

# Quando parliamo di plasticità?

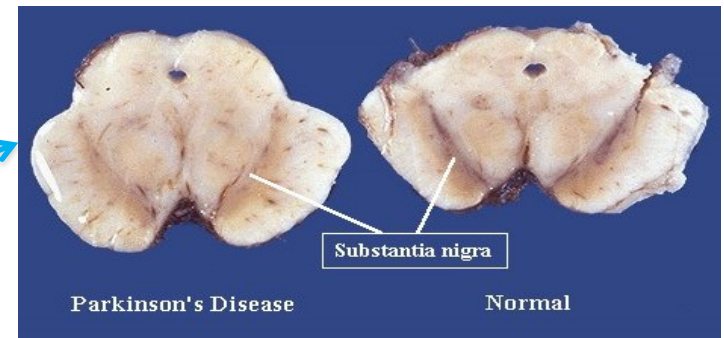
**Plasticità:** la capacità delle cellule, dei tessuti e delle funzioni biologiche di modificarsi, in modo più o meno permanente, in seguito a particolari stimoli ambientali

- Modificazioni della massa muscolare e delle funzioni cardio-respiratorie con l'esercizio fisico
- Modificazioni del sistema immunitario per il riconoscimento di “antigeni” estranei
- Modificazioni strutturali e funzionali che regolano lo sviluppo embrionale (interazione tra fattori *genetici* ed *epigenetici*)
- **Nel sistema nervoso:** modificazioni strutturali e funzionali che regolano lo sviluppo embrionale del sistema nervoso, l'apprendimento (*plasticità sinaptica*), il recupero funzionale in seguito a lesioni (*rigenerazione*)

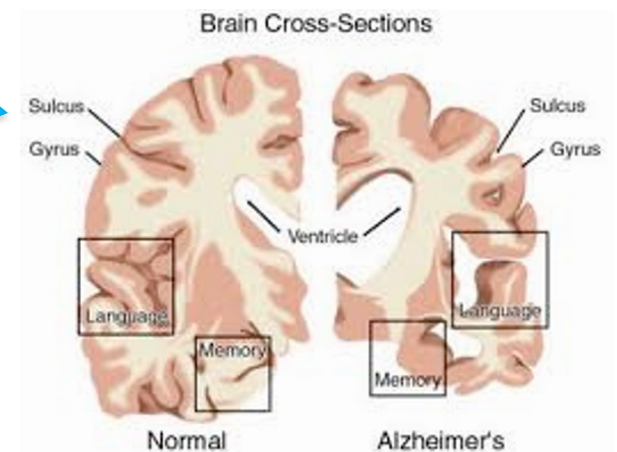
# Cosa succede quando c'è una lesione neuronale?

Il tessuto nervoso non è in grado di rigenerare (ripristinare) neuroni persi a seguito a gravi lesioni :

Morbo di Parkinson



Morbo di Alzheimer



Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

Sclerosi multipla (autoimmune)

Cosa succede quando c'è una lesione dell'assone?



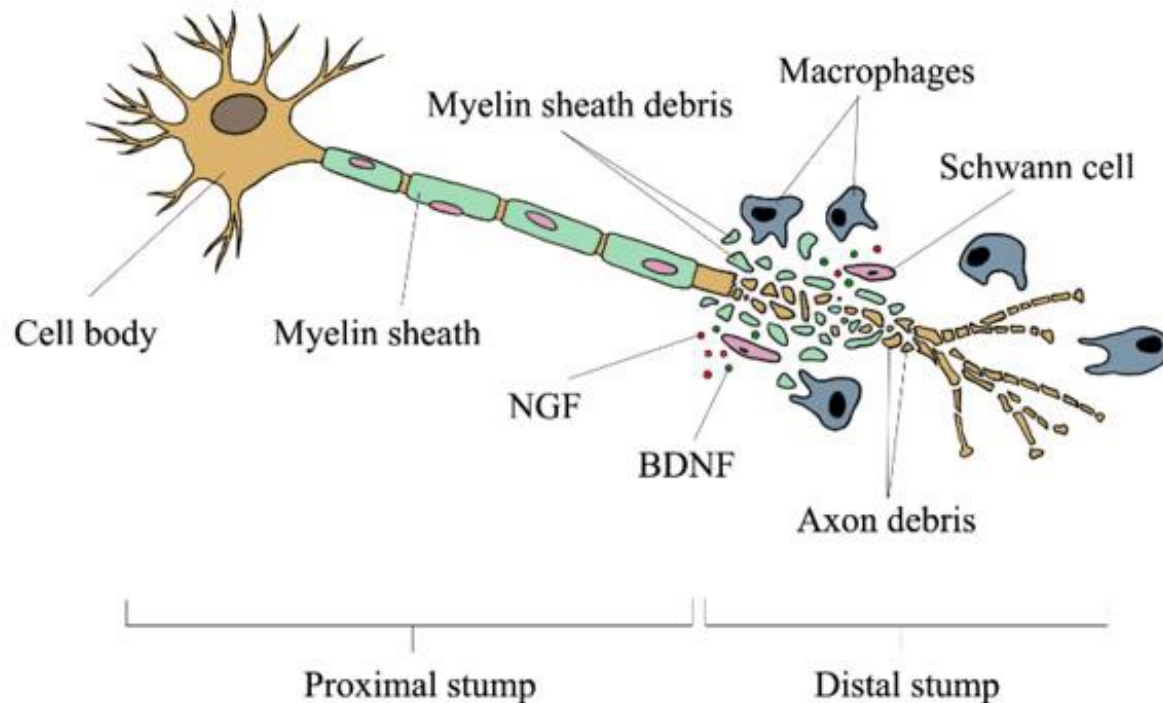
Il neurone è in grado di rigenerare il moncone  
periferico, ma.....

c'è differenza tra sistema nervoso centrale e  
periferico!!

# Nel Sistema Nervoso Periferico

elevata probabilità di rigenerazione, che avviene seguendo una serie di eventi pre-ordinati

## 1. Degenerazione Walleriana

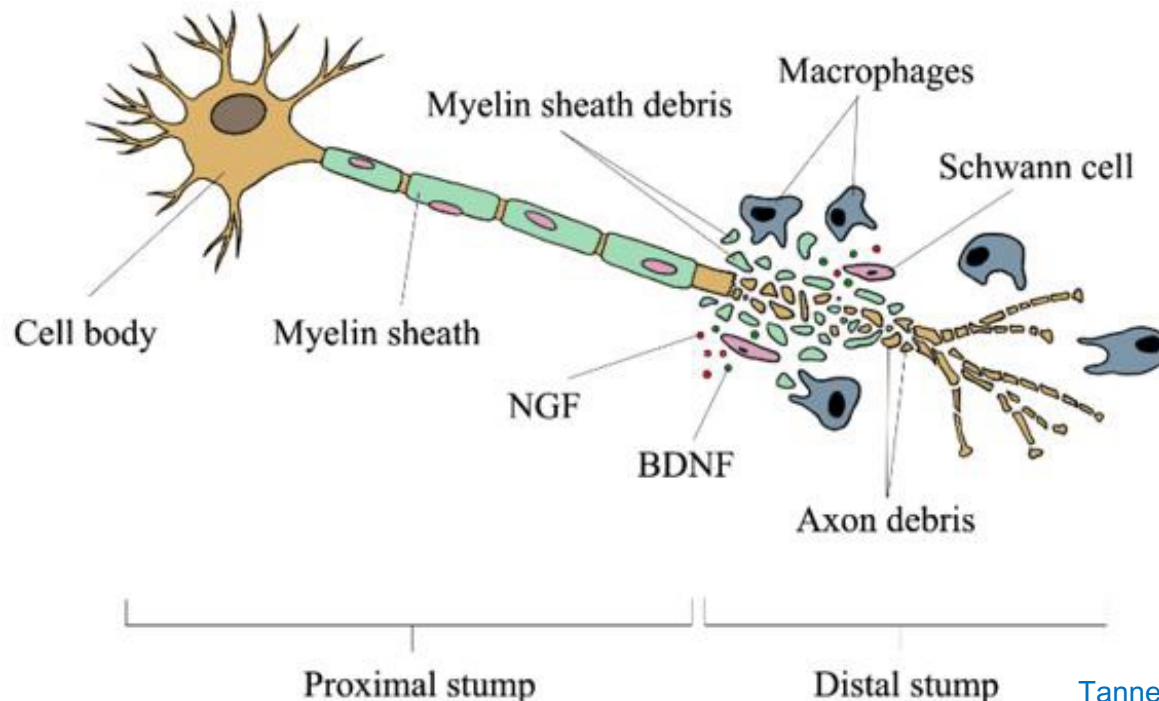


Nel moncone distale si osserva frammentazione dell'assone e distruzione della mielina



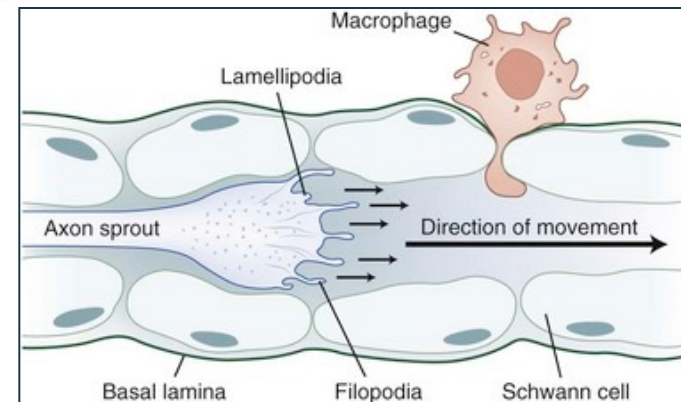
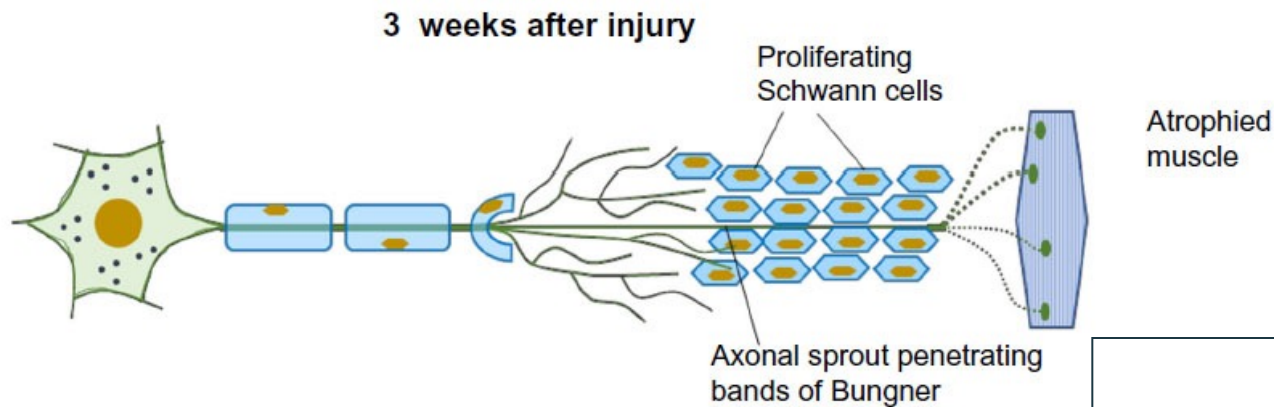
## 2. Rigenerazione<sup>1</sup>

- Le cellule di Schwann si trasformano in “*repairing cells*” ed si dispongono a formare un “tubo” cellulare, necessario dirigere la successiva rigenerazione assonale
- I macrofagi fagocitano i detriti
- Vengono secreti fattori locali necessari “all’attivazione delle cellule di Schwann e alla guida assonale



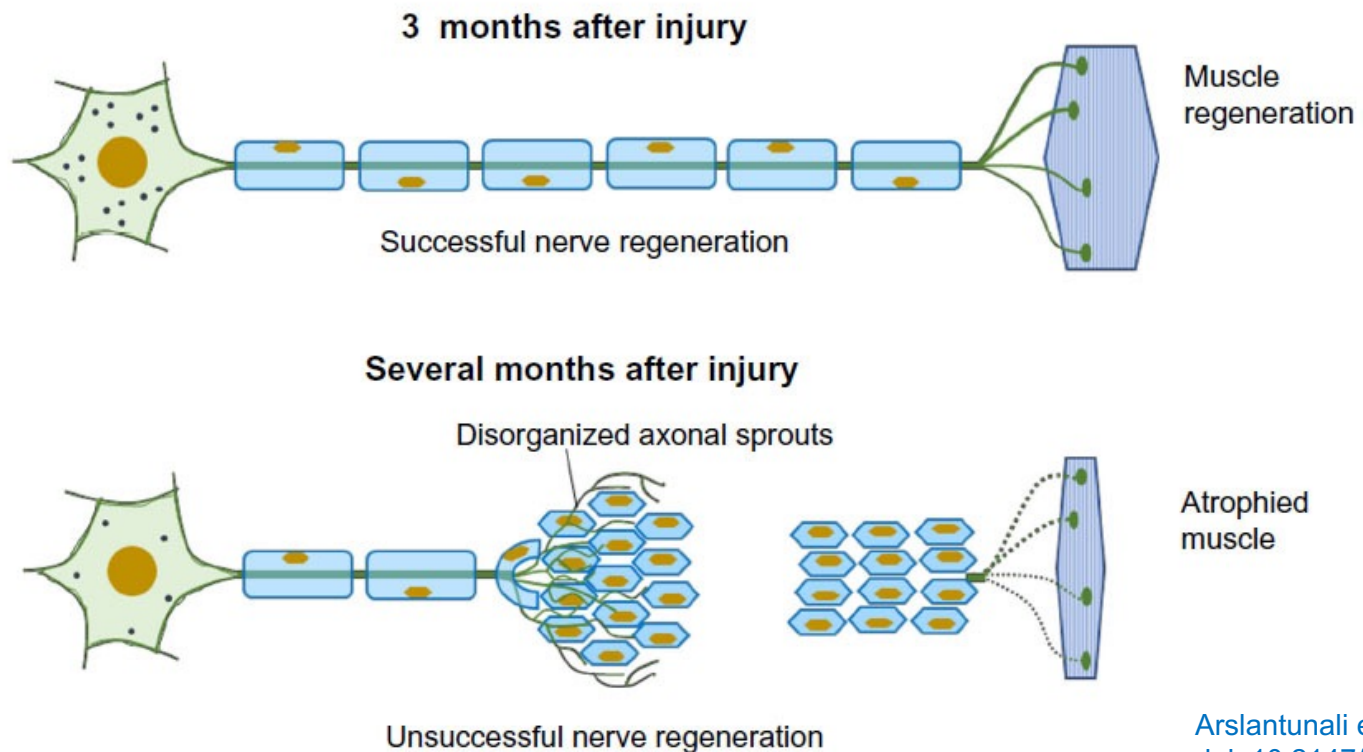
# Rigenerazione<sup>2</sup>

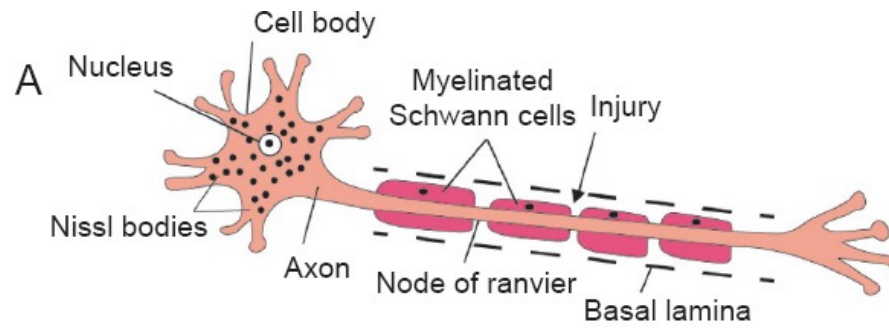
- L'assone emette "gemme" che si allungano distalmente e ramificano (*sprouting*)
- L'accrescimento dei prolungamenti è guidato dal "tubo" formato dalla rete di repairing cells in attiva proliferazione



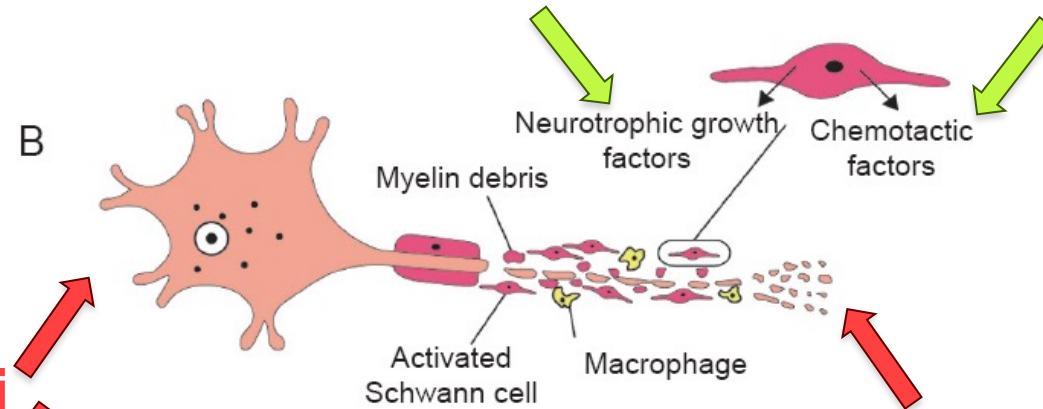
# Rigenerazione<sup>3</sup>

- I prolungamenti si allungano verso il bersaglio periferico crescendo di circa 3-4 mm al giorno
- La ripresa di funzionalità può avvenire anche dopo mesi e si possono verificare *errori* nelle ri-conessioni

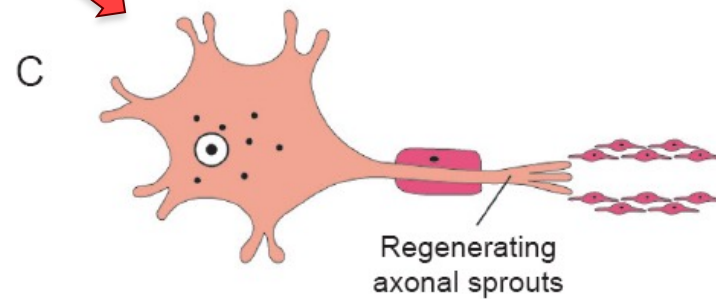




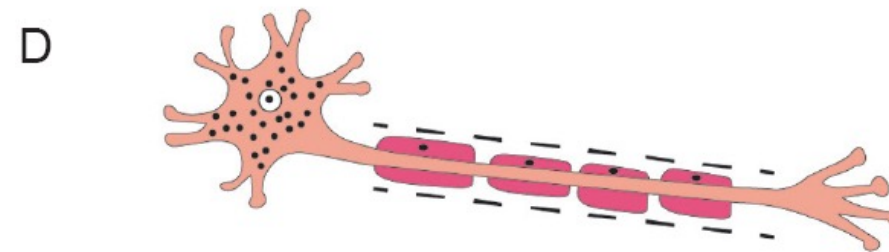
repairing cells



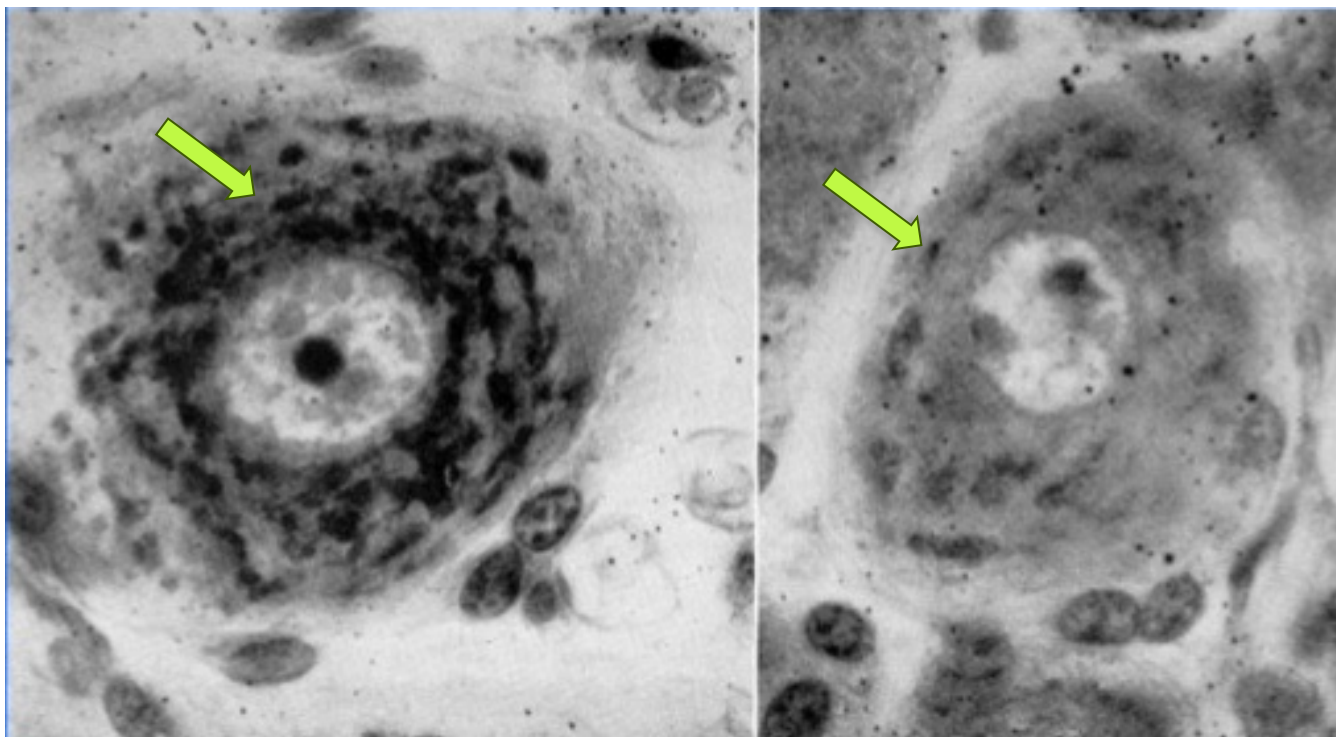
cromatolisi



degenerazione walleriana



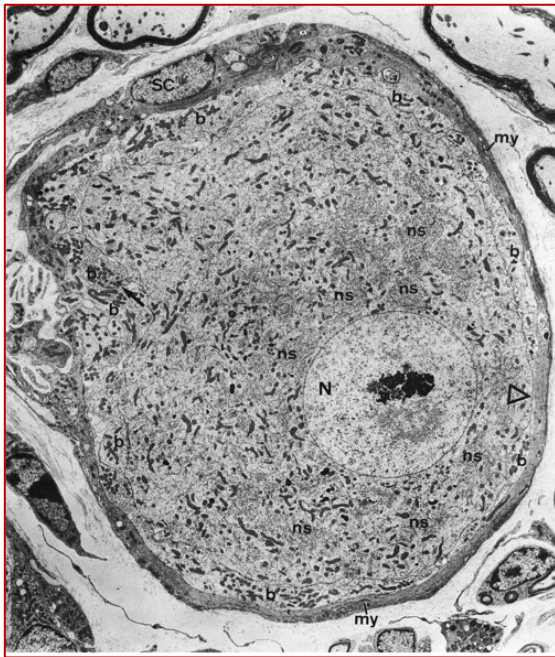
## Cromatolisi (reazione assonale retrograda)



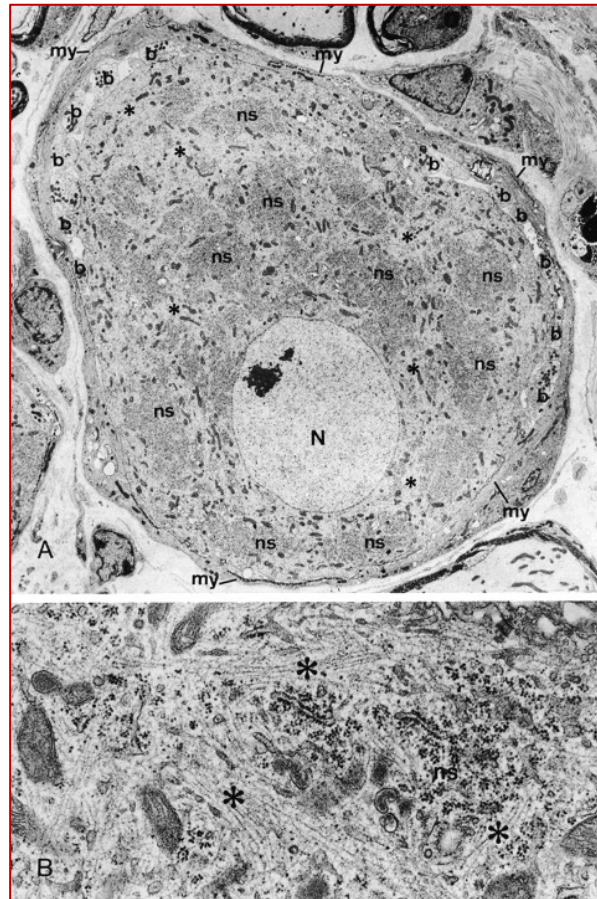


# Cromatolisi e distacco sinaptico (synaptic stripping)

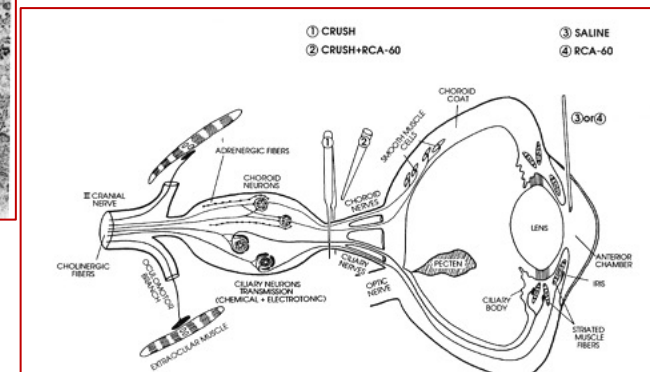
## Pre-assotomia



## 3 giorni dall'assotomia

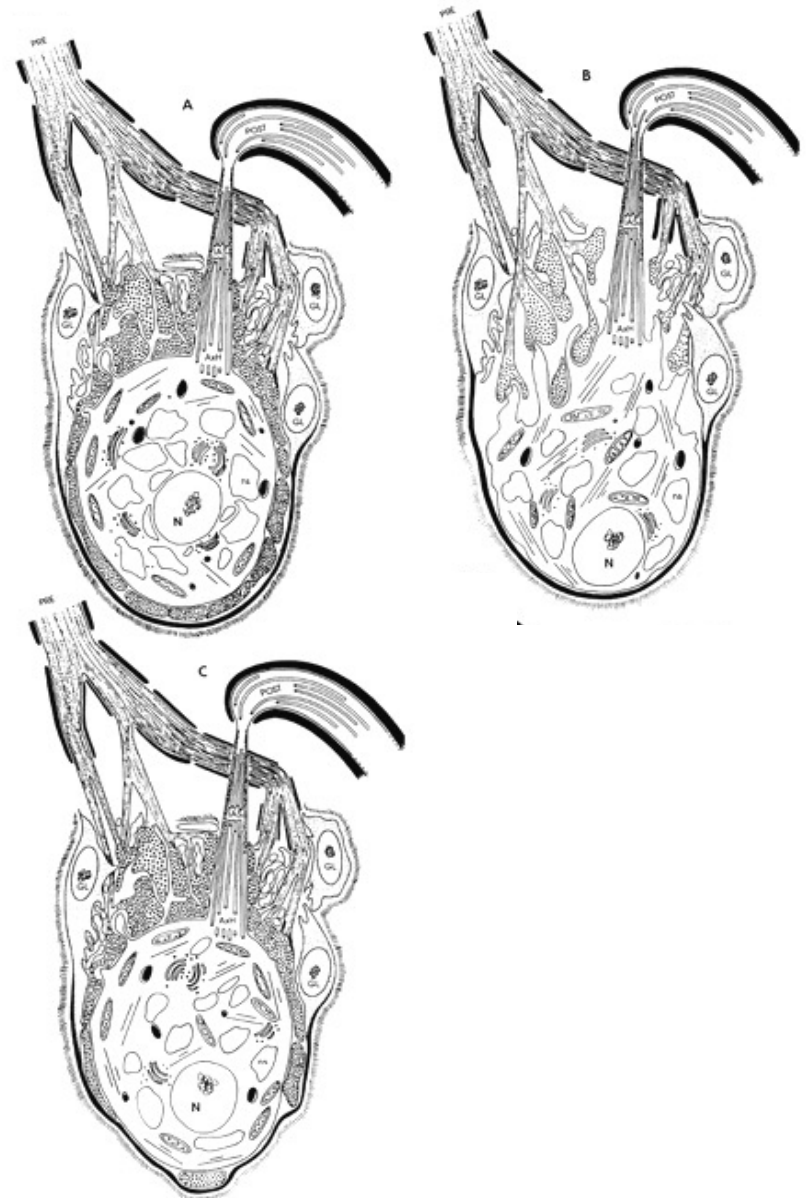
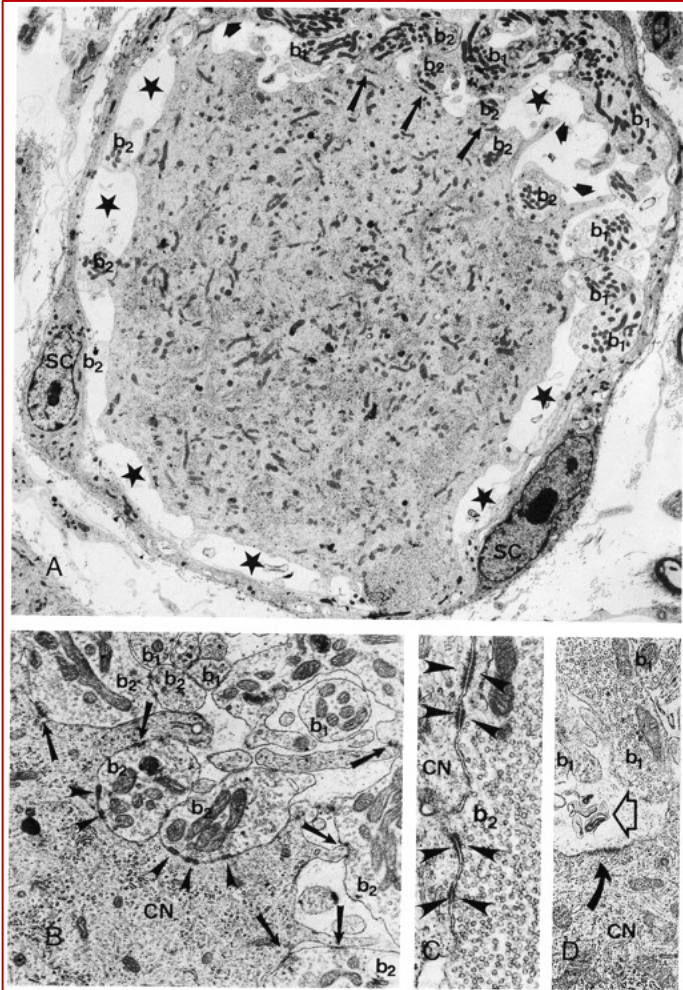


## 3 giorni dall'assotomia



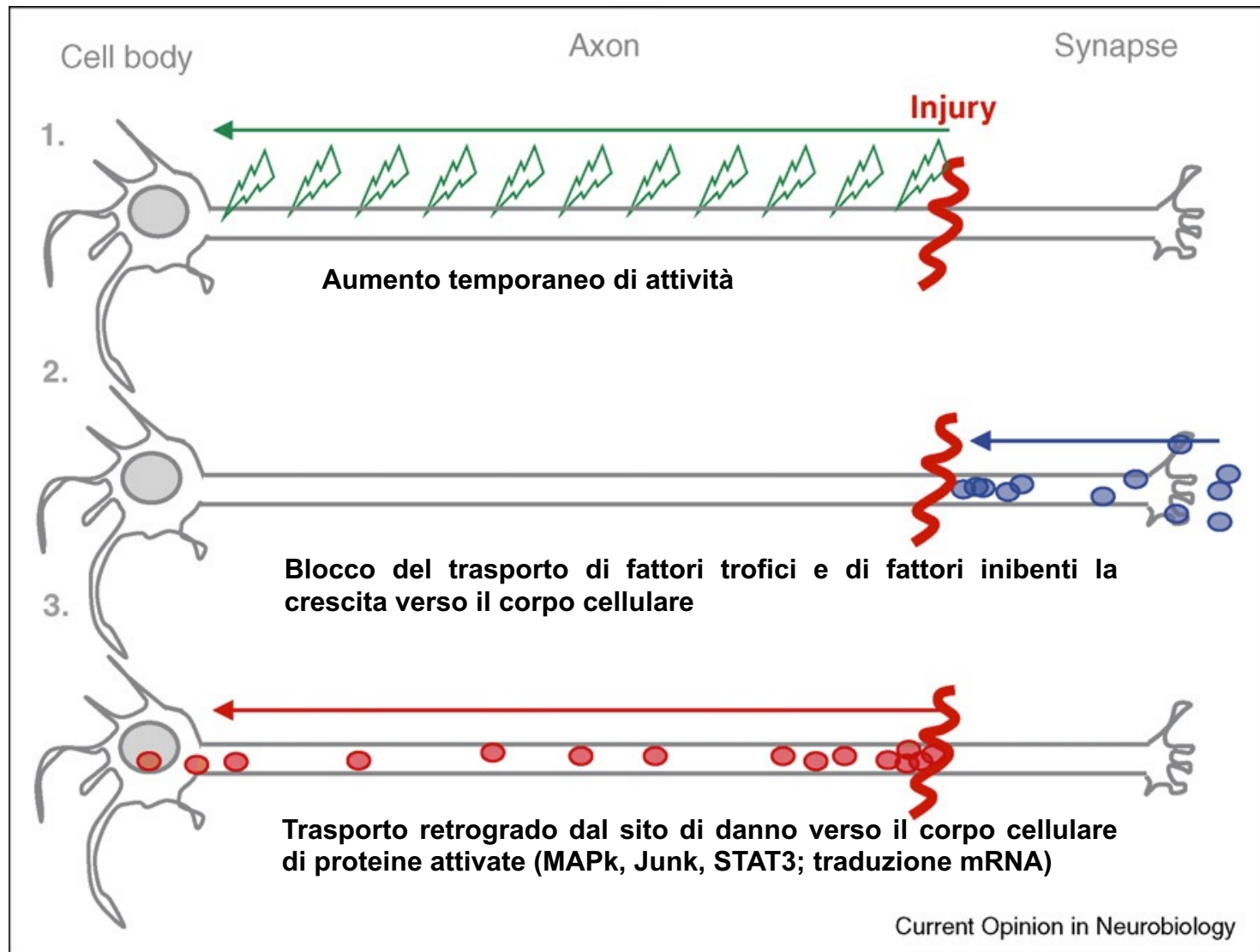
# Cromatolisi e distacco sinaptico (synaptic stripping)

**6 giorni dall'assotomia**

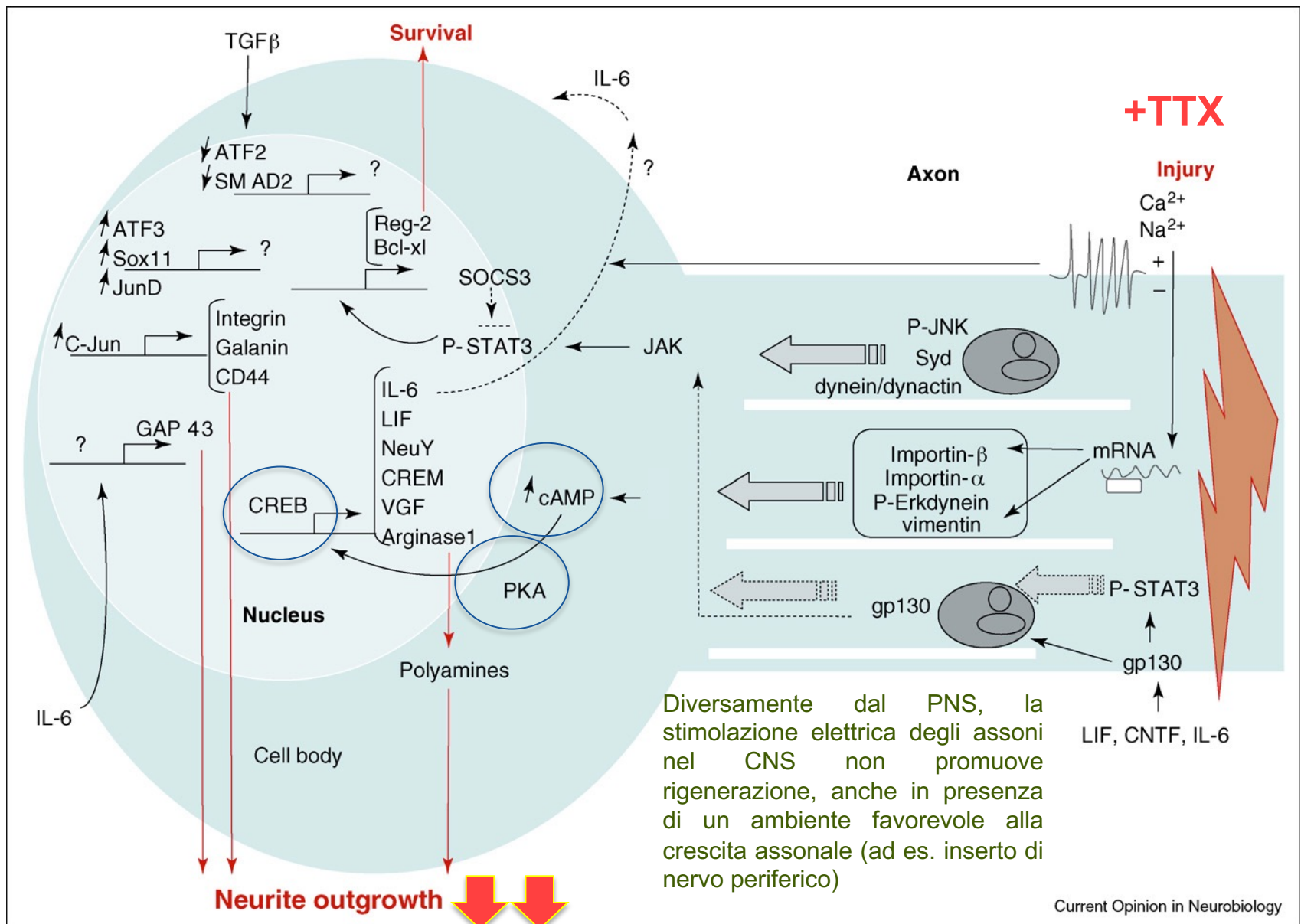




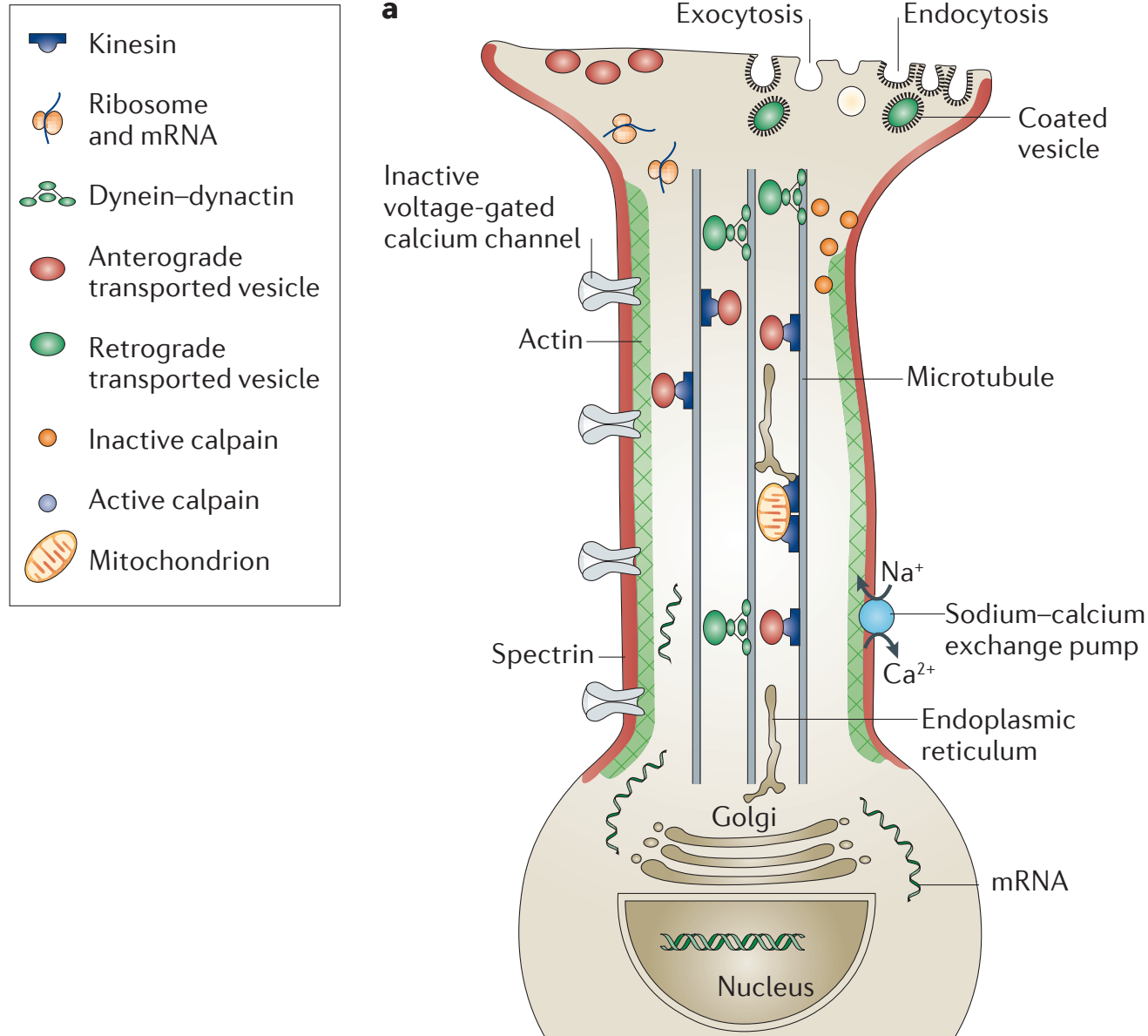
# La rigenerazione è innescata dall'azione sinergica di almeno tre “*segnali retrogradi positivi*”







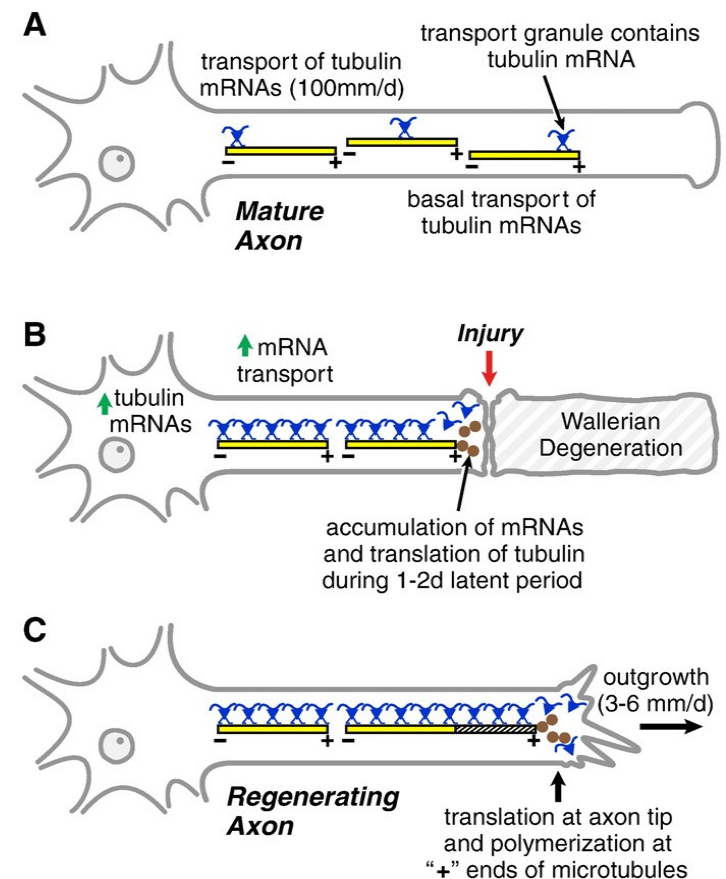
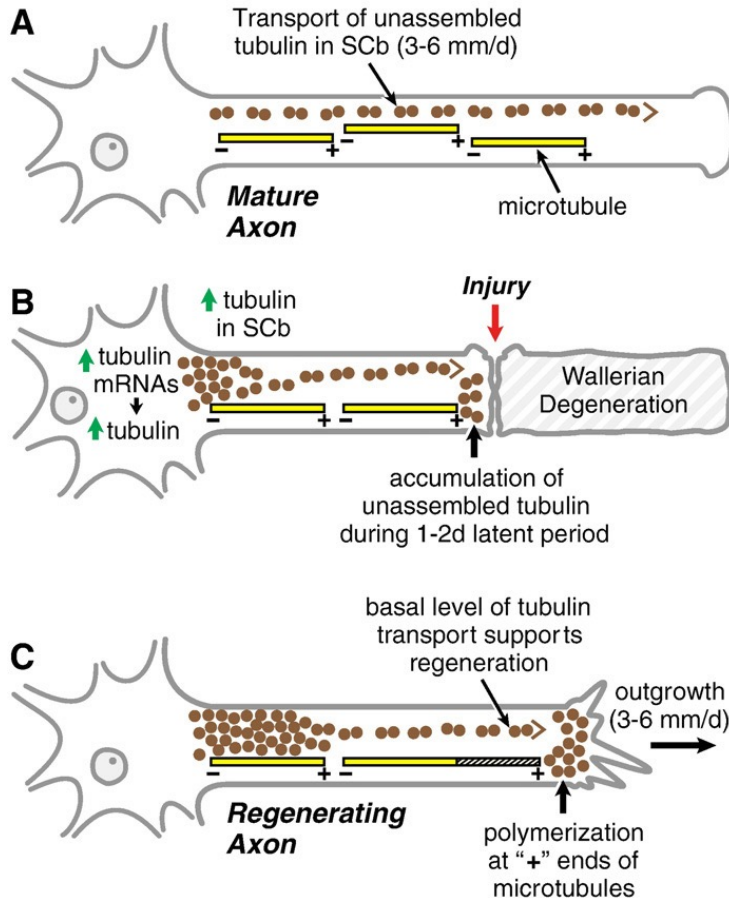
# Cambiamenti nel trasporto assonale



# Cambiamenti nel trasporto assonale

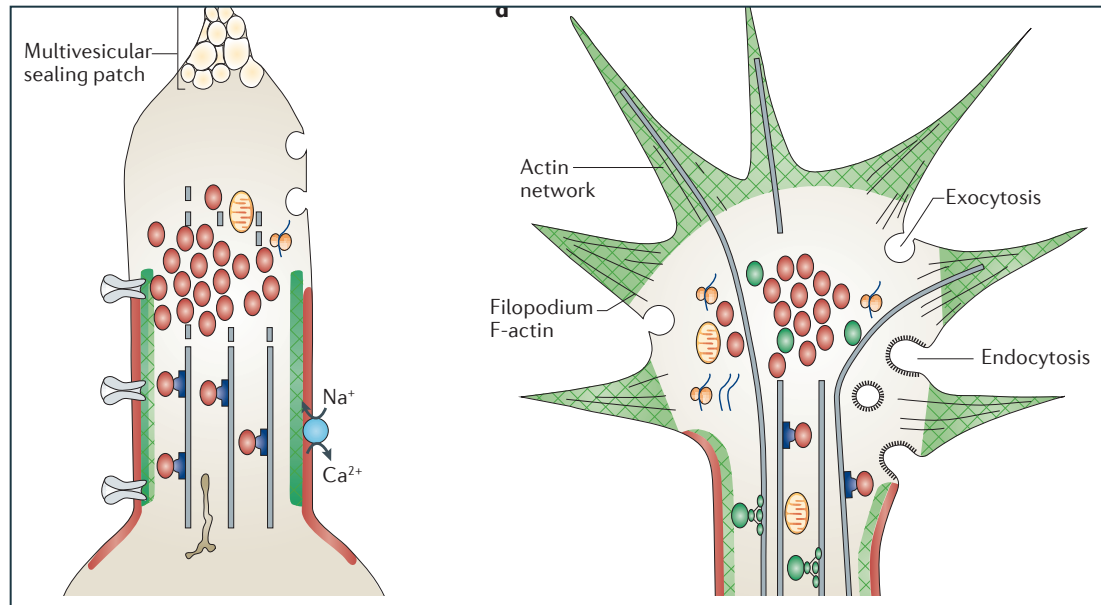
## Proteine









## mRNA

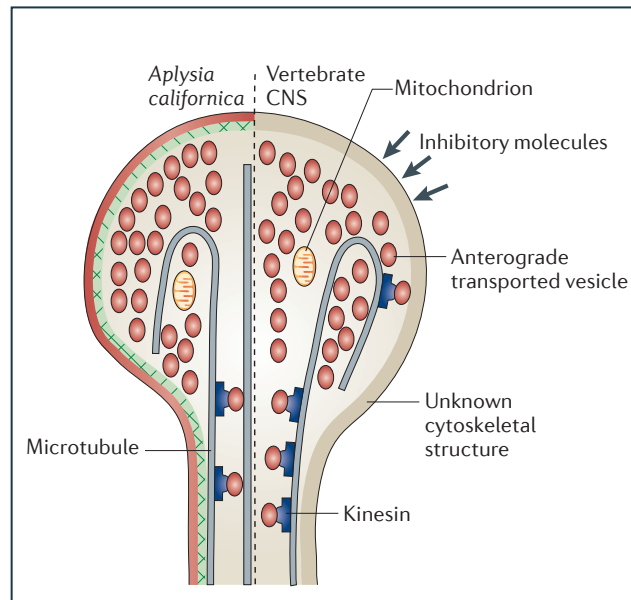


- Riduzione sintesi e trasporto (*Slow Component a, SCa*) dei neurofilamenti (riduzione calibro assonale, riduzione attività elettrica)
- Aumento sintesi actina e tubulina. La velocità di trasporto (*SCb*) non varia, ma è più elevata nel SNP rispetto al SNC)
- Riespressione della proteina GAP43 (Growth Associated Protein 43) e suo *trasporto rapido* (400 mm/giorno)

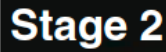
# I “*segnali retrogradi positivi*” favoriscono la sintesi di nuove proteine assionali



-  Kinesin
-  Ribosome and mRNA
-  Dynein-dynactin
-  Anterograde transported vesicle
-  Retrograde transported vesicle
-  Inactive calpain
-  Active calpain
-  Mitochondrion



Nella rigenerazione....



## Microtubules/actin

... come nello sviluppo



Morphologically unpolarized

## Polarized

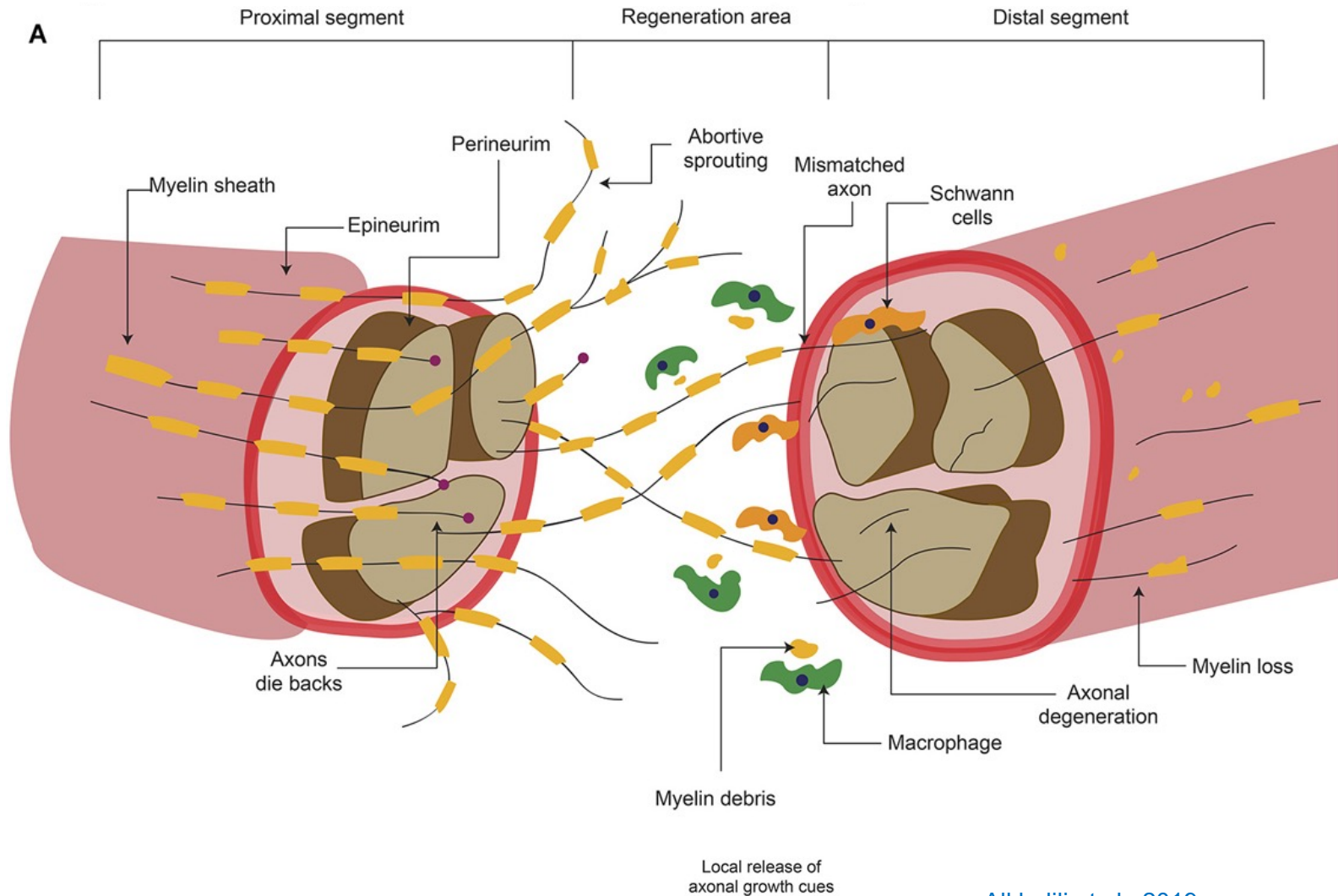
## Future dendrite

## Axon

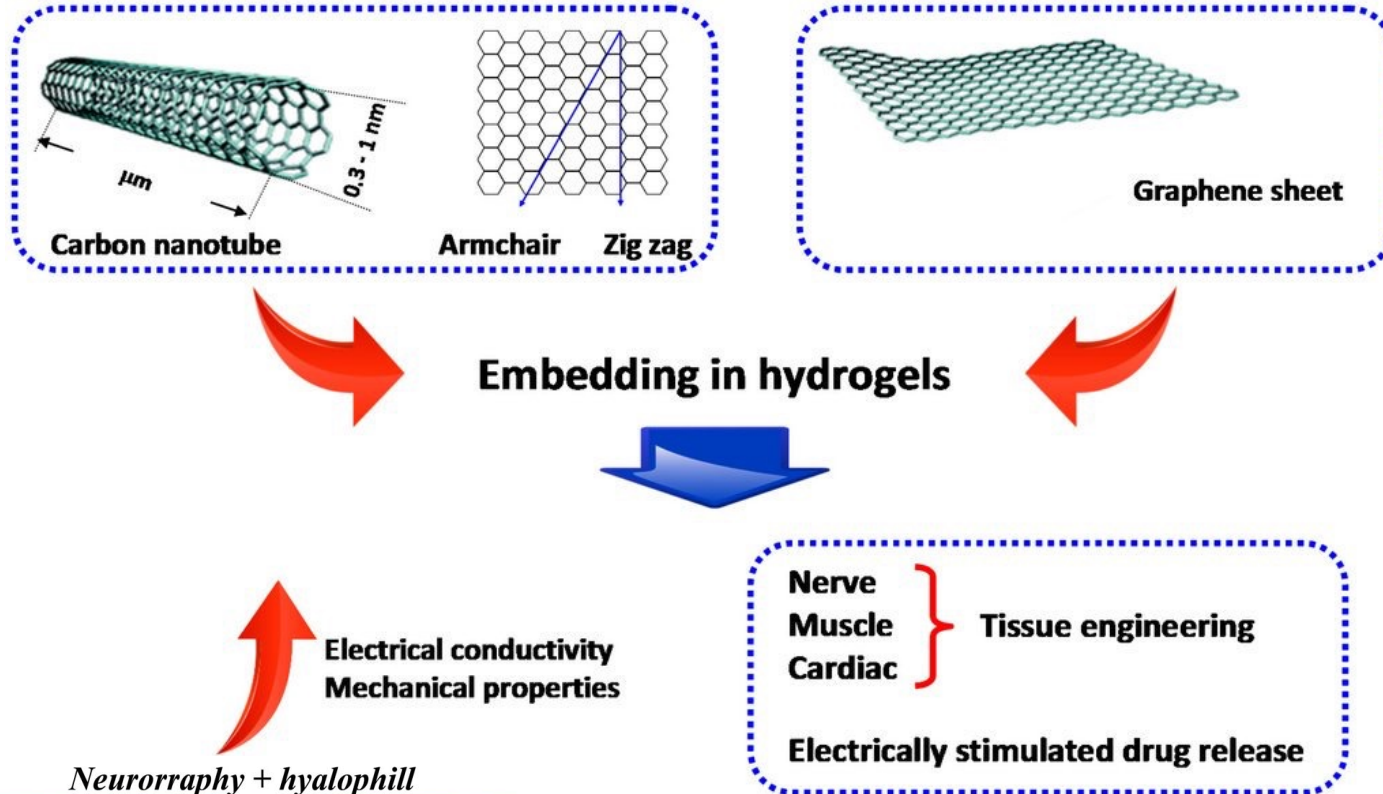
Tahirovic and Bradke, 2009  
doi: 10.1101/cshperspect.a001644



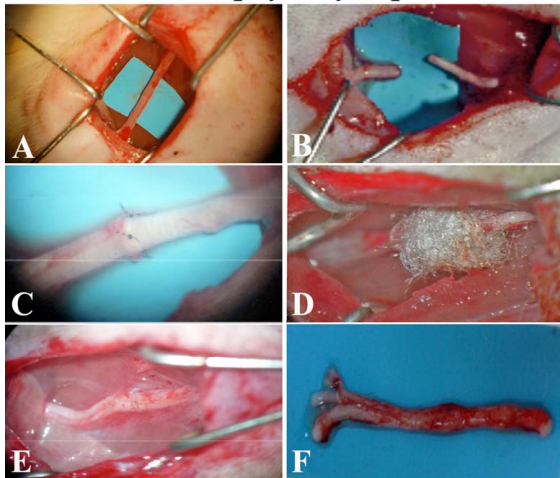
# Tecniche sperimentali per favorire la rigenerazione di lesioni importanti dei nervi periferici:



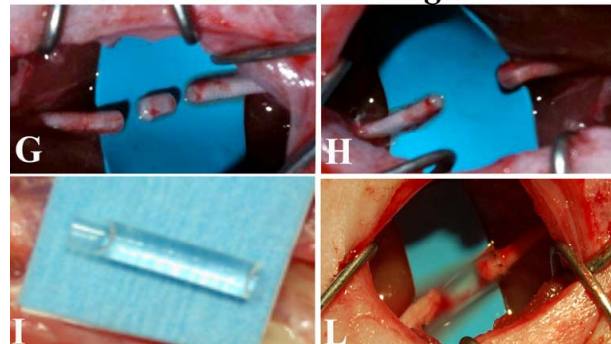
# Tipologie di "innesti"



*Neurorrhaphy + hyalophil*



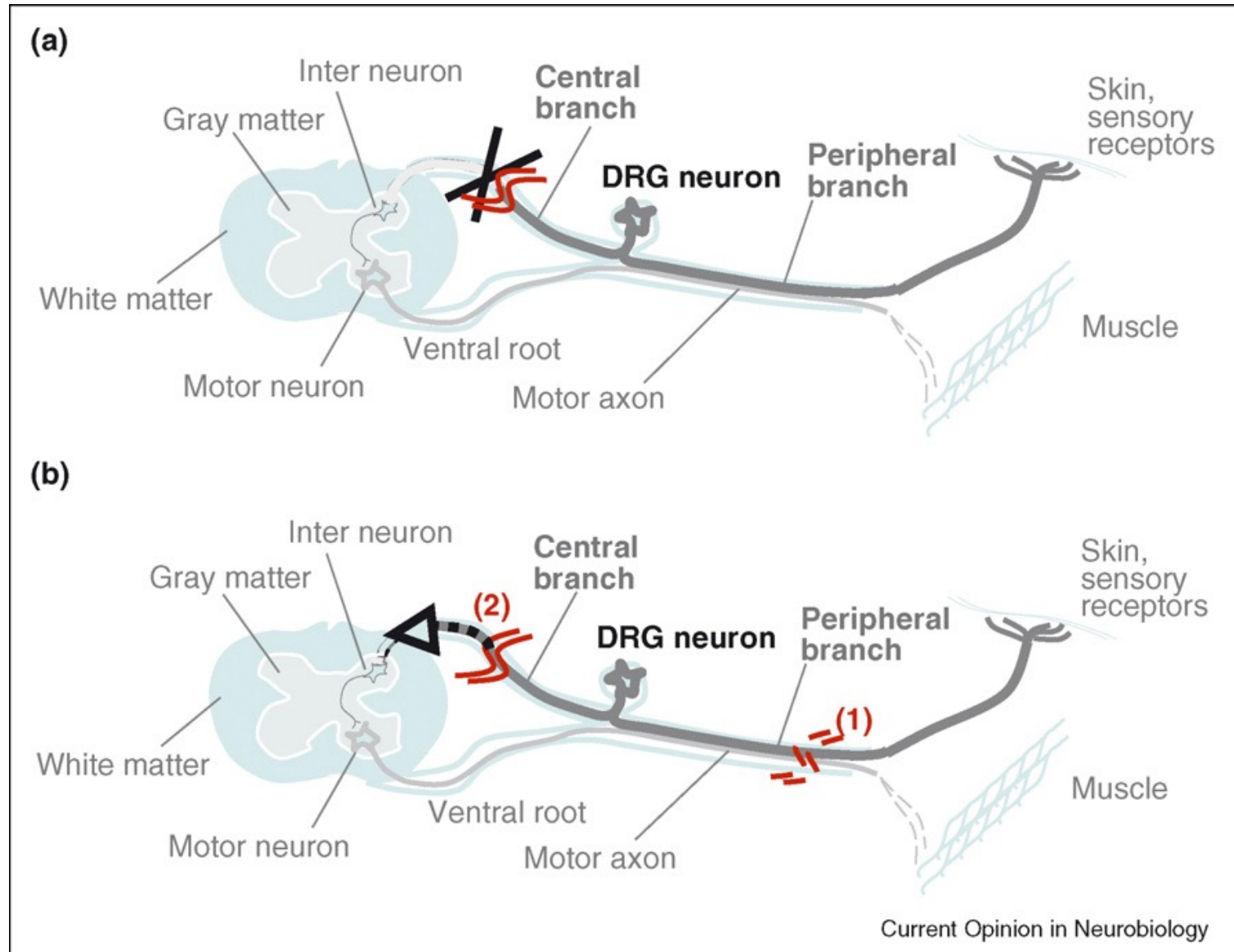
*Nerve resection + collagen tube*



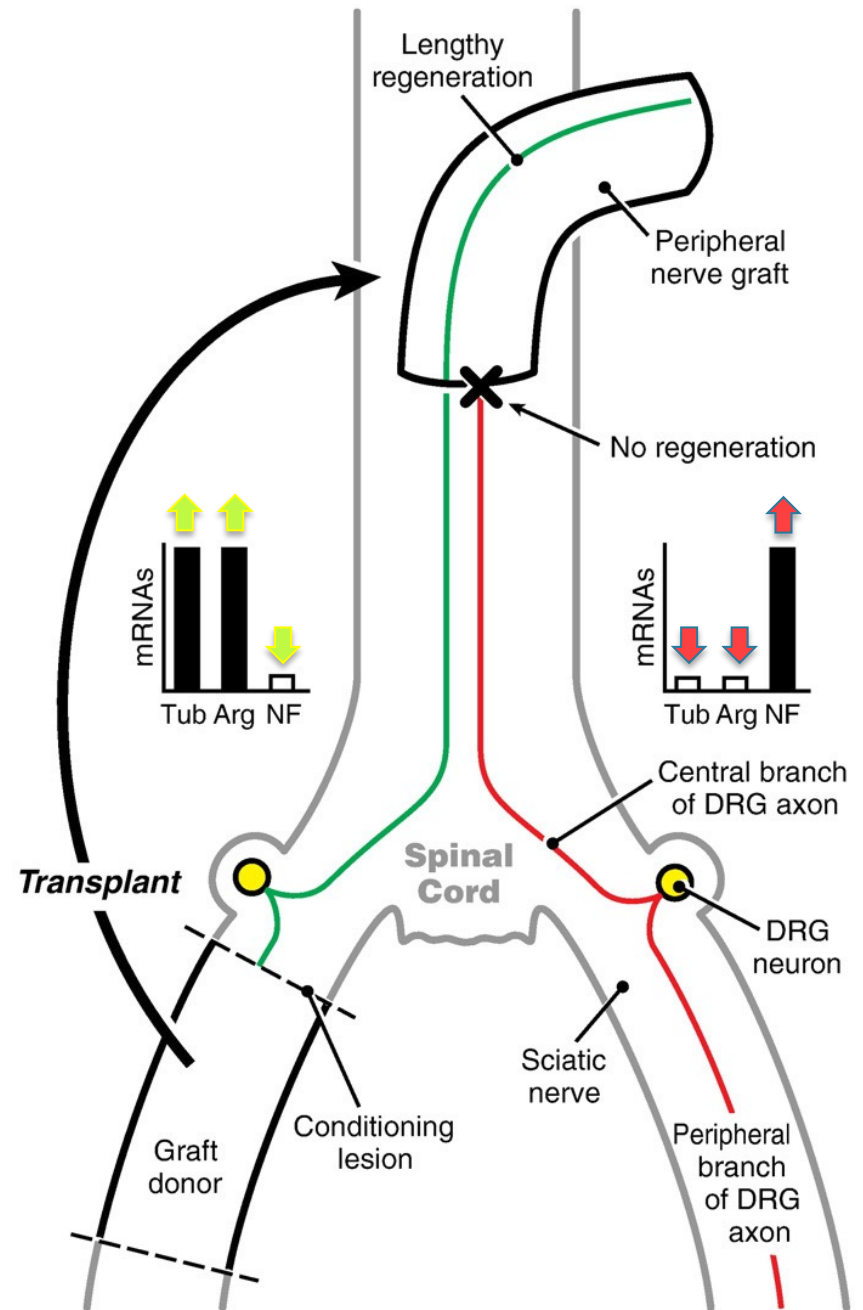
I neuroni del sistema nervoso centrale non rigenerano spontaneamente, sebbene conservino, almeno in parte, una capacità rigenerativa intrinseca



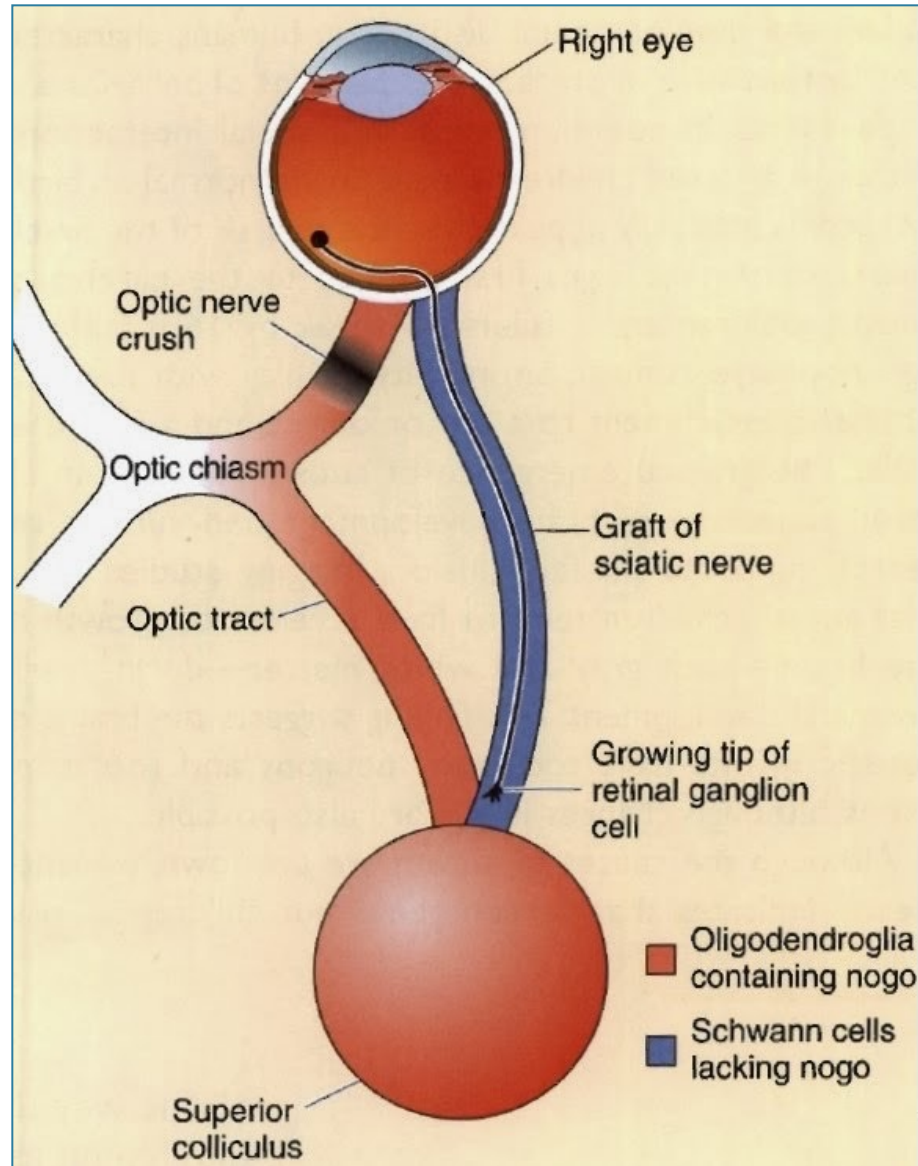
# “Paradigma di danno condizionale”



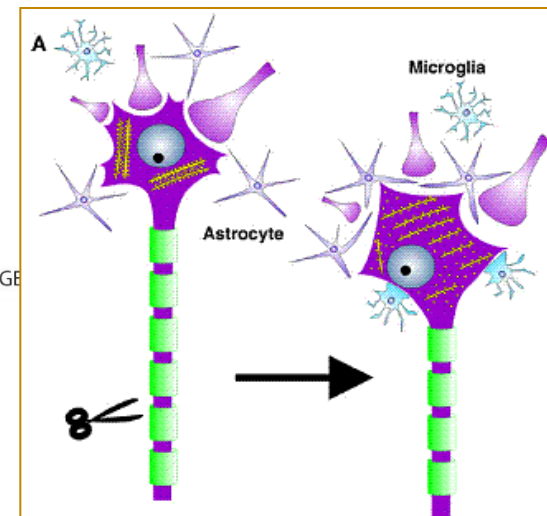
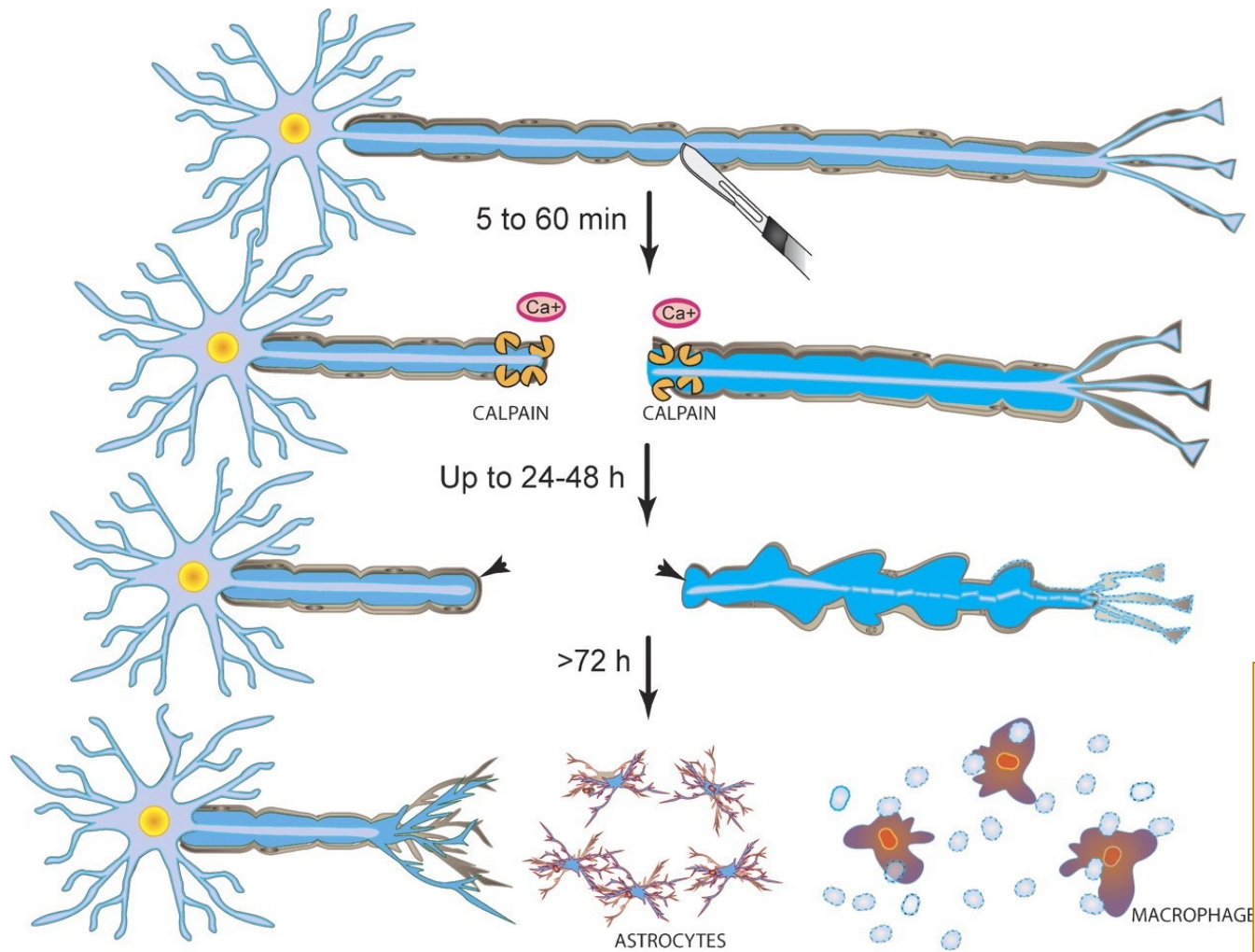
Gli assoni centrali rigenerano molto più facilmente se possono passare all'interno di un nervo periferico trapiantato nel punto di danno



## Cellule gangliari retiniche: un altro esempio di rigenerazione mediante "graft" di nervi periferici

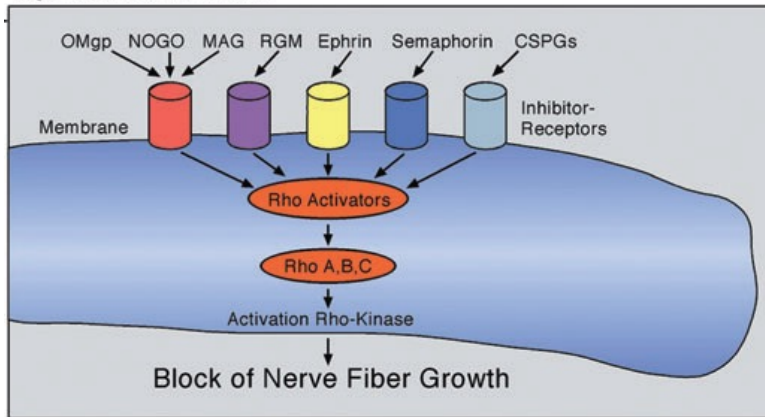


# Interruzione degli assoni nel SNC

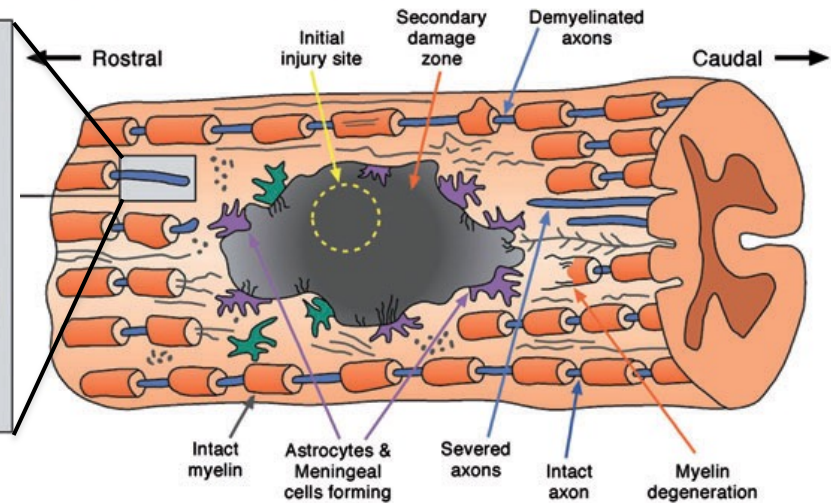


# 1. Possibili interazioni tra proteine non-permissive degli oligodendrociti e recettori neuronali

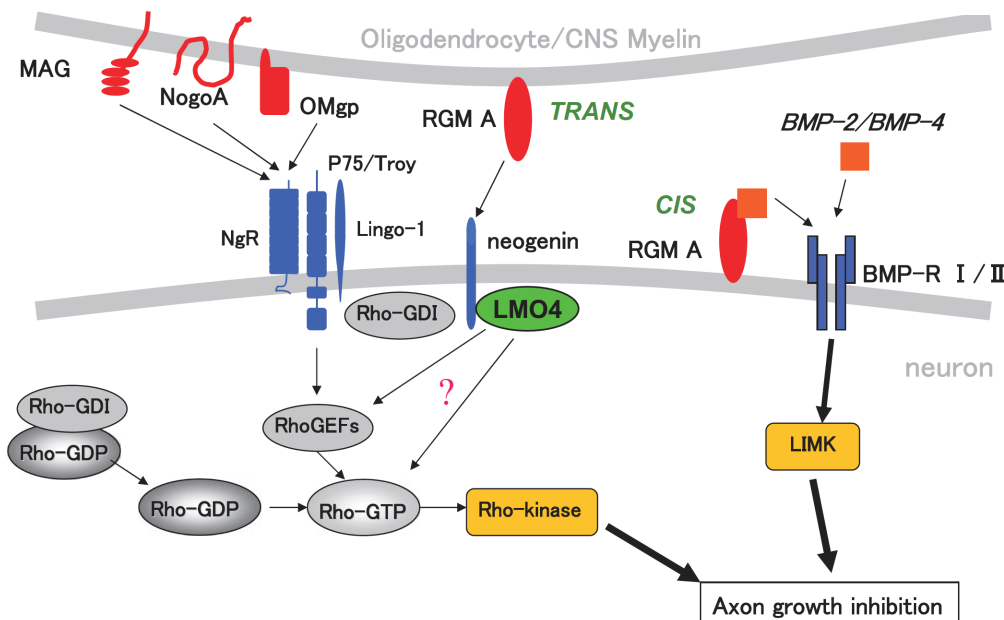
**Injured Nerve Fiber**



**Injury human Spinal cord**

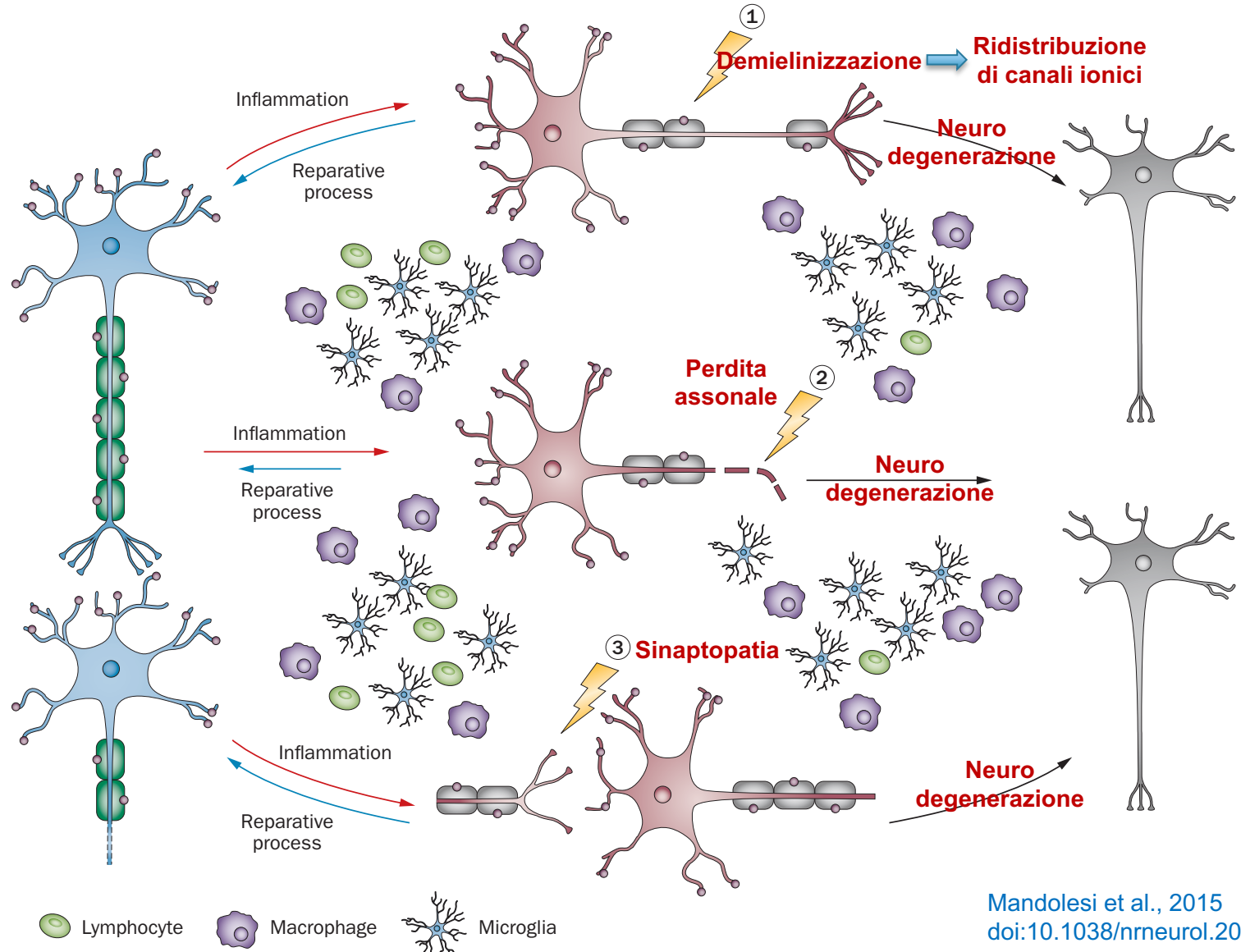


## MODES OF NEURITE GROWTH INHIBITION





## 2. Neuroinfiammazione: Fattori secreti dagli astrociti e microglia migrati nel sito di danno



### 3. Matrice Extracellulare

(diversa nella composizione tra SNC e SNP)

#### Composizione

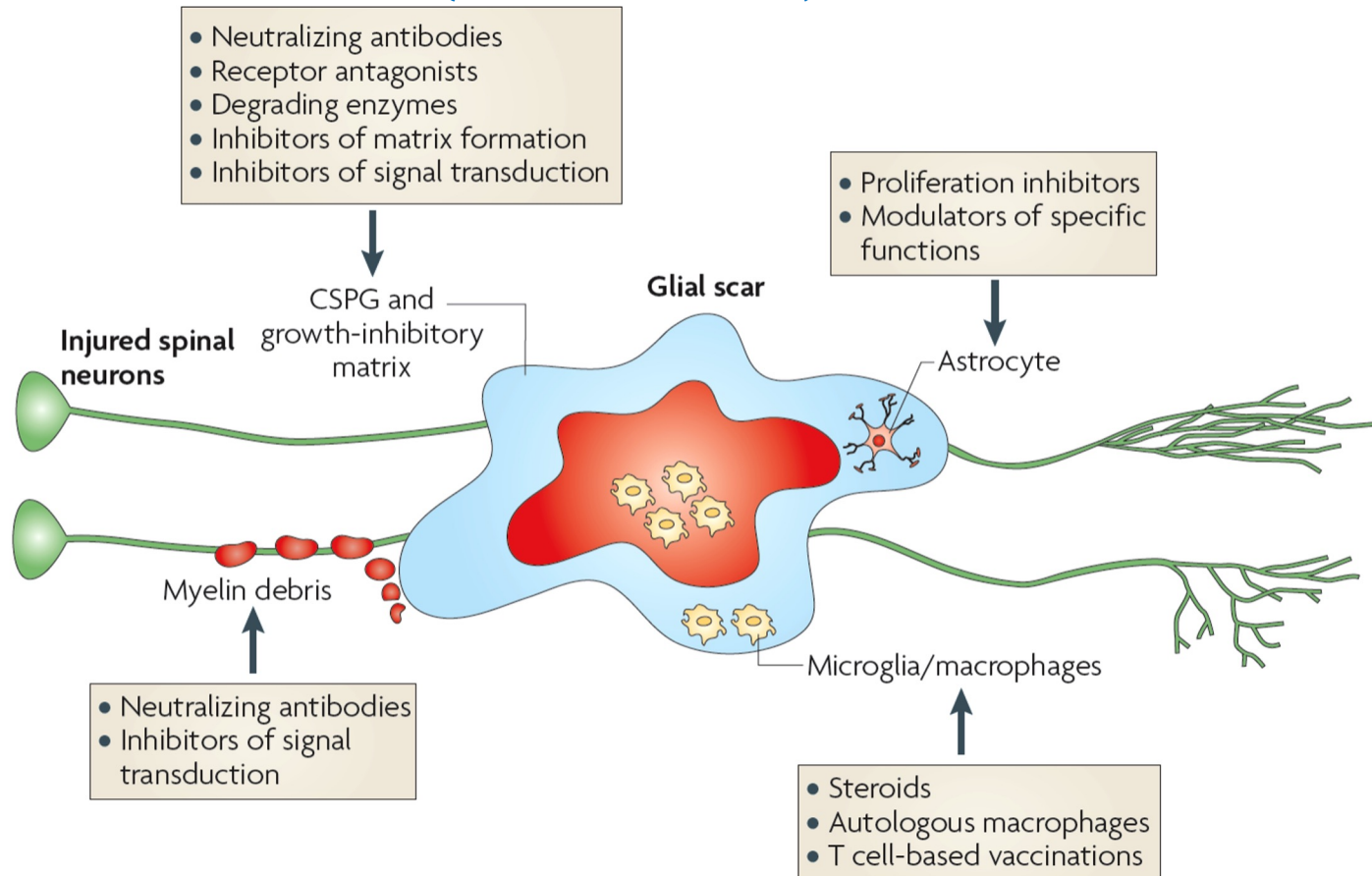
- Glicoproteine
- Glicosamminoglicani
- Proteoglicani

#### Funzioni

- Supporto e sostegno
- Differenziamento cellulare
- Integrazioni neuroni-glia
- Migrazione cellulare
- Sopravvivenza cellulare
- Allungamento assonale
- Formazione sinapsi

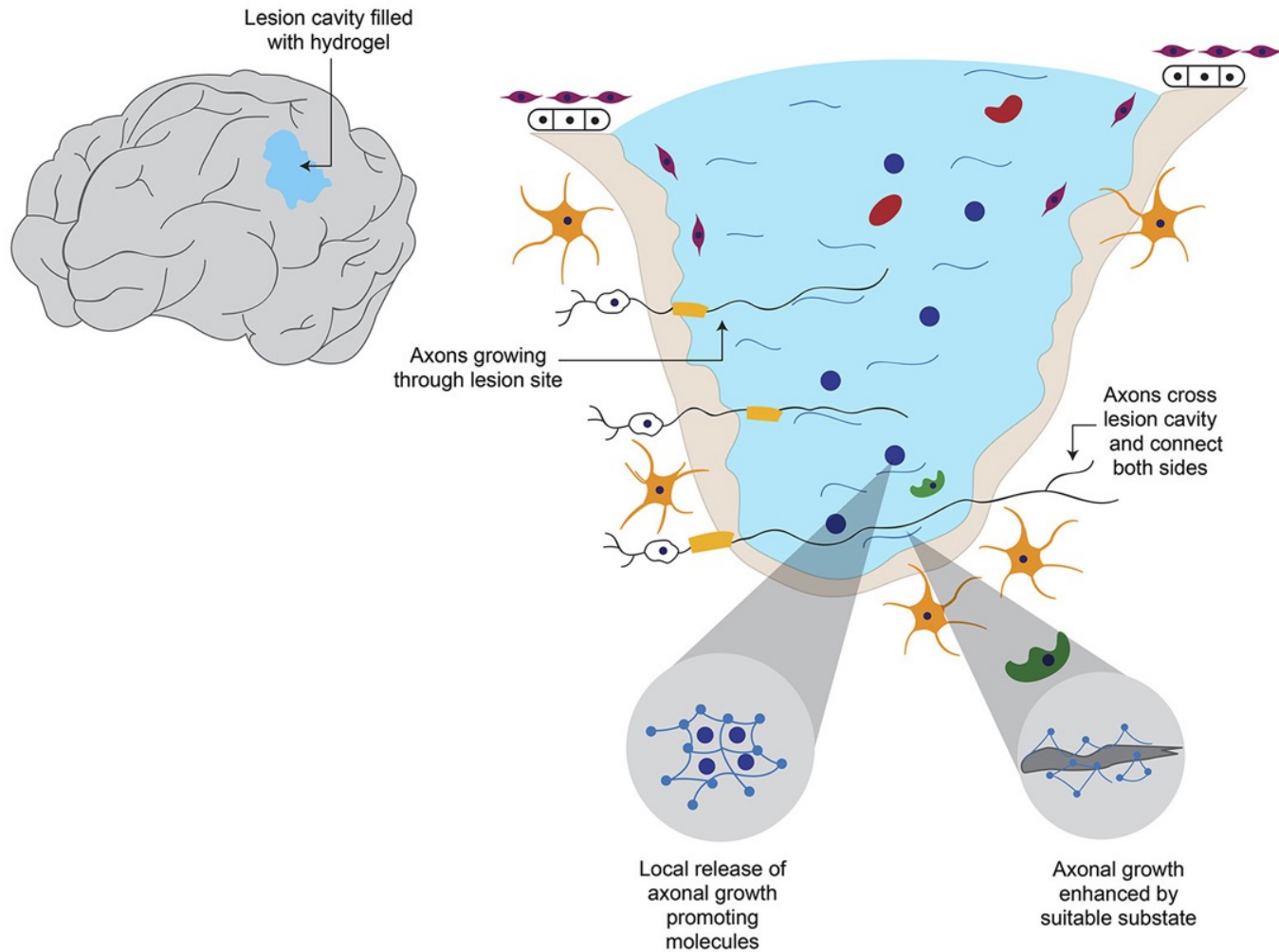
# Quali potrebbero essere (o sono) i possibili approcci terapeutici?

1. Ridurre il danno in fase acuta (rimozione di coaguli, riduzione dell'infiammazione)
2. Ridurre i fattori che impediscono la rigenerazione (bloccare la formazione della cicatrice gliale, inibire l'azione dei fattori che impediscono la crescita assonale)
3. Favorire attivamente la rigenerazione: esercizio-riabilitazione (stimola l'attività neuronale), farmaci che promuovono la rigenerazione, trapianti di porzioni di nervi periferici
4. ~~Protesi e altri ausili tecnici (stimolatori muscolari)~~



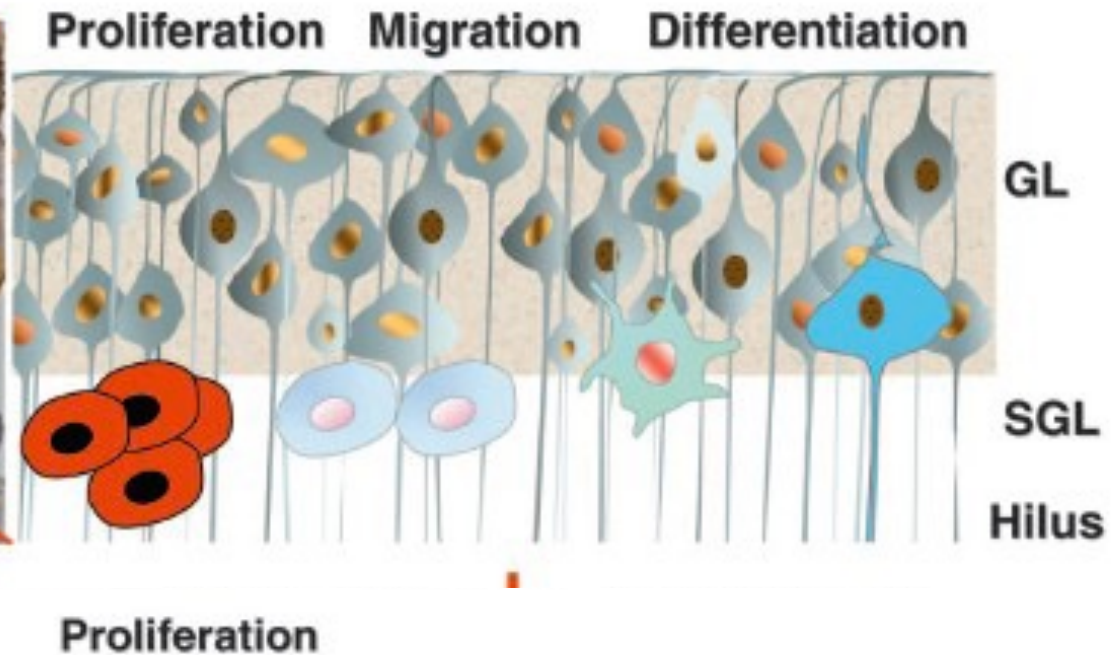
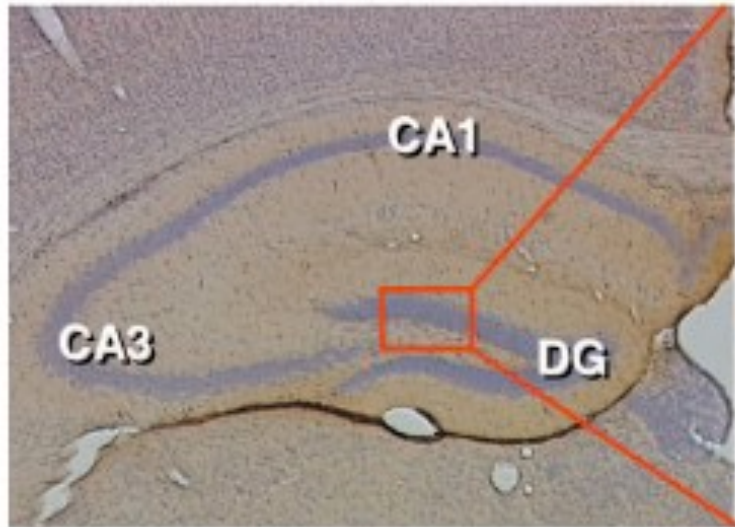


# Matrici di idrogel



# Nuovi neuroni in un cervello adulto: le cellule staminali neurali

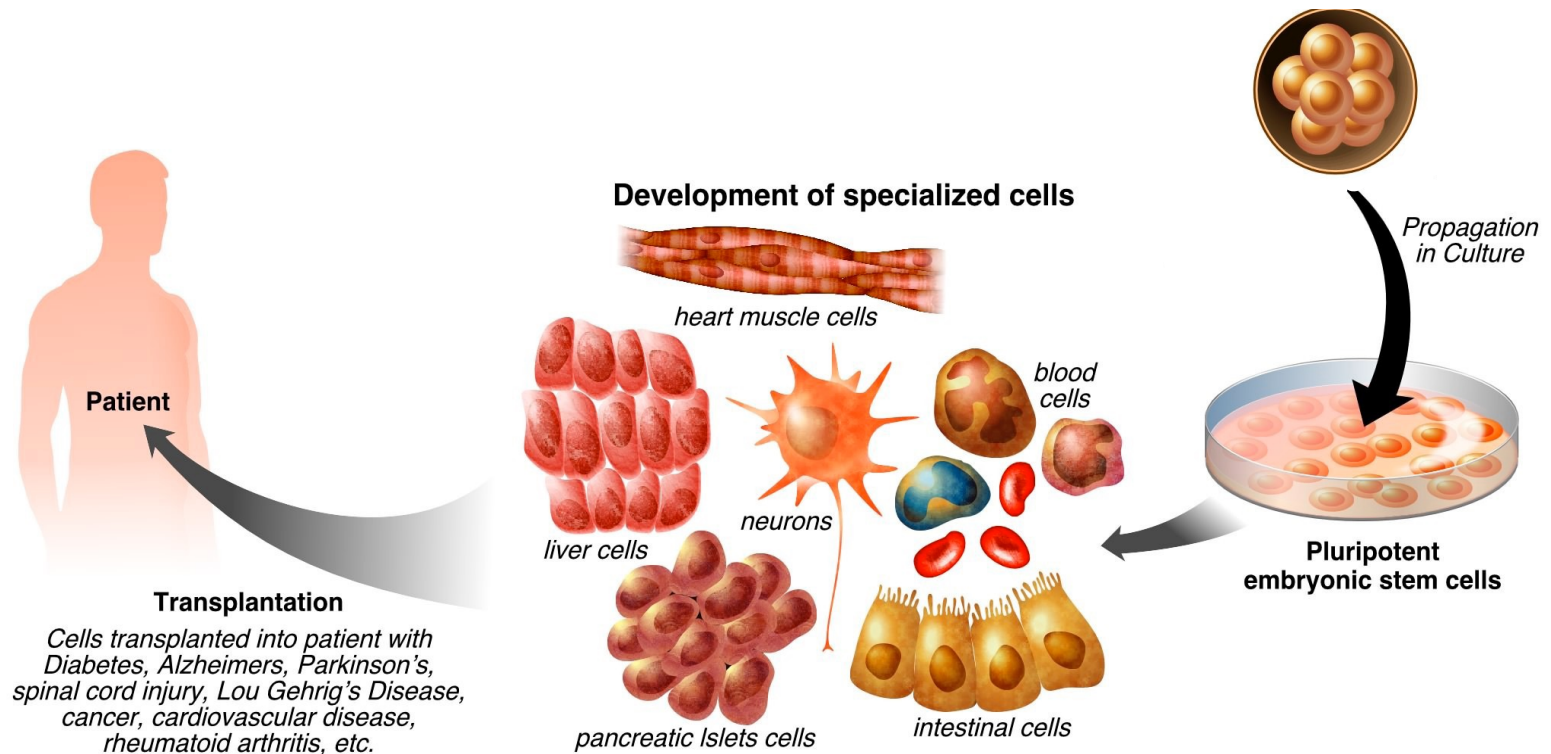
Un possibile nuovo approccio terapeutico per le malattie neurodegenerative e le lesioni spinali?



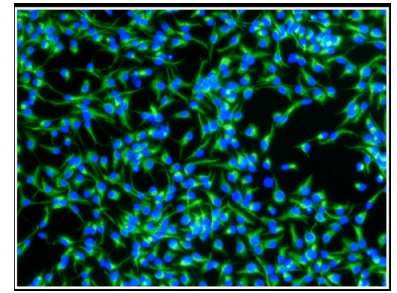
# La terapia delle cellule staminali

## Fonti di staminali umane adulte:

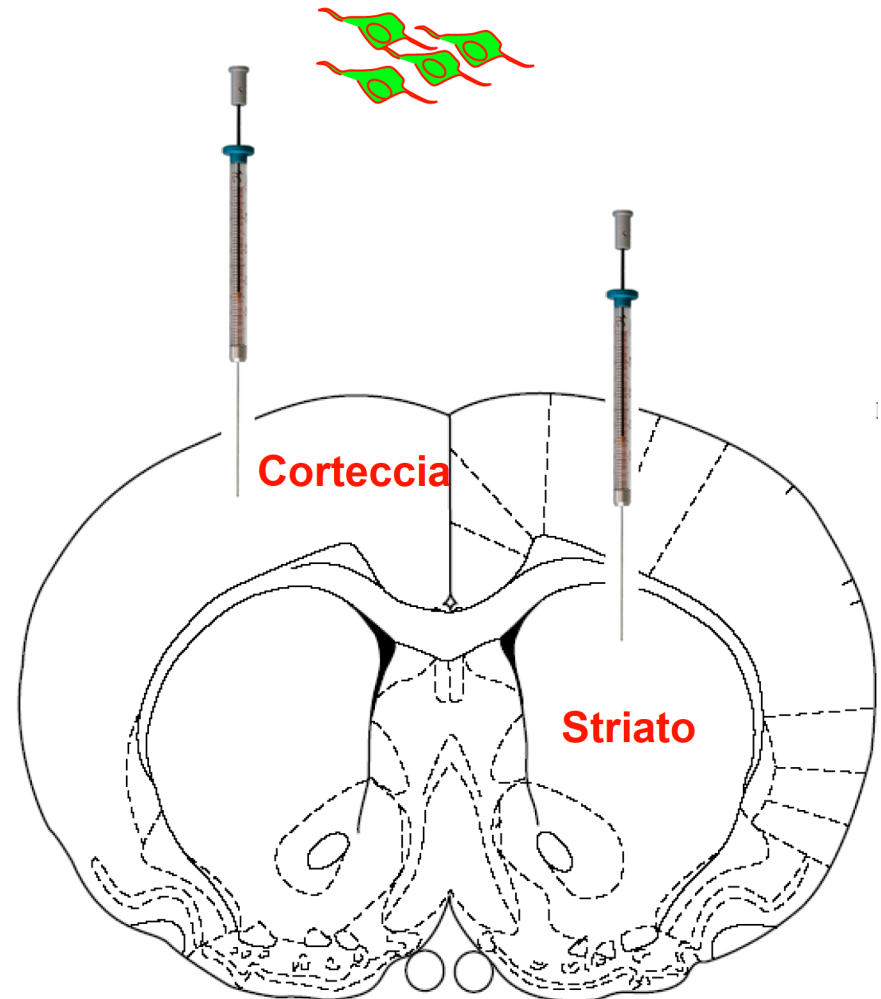
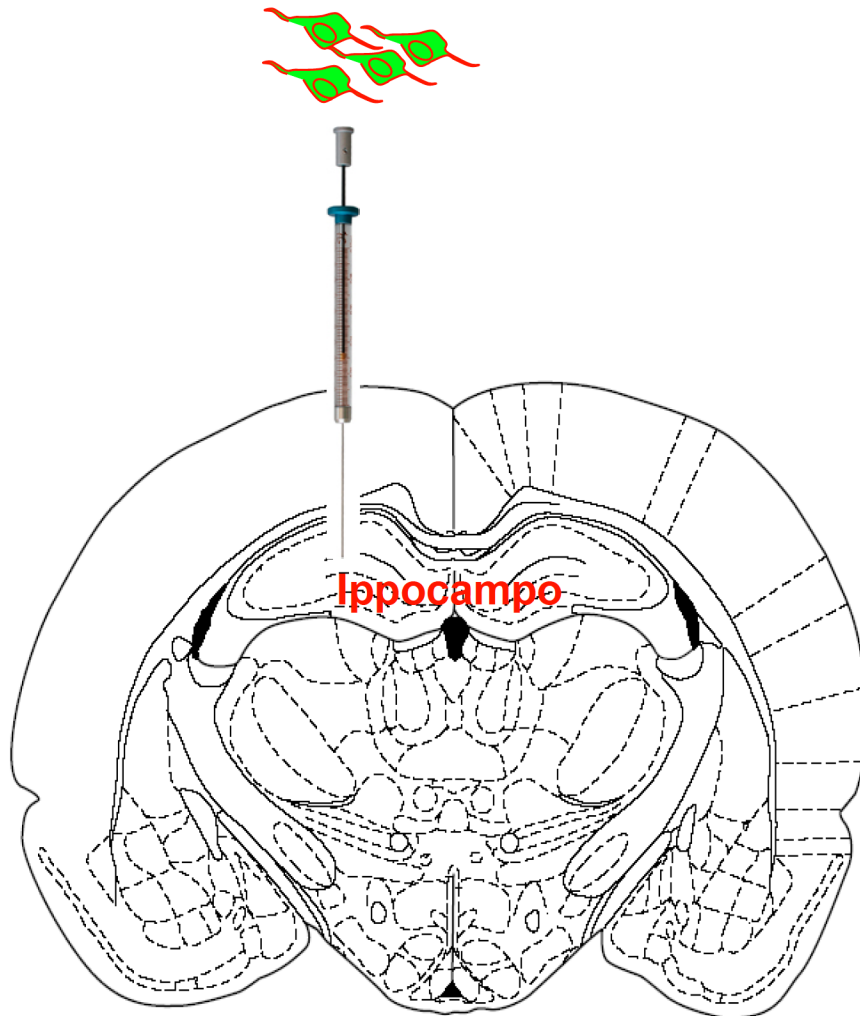
1. Midollo osseo
2. Sangue periferico
3. Cordone ombelicale
4. Biopsie di vari tessuti



# Siti di iniezione del trapianto



Cellule staminali neurali





# *Hippocampo*

