

12. Novembre

Identificati i neuroni responsabili della locomozione

Mi muovo, dunque sono.
Haruki Murakami

Nel 1906 **Charles Scott Sherrington** identificava i neuroni che “orchestrano” il nostro cammino nel midollo spinale lombare.

Sherrington, C. S. The Integrative Action of the Nervous System (Yale Univ. Press, 1906).

Per regolare il nostro andamento il cervello trasmette comandi attraverso percorsi discendenti che scendono a cascata dal tronco cerebrale per attivare questi neuroni. Una grave lesione a carico del midollo spinale disperde questo sistema di comunicazione così “squisitamente” organizzato.

Grègoire Courtine del *Neurology Department, dell'Università di Zurigo*



Grègoire Courtine dell' *Università di Losanna* nel 2009 ha dimostrato che i neuroni situati nel midollo spinale lombare non sono direttamente danneggiati dalla lesione, l'esaurimento dei comandi sopraspinali essenziali li rende non funzionali. La conseguenza è tuttavia una paralisi permanente.

Courtine G et al Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. Nat Neurosci. 2009 Oct;12(10):1333-42.

In seguito, diversi casi di studi isolati, hanno riportato come la **stimolazione elettrica epidurale spaziotemporale (EES)** sia in grado di riattivare i neuroni non funzionanti nel midollo spinale lombare, consentendo alle persone con paralisi di riprendere a camminare

Il **Kentucky Spinal Cord Injury Research Center, dell'Università di Louisville (Kentucky, USA)** ha dimostrato come l'applicazione dell'**EES** durante la neuroriabilitazione (**EES REHAB**) migliora ulteriormente il recupero della deambulazione, anche quando la stimolazione veniva disattivata.

Rejc E et al Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic. Sci Rep. 2017 Oct 26;7(1):13476.

I principi biologici attraverso i quali **EES REHAB** impegna e rimodella il midollo spinale lombare per ripristinare la deambulazione, ad oggi, **rimangono sconosciuti**.

Il team del **Politecnico federale di Losanna** coordinato da **Grégoire Courtine** e **Jocelyne Bloch** ha seguito **nove pazienti** con paralisi spinale attraverso un programma **di 5 mesi** di **stimolazione elettrica epidurale spaziotemporale (EES)** del midollo spinale lombare applicata durante la neuroriabilitazione che ha ripristinato la deambulazione in **tutti** pazienti trattati. Questo recupero ha comportato, durante la deambulazione, una riduzione dell'attività neuronale del loro midollo spinale lombare con la stimolazione elettrica, **tutti e nove** hanno riacquisito la capacità di camminare senza assistenza.



Il *team* ha acquisito ed analizzato le immagini che ritraggono e registrano l'attività dei neuroni del midollo spinale di questi pazienti mentre camminavano, sia prima che dopo il trattamento. Sorprendentemente, dopo il trattamento, il loro midollo spinale ha mostrato una **minore attività** rispetto a prima. Ciò ha suggerito che, forse, per aiutare i pazienti a riprendersi, durante la stimolazione solo un *sottoinsieme di neuroni* veniva di fatto attivato. Per avere un'idea migliore di quello che stava succedendo, il *team* ha comparato i risultati dello studio con un modello murino realizzato ad hoc in cui il midollo spinale era stato lesionato.

In seguito al trattamento nei topi che "camminavano" su un tapis roulant con supporto e stimolazione elettrica, i ricercatori hanno identificato i **geni che si attivavano** in specifiche popolazioni di cellule nervose attraverso il midollo spinale, ottenendo così un diagramma ricavato dalla posizione delle cellule.

Successivamente, utilizzando un programma computerizzato in grado di identificare le popolazioni principalmente attivate durante il processo di recupero, è stata ulteriormente identificata una specifica **sottopopolazione di neuroni** nel midollo spinale del topo, che esprimevano due marcatori chiamati **Vsx2** e **Hoxa10**.

Per confermare che questi neuroni fossero essenziali ed indispensabili per il recupero funzionale, i ricercatori hanno manipolato selettivamente la loro attività.

Pertanto quando questa popolazione di neuroni **veniva attivata** i topi recuperavano prontamente la loro capacità di "camminare", quando l'attività di queste cellule **veniva inibita** accadeva esattamente il contrario.

Poiché il blocco dell'attività delle cellule nei topi sani non ha influito sulla loro capacità di "camminare", è evidente il ruolo potenziale svolto da questi neuroni nelle fasi di recupero dopo una lesione del midollo spinale.

Tuttavia **Courtine** ritiene che questi neuroni probabilmente non sono gli unici a svolgere un ruolo nel recupero e che anche altre popolazioni neuronali potrebbero essere importanti.

Oltre a definire i neuroni che controllano il recupero della deambulazione, questi risultati potrebbero anche indirizzare i ricercatori a cercare i tipi di neuroni che intervengono nel recupero di altre funzioni interessate, inclusa la funzione degli arti superiori.

Kathe C, et al. *The neurons that restore walking after paralysis. Nature. 2022 Nov 9.*

I risultati di questo lavoro potranno aiutare i neuro riabilitatori a localizzare con maggiore precisione i "nervi giusti" durante una *stimolazione elettrica epidurale*.

Ciò potrebbe non solo migliorare il successo della terapia, ma anche ridurre gli effetti collaterali indesiderati come, ad esempio, l'incapacità della vescica a svuotarsi completamente, che potrebbe derivare dalla stimolazione dell'intero midollo spinale.

Lo stesso **Courtine** attualmente sta conducendo una sperimentazione clinica mirata per migliorare questa terapia in qualità di direttore scientifico di **ONWARD**, una società di tecnologia medica da lui fondata nel 2014 per sviluppare terapie indirizzate a persone con lesioni del midollo spinale.



Questo studio rappresenta un primo passo nella riabilitazione midollare e molte domande attendono una risposta prima che la *stimolazione elettrica epidurale* diventi una terapia di riferimento per i "pazienti del midollo spinale".



POLITECNICO FEDERALE DI LOSANNA E OSPEDALE UNIVERSITARIO DI LOSANNA
GRÉGOIRE COURTINE E JOCELYNE BLOCH

Grégoire Courtine

è professore associato presso il Politecnico federale di Losanna (EPFL) , dove è direttore di un laboratorio all'interno del Centro di Neuroprotesi e del Brain Mind Institute. Grégoire e il suo team creano tecnologie e interventi innovativi per ripristinare le funzioni motorie dopo disturbi del sistema nervoso centrale come la paraplegia. Grégoire Courtine ha pubblicato diversi articoli proponendo approcci radicalmente nuovi per il ripristino della funzione dopo una lesione del midollo spinale, che sono stati ampiamente discussi dalla stampa nazionale e internazionale.

Jocelyne Bloch è un neurochirurgo responsabile dell'unità di neurochirurgia funzionale dell'Ospedale universitario di Losanna (CHUV). La sua area di competenza è la stimolazione cerebrale profonda e la riparazione del cervello in relazione ai disturbi del movimento. Grégoire Courtine e Jocelyne Bloch hanno recentemente unito le forze per ottenere progressi rivoluzionari nel loro campo: un dispositivo wireless impiantato chirurgicamente che emette una stimolazione elettrica molto precisa al midollo spinale, imitando il funzionamento del cervello in una persona sana e consentendo così alle persone con midollo spinale danni per rimettersi in piedi.

Grégoire Courtine e Jocelyne Bloch hanno recentemente unito le forze per ottenere progressi rivoluzionari nel loro campo: un dispositivo wireless impiantato chirurgicamente che emette una stimolazione elettrica molto precisa al midollo spinale, imitando il funzionamento del cervello in una persona sana e consentendo così alle persone con midollo spinale danni per rimettersi in piedi.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 12. Novembre

Inflammasomi e piroptosi come bersagli terapeutici per COVID-19

Sta diventando sempre più chiaro che il sistema immunitario innato è un attore importante nella risposta dei pazienti all'infezione da virus. I livelli sierici di citochine sia pro- che antinfiammatorie sono notevolmente più alti nei casi gravi rispetto ai casi moderati di COVID-19, suggerendo che una tempesta di citochine, nota anche come sindrome da rilascio di citochine svolge un ruolo centrale. Inoltre, leucocitosi e linfocitopenia sono caratteristiche cliniche tipiche dei casi gravi di COVID-19. Queste osservazioni alludono a un overdrive nell'infiammazione come risposta antivirale mal gestita contro SARS-CoV-2 che porta a scarsi risultati clinici. Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA a senso positivo. Akiko Iwasaki Dipartimento di Immunobiologia, Yale University School of Medicine ha dimostrato come i marker molecolari associati al patogeno sono identificati dai recettori di riconoscimento del modello di rilevamento dell'RNA, inclusi TLR3, TLR7, TLR8 nell'endosoma, così come i recettori simili al gene I (RIG-I) inducibili dall'acido retinoico nel citosol (Iwasaki A 2021)

Il suggerimento che SARS-CoV-2 attivi gli inflammasomi e la piroptosi che sono al centro della patogenesi deriva dal fatto che i livelli di lattato deidrogenasi (LDH) sono molto elevati nei pazienti che sviluppano una malattia grave è stato ben evidenziato dal team di Manira Rayamajhi del Dipartimento di Microbiologia e Immunologia, Università della Carolina del Nord (Rayamajhi M 2021) La LDH è un enzima citosolico che viene rilasciato nell'ambiente extracellulare alla rottura della membrana. Infatti, il rilascio di LDH viene utilizzato per monitorare la piroptosi. In secondo luogo, la citochina rilasciata a seguito dell'attivazione dell'inflammasoma, IL-1 β , così come il suo prodotto del gene di risposta, IL-1R, risulta essere elevata nei sieri dei pazienti COVID-19 come brillantemente evidenziato dal team coordinato dall' Ospedale Jin Yin-tan, Wuhan, (Cina.) (Huang C 2020)

La chiave per superare l'eccessiva attività infiammatoria è mirare a un regolatore cruciale dell'infiammazione cellulare lasciando intatte le vie antivirali. L'attivazione indotta da agenti patogeni o allarmina dei recettori NOD-like (NLR), porta all'assemblaggio dell'inflammasoma in un colossale scaffold molecolare che genera una piattaforma per il reclutamento di massa e l'attivazione della caspasi-1 con l'aiuto di una proteina del filamento "ponte", la proteina simile allo speck associata all'apoptosi contenente un dominio di reclutamento della caspasi (ASC)). Gli inflammasomi sono piattaforme di segnalazione multiproteiche che controllano la risposta infiammatoria e coordinano le difese antimicrobiche dell'ospite. Sono assemblati da recettori di riconoscimento del pattern in seguito alla rilevazione di microrganismi patogeni e segnali di pericolo nel citosol delle cellule ospiti e attivano le caspasi infiammatorie per produrre citochine e indurre la morte cellulare piroptotica. L'importanza clinica degli inflammasomi va oltre le malattie infettive, poiché l'attività disregolata dell'inflammasoma è associata a numerosi disturbi infiammatori ereditari e acquisiti. Broz Pe Dixit VM del Biozentrum, Università di Basilea hanno dimostrato come....

(per continuare vai all'originale)