47. Appendice 7: plasticità del sistema nervoso centrale

II edizione

In collaborazione con Roberto Rimondini-Giorgini

(vale per tutto il capitolo)

47. Appendice 7: plasticità del sistema nervoso centrale 1437
47.1. Complessità e rigidità 1439
47.1.1. Complessità del sistema nervoso centrale 1439
47.1.2. Rigidità del SNC 1440
47.1.3. Sviluppo embrionale del SNC: neurogenesi 1441
47.1.4. Condizioni permissive 1442
47.1.5. Alla nascita 1442
47.1.6. Dopo la nascita 1442
47.1.7. Plasticità neuronale e Plasticità sinaptica 1443
47.1.8. Moltiplicazione neuronale nell'adulto 1443
47.2. Meccanismi embrionali residuali nell'adulto 1444
47.2.1. Cellule del canto degli uccelli 1444
47.2.2. Strato sub-ependimale dei ventricoli laterali 1445

47.2.3. Neuroni olfattivi nel ratto..... 1446
47.2.4. Tubi gliali..... 1450
47.2.5. Memoria olfattiva dei roditori..... 1451
47.3. Possibili applicazioni in terapia umana.....1452
47.3.1. Produzione di linee staminali neuronali in vitro.....1452
47.3.2. Stimolazione di cellule staminali già presenti nel cervello adulto.....1452
47.3.3. Cellule staminali nel sistema nervoso murino.....1453
47.3.4. Linea evolutiva delle cellule staminali neuronali fetali umane.....1454
47.3.5. Cellule staminali neuronali (NSC, neuronal stem cells).....1455
47.3.6. Trapianto di NSC..... 1456
47.3.7. Xeno-trapianti..... 1457
47.3.8. Modello di terapia cellulare di malattia di Tay-Sachs.....1457
47.3.9. Esempio di xeno-trapianto per la terapia sperimentale del morbo di Parkinson..... 1458
47.4. Principali fonti utilizzate.....1460

47.1. Complessità e rigidità

47.1.1. Complessità del sistema nervoso centrale

Lo svolgimento di sofisticate funzioni (es.: l'analisi sensoriale dell'ambiente esterno, l'apprendimento e la memoria) è reso possibile dalla elevata complessità raggiunta dal sistema nervoso centrale grazie a:

- *numero di neuroni (nell'uomo circa 100 miliardi)*
  - varietà di tipi di neuroni
  - quantità di sinapsi (fino a 150,000 contatti sinaptici per neurone)
  - unicità dei diversi contatti sinaptici
  - struttura tridimensionale (formata dalle cellule nervose e dai loro prolungamenti assonali e dendritici)
  - plasticità dei contatti sinaptici
- *interazione con le cellule gliali [deputate a svolgere diversi ruoli (metabolico, di sostegno, di isolamento) e almeno dieci volte più numerose dei neuroni]*
- *per una diversa combinazione di variabili quali:*
  - il tipo di neurone da cui proviene lo stimolo
  - la posizione sulla membrana dove la cellula riceve il contatto
  - il tipo di sinapsi che si stabilisce
  - il tipo di neuro-trasmettitore utilizzato

47.1.2. Rigidità del SNC

Il SNC è dotato di grande versatilità, è in grado di reagire agli stimoli dell'ambiente esterno elaborando risposte rapide ed adeguate:

- è quindi funzionalmente plastico
- pur essendo legato a una rigidità strutturale

La rigidità è riferita a:

- immobilità cellulare
- staticità dei rapporti inter-cellulari
- incapacità di rinnovamento

I neuroni, cellule altamente specializzate, non si dividono nel corso della vita adulta

Il numero di neuroni posseduti da ciascun organismo alla nascita è destinato a diminuire durante la vita dell'individuo in seguito a morte neuronale dovuta a cause diverse

Un neurone danneggiato al punto da rischiare un malfunzionamento se non riesce a riparare il danno va in apoptosi

Evolutivamente è un vantaggio perdere un neurone (molti sono funzionalmente ridondanti), che avere un neurone che genera malfunzione, potenzialmente incorreggibile

47.1.3. Sviluppo embrionale del SNC: neurogenesi

L'organizzazione definitiva del sistema nervoso viene raggiunta durante lo sviluppo embrionale (neurogenesi)

La neurogenesi può essere suddivisa in 4 fasi successive:

- proliferazione cellulare all'interno di uno strato germinativo in prossimità delle cavità ventricolari
- migrazione: le cellule neo-generate si spostano verso la sede finale, lungo i prolungamenti di un particolare tipo di cellule gliali, la glia radiale
- differenziamento: le cellule si differenziano nei diversi tipi di neuroni e cellule gliali. È in questo stadio che le cellule stabiliscono rapporti precisi e duraturi con gli elementi circostanti portando alla definizione dei circuiti nervosi definitivi
- crescita e maturazione dei prolungamenti nervosi

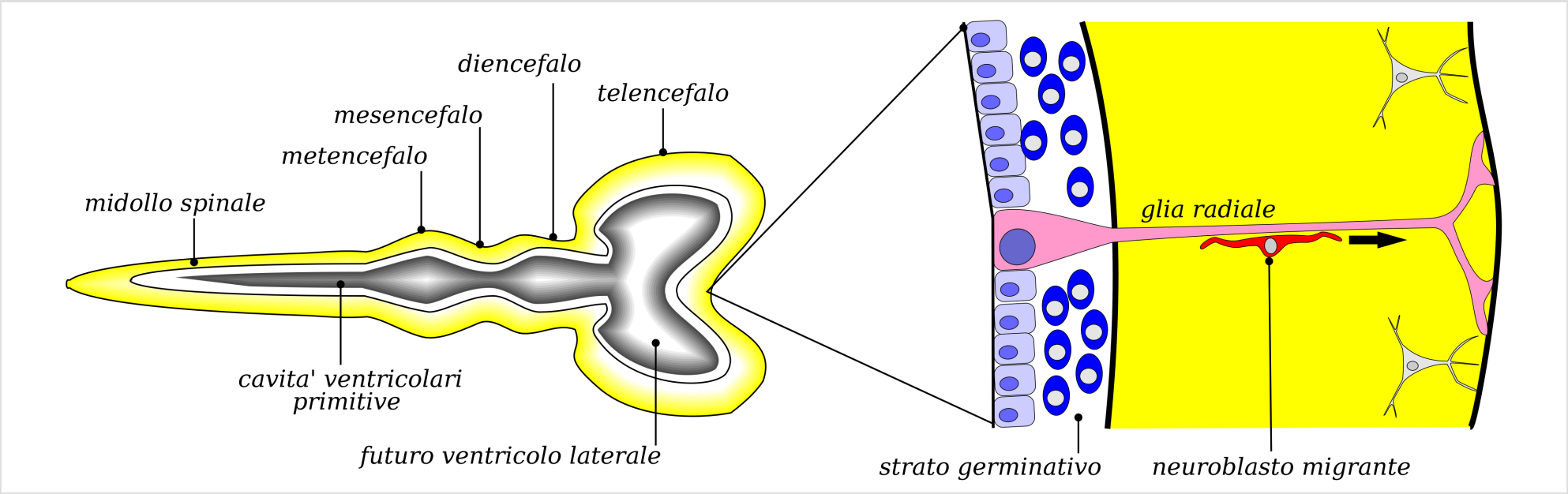

Figura 47.1. Embriologia del SNC. Da Bonfanti (1999) ridisegnato

47.1.4. Condizioni permissive

Durante lo sviluppo embrionale esistono condizioni ambientali permissive, assenti nei tessuti maturi

- la modulazione dell'espressione di particolari molecole di adesione sulla membrana di alcune popolazioni cellulari, in modo da ottenere una diversa affinità tra le cellule stesse o tra le cellule e la matrice extra-cellulare
- la presenza di citochine in grado di fornire alle cellule segnali di tipo neurotrofico o neurotropico

47.1.5. Alla nascita

Alla nascita scompaiono gli eventi dinamici più evidenti

Nell'arco di poche settimane: la proliferazione cellulare e la migrazione subiscono una drastica riduzione

In parallelo scompaiono progressivamente le strutture anatomiche ad esse associate:

- strato germinativo sub-ventricolare
- cellule della glia radiale

47.1.6. Dopo la nascita

Variazioni dei contatti inter-neuronali si verificano ancora in seguito all'esperienza sensoriale nelle prime settimane di vita

L’organizzazione fondamentale del tessuto cerebrale non subisce più modificazioni, anche per la presenza di giunzioni cellulari specializzate e di molecole di adesione

Terminati i processi morfogenetici, il cervello si trasforma in un tessuto perenne con struttura rigida

47.1.7. Plasticità neuronale e Plasticità sinaptica

Il termine plasticità neuronale viene generalmente riferito a una vasta gamma di fenomeni in cui, come risposta a stimolazioni di vario tipo, si osserva una modificazione strutturale all'interno del tessuto nervoso

- la **plasticità neuronale** (strutturale) implica la presenza di fenomeni dinamici a carico delle cellule (cambiamenti di forma, posizione o numero)
- la **plasticità sinaptica** è un esempio di plasticità strutturale anatomicamente di modesta entità, in quanto interessa solo piccolissime porzioni della cellula nervosa, ma molto importante da un punto di vista fisiologico

47.1.8. Moltiplicazione neuronale nell'adulto

Il dogma del tessuto cerebrale come tessuto perenne è rimasto inalterato per lungo tempo

Nuovi neuroni generati da cellule staminali endogene vengono continuamente aggiunte in regioni circoscritte del cervello di mammiferi adulti

Questo può essere importante:

- per processi che richiedono plasticità come la formazione della memoria
- per sostituire neuroni perduti per un *ictus* o per altra *noxa*

In particolare si incominciano ad osservare eccezioni significative

- i neuroni olfattivi della mucosa nasale (popolazione neuronale localizzata all'esterno del cervello)
- strato sub-ependimale dei ventricoli laterali
- le cellule del canto negli uccelli (la controparte umana non è stata ancora identificata)

Alterazioni della neurogenesi (in senso negativo/inibitorio) sono state inoltre implicate nello sviluppo di malattie psichiatriche e neurologiche nell'uomo

47.2. Meccanismi embrionali residuali nell'adulto

- È stata fatta l'ipotesi che certi meccanismi molecolari tipici dello sviluppo embrionale non scompaiano del tutto dopo la nascita
- La genesi e la migrazione di cellule indifferenziate, programmate per diventare neuroni, possono avere luogo nel tessuto cerebrale adulto in casi particolari

47.2.1. Cellule del canto degli uccelli

- La genesi di nuove cellule nel telencefalo di alcune specie di uccelli adulti è accompagnata dalla migrazione di alcune di esse verso un'area del cervello coinvolta nel controllo del canto

  Nella stessa zona si osserva la persistenza di cellule della glia radiale in grado di fare da guida alle cellule migranti

47.2.2. Strato sub-ependimale dei ventricoli laterali

Un certo tasso di proliferazione cellulare persiste dopo la fine della neurogenesi embrionale e fetale in un'area posta intorno ai ventricoli laterali

- si trovano nella parte anteriore del cervello, prosencefalo
- sono due cavità localizzate nella parte profonda degli emisferi cerebrali, rivestite da un singolo strato di cellule prismatiche (ependima)
- l'attività proliferativa è localizzata in una striscia di tessuto che ha mantenuto caratteristiche embrionali strato sub-ependimale (SEL, da *subependymal layer*) derivante dallo strato germinativo che riveste le primitive cavità ventricolari nel corso della neurogenesi
- il SEL riveste la parte anteriore dei ventricoli laterali e si prolunga anche nell'area del primitivo ventricolo olfattivo (il quale si chiude precocemente) chiamata estensione anteriore del SEL

Lo strato sub-ependimale dell'adulto corrisponde a ciò che resta dello strato germinativo dell'embrione e coincide con l'area dove le cellule continuano a dividersi

47.2.3. Neuroni olfattivi nel ratto

Migrazione

Le cellule neo-generate nello strato sub-ependimale possono migrare per una notevole distanza sia nel ratto che nel topo

Si è osservato uno spostamento in senso anteriore delle cellule neo-generate verso i bulbi olfattivi

- i bulbi olfattivi sono due protuberanze ovoidali della parte basale del cervello appoggiate sull'osso etmoide, attraverso il quale ricevono le fibre del nervo olfattivo
- dopo una settimana, le cellule sono reperibili lungo l'asse longitudinale del bulbo olfattivo, sempre all'interno dell'estensione anteriore del SEL
- dopo due settimane esse si disperdono con orientamento radiale nei diversi strati del bulbo
- nell'arco di 15 giorni, le cellule compiono uno spostamento di circa 5 millimetri
- durante la migrazione le cellule assumono una forma allungata, bipolare, come quella dei neuroblasti (i neuroni giovani che migrano nel cervello in via di sviluppo)
- giunte negli strati superficiali del bulbo olfattivo, le cellule assumono le caratteristiche dei neuroni in via di differenziamento: emettono prolungamenti e acquistano una morfologia di tipo multi-polare Sia nel ratto sia nel topo queste cellule arrestano la loro corsa in due zone del bulbo olfattivo indicate come strato dei granuli e strato dei glomeruli
- queste regioni sono ricche di interneuroni, ovvero di piccole cellule nervose i cui prolungamenti non si allontanano dal corpo cellulare ma formano circuiti locali con i neuroni più grandi

Migrazione delle cellule del bulbo olfattivo

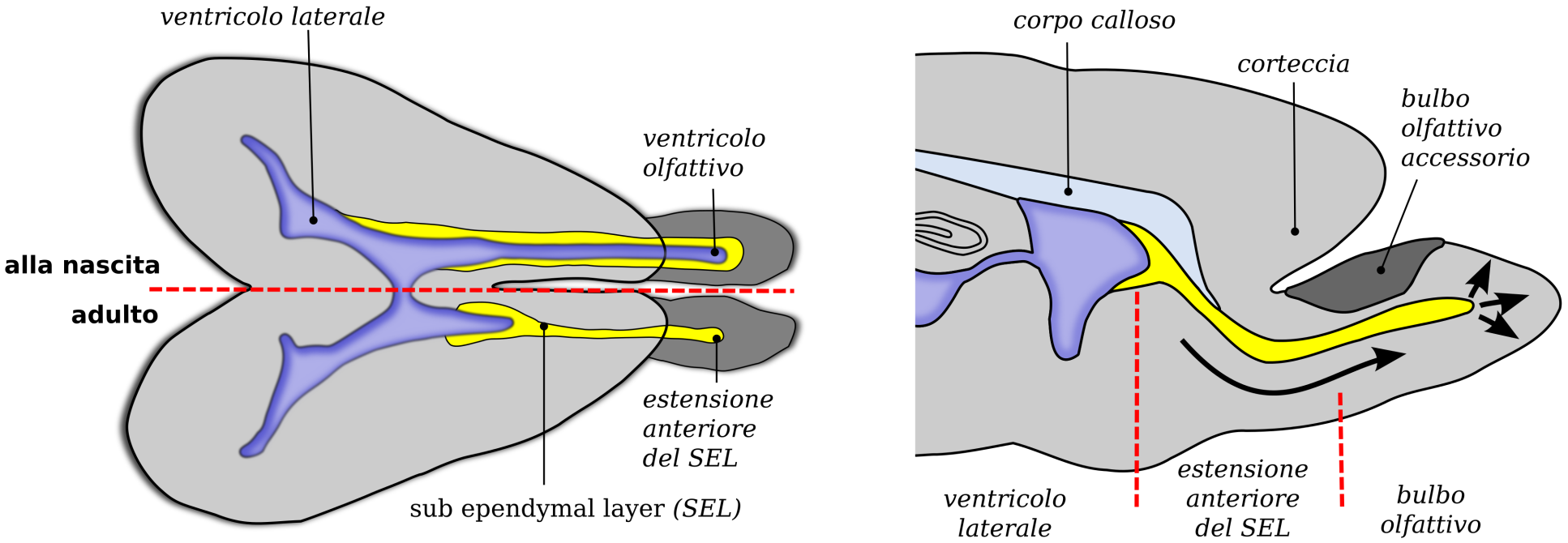

Figura 47.2. Cervello organogenesi olfattiva. Da Bonfanti (1999), modificato e ridisegnato

Meccanismi molecolari alla base della plasticità del sistema nervoso centrale: N-CAM

N-CAM (molecola di adesione neuronale, *neural-cell adhesion molecule*) è una glicoproteina in grado di modulare l'adesione tra le cellule del sistema nervoso.

N-CAM esiste in due forme

- embrionale

L'N-CAM embrionale è poli-sialilata

Il polimero di acido sialico inibisce le proprietà adesive dell'N-CAM, rendendola anti-adesiva

- adulta

Nel cervello adulto, la molecola viene sostituita da un'isoforma che possedendo solo alcuni monomeri di acido sialico, è fortemente adesiva e responsabile della stabilizzazione dei contatti inter-cellulari

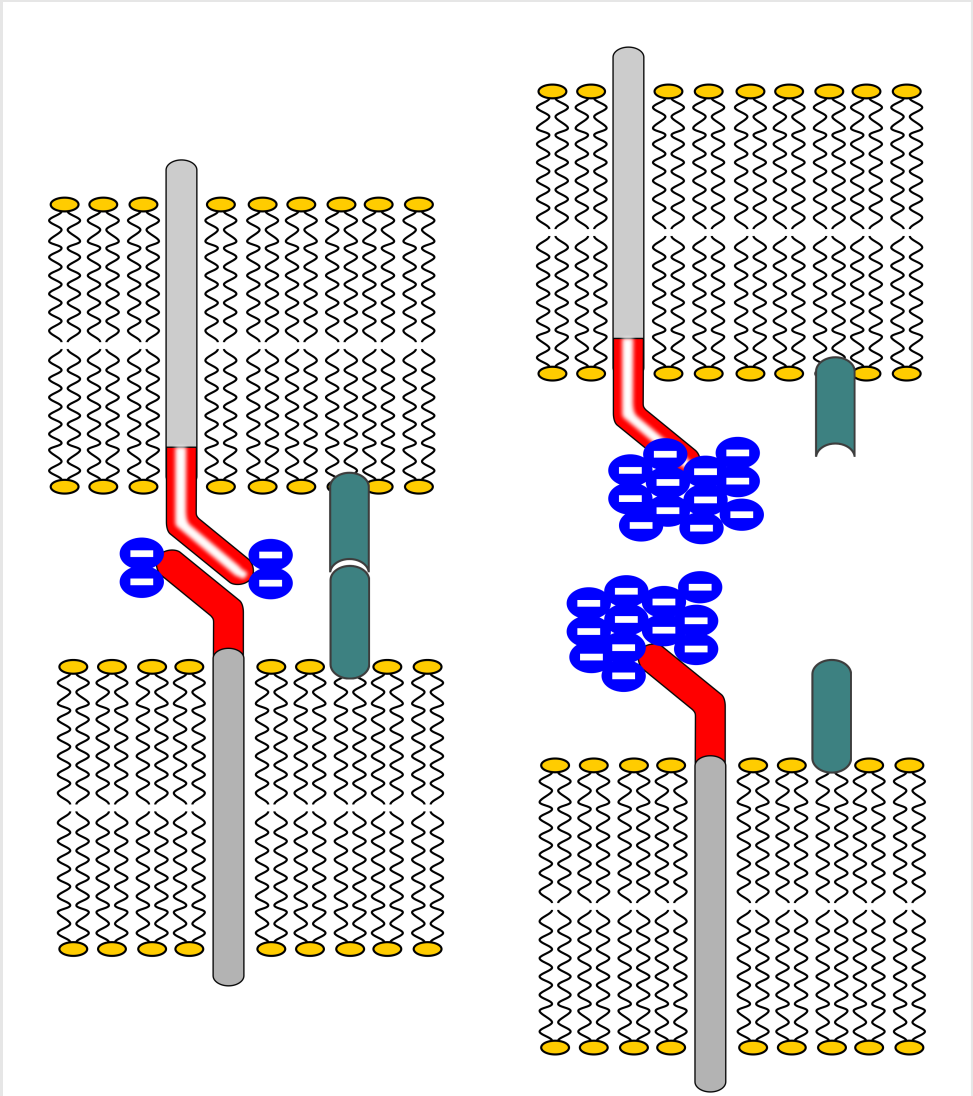

Figura 47.3. N-CAM. Da Bonfanti (1999), ridisegnato.

I residui di acido sialico sono indicati in blu e sono contrassegnati dal segno "–" della loro carica. A sn. La forma dell'adulto, a dx la forma fetale

*N-CAM (*neural-cell adhesion molecule*)*

La migrazione delle cellule dei bulbi olfattivi nell'adulto

L'elevata espressione di N-CAM polisialilata durante lo sviluppo embrionale costituisce un fattore permissivo nei processi morfogenetici del tessuto nervoso

La molecola persiste in alcune popolazioni cellulari (soprattutto neuroni) in grado di manifestare fenomeni di plasticità

È stata osservata un'espressione molto accentuata di N-CAM polisialilata nelle cellule dello strato sub-ependimale e lungo l'intera via di migrazione

Le cellule migranti dal prosencefalo verso i bulbi olfattivi presentano abbondante N-CAM embrionale e costituiscono una notevole massa di cellule allungate, con la forma tipica dei neuroblasti in migrazione

Nella prima parte del percorso, corrispondente al SEL del ventricolo laterale e all'estensione anteriore, tutte le cellule marcate appaiono orientate in senso tangenziale (cioè parallelo sia alla superficie ventricolare sia alla superficie esterna del cervello), mentre nel bulbo olfattivo esse assumono un orientamento radiale (perpendicolare alle due superfici), formando un ventaglio attraverso i vari strati di tessuto

Nel bulbo olfattivo, l'N-CAM poli-sialilata è espressa anche da alcune cellule simili agli interneuroni degli strati dei granuli e dei glomeruli, probabilmente corrispondenti a cellule giunte alla fine della loro migrazione e già in fase di differenziamento

Differenze con la migrazione embrionale

Se paragoniamo la migrazione cellulare qui descritta a quella che si osserva nel corso della neurogenesi, emergono importanti differenze

- nell'embrione i neuroblasti migrano con un orientamento radiale, seguendo le cellule della glia radiale sparse nell'intera parete del tubo neurale
- mentre nella prima parte della migrazione dallo strato sub-ependimale la migrazione è lungo un corso ben delimitato. Soltanto a livello del bulbo olfattivo inizia una dispersione a ventaglio, che avviene in assenza di glia radiale
- la velocità di migrazione nel cervello adulto, pari a 30 micrometri/ora è maggiore di quella osservata nell'embrione

47.2.4. Tubi gliali

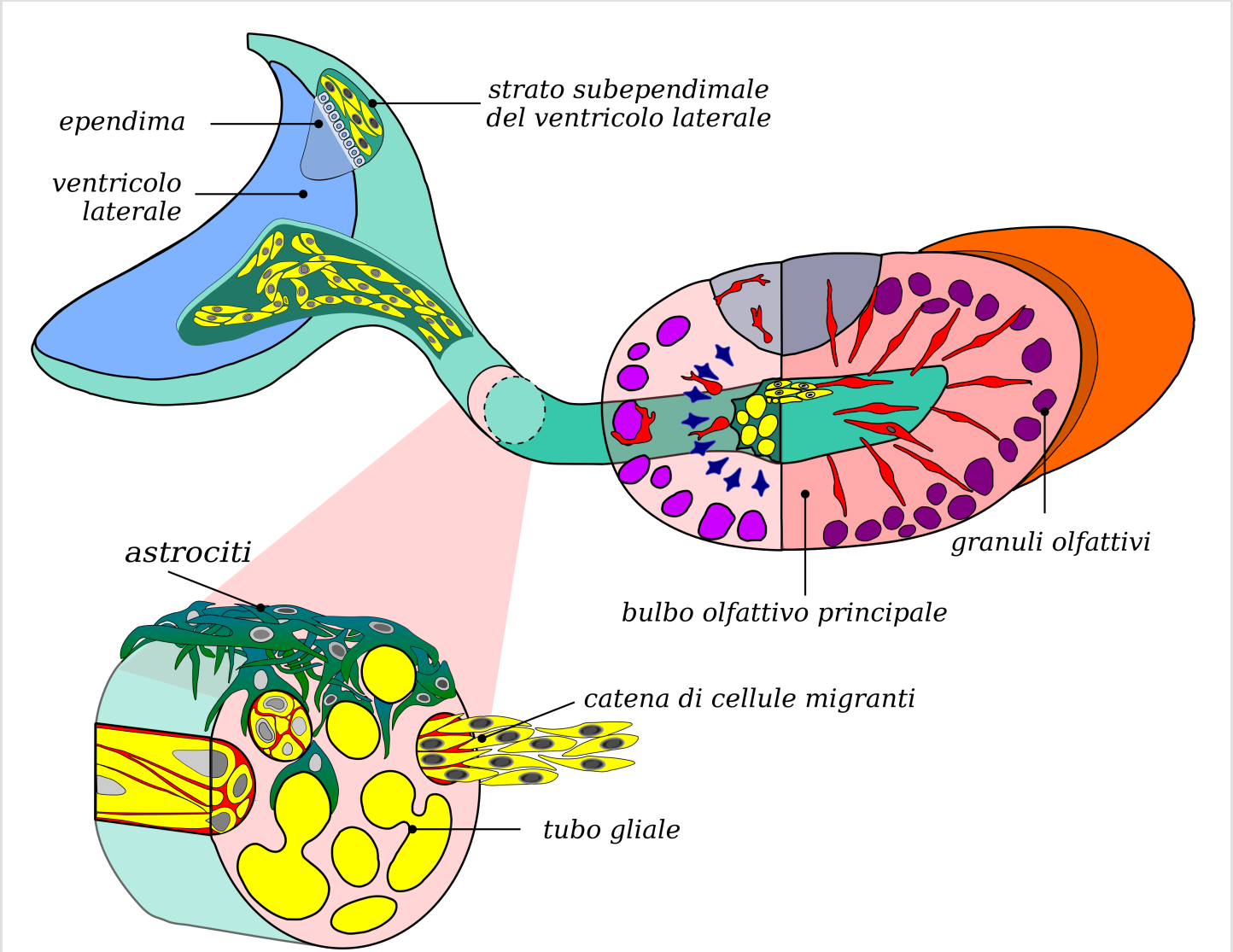

Figura 47.4. Cervello: tubi gliali. Da Bonfanti (1999), modificato

- *Nello strato sub-ependimale di ratto e di topo esiste un insolito addensamento di astrociti, i cui prolungamenti appaiono intrecciati a formare strutture indicate con il termine di tubi gliali*
- *Nell'area posta tra i ventricoli laterali e il bulbo olfattivo dello stesso lato, è possibile osservare circa 25-30 di questi tubi che comunicano spesso fra di loro formando un sistema lacunare*
- *Ogni catena di neuroblasti si sposta all'interno di un tubo gliale con un movimento di scivolamento, favorita dalla presenza di N-CAM polisialilata sulla membrana delle cellule*
- *Questo modello unico di migrazione può forse spiegare la maggiore velocità di spostamento delle cellule nel cervello adulto rispetto all'embrione*

47.2.5. Memoria olfattiva dei roditori

Le cellule neo-generate vanno ad arricchire alcune categorie di interneuroni del bulbo olfattivo

Questi interneuroni fanno parte di circuiti locali che si stabiliscono tra le fibre dei neuroni olfattivi, provenienti dalla mucosa nasale, e i neuroni di proiezione, che inviano il proprio assone in altre regioni del cervello

Nel ratto e nel topo sono legati all'olfatto importanti fenomeni di apprendimento e memoria (aspetto presente anche nell'uomo, sebbene in misura più limitata)

- in queste specie si instaurano già a livello dei circuiti nervosi del bulbo olfattivo
- uno di questi processi ha sede in un'area chiamata bulbo olfattivo accessorio, la quale è innervata da fibre nervose sensibili a molecole chiamate feromoni
  - i feromoni sono sostanze odorose presenti nell'urina dei maschi, che permettono alle femmine di riconoscere gli individui con cui si sono accoppiate
- la memoria per quel determinato feromone maschile si instaura nel bulbo olfattivo accessorio della femmina coinvolgendo gli interneuroni dello strato granulare
- essa è altamente specifica: l’avvicinamento di un maschio estraneo nei giorni successivi all'accoppiamento non solo viene osteggiato, ma si traduce frequentemente nell'interruzione della gravidanza
- dal punto di vista neuro-biologico questo processo rappresenta un modello semplice di memoria, riconducibile a fenomeni biologici (riassorbimento dell'embrione) e comportamentali (allontanamento del maschio)

Numerose cellule migranti dello strato sub-ependimale raggiungono anche lo strato granulare del bulbo olfattivo accessorio

I fenomeni di genesi e migrazione cellulare nel cervello dei roditori adulti potrebbero essere legati a funzioni superiori (apprendimento)

Alcuni fenomeni di proliferazione cellulare, sebbene di entità minore, sono stati osservati anche nell'ippocampo

47.3. Possibili applicazioni in terapia umana

- Le applicazioni in terapia umana vanno immaginate nell'intervento terapeutico in caso di patologie neuro-degenerative, le quali, comportano una perdita di cellule nervose
- Due sono gli approcci
  - produzione di linee staminali neuronali in vitro adatte ad essere trapiantate
  - stimolazione di cellule staminali già presenti nel cervello adulto

47.3.1. Produzione di linee staminali neuronali *in vitro*

- Consiste nel produrre linee cellulari contenenti cellule staminali in grado di dare origine a precursori neuronali, utilizzabili per i trapianti. Questa tecnica sostituirebbe l'unica attualmente disponibile, ovvero il trapianto di cellule staminali provenienti da tessuto cerebrale embrionale/fetale umano, che comporta evidenti limitazioni dal punto di vista sia pratico sia bioetico

47.3.2. Stimolazione di cellule staminali già presenti nel cervello adulto

- È attualmente in fase sperimentale negli animali da laboratorio e rappresenta una prospettiva ancora lontana in campo umano

  Almeno a livello teorico essa risulterebbe migliore della precedente sotto il profilo operativo e bioetico; tuttavia sarà praticabile soltanto nel caso in cui lo strato sub-ependimale dell'uomo adulto dimostri qualche analogia con quello del topo

47.3.3. Cellule staminali nel sistema nervoso murino

Coltivando frammenti di tessuto isolato dallo strato sub-ependimale del ventricolo laterale si osserva che alcune cellule sono in grado di proliferare rapidamente se trattate con opportuni fattori di crescita

La progenie così ottenuta da origine a grappoli sferoidali di cellule indifferenziate, neurosfere, da cui possono differenziarsi sia neuroni sia cellule gliali

Fattori che controllano proliferazione e differenziamento dello strato sub-ependimale:

- fattore di crescita dell'epidermide (EGF, *epidermal growth factor*), un peptide formato da 53 amminoacidi in grado di stimolare la proliferazione di diversi tipi cellulari
- l'aggiunta di EGF nel mezzo di coltura è risultata indispensabile a far proliferare le cellule che formano le neurosfere, le quali altrimenti sarebbero destinate a degenerare
- queste cellule EGF-rispondenti presentano altre caratteristiche di cellule staminali. Per esempio, dissociando una neurosfera e coltivando le cellule in pozzetti diversi, da ognuna di esse si otterranno nuove neurosfere. L'operazione può essere ripetuta più volte ottenendo sempre lo stesso risultato, cioè la formazione di nuove neurosfere contenenti cellule staminali
- se in uno qualsiasi di questi passaggi le neurosfere vengono poste in un substrato sul quale possano aderire, esse si differenziano nei tre tipi cellulari principali del tessuto nervoso: i neuroni, gli astrociti e gli oligodendrociti (cellule gliali in grado di produrre mielina, la sostanza che riveste gli assoni)
- quindi le cellule delle neurosfere, pur messe in condizioni di replicarsi indefinitamente, mantengono le caratteristiche delle cellule staminali totipotenti
- oltre all'EGF, altri fattori sembrano regolare l'attività delle cellule staminali come il bFGF (*basic fibroblast growth factor*, fattore di crescita basico fibroblastico)

47.3.4. Linea evolutiva delle cellule staminali neuronali fetali umane

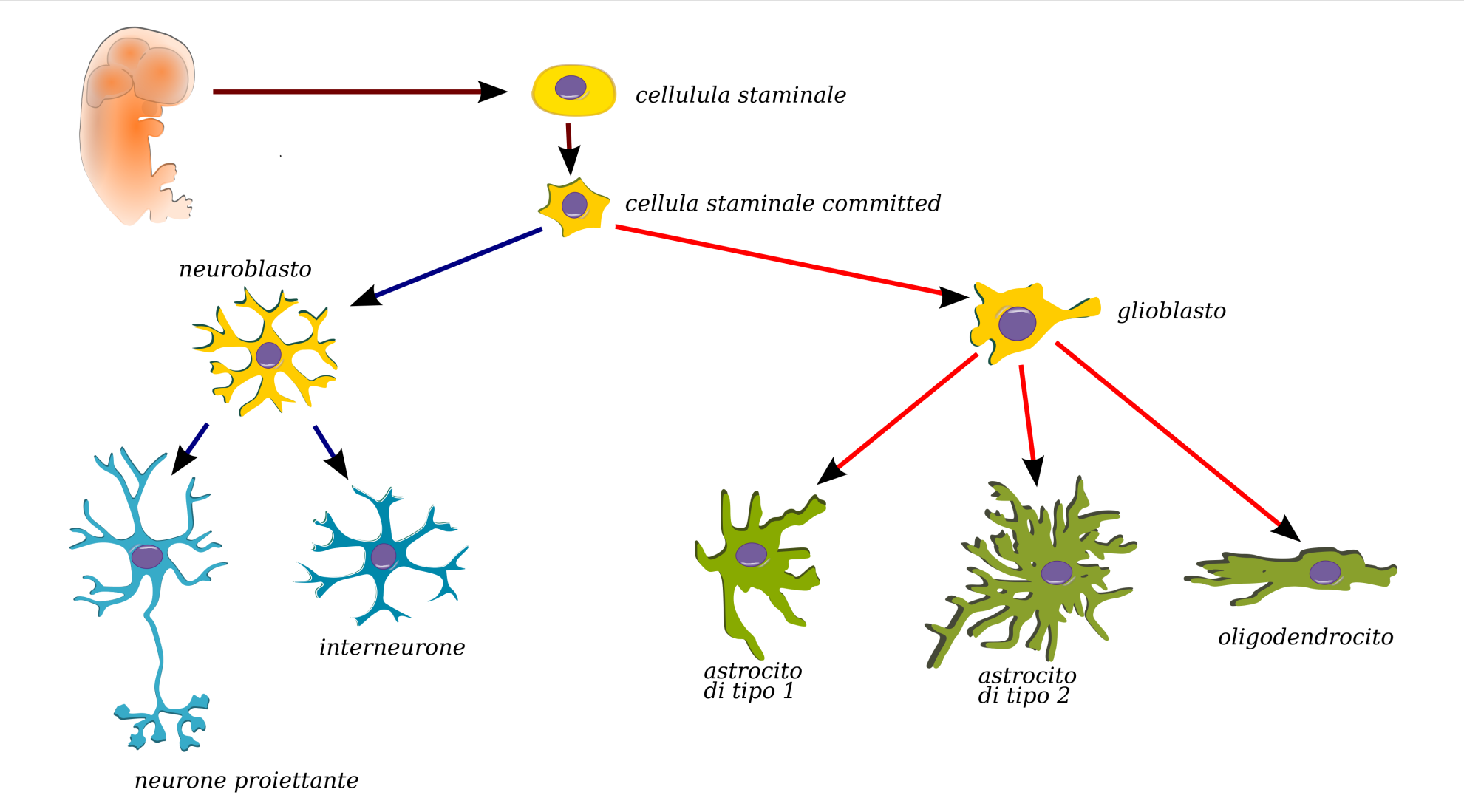

Figura 47.5. Linea evolutiva delle cellule staminali nervose. Da Kempermann (1999), ridisegnato e modificato

47.3.5. Cellule staminali neuronali (NSC, *neuronal stem cells*)

Una singola cellula staminale neuronale (NSC, *neuronal stem cell*) capace di replicazioni senza differenziamento, da origine a cellule progenitrici che generano neuroblasti o glioblasti

Questi precursori a loro volta danno origine a differenti tipi di neuroni e di glia

Le NSC umane sono in grado di comportarsi come le controparti murine

Cloni di cellule neurali isolate dalla zona ventricolare del telencefalo fetale umano possono essere propagate

- per via epigenetica: fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF)
- per via genetica: *v-myc* costitutivamente *down*-regolato

Dopo aver piastrato queste cellule in un mezzo con siero, esse si differenziano spontaneamente in neuroni e glia, dimostrandosi quindi multi-potenti

Inoltre ogni clone contiene anche cellule che non possiedono marker di differenziamento e sono quindi nuove cellule immature capaci di dare origine di nuovo ad altri cloni assicurando quindi una capacità di rinnovamento delle cellule staminali

---

Rimane il fatto che in condizioni fisiologiche il *turnover* cellulare nella neocorteccia umana

- è presente nell'adulto per le cellule non neuronali
- si arresta in periodo peri-natale per i neuroni

come dimostrato da eleganti esperimenti utilizzando come indice della data di nascita dei neuroni il livello di ^{14}C incorporato, che, dipendendo dal livello di isotopo nella biosfera in quel momento, ne certifica l'età

47.3.6. Trapianto di NSC

Le proprietà delle cellule staminali neuronali umane di sopravvivere e di sostituire neuroni perduti sono state studiate in modelli animali

- è da notarsi che il rigetto dei trapianti in sede intracerebrale è un problema relativo. La reattività del sistema immunitario contro antigeni che si trovino al di là della barriera emato-encefalica è molto limitata
- cloni umani NSC impiantati nel ventricolo laterale di topi neonati, si integrano nella zona sub-ventricolare
- da questa regione le cellule derivate da questi cloni sono in grado di migrare estesamente sia lungo la sostanza bianca sotto-corticale, sia lungo la corrente migratoria rostrale, e di differenziarsi nelle cellule appropriate per tempistica e localizzazione: oligodendrociti ed astrociti nelle regioni corticali e sub-corticali, neuroni nei bulbi olfattori
- cloni umani di NSC impiantati nel cervelletto dal lato opposto del nevrasse, danno origine a cellule diverse, principalmente a granuli
- Le cellule umane, dopo aver raggiunto la destinazione finale, sono in grado di interpretare il microambiente differenziativo esprimendo il fenotipo di una delle tre linee principali di cellule nervose

47.3.7. Xeno-trapianti

Oggi abbiamo la capacità di incorporare nel corpo umano cellule viventi da altre specie

I benefici potenziali sono immensi: una sorgente continua di tessuto terapeutico per organi danneggiati

Anche i rischi tuttavia sono molto alti: un contatto continuo tra cellule viventi di altre specie ed il corpo umano comporta:

- un aumento della probabilità di trasmissione di agenti patogeni
- potenzialmente la generazione di nuovi agenti patogeni

Definizione di xeno-trapianto

Un trapianto tra due specie diverse si definisce xeno-trapianto

47.3.8. Modello di terapia cellulare di malattia di Tay-Sachs

In un modello murino che presenta le stesse alterazioni della malattia di Tay-Sachs, (malattia ereditaria nella quale si ha l'accumulo patologico di gangliosidi GM2 nel cervello con conseguente neuro-degenerazione), il danno può essere prevenuto da cellule NSC umane

- si dimostra così che cellule nervose staminali umane sono in grado di fornire prodotti genici a cellule nervose anomale in malattia

Inoltre è possibile ingegnerizzare *in vitro* le cellule SNC con un vettore retrovirale in modo da far sì che esprimano un gene esogeno *in vivo*, ulteriore possibilità di correzione terapeutica di difetti nell'uomo

Il fatto che cellule NSC umane siano in grado di muoversi e differenziarsi secondo il microambiente differenziativo del topo (ed anche del ratto) inducono a pensare che gli stimoli alla mobilità ed alla differenziazione siano fortemente conservati durante l'evoluzione, semplificando così il lavoro di studio, che per ovvie ragioni non può essere svolto direttamente nell'uomo

47.3.9. Esempio di xeno-trapianto per la terapia sperimentale del morbo di Parkinson

Lo xeno-trapianto esemplificato qui di seguito implica l'uso di neuroni fetali porcini per la terapia del morbo di Parkinson in pazienti umani

Per sommi capi possiamo dire che:

- i pazienti di morbo di Parkinson soffrono della perdita di neuroni dopamminergici nella substantia nigra
- poiché la substantia nigra manda processi nello striatum ne risulta un insufficiente rilascio di dopammina nello striatum
- l'insufficienza di dopammina impedisce la regolazione dell'output dallo striatum verso il globus pallidus
- la mancata regolazione dell'attività del globus pallidus che si trova lungo le vie motorie provoca una perdita di controllo del movimento e tremore

La procedura può essere così riassunta:

- si prelevano cellule dalla regione mesencefalica di feti porcini in condizioni ottimali per la sopravvivenza cellulare stessa
- la regione mesencefalica contiene neuroni dopamminergigici, oltre ad altri tipi cellulari neuronali e gliali
- si iniettano circa 10 milioni di cellule fetali porcine nello striato del paziente mono-lateralmente
- se il trapianto va a buon fine, i neuroni trapiantati ricostituiscono gli input sinaptici dopamminergici allo striato
- il paziente riprende il controllo sul movimento

Trattamento del morbo di Parkinson con il trapianto di neuroni porcini fetali

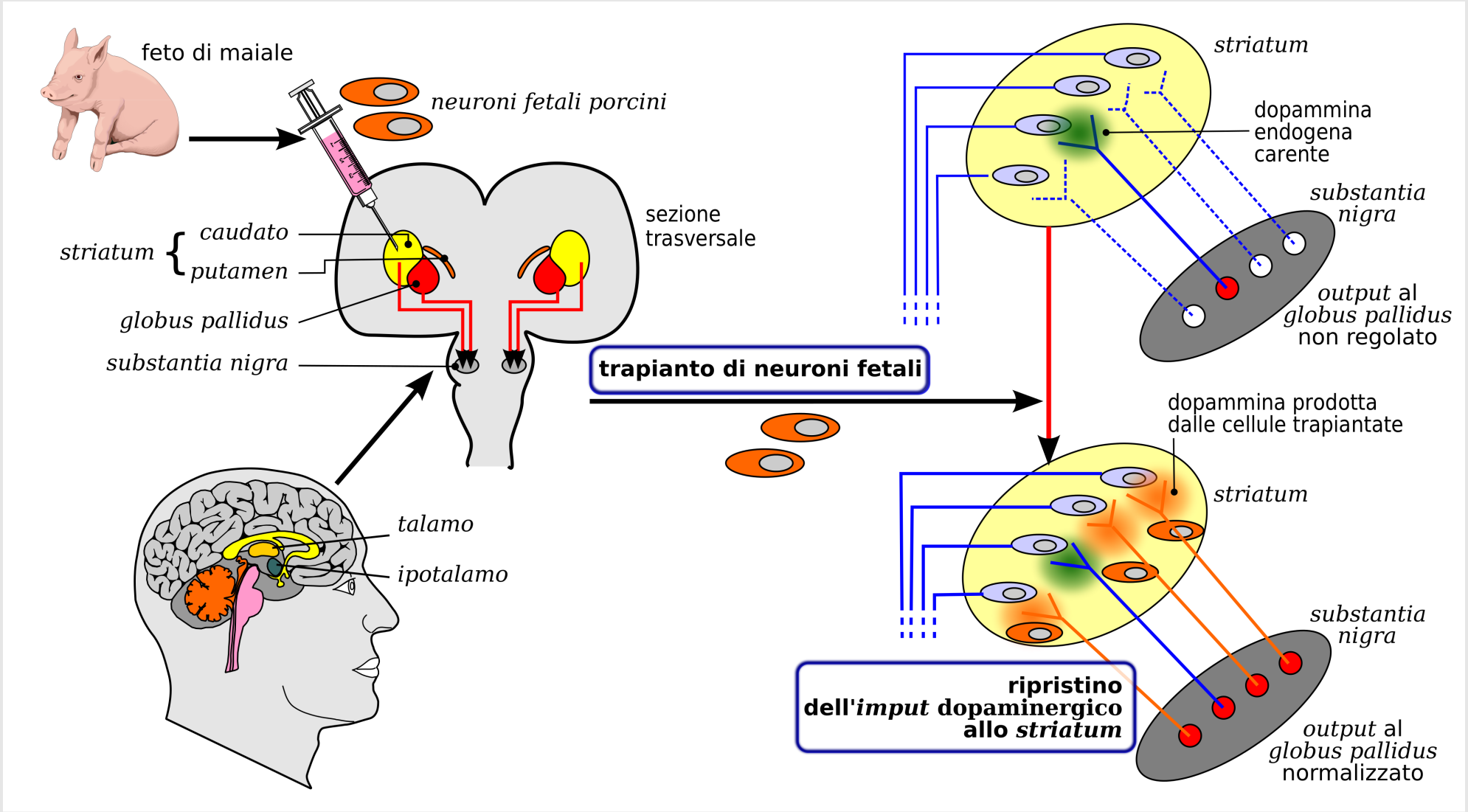

Figura 47.6. Xeno-trapianto di neuroni fetali porcini per il trattamento del morbo di Parkinson attraverso il ripristino di secrezione dopamminergica. Liberamente tratto da: Isacson (1997)

47.4. Principali fonti utilizzate

Bhardwaj, R.D., Curtis, M.A., Spalding, K.L., Buchholz, B.A., Fink, D., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Gage, F.H., Druid, H., Eriksson, P.S., Frisén, J. (2006) Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 11564-11568

Bonfanti, L. (1999) Genesi e migrazione di cellule nel cervello adulto. Le Scienze 351, 64-73

Galli, R., Gritti, A., Bonfanti, L., Vescovi, A.L. (2003) Neural stem cells. An overview. Circ. Res. 92, 598-608

Isacson, O., Breakefield, X.O. (1997) Benefits and risks of hosting animal cells in the human brain. Nature Med. 3, 964-969

Kempermann, G., Gage, F.H. (1999) New nerve cells for the adult brain. Sci Am. 280, 48-53

Patience, C., Takeuchi, Y., Weiss, R.A. (1997) Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. Nature Med. 3, 282-286

Siti web

medscape.com *visitato il 17/06/2011* *accessibile il 05/07/2012*