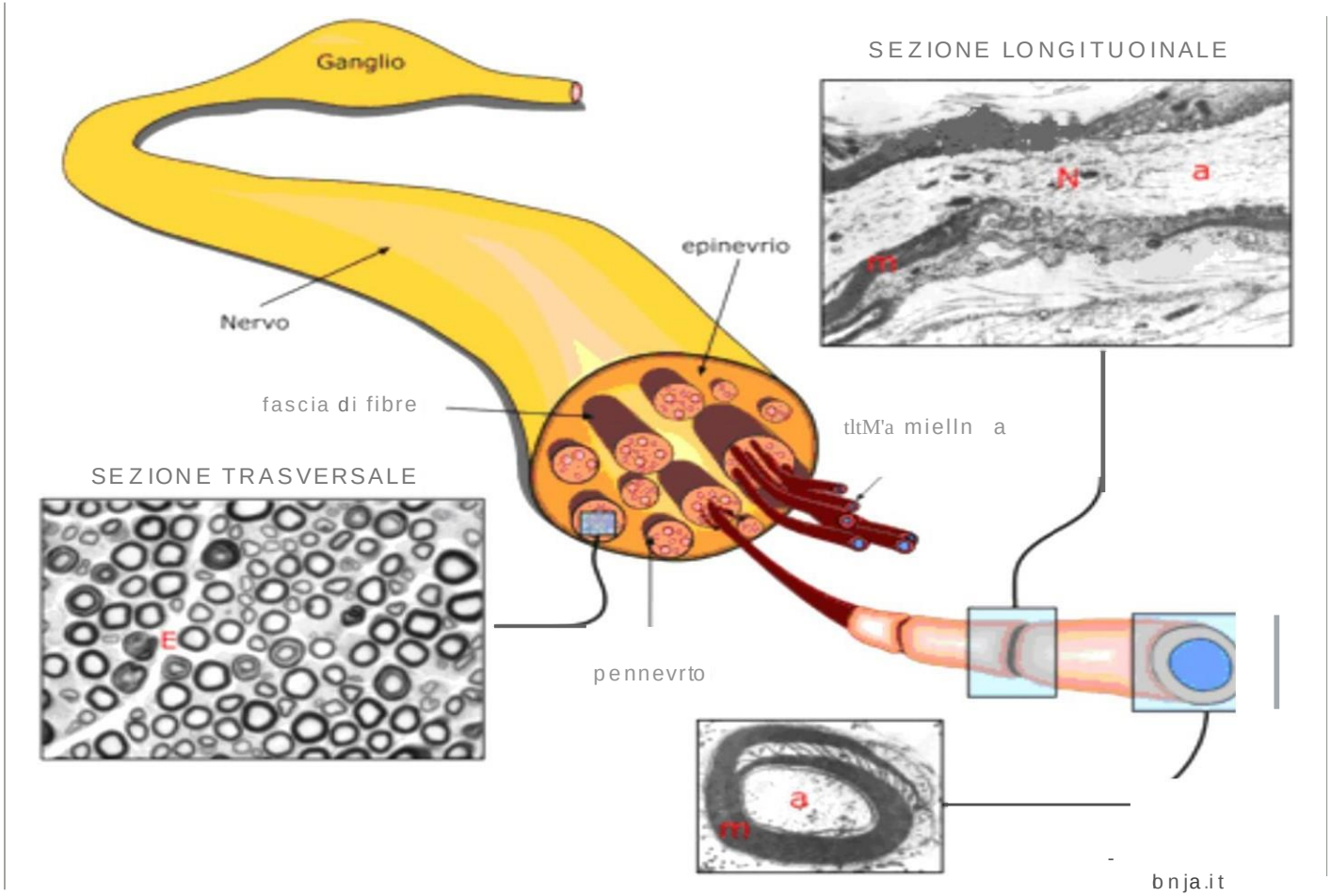
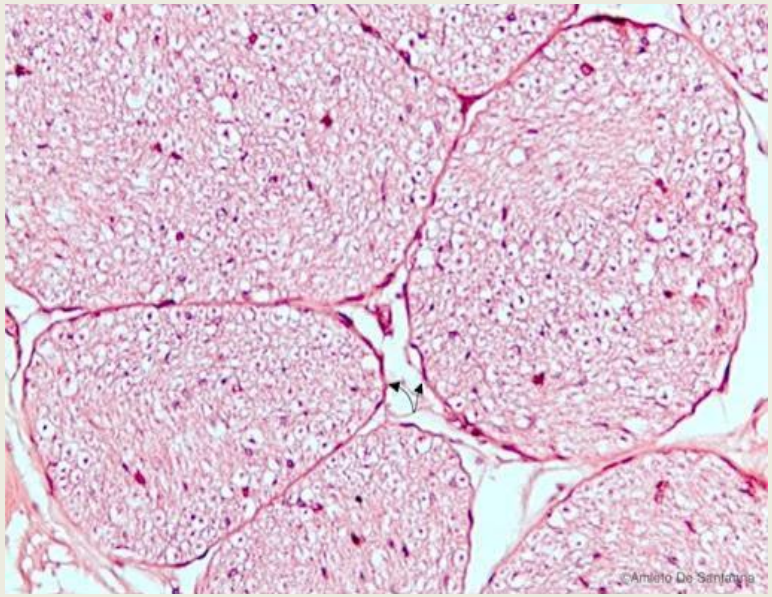
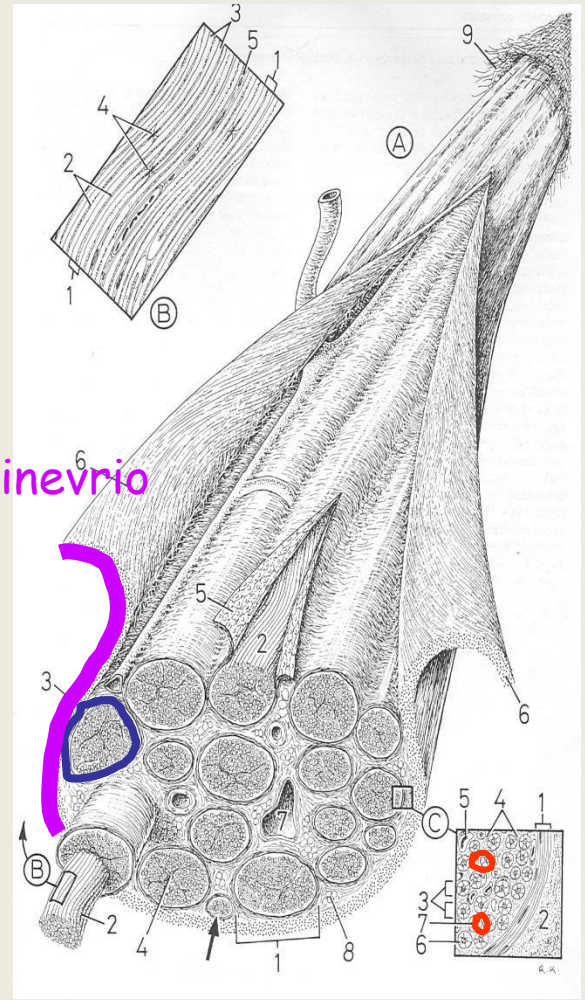
Rigenerazione Nervosa Periferica

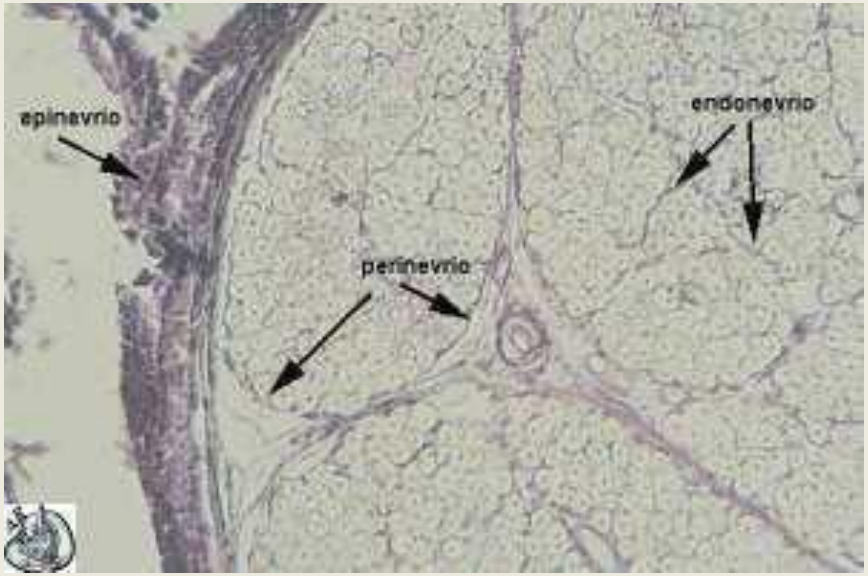
Organizzazione di un nervo periferico







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 autonomiche.**
- **Distribuzione → mononeuropatie, mononeuropatie multifocali, polineuropatie.**

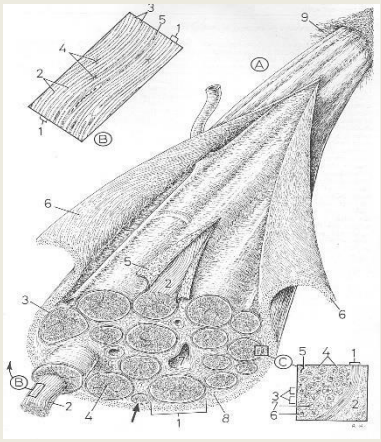
Lesioni periferiche

Tipi di danno:

1. Patologie non traumatiche (da intrappolamento)
2. Patologie traumatiche (taglio, strappo, stiramento)
3. Patologie tumorali (da compressione; es. 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 adiacienti)
- Assonotmesi con perdita dell'endonevrio
- Assonotmesi con perdita di endonevrio e perinevrio (lesione del fascicolo)
- Neurotmesi (completa resezione del nervo)

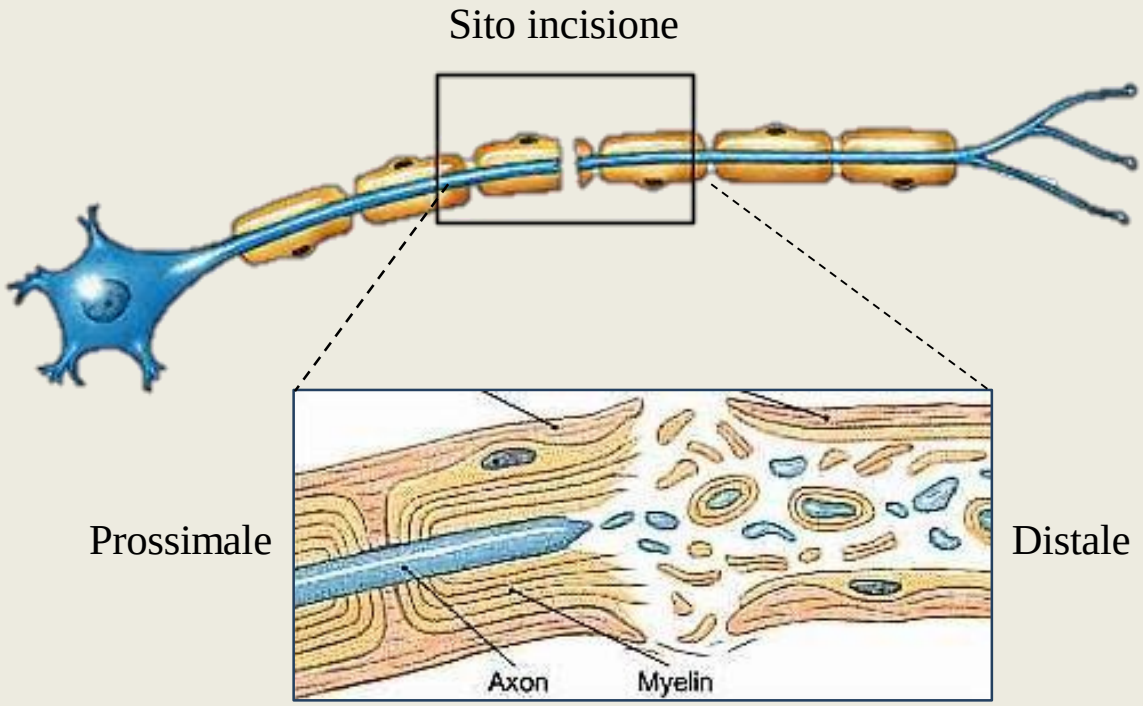
Assonotmesi

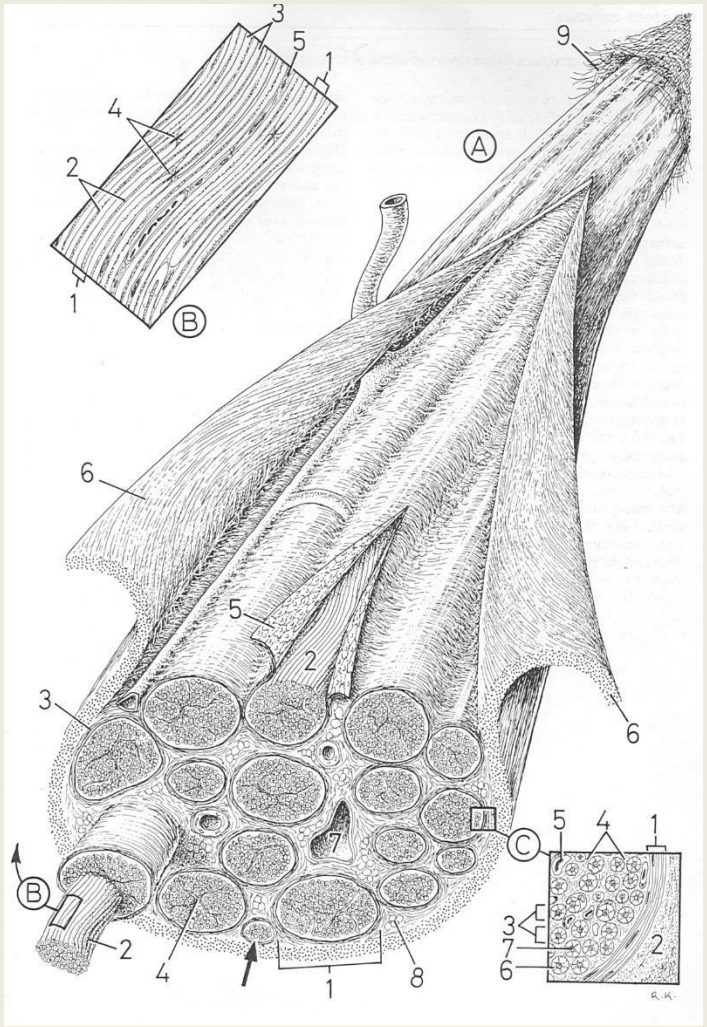
Ulteriormente suddivisa:

3° grado→ Lesione endonevrio

4° grado→ Lesione endonevrio e perinevrio

5° grado→ Lesione totale (Neurotmesi)



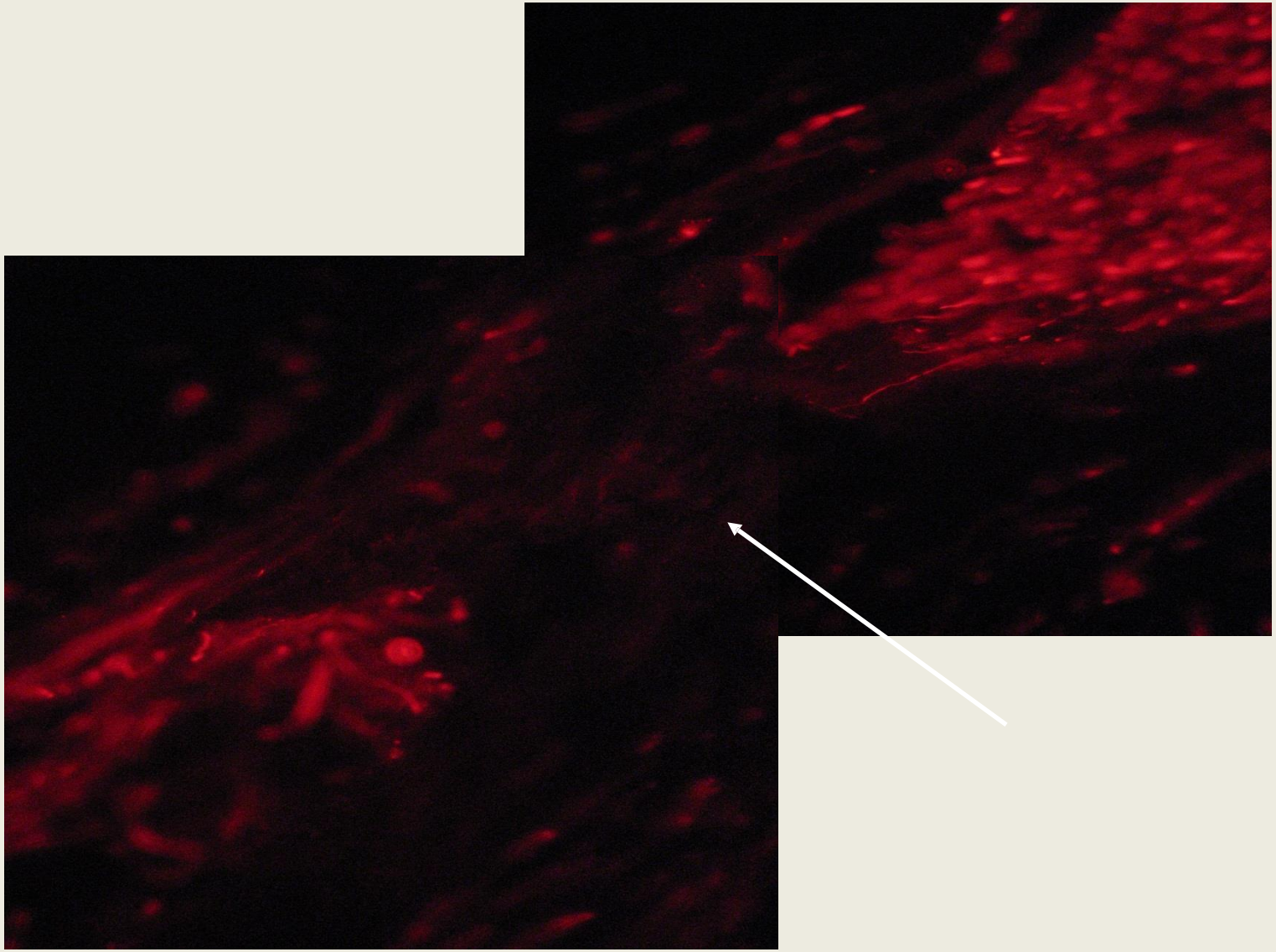


Degenerazione della fibra danneggiata

- Il moncone prossimale al corpo cellulare sopravvive
- Il moncone distale inizia a degenerare

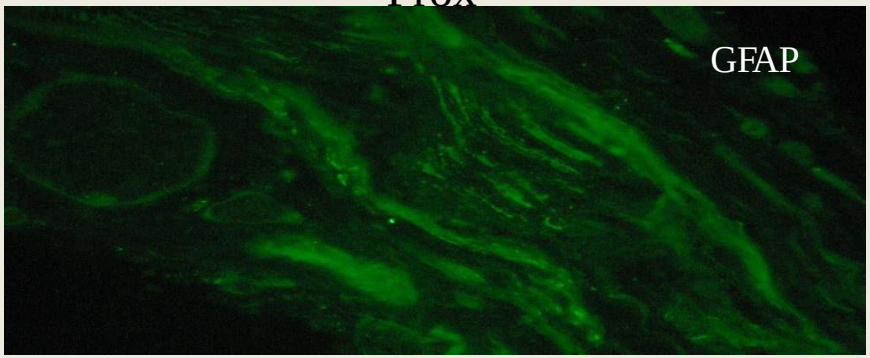
Degenerazione Walleriana

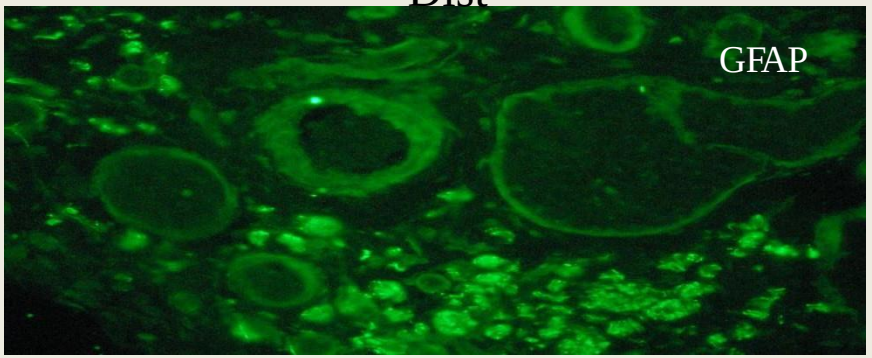
- Collasso e scomparsa degli assoni
- Degradazione della mielina
- Reclutamento dei macrofagi
- Ripresa della proliferazione delle cellule di Schwann
- Fibroblasti invadono la lesione (tessuto cicatriziale)
- Produzione di collagene
- Alterazioni del neurone (cromatolisi)

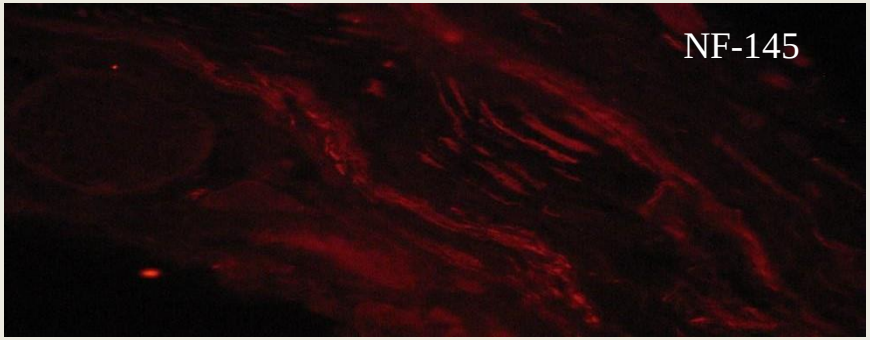


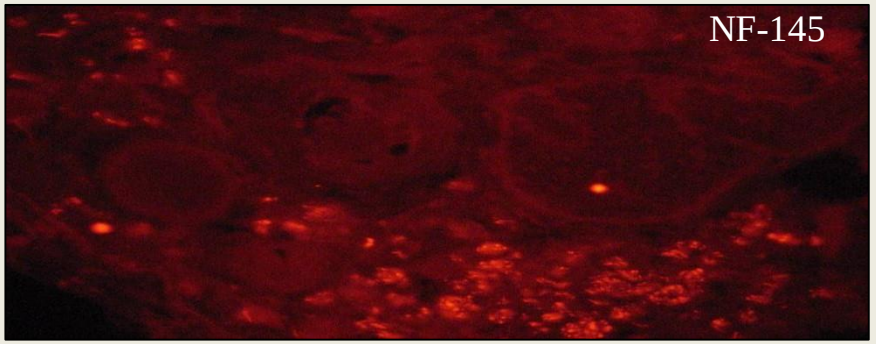
Prox

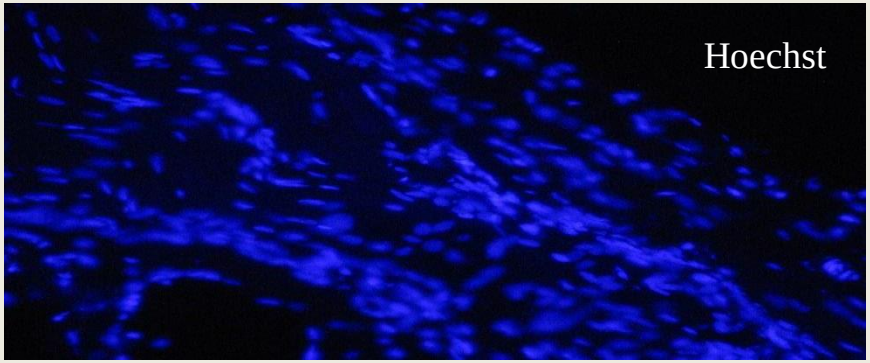
Dist

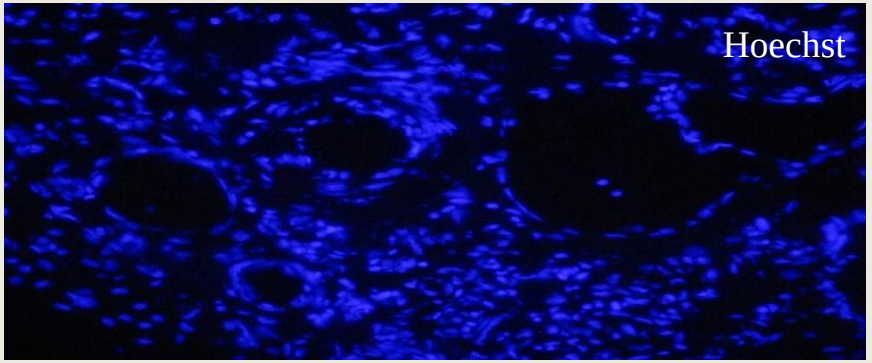


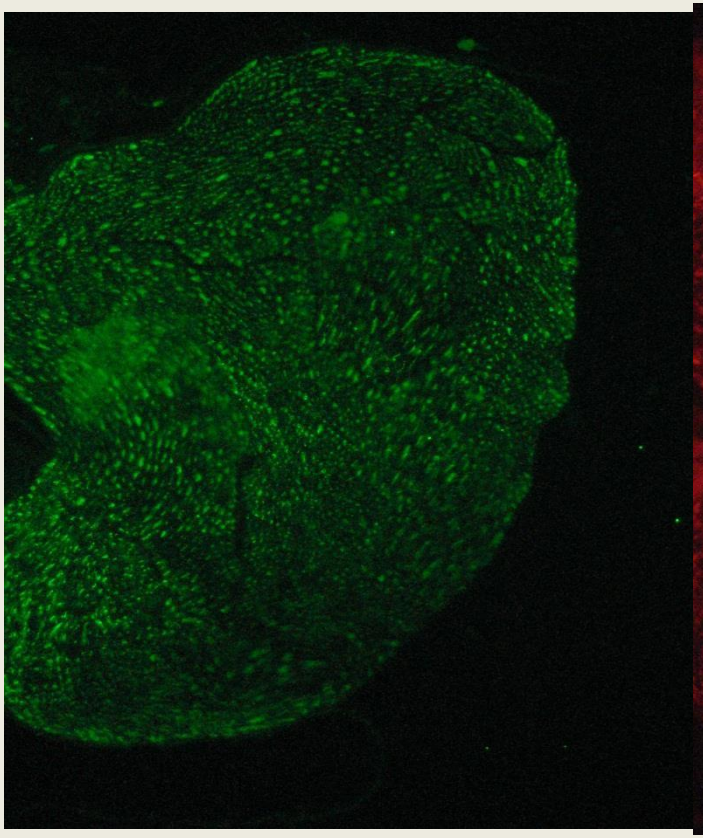




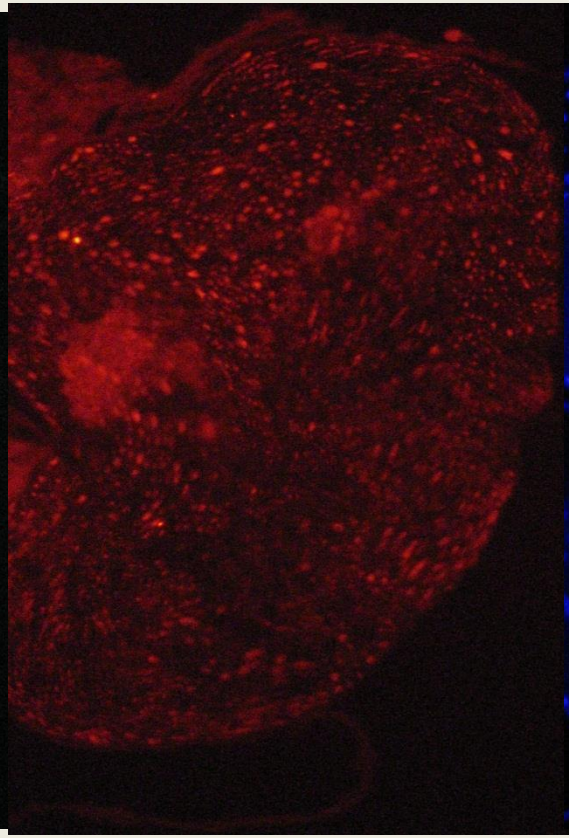




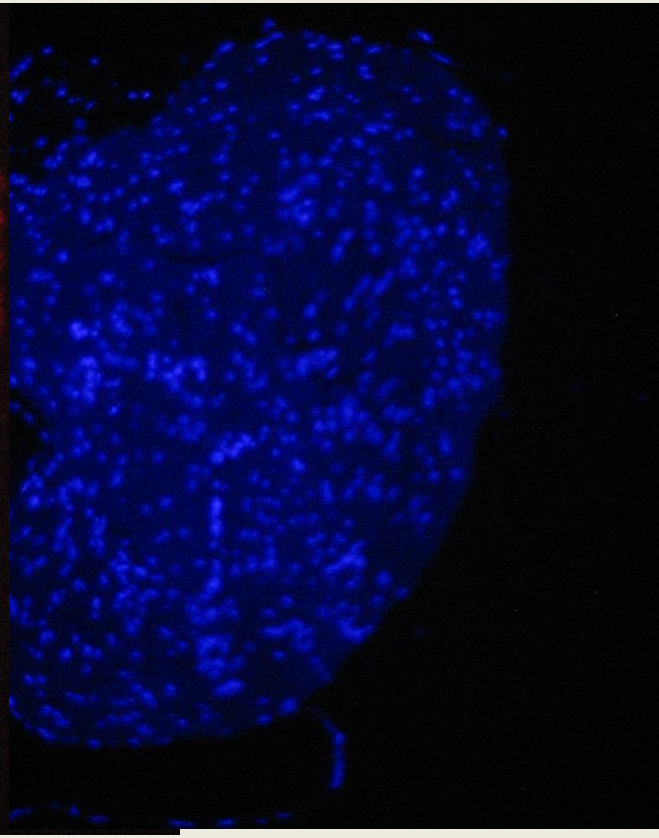




Anti- GFAP



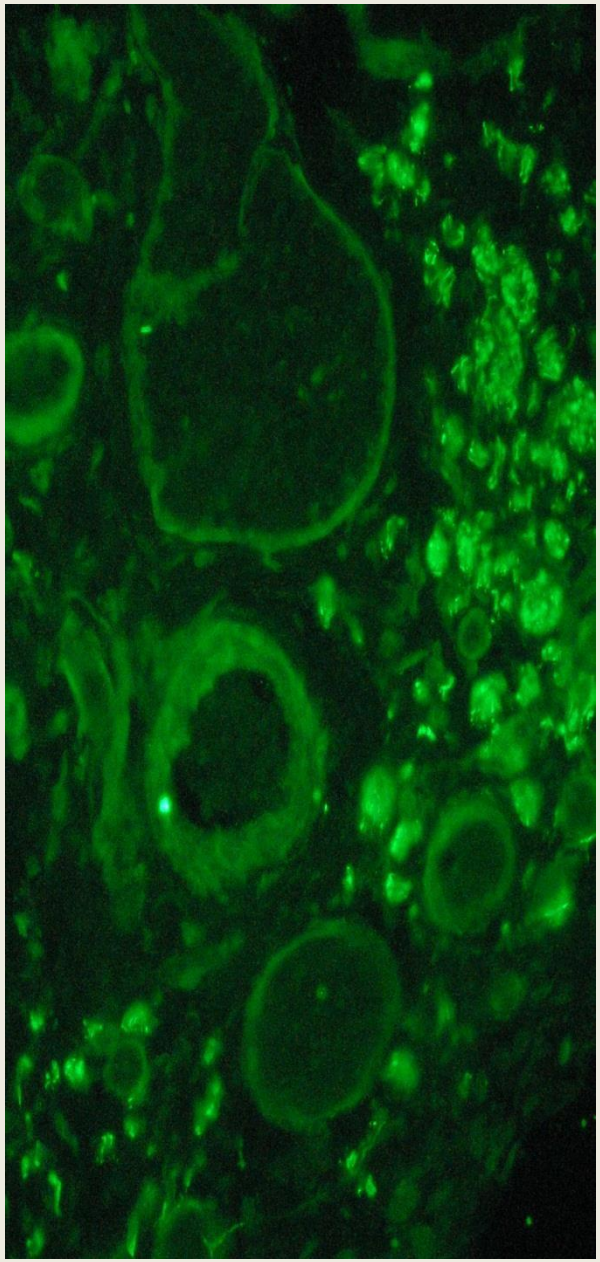
Anti-NF145



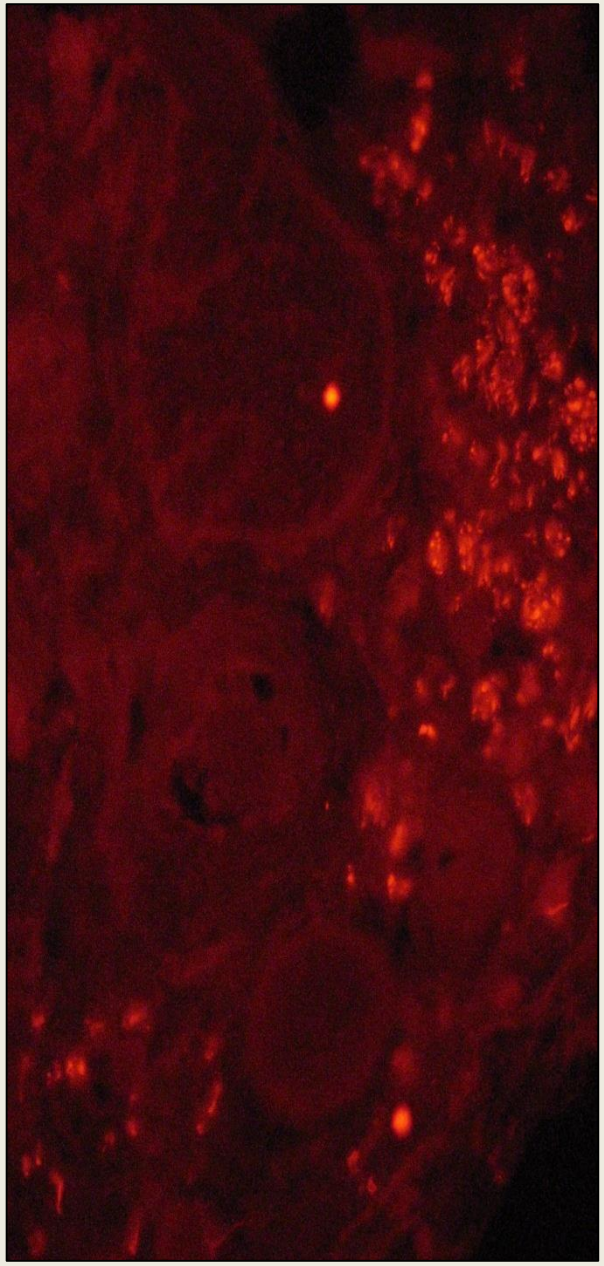
Dapi

ZONA PROSSIMALE

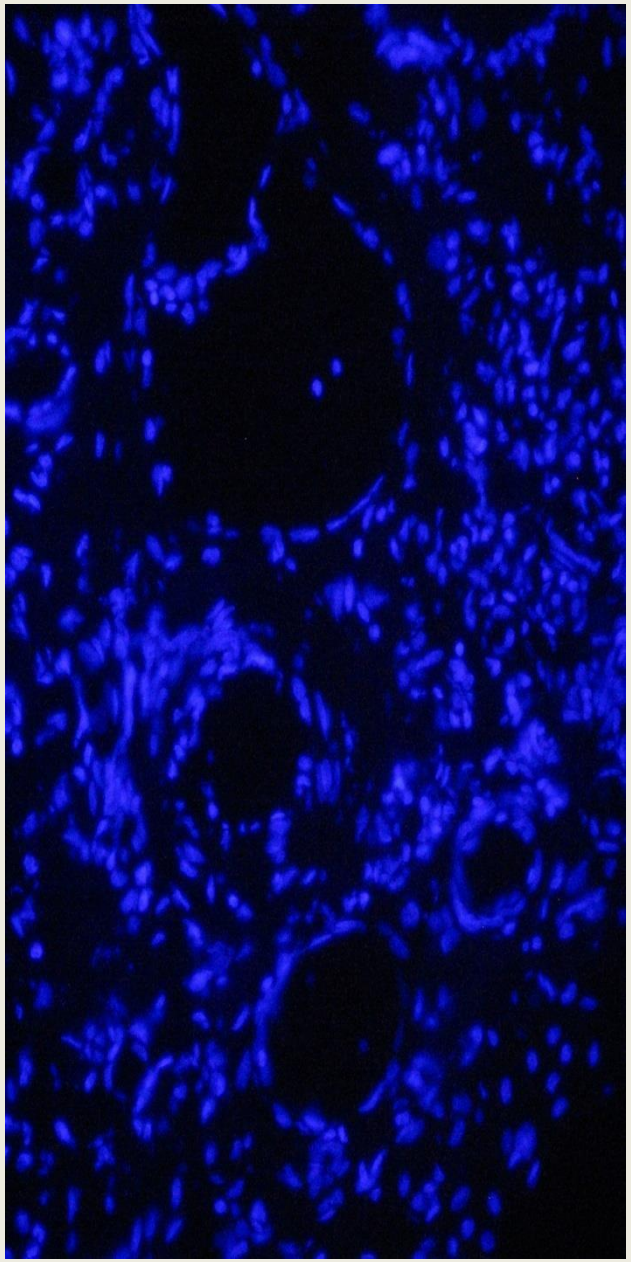
ZONA DISTALE



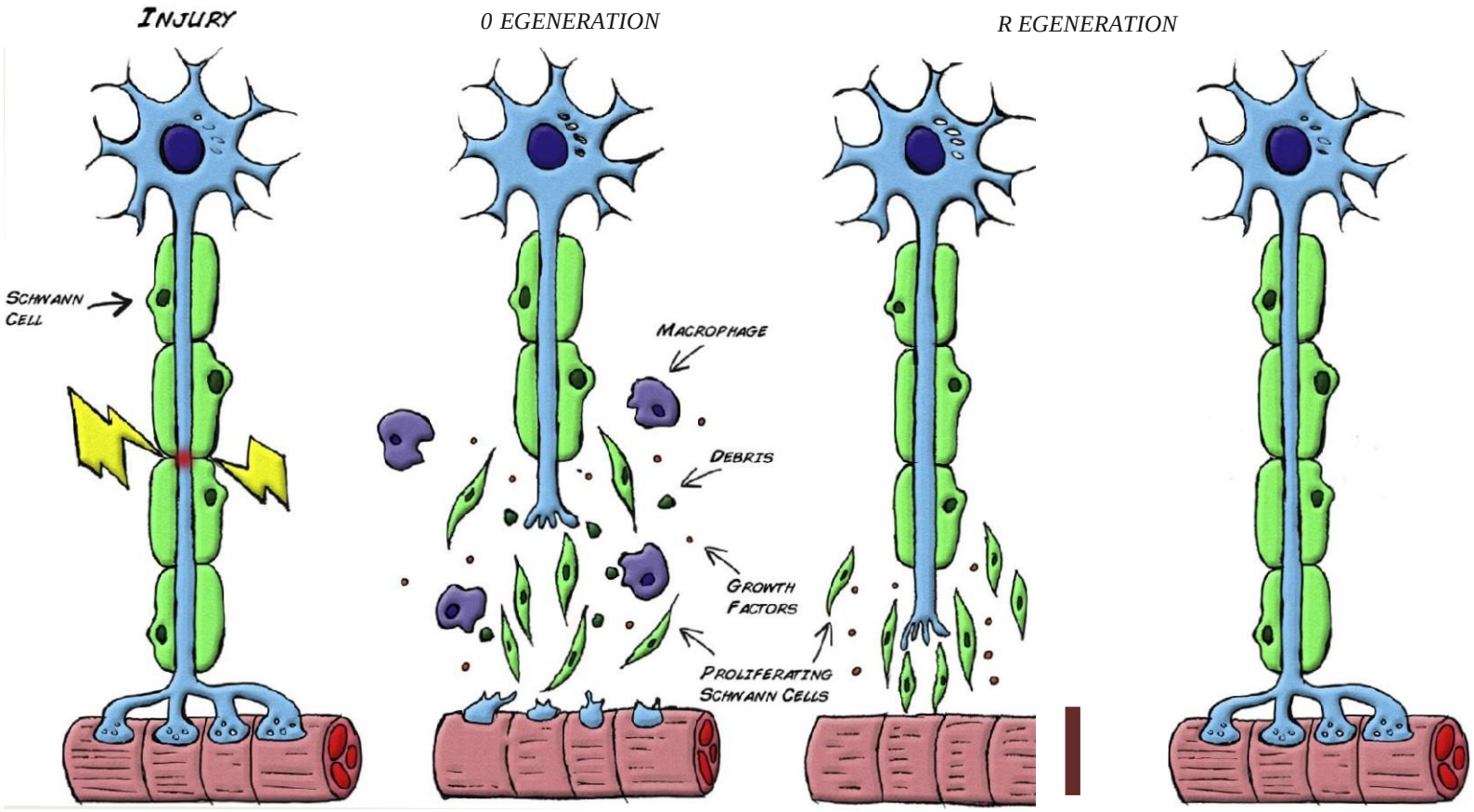
Anti -GFAP

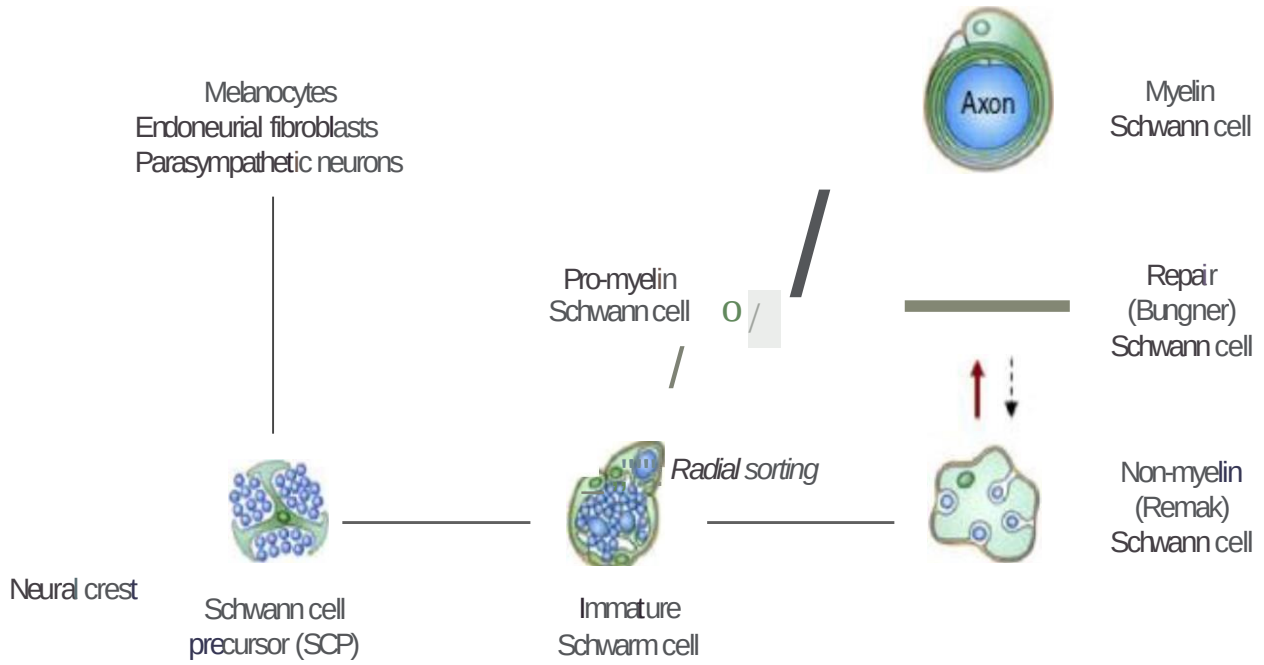


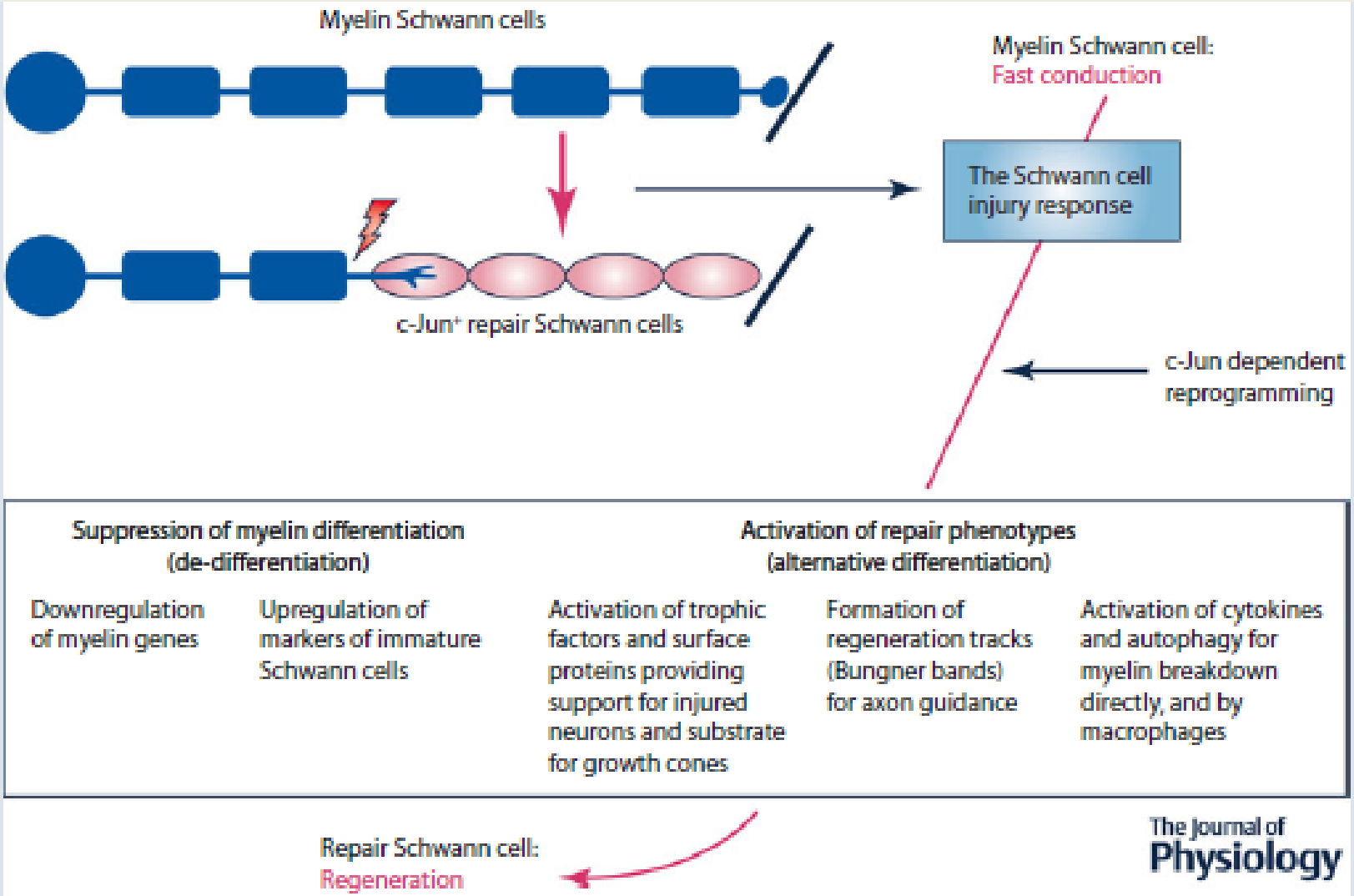
Anti-NF145

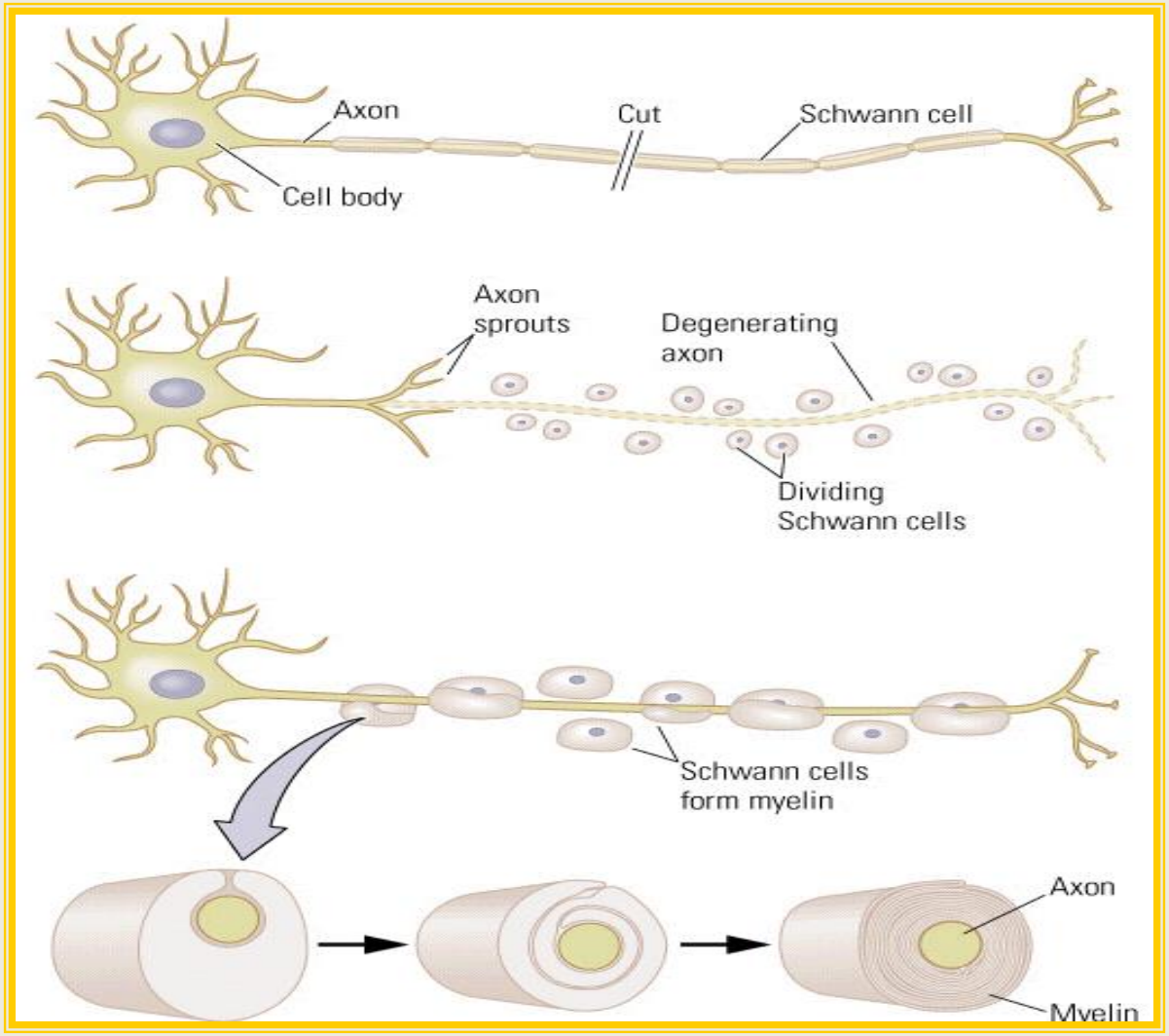


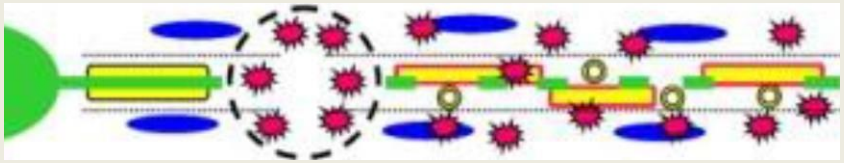
Dapi


INJURY
0 EGENERATION
R EGENERATION
SCHWANN CELL
MACROPHAGE
DEBRIS
GROWTH FACTORS
PROLIFERATING SCHWANN CELLS

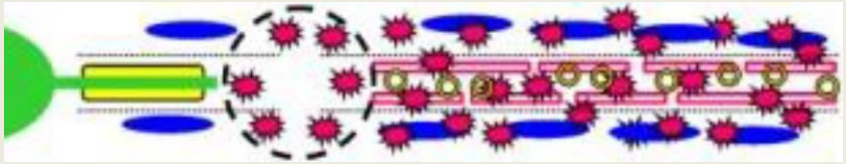

Melanocytes
Endoneurial fibroblasts
Parasympathetic neurons
Axon
Myelin
Schwann cell
Pro-myelin
Schwann cell
Repair
(Bungner)
Schwann cell
Radial sorting
Non-myelin
(Remak)
Schwann cell
Neural crest
Schwann cell
precursor (SCP)
Immature
Schwarm cell
E 12/13
E15/16-
EARLY POSTNATAL
ADULT


Myelin Schwann cells
Myelin Schwann cell:
Fast conduction
The Schwann cell injury response
c-Jun+ repair Schwann cells
c-Jun dependent reprogramming
Suppression of myelin differentiation (de-differentiation)
Activation of repair phenotypes (alternative differentiation)
Downregulation of myelin genes
Upregulation of markers of immature Schwann cells
Activation of trophic factors and surface proteins providing support for injured neurons and substrate for growth cones
Formation of regeneration tracks (Bungner bands) for axon guidance
Activation of cytokines and autophagy for myelin breakdown directly, and by macrophages
Repair Schwann cell:
Regeneration
The Journal of Physiology



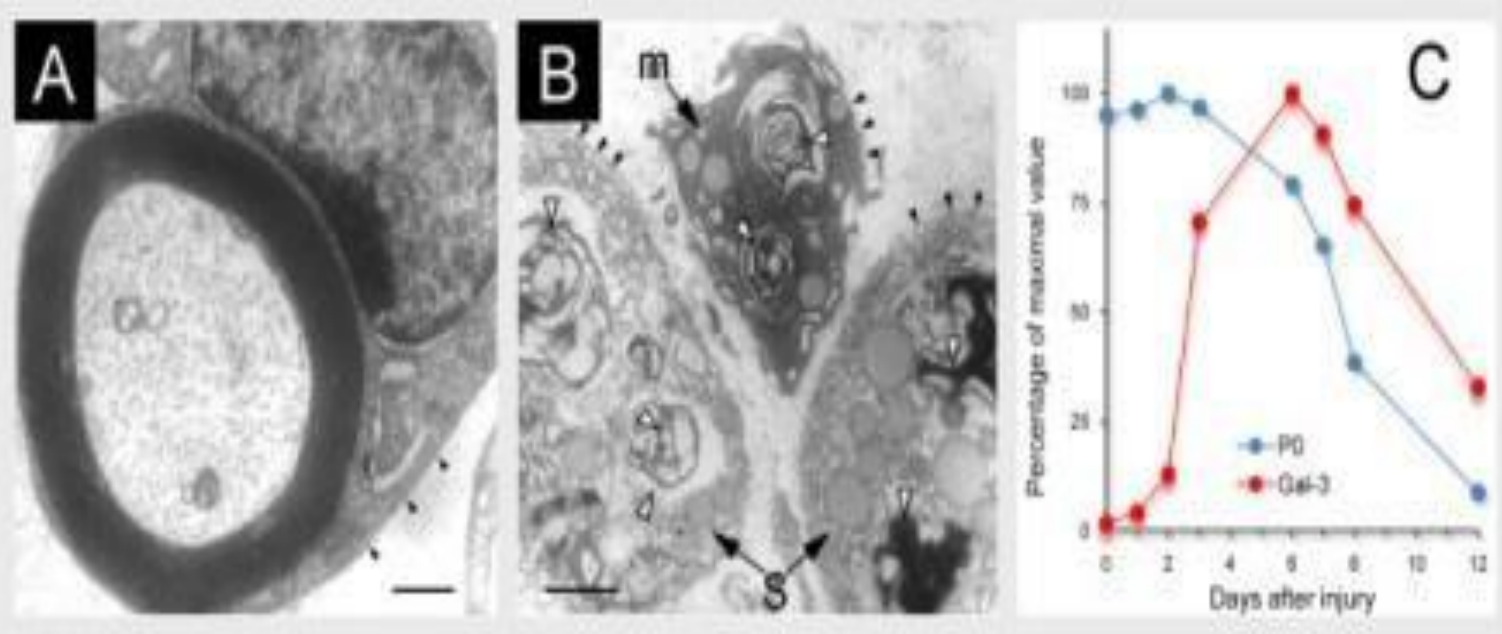


72h post danno



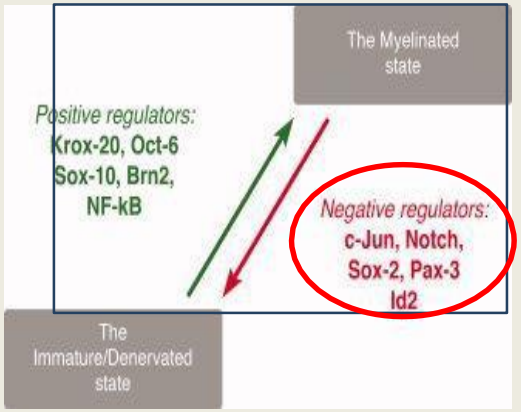
3-7 gg post danno

Degenerazione

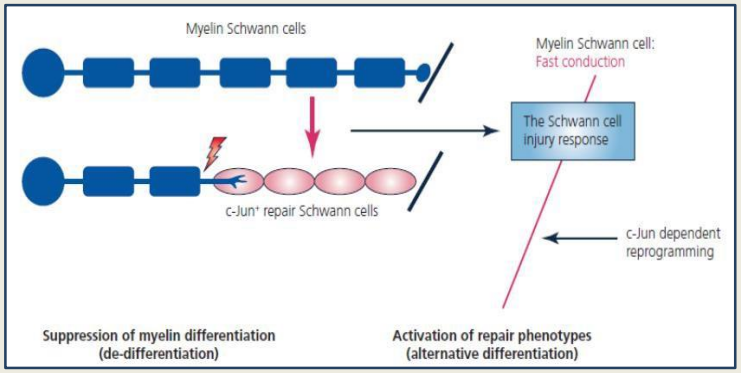


Molecole coinvolte nella rigenerazione

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



- 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.



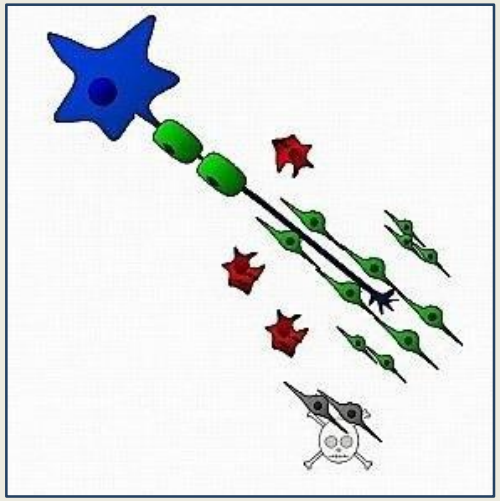
Neureguline e recettori

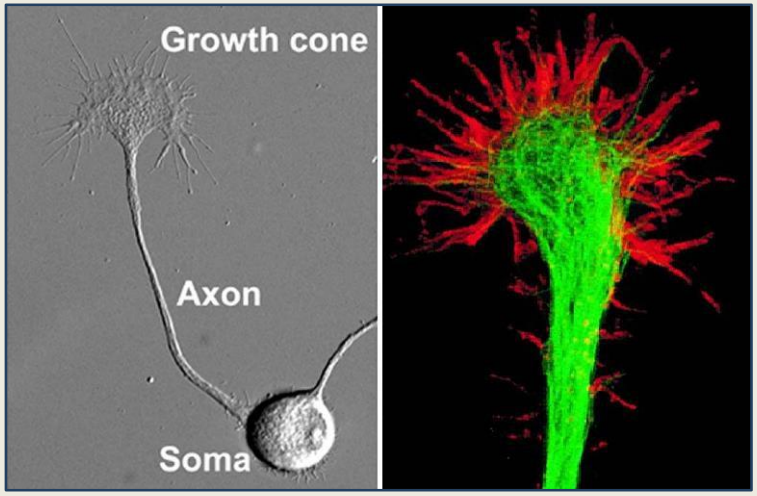
Neurotrofine e recettori

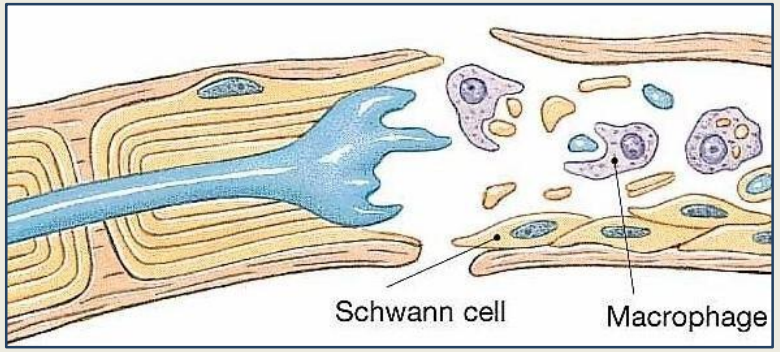
Molecole d'adesione

- NGF
- BDNF
- GDNF

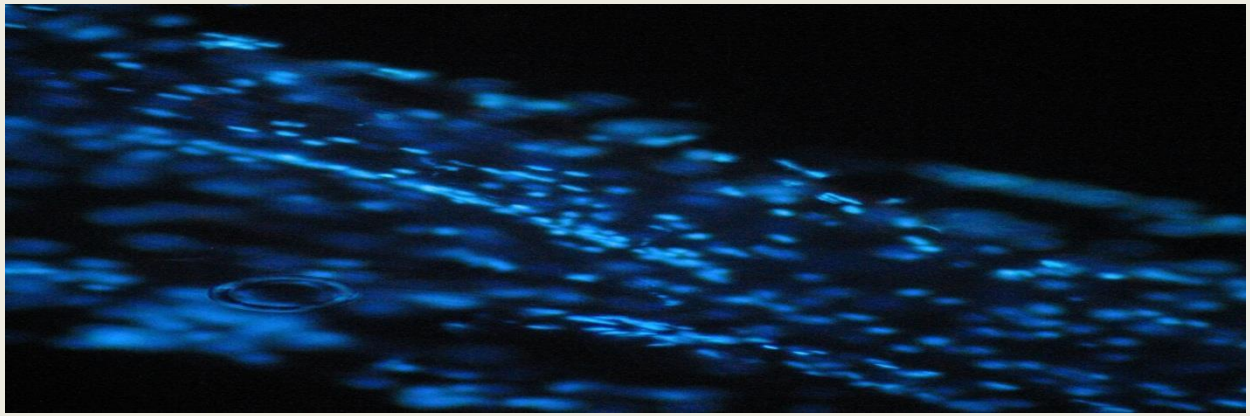
- Le bande di Büngner rappresentano una guida fisica e chemiotattica per la ricrescita assonale.
- Produzione di abbondante materiale per rimpiazzare le parti lesionate.
- Dal moncone prossimale dell'assone emergono delle "gemme assonali" che si allungano distalmente.
- L'estremità in crescita di un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

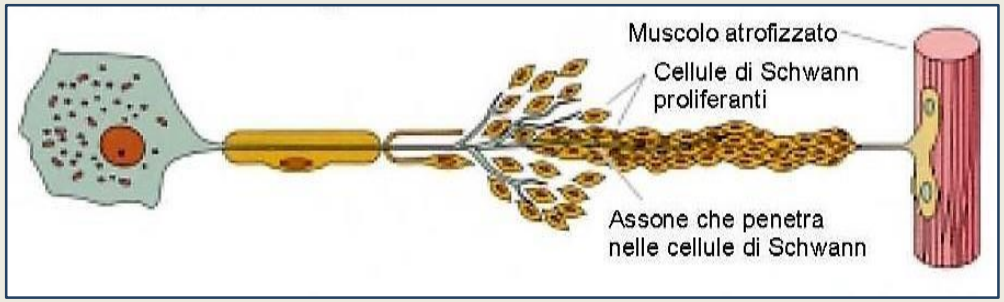






Bande di Bungner

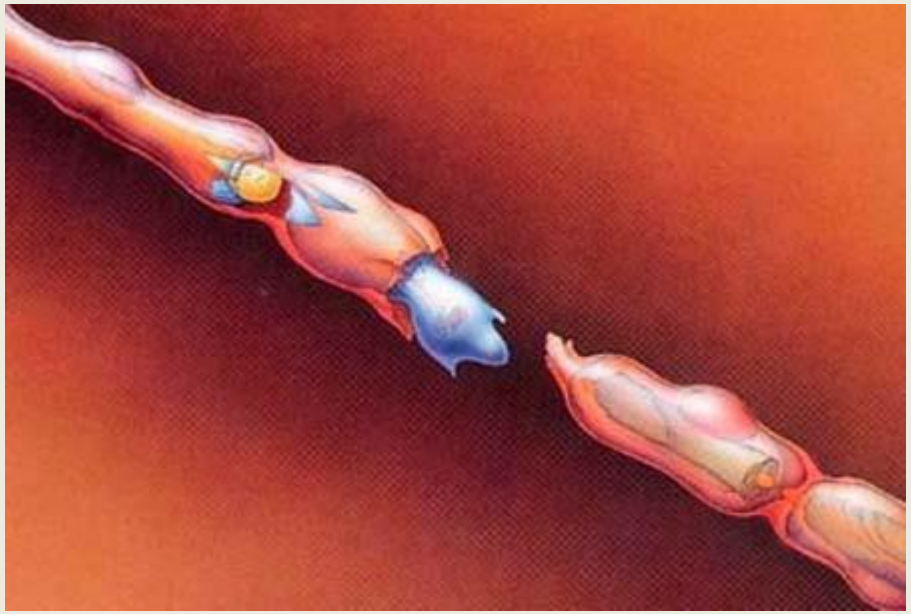


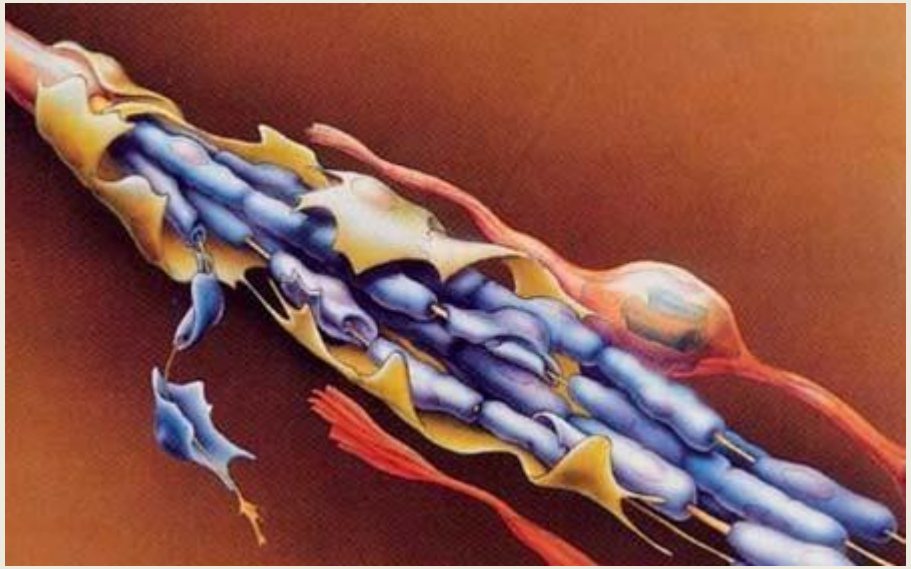


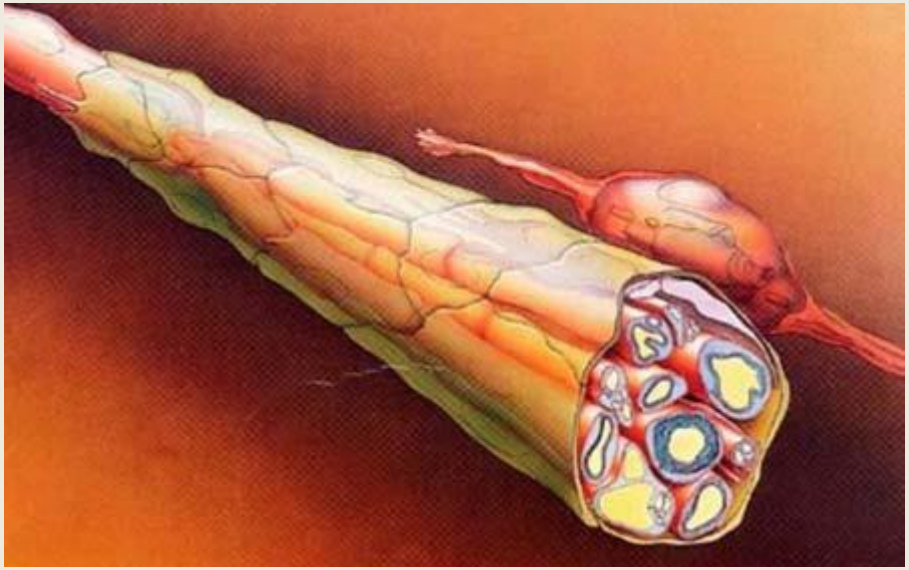
Bande di Bungner: allineamento delle cellule di Schwann.
Consentono la ricrescita assonale e fanno da guida al germoglio assonale
Rimodellamento della matrice extracellulare

Rigenerazione spontanea

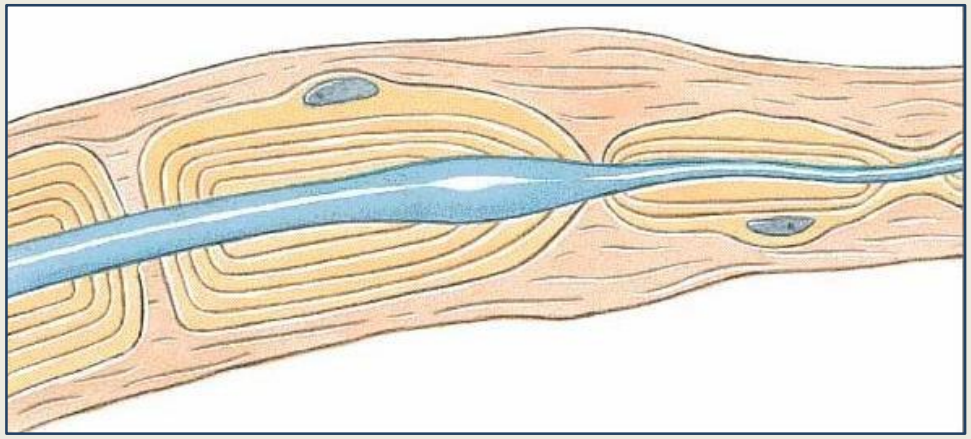
- Formazione di germogli
- Crescita fino al raggiungimento della lesione (zona interstump)
- Superamento della lesione
- Crescita all'interno delle bande di Büngner
- Formazione di minifascicoli (compartimentazione)
- Fibra rigenerante ha internodi più brevi, mielina sottile e un piccolo diametro assonale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

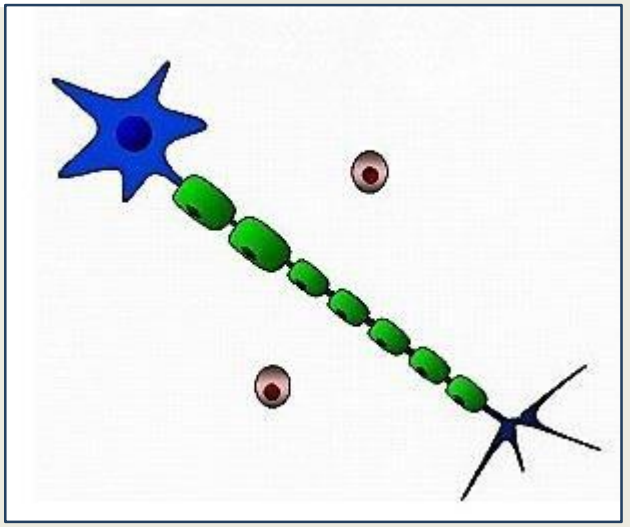


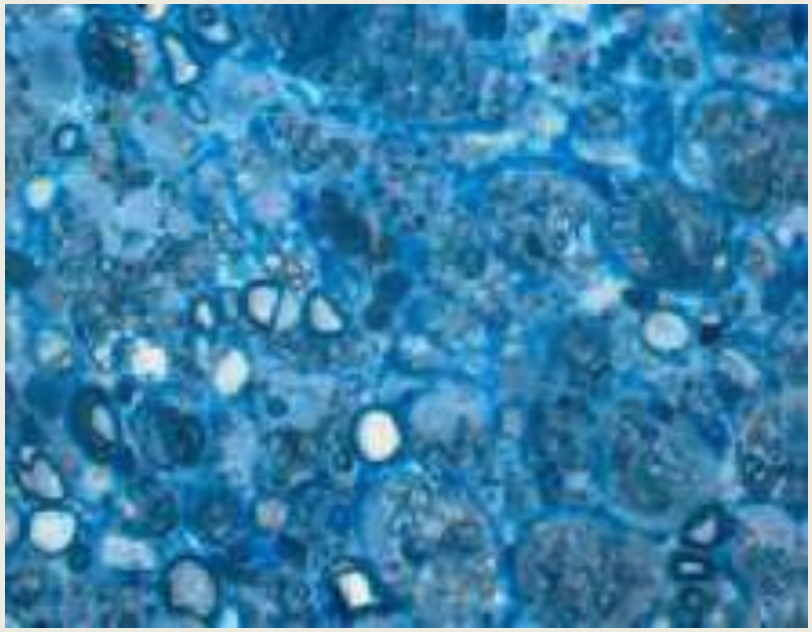




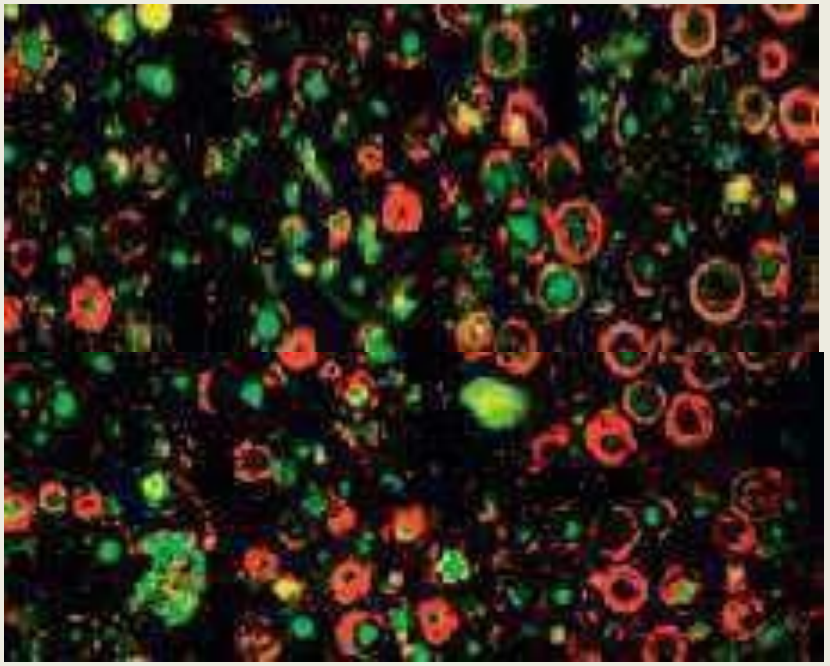
- I prolungamenti si allungano verso il bersaglio periferico crescendo di circa 3-4 mm al giorno.
- Il recupero funzionale può avvenire anche dopo mesi.
- Il diametro delle fibre rigenerate è significativamente inferiore rispetto al normale.
- La mielina presenta nodi di Ranvier più ravvicinati.
- Si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



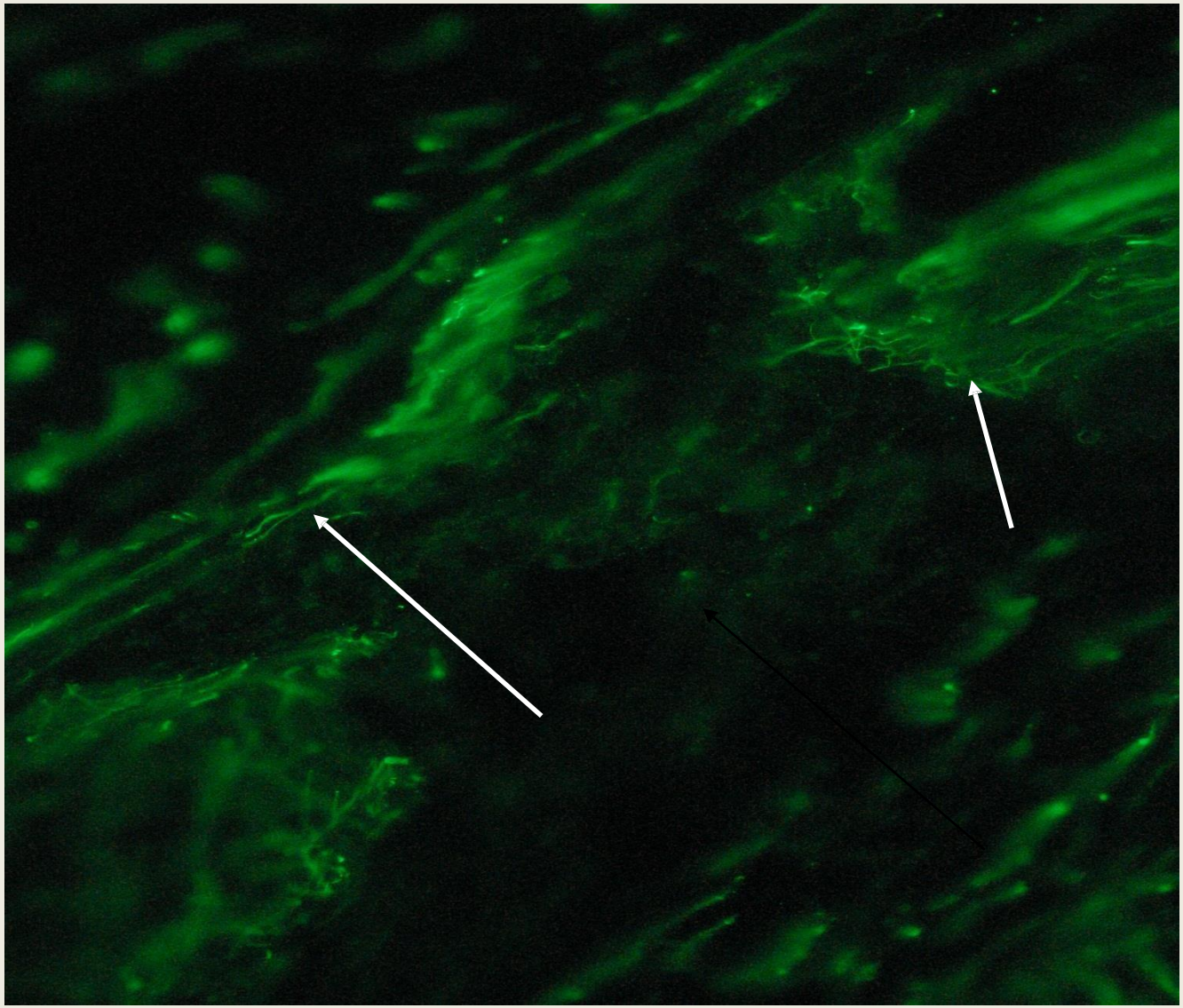




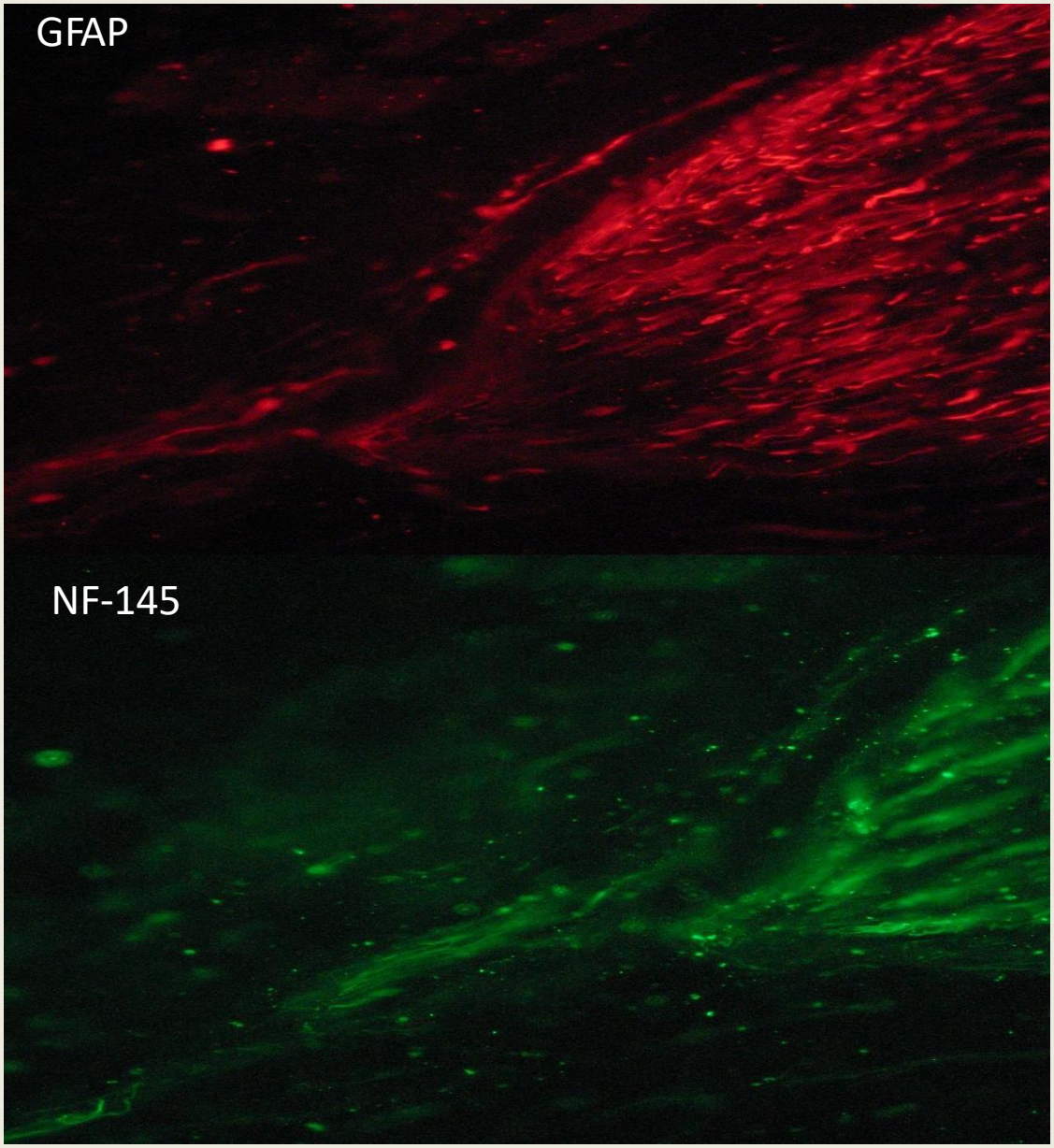
Degenerazione Walleriana

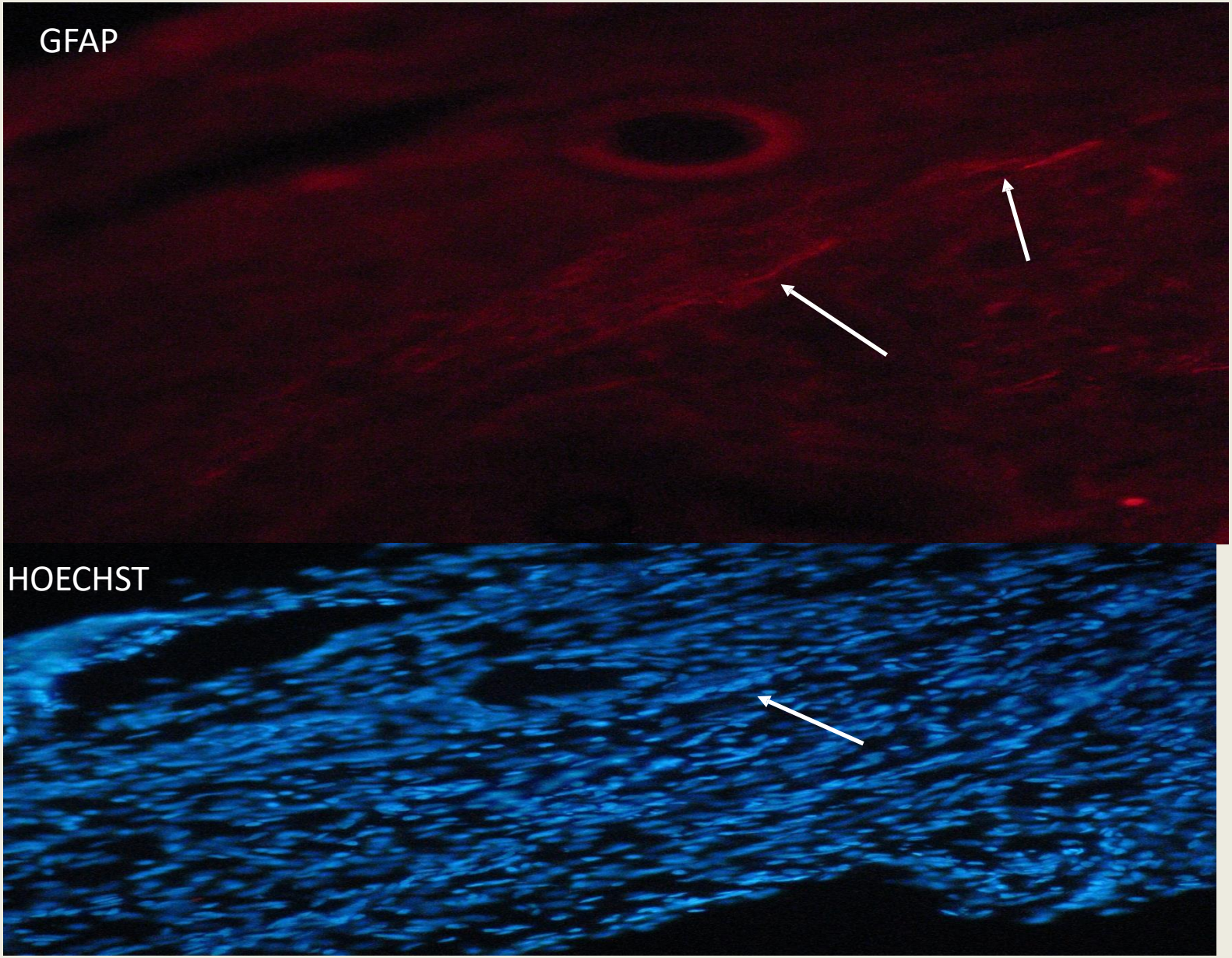


Assoni rigeneranti

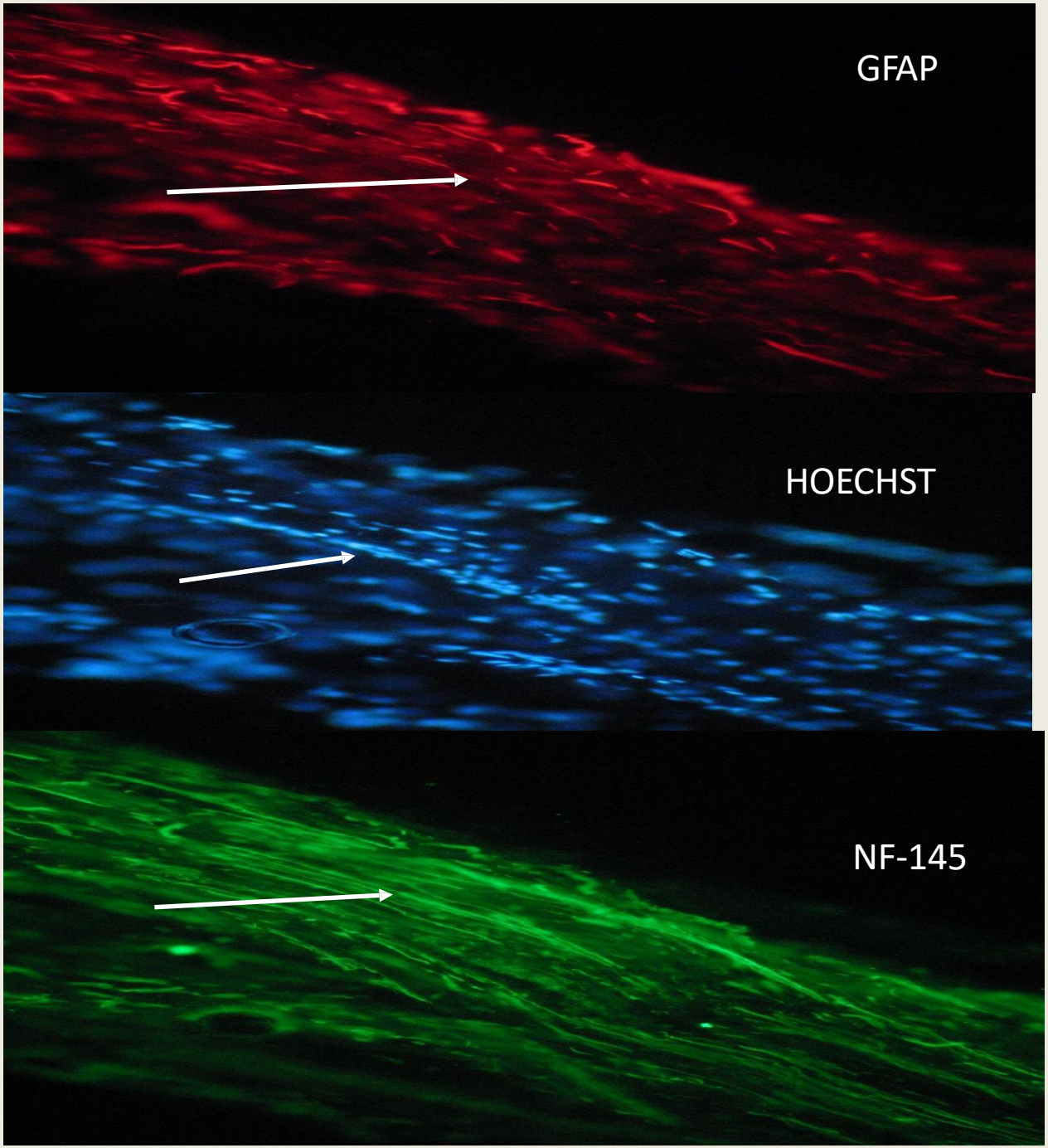


Laddove presente, la marcatura evidenzia la presenza di glia che accompagna le piccole fire in ricrescita


GFAP
NF-145



La freccia indica una fibra sottilissima con cellule gliali allineate (vedi Hoechst)


GFAP
HOECHST
NF-145

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

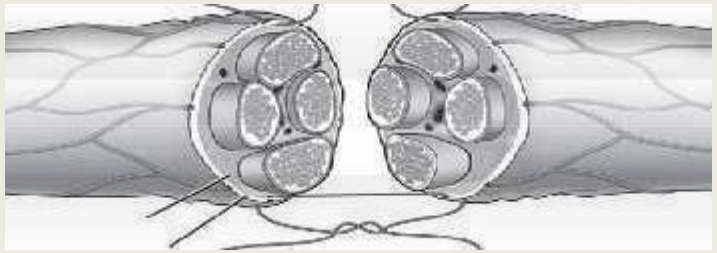
Peripheral nerve regeneration

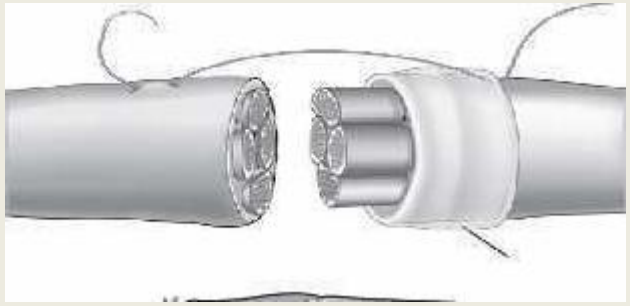
(Cajal 1928)

APPROCCIO CHIRURGICO

RIPARAZIONE DIRETTA

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



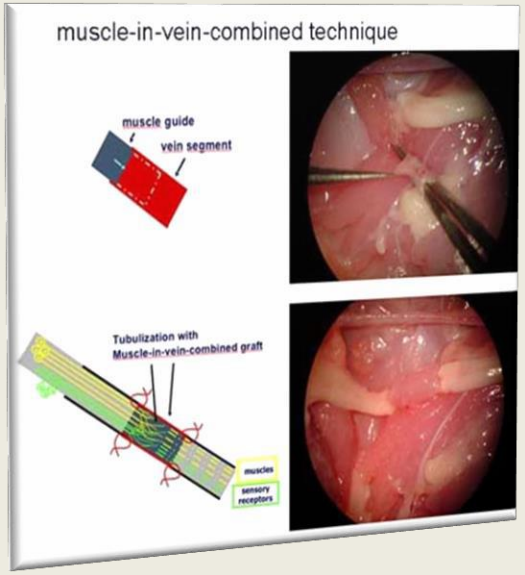


INNESTI NERVOSI

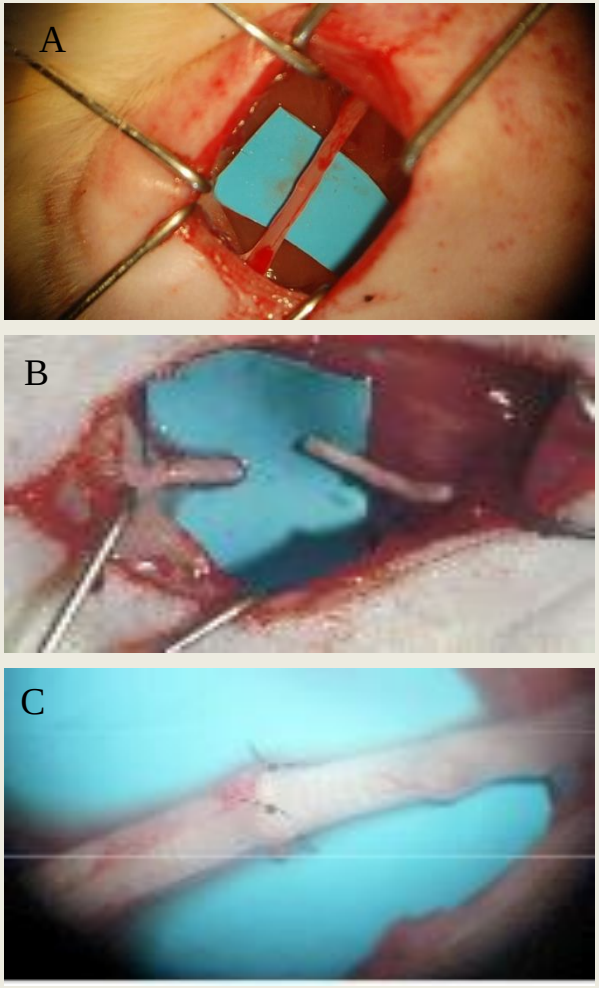
- Innesto autologo
- Innesto allogenico

CONDOTTI BIOLOGICI

- Vene, Muscoli Scheletrici, Guaine epineurali



End to end repair



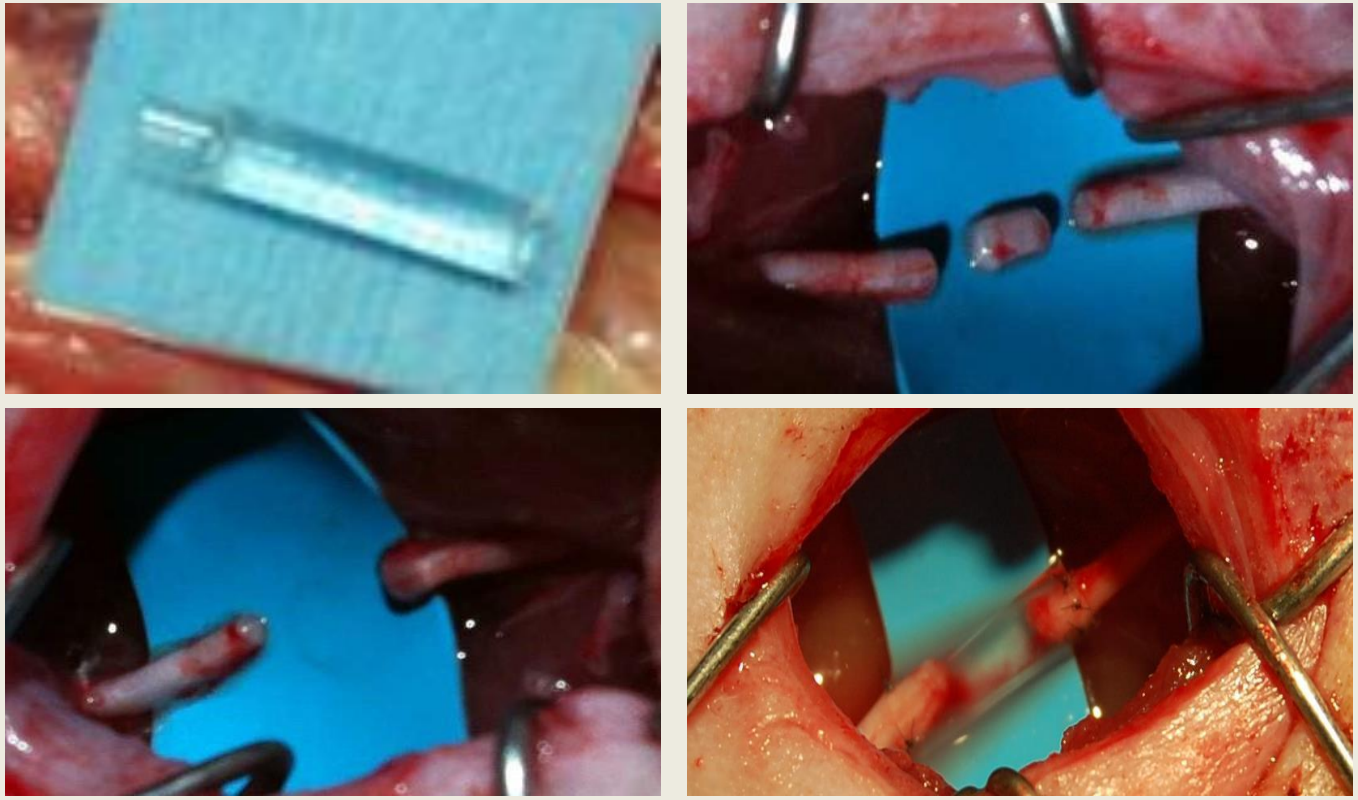
INGEGNERIA TISSUTALE

Realizzazione di condotti biologici cha possano aiutare la rigenerazione nervosa

Inoltre deve essere in grado di:

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

Condotti di acido ialunorico



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)**

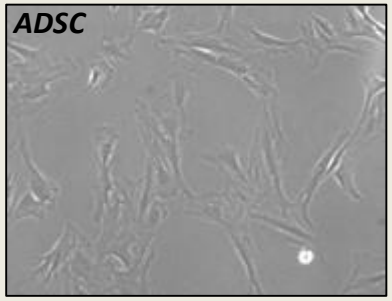
TERAPIA FARMACOLOGICA

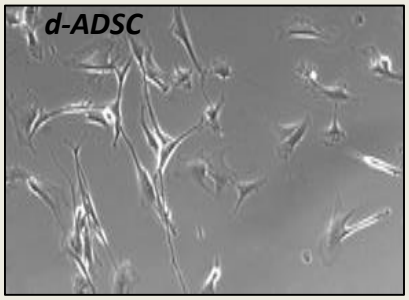
- **Somministrazione per via sistemica di fattori neurotrofici e fattori di crescita**
- **Modulazione farmacologica delle cellule di Schwann (utilizzo di agonisti/antagonisti di neurotrasmettitori e neurormoni)**

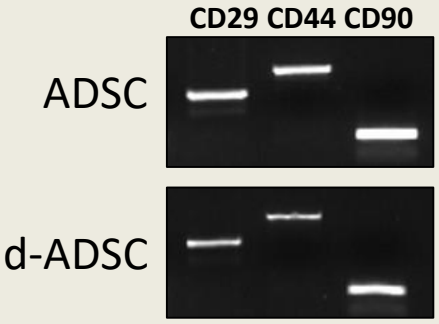
TERAPIA GENICA

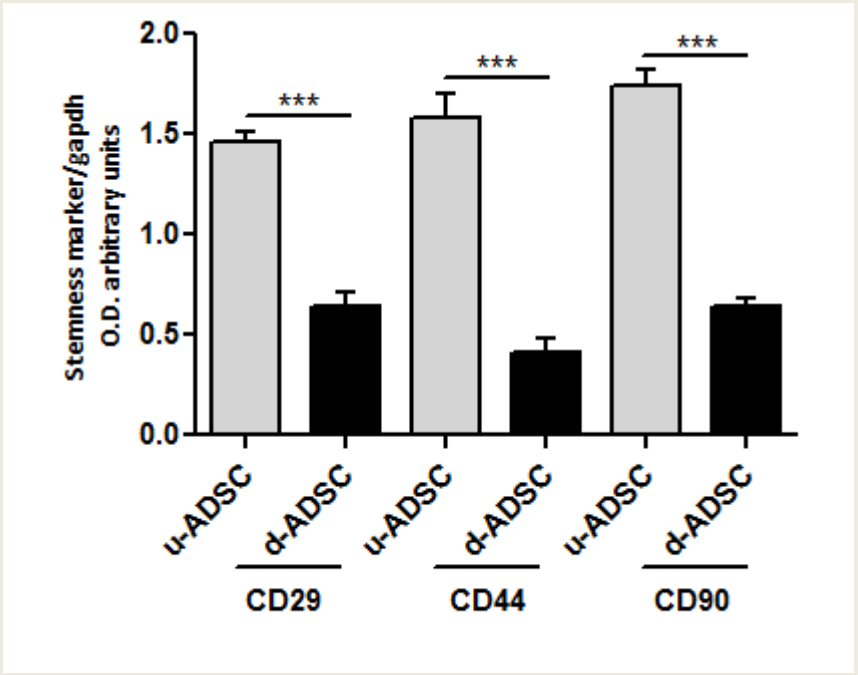
- **Vettori virali per il trasferimento genico (espressione locale di fattori neurotrofici)**

d-ADSC in nerve regeneration

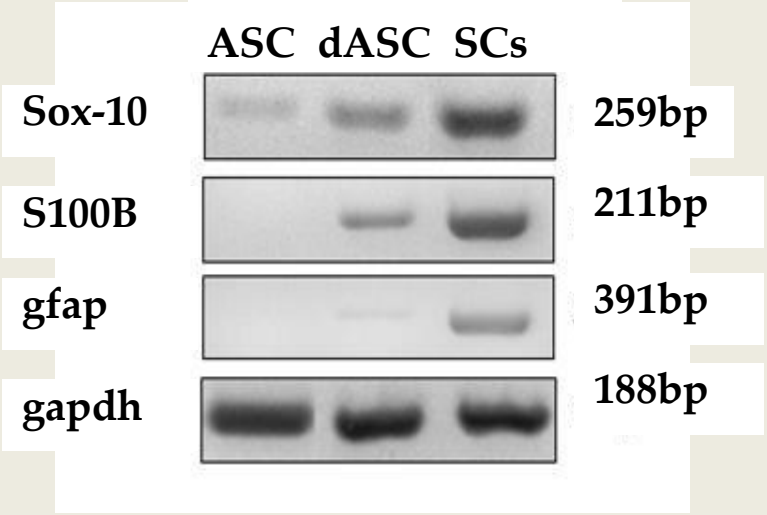


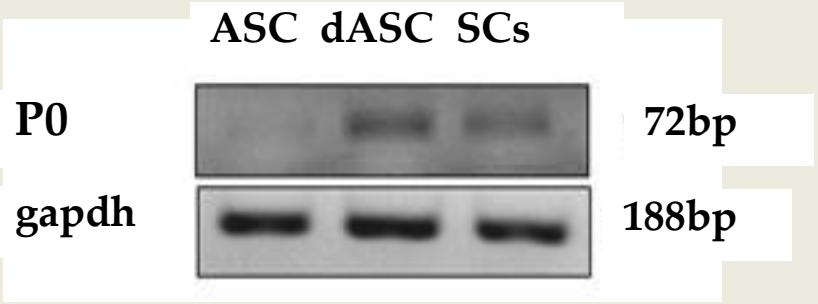


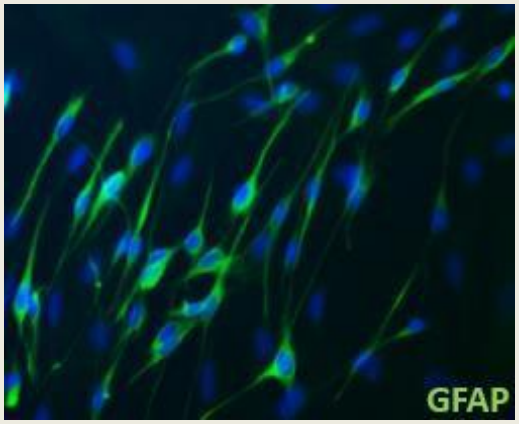


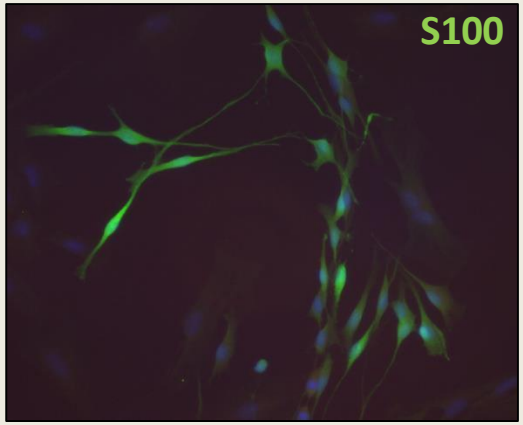


Differentiation: Molecular changes









Test

https://docs.google.com/forms/d/1CMqS6zEyoQuSpEdOKP3gMtBWiCyyzk1JEs09_akk9Fg/prefill

- https://forms.gle/932qdnvkdUkGqWpm6


Buone feste