



Ristabilire la Funzione dopo una Lesione Spinale: Promuovere la Rigenerazione Spontanea con le Cellule Staminali e le Terapie *Activity-Based*

Visar Belegeu^a, Martin Oudega^a, Devin S. Gary^a, John W. McDonald^{a,b}

^aThe International Center for Spinal Cord Injury, Kennedy Krieger Institute, Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore

^bDepartment of Physical Medicine and Rehabilitation, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore

Le lesioni spinali rappresentano una patologia debilitante del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che evolve attraverso più stadi: sviluppo, fase acuta (primaria e secondaria), fase subcronica, fase cronica e invecchiamento.

Le persone con una lesione spinale cronica sono soggette ad una perdita di funzione motoria e sensoria al di sotto del livello della lesione e frequentemente presentano dolore, disfunzioni della vescica e dell'intestino, disfunzioni sessuali, e disriflessia autonomia.

Una volta si riteneva impossibile, ma ora la riparazione del sistema nervoso si approssima alla fattibilità.

Gli autori, in tale sede, contrappongono due approcci rigenerativi: da un lato, il trapianto di cellule staminali per riparare il midollo spinale e, dall'altro, l'ottimizzazione della rigenerazione spontanea per ristabilire la funzione. Entrambi gli approcci hanno in comune meccanismi di rigenerazione cellulare; correntemente, comunque, esiste una dimostrazione superiore a favore della massimizzazione dei processi di rigenerazione tramite terapie di riabilitazione *activity-based* (ABRT) piuttosto che dell'applicazione diretta di cellule staminali o fattori di crescita.

Esperimenti animali hanno già mostrato che cellule ES trapiantate possono rimielinizzare gli assoni danneggiati, integrare gli stessi nei circuiti motori e sensori dell'ospite, e indurre miglioramenti funzionali.

Ciò che si sostiene è che il trapianto cellulare da solo non è sufficiente, ma potrebbe essere combinato con nuovi approcci volti ad ottimizzare la rigenerazione spontanea, come le terapie ABRT, includendo il FES Cycling e la terapia locomotoria (PBWSW) combinata con la FES, che simulano gli stimoli elettrici assenti sotto il livello della lesione.

Il Recupero di Funzione in Pazienti con Lesione Spinale

La ridotta prognosi nelle lesioni spinali inizia a cedere il passo alla speranza di un sostanziale recupero di funzione anche nella fase cronica della patologia. Il potenziale di recupero era comunemente ritenuto limitato ai primi 6 mesi o 1 anno dalla lesione, ma recenti scoperte indicano che sono possibili miglioramenti ritardati anche oltre. A testimonianza di questo, si riporta il caso dell'attore e attivista Christopher Reeve. Nonostante l'assenza di un qualsiasi recupero nei primi 5 anni dalla sua lesione completa C1/C2 ASIA A, Reeve recuperò fino al 70% della normale funzione sensoria ed il 20% di quella motoria. Il ritardo in tali risultati associa chiaramente il recupero alla partecipazione ad un programma di terapia riabilitativa *activity-based* comprendente il FES Cycling. Ai benefici funzionali si aggiunsero anche quelli fisici, inclusa una riduzione di un fattore 10 delle infezioni e dell'uso di antibiotici, la reversione dell'osteoporosi e dell'atrofia muscolare e una riduzione del volume grasso.

Strategie riabilitative tramite Terapia di Recupero *Activity-Based*

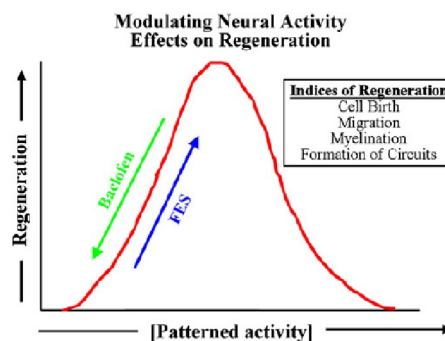
La riabilitazione fisica e i ben noti benefici dell'esercizio possono teoricamente migliorare quelle che sono le conseguenze legate alla riduzione dell'attività neuronale sotto il livello della lesione e all'immobilità: condizionamento cardiovascolare deteriorato, accelerata osteoporosi e critica perdita di densità ossea, e atrofia muscolare, che portano a loro volta ad un aumentato rischio di stroke, sviluppo di intolleranza al glucosio e diabete, fratture, e lesioni cutanee.

Benché sia dimostrato qualche beneficio fisico apportato dalla movimentazione passiva, si tratta di risultati limitati.

Ulteriori studi hanno iniziato a considerare un allenamento degli arti tramite movimenti FES-indotti contro una resistenza, con un promettente recupero dello stato fisico dei muscoli.

I principali obiettivi di un tale programma di recupero sono rendere ottimale la rigenerazione spontanea basata su metodi ABRT e contemporaneamente massimizzare i benefici di integrità fisica dell'esercizio.

Molteplici studi su animali ed esseri umani risultano compatibili con l'idea che ottimizzando l'attività neurale modellata è possibile promuovere il recupero della funzione.



Il FES Cycling

Il FES Cycling permette per la prima volta alle persone paralizzate un esercizio adeguato. La stimolazione dei muscoli quadricipiti, femorali posteriori e glutei attraverso elettrodi superficiali induce la plasticità ed il recupero, anche in lesioni spinali croniche. I meccanismi molecolari attraverso cui la FES induce la plasticità neuronale, rappresentano un'area di indagine attiva. I dati rilevati suggeriscono che la nascita, la sopravvivenza, la differenziazione cellulare e la mielinizzazione sono attività-dipendenti e meccanismi chiave condizionabili tramite gli approcci *activity-based*. Per investigare gli effetti delle ABRT ed ottimizzare l'attività neurale, gli autori hanno avviato un modello animale utilizzando la FES per stimolare i nervi peroneali e indurre un pattern *gait-like* negli arti posteriori di ratti paralizzati in seguito ad una lesione spinale. Tali studi hanno dimostrato che in ratti con lesione cronica, la FES induce un selettivo e robusto aumento della proliferazione e la sopravvivenza dei progenitori e l'incorporazione di nuovi oligodendrociti.

Sono stati inoltre condotti studi simili per valutare la rigenerazione assonale, la sopravvivenza degli impianti e la mielinizzazione. Queste considerazioni aprono importanti quesiti riguardo all'attuale trattamento delle lesioni spinali. Tre quarti degli individui con una lesione spinale sono trattati cronicamente con antispasmodici, quali il Baclofen, il Diazepam, etc.



Il Baclofen è risaputo ridurre drammaticamente l'attività neuronale nel cervello e nel midollo spinale. Tale farmaco inibisce la proliferazione, la sopravvivenza e la differenziazione cellulare, soprattutto la mielinizzazione.

Inoltre, gli autori hanno mostrato che l'attività modellata, come il FES Cycling (tre volte a settimana per 1 ora a sessione), rappresenta anche un metodo migliore per controllare la spasticità rispetto ai farmaci.

<p>FES Motorized Ergometer</p>  The image contains two parts: on the left, a schematic diagram of a person sitting on a motorized ergometer with red arrows indicating muscle activity; on the right, a photograph of the physical blue and white motorized ergometer device.	<p>Ciclo-ergometro FES per ABRT.</p> <p>La stimolazione superficiale controllata via computer dei tre gruppi muscolari (quadricipiti, femorali posteriori, glutei) permette ai pazienti paralizzati di ruotare i pedali di una bicicletta sotto l'azione della potenza dei propri muscoli malgrado l'assenza di controllo volontario degli stessi. Il FES Cycling è l'unico metodo tramite il quale è possibile per pazienti mielolesi ottenere benefici dall'esercizio. Un'ora di FES Cycling equivale a 6000 passi.</p> <p>In aggiunta ai benefici di ricondizionamento fisico, il FES Cycling è concepito per riprodurre livelli normali di attività neurale lungo il midollo spinale sotto il livello della lesione nel tentativo di ottimizzare la rigenerazione spontanea.</p>
--	---

Quindi, una combinazione di trattamenti è probabilmente la miglior via per ridurre i sintomi e ristabilire la funzione per pazienti con lesione spinale.

La prossima decade promette grandi evoluzioni nel campo della medicina rigenerativa e probabilmente trattamenti efficaci per ottimizzare la rigenerazione spontanea ed il recupero della funzione in lesioni croniche.

Estremi Articolo

Titolo: "Restoring Function After Spinal Cord Injury: Promoting Spontaneous Regeneration with Stem Cells and Activity-Based Therapies"

Autori: Visar Belegeu, Martin Oudega, Devin S. Gary, John W. McDonald

Rivista: Neurosurg Clin N Am 18(1) Jan 2007, 143-168