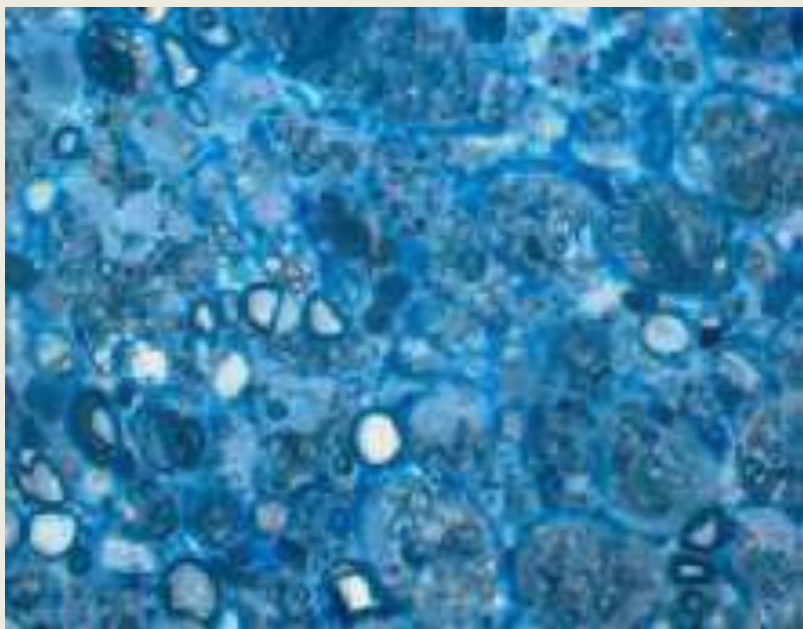
Rigenerazione spontanea

- Formazione di germogli
- Crescita fino al raggiungimento della lesione (zona interstump)
- Superamento della lesione
- Crescita all'interno delle bande di Büngner
- Formazione di minifascicoli (compartimentazione)
- Fibra rigenerante ha internodi più brevi, mielina sottile e un piccolo diametro assonale
- Dolore neuropatico

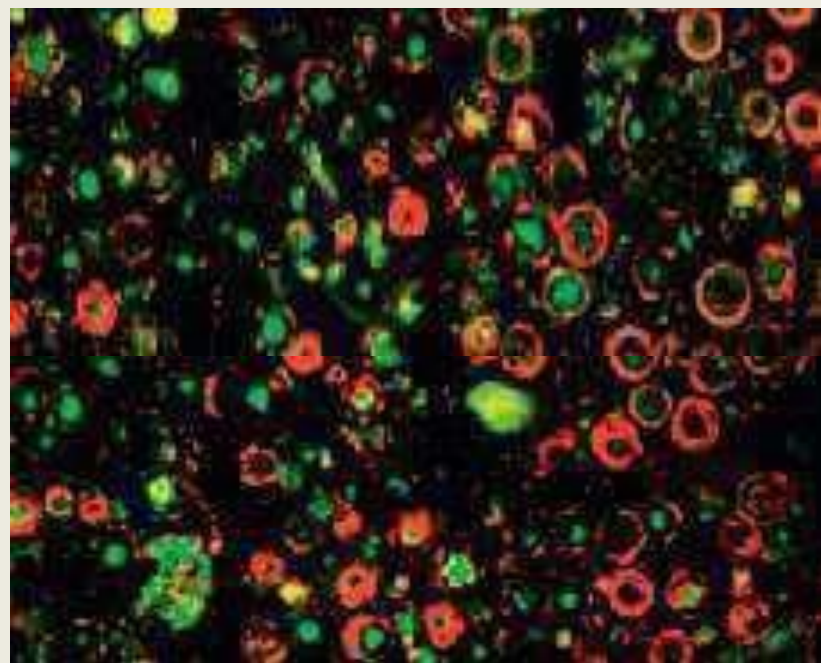


- I prolungamenti si allungano verso il bersaglio periferico crescendo di circa 3-4 mm al giorno.
- Il recupero funzionale può avvenire anche dopo mesi.
- Il diametro delle fibre rigenerate è significativamente inferiore rispetto al normale.
- La mielina presenta nodi di Ranvier più ravvicinati.
- Si possono verificare errori nelle riconessioni e il recupero funzionale è estremamente variabile.

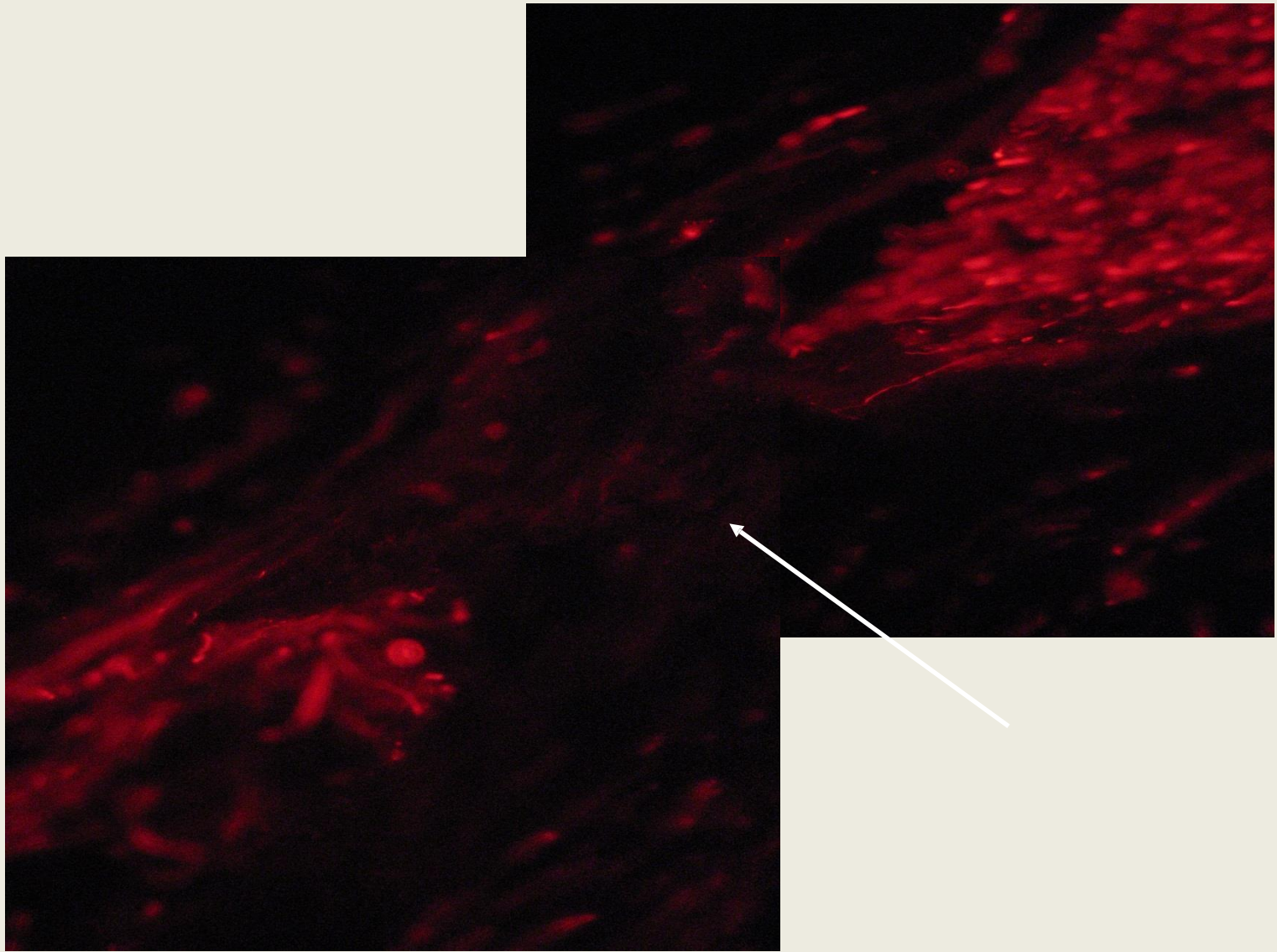




Degenerazione Walleriana

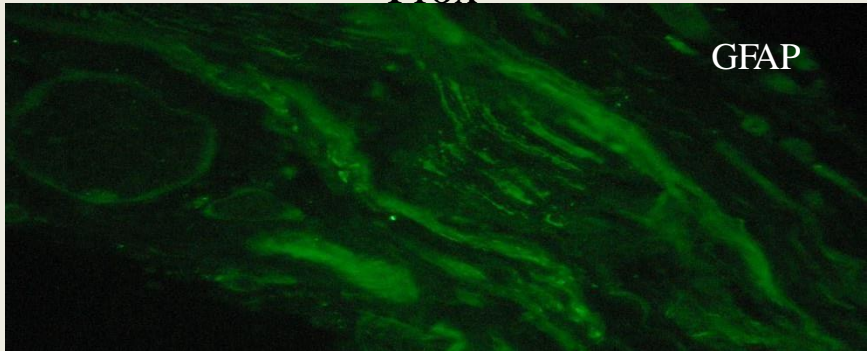


Assoni rigeneranti



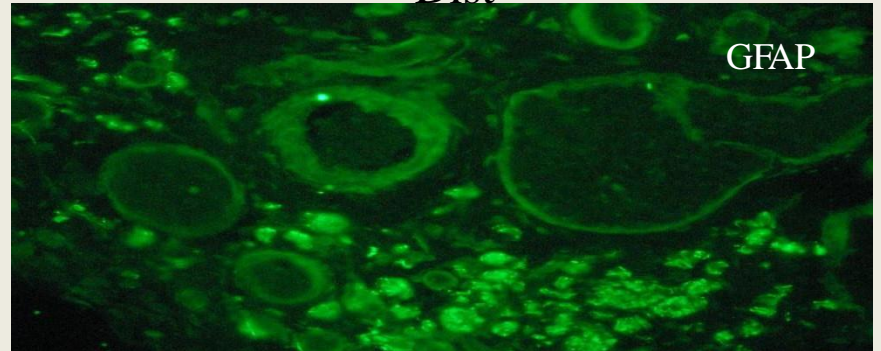
Prox

GFAP

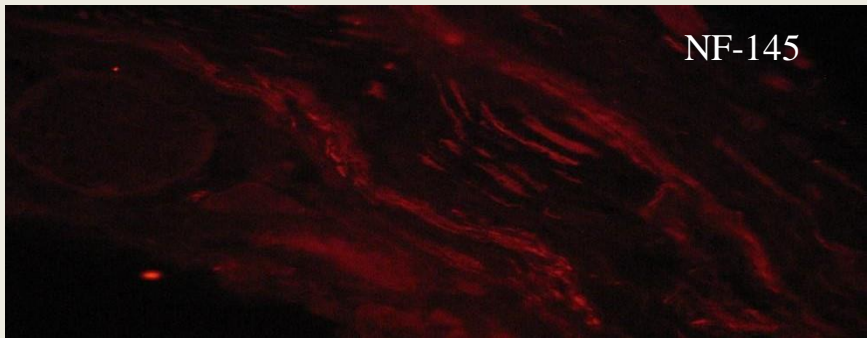


Dist

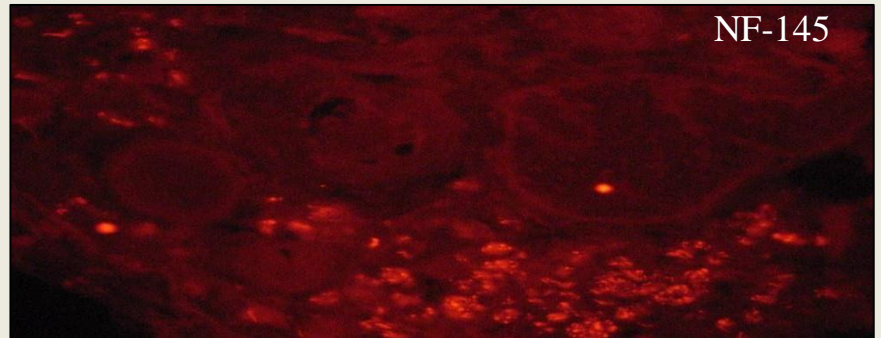
GFAP



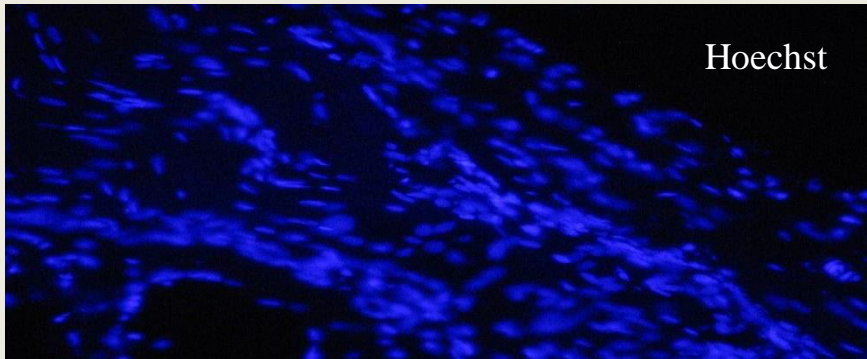
NF-145



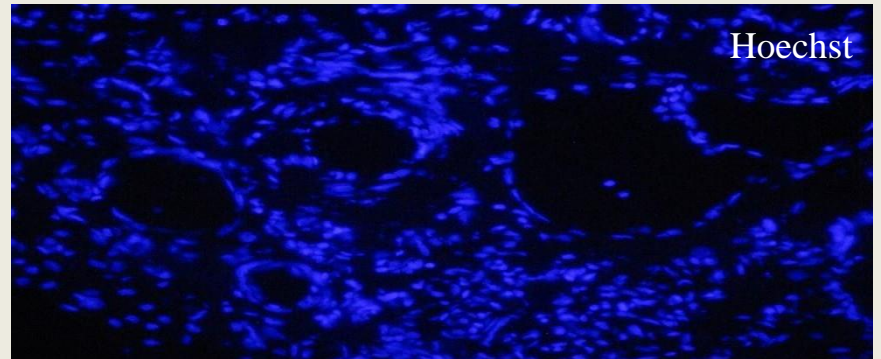
NF-145

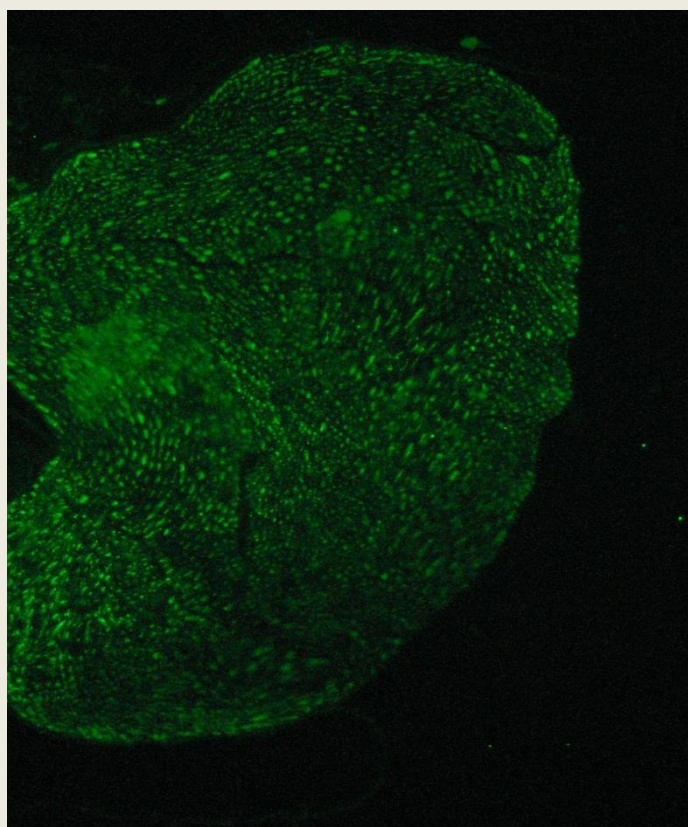


Hoechst

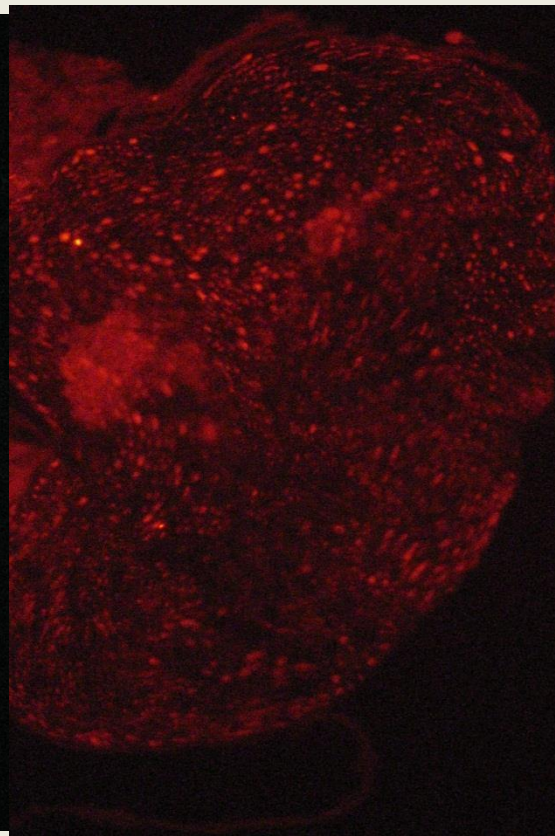


Hoechst

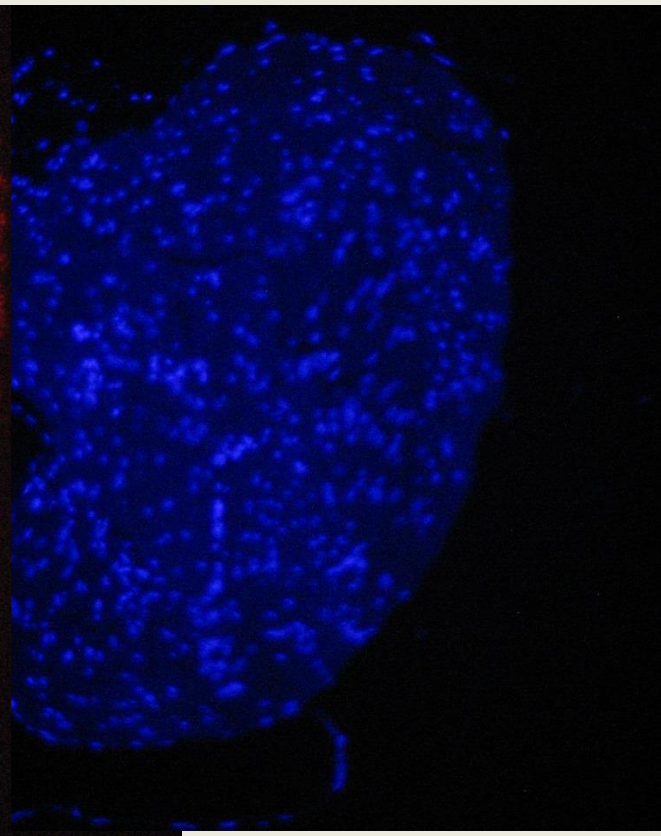




Anti- GFAP



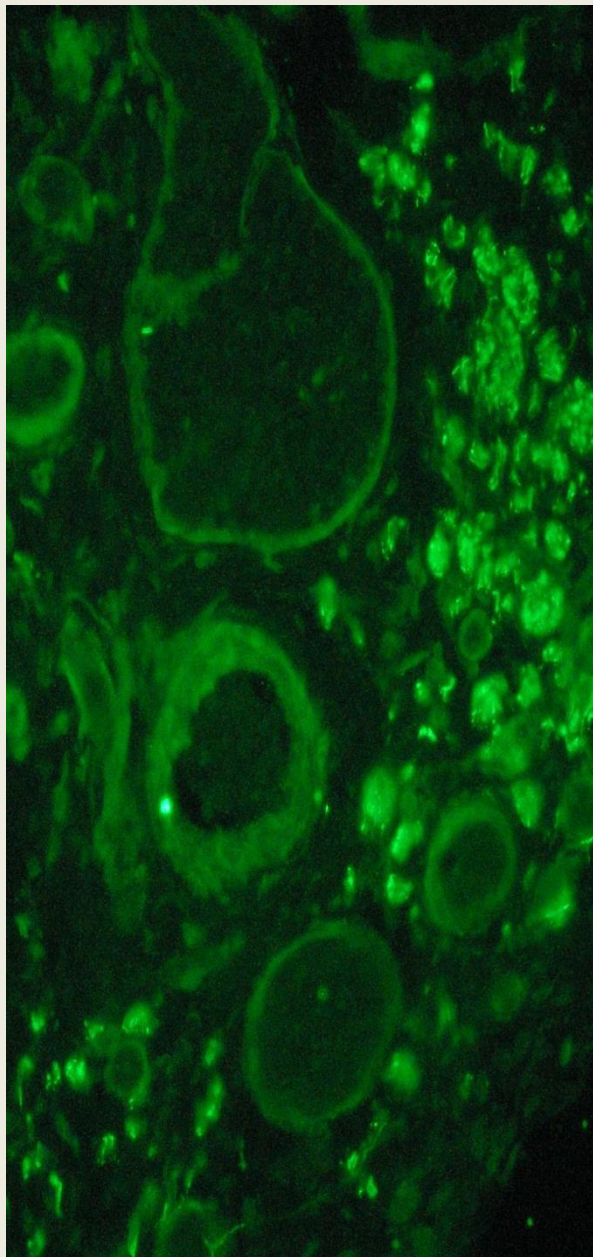
Anti-NF145



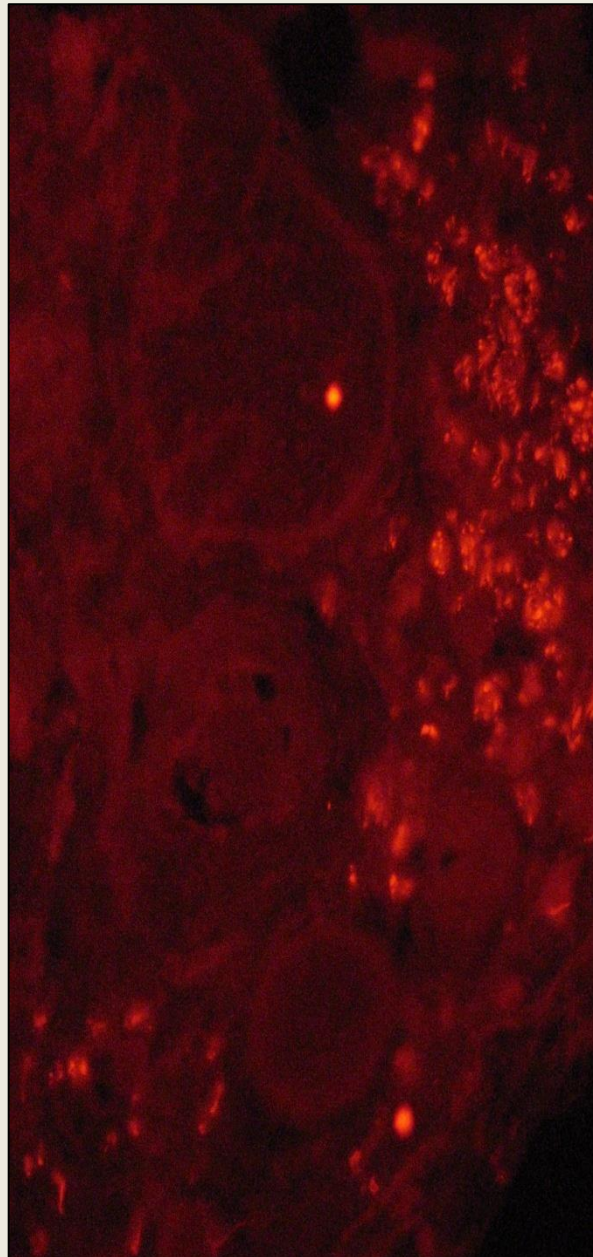
Dapi

ZONA PROSSIMALE

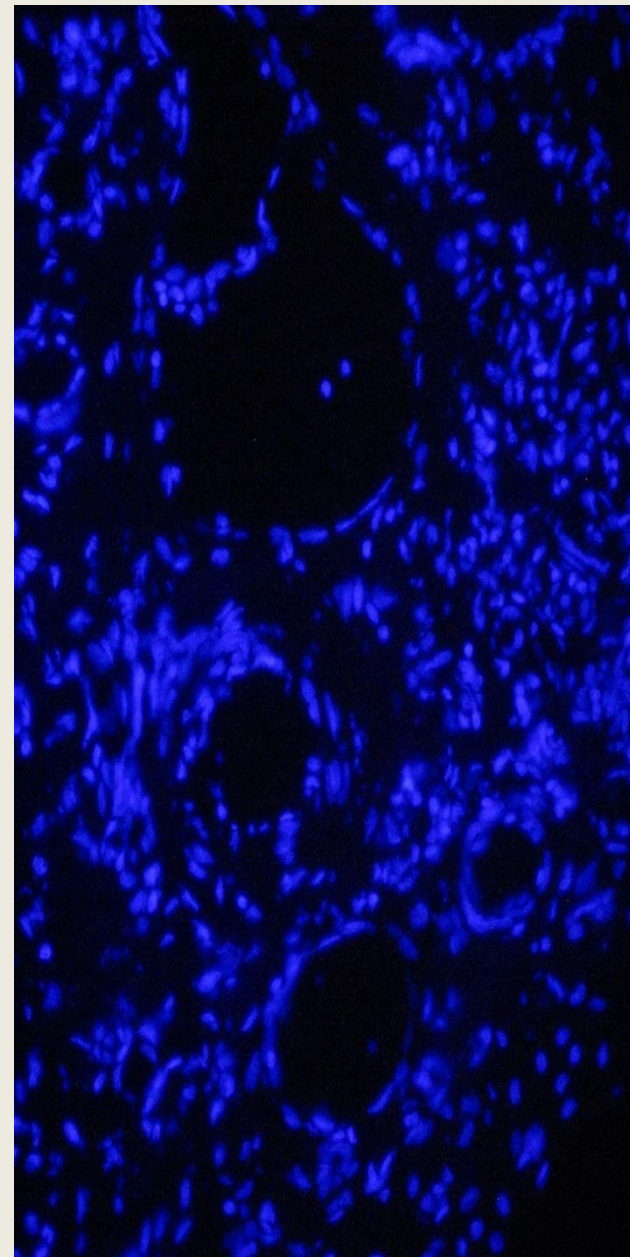
ZONA DISTALE



Anti -GFAP

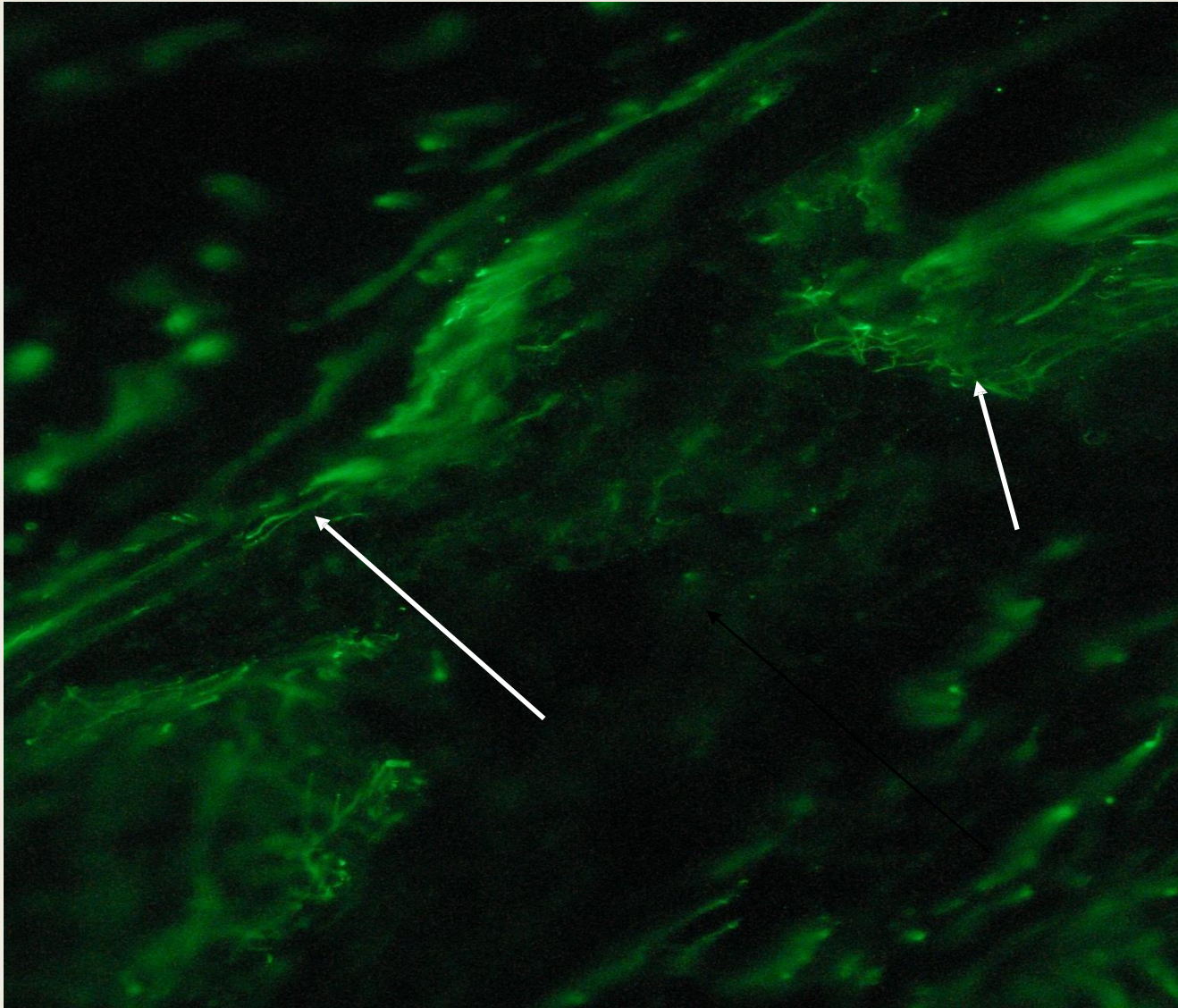


Anti-NF145



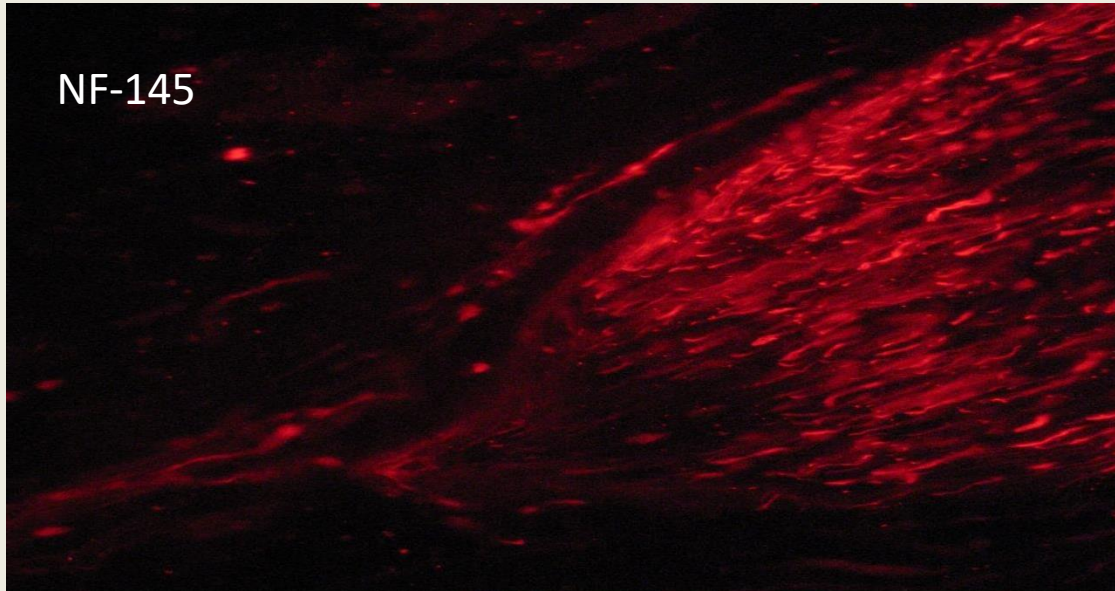
Dapi

Prime fibre rigeneranti

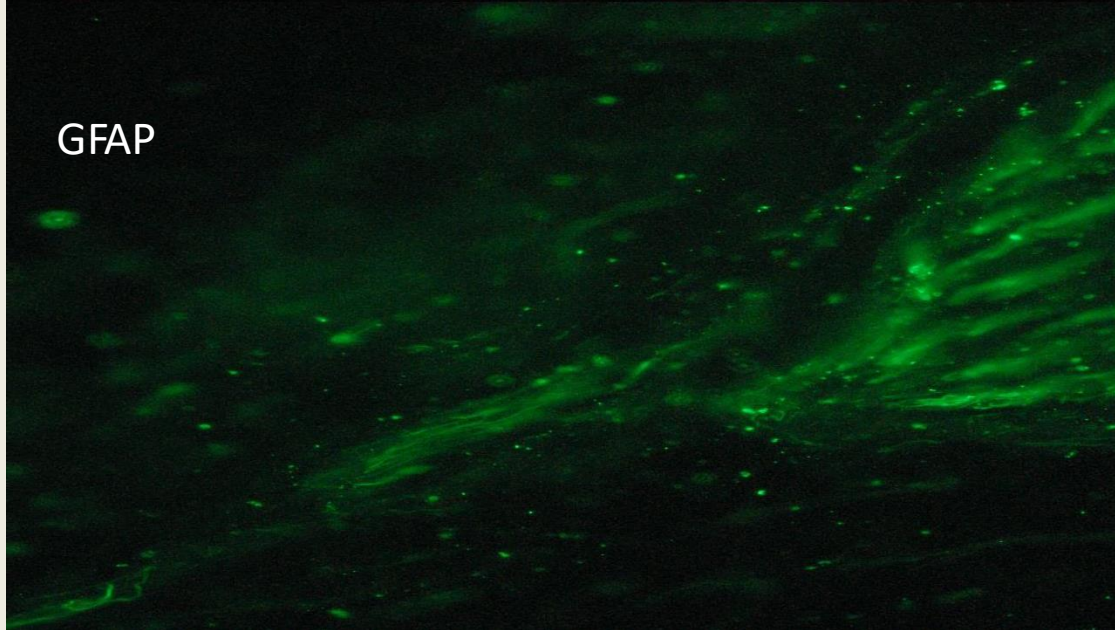


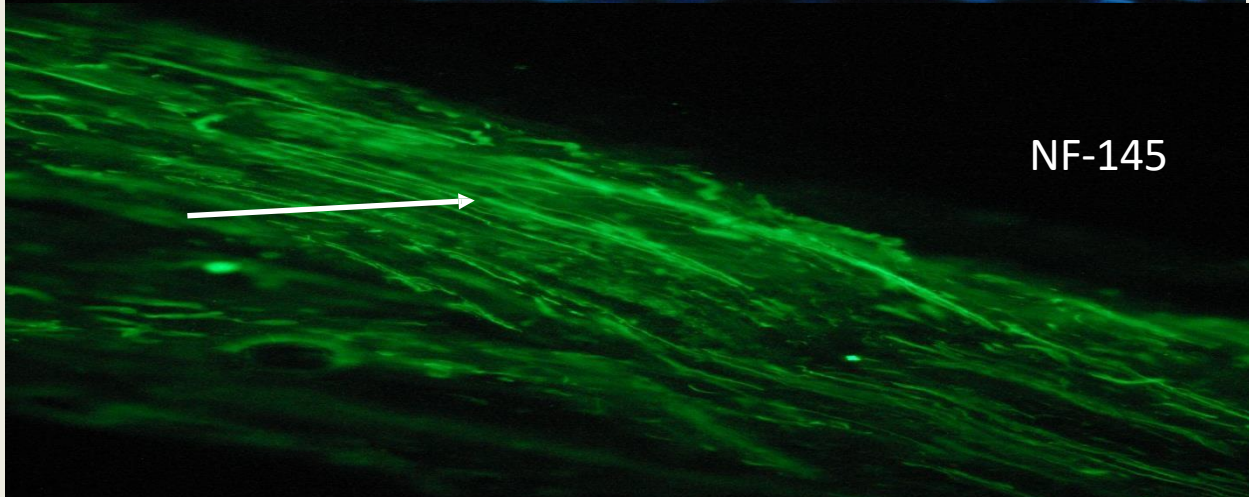
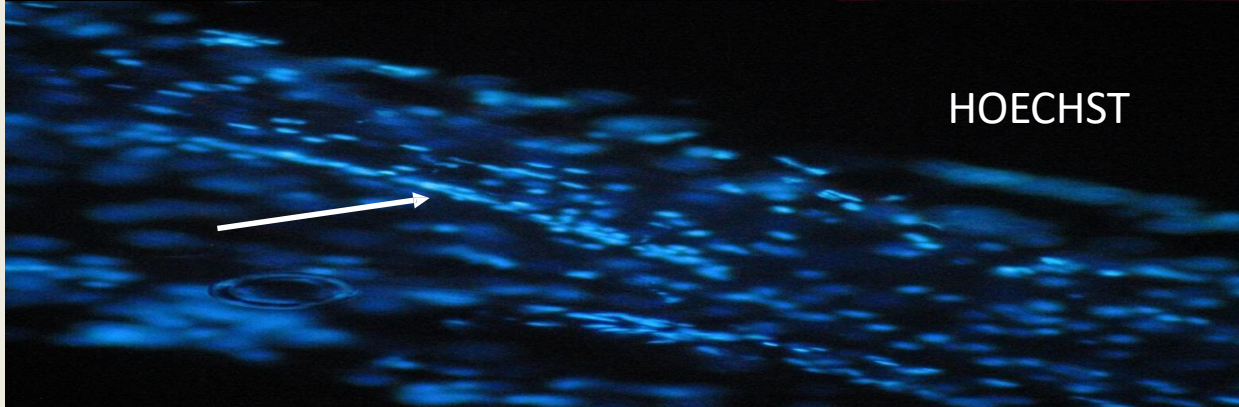
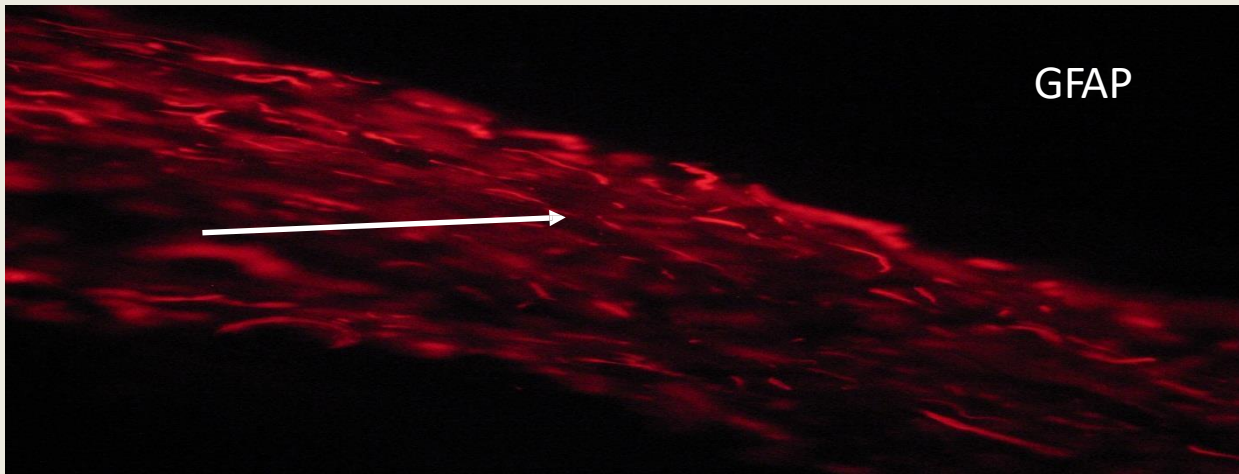
Laddove presente, la marcatura evidenzia la presenza di glia che accompagna le piccole fibre in ricrescita

NF-145



GFAP

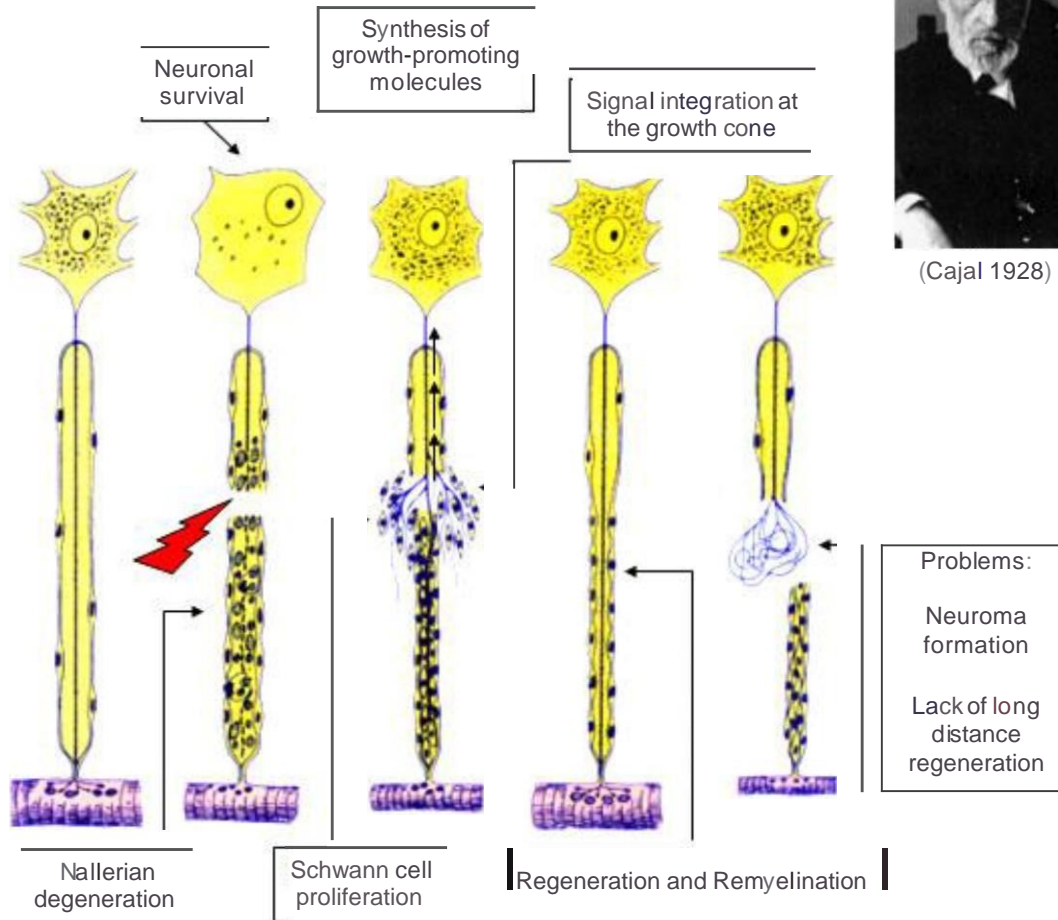




LIMITI DELLA RIGENERAZIONE E DEL RECUPERO FUNZIONALE:

- ✓ Sito di lesione
- ✓ Dimensione del *gap*
nervoso (< 6mm)
- ✓ Formazione di tessuto
cicatriziale
- ✓ Formazione di neuroma
- ✓ Tempo di rigenerazione

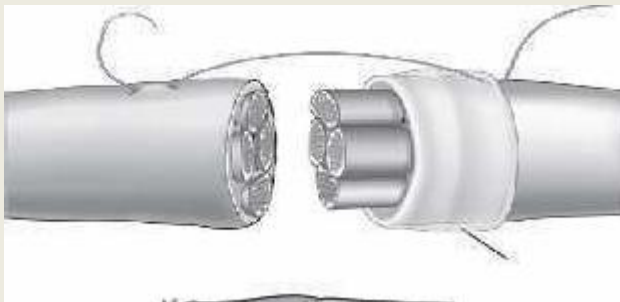
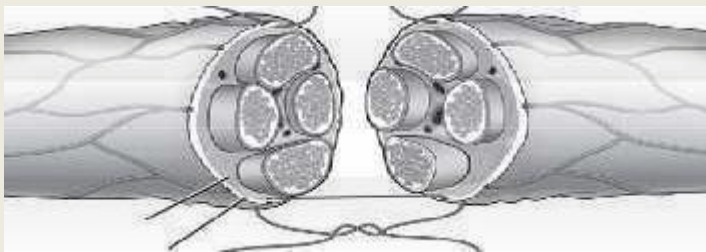
Peripheral nerve regeneration



APPROCCIO CHIRURGICO

RIPARAZIONE DIRETTA

- End – to – end repair
- Epineural sleeve repair
- End – to – side neurorrhaphy (TLN)



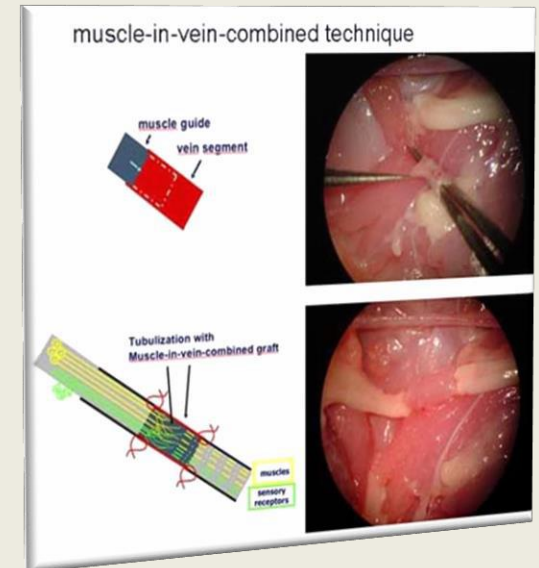
INNESTI NERVOSI

- Innesto autologo
- Innesto allogenico

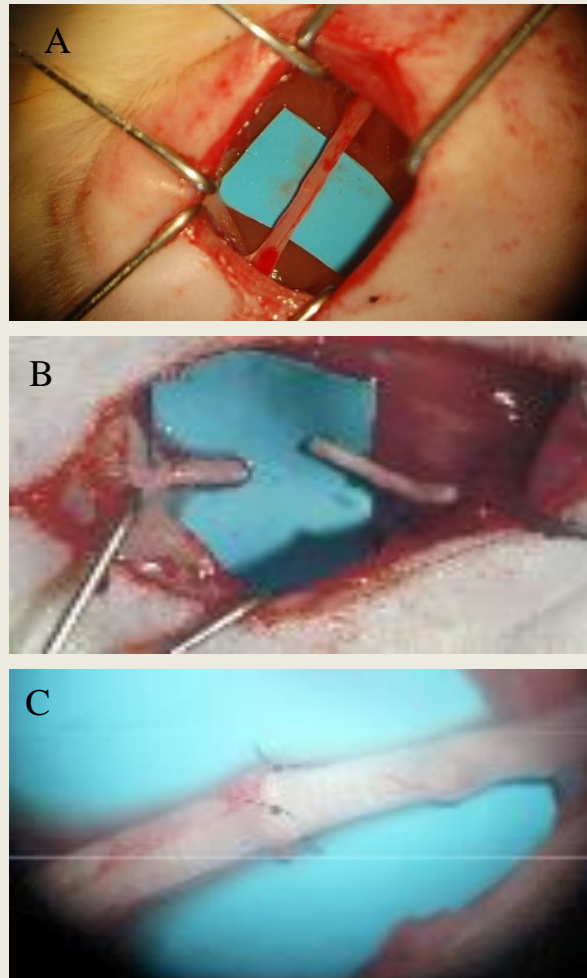


CONDOTTI BIOLOGICI

- Arterie, Vene, Muscoli Scheletrici, Guaine epineurali



End-to-end repair



Allineamento dei fascicoli per ricostruire la continuità dell'endonevrio

Perdita di parte del nervo
GAP tra tronco prossimale e distale superiore a 6 mm



INGEGNERIA TISSUTALE

Realizzazione di condotti biologici che possano aiutare la rigenerazione nervosa

BIOCOMPATIBILITA'

PERMEABILITA'

**BIODEGRADABILITA'
CONTROLLATA**

Inoltre deve essere in grado di:

- ✓ fornire fattori bioattivi
- ✓ consentire l'incorporazione di cellule di supporto
- ✓ avere una matrice interna orientata

**CARATTERISTICHE DI
UNO SCAFFOLD
IDEALE**

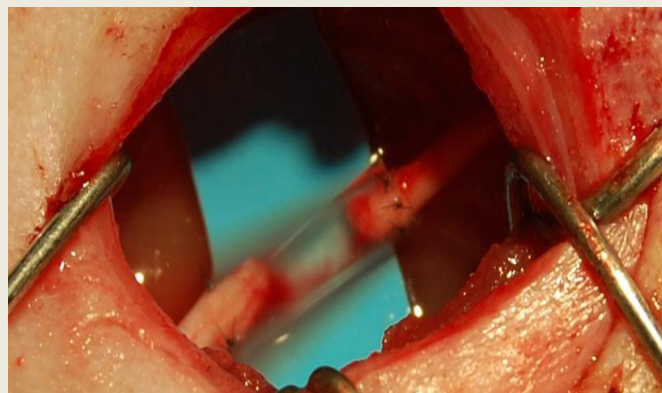
**ADEGUATA
FLESSIBILITA'**

**RESISTENZA
MECCANICA**

**ADEGUATA CHIMICA
DI SUPERFICIE**



Uso di condotti bio-compatibili



Terapie a supporto delle rigenerazione

TERAPIA CELLULARE

- ❑ Trapianto autologo di cellule di Schwann (SC) o cellule di rivestimento olfattive (OEC)
- ❑ Trapianto di cellule staminali indotte, in vitro, a differenziare in cellule gliali (ES, NSC, MSC, iPS, hfPS)

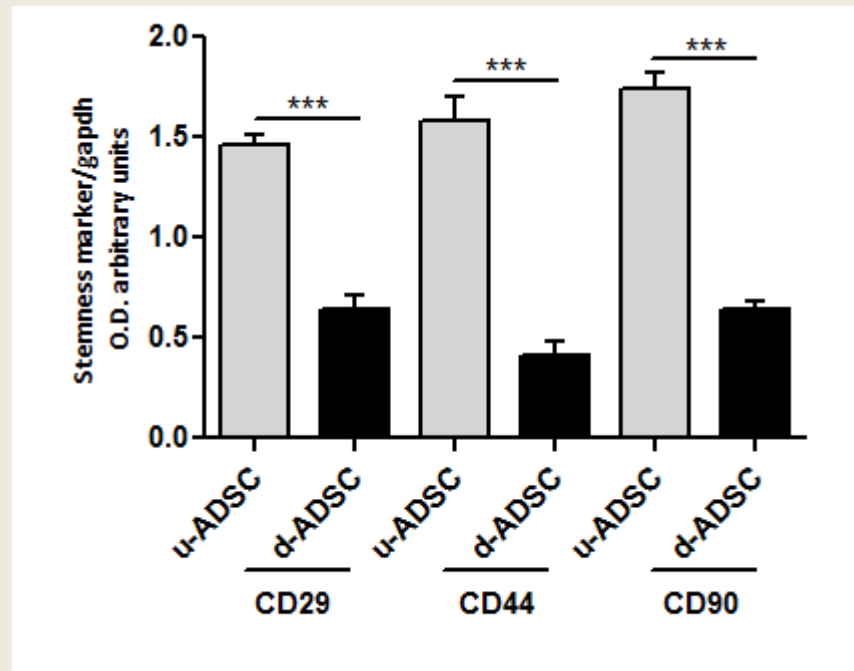
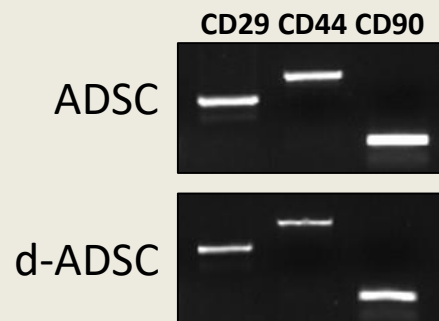
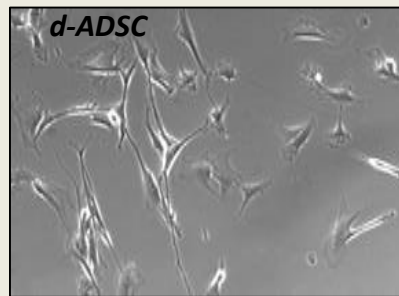
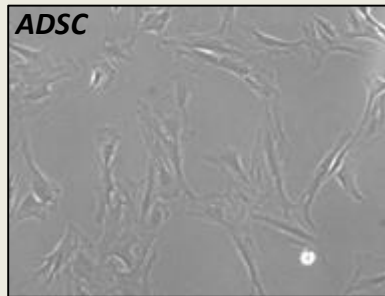
TERAPIA FARMACOLOGICA

- ❑ Somministrazione per via sistemica di fattori neurotrofici e fattori di crescita
- ❑ Modulazione farmacologica delle cellule di Schwann (utilizzo di agonisti/antagonisti di neurotrasmettitori e neurormoni)

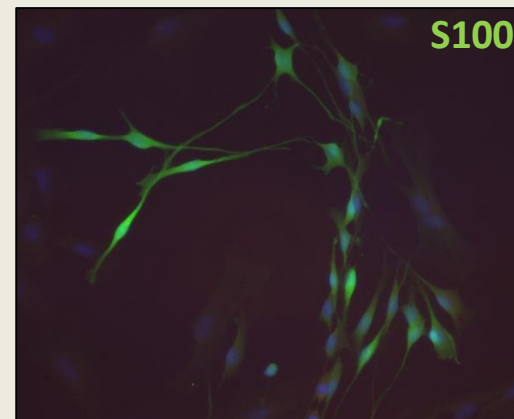
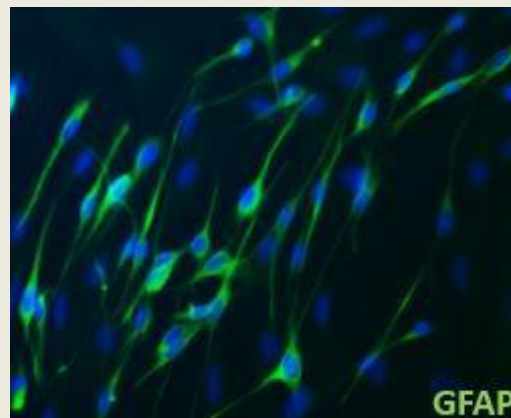
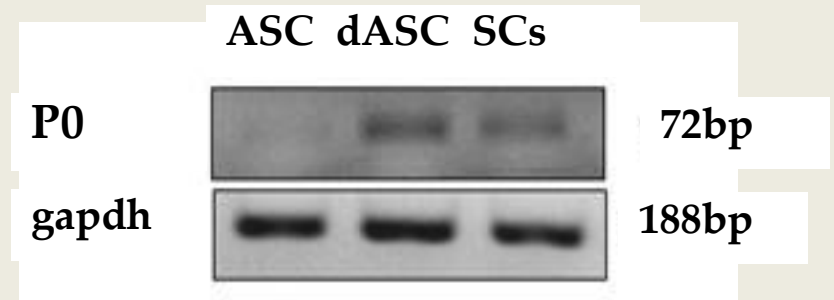
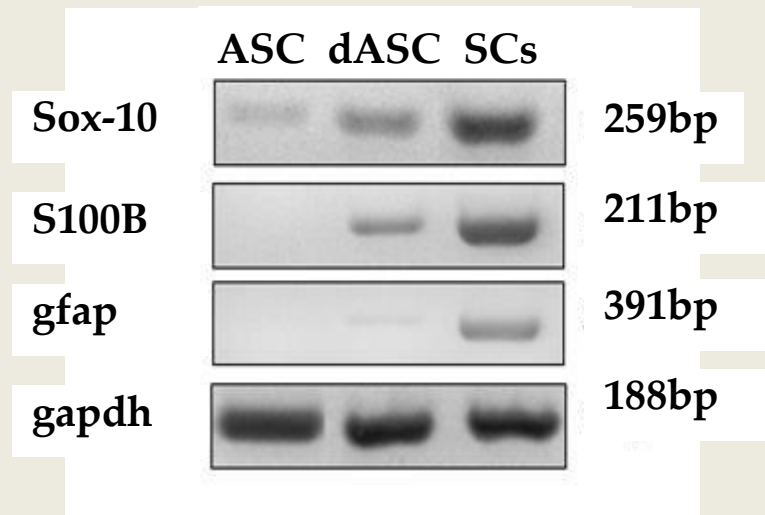
TERAPIA GENICA

- ❑ Vettori virali per il trasferimento genico (espressione locale di fattori neurotrofici)

d-ADSC in nerve regeneration



Differentiation: Molecular changes



Buone feste



Test 2

- <https://forms.gle/932qdnvkdUkGqWpm6>