

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Esperienza, plasticità, riparazione del danno e recupero della funzione nervosa

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/100207> since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

ESPERIENZA, PLASTICITÀ, RIPARAZIONE DEL DANNO E RECUPERO DELLA FUNZIONE NERVOSA

Ferdinando Rossi

Centro Interdipartimentale per gli Studi Avanzati in Neuroscienze (NIT)
Dipartimento di Neuroscienze - Università degli Studi di Torino
Istituto di Neuroscienze della Fondazione Cavalieri-Ottolenghi (NICO) - Università
degli Studi di Torino

Key words: *Axon regeneration / Rigenerazione assonale*
 Neural plasticity / Plasticità neurale
 Rehabilitation / Riabilitazione
 Synaptogenesis / Sinaptogenesi
 Growth control / Controllo della crescita
 Neurodegeneration / Neurodegenerazione

Abstract:

Repair of brain damage induced by traumatic, vascular or degenerative injury depends on the ability of neurons to regenerate their axons or to reorganize spared circuits so to restore function. In the adult mammalian central nervous system regenerative processes are hampered by a set of molecules that actively inhibit neuritic elongation. Such factors are present in the intact nervous tissue, where they regulate physiological plasticity to maintain specific connection patterns. Neutralization of inhibitory mechanisms promotes neuritic elongation, but it is not sufficient to establish, or re-establish, functionally meaningful synaptic contacts. On the other hand, interaction with the external world favours plasticity by modulating regulatory mechanisms. Therefore, the outcome of brain repair depends on the triadic interaction between intrinsic neuronal properties, regulatory molecules in the nervous tissue and the external world. Molecular interactions between neurons and the surrounding microenvironment exert a primarily permissive function on neuritic growth, whereas external stimuli play an essential instructive role on the arrangement of newly-formed contacts. Hence, efficient therapeutic strategies for brain damage require the combination of specific molecular manipulations and targeted rehabilitation paradigms.

Riassunto:

La riparazione del danno cerebrale provocato da patologie traumatiche, vascolari o degenerative dipende dalla capacità dei neuroni di rigenerare i

loro assoni riorganizzare i circuiti superstiti in modo da ristabilire le funzioni alterate. Nel sistema nervoso centrale dei mammiferi adulti i processi rigenerativi sono ostacolati dall'azione di molecole che inibiscono attivamente l'accrescimento neuritico. Queste molecole sono presenti nel tessuto nervoso intatto, dove regolano i processi di plasticità fisiologica al fine di mantenere la specificità delle connessioni. La neutralizzazione dei meccanismi inibitori favorisce la crescita neuritica, ma non è sufficiente per stabilire, o ristabilire, l'organizzazione delle connessioni necessaria per sostenere la funzione normale. D'altro canto, l'interazione con l'ambiente esterno favorisce la plasticità modulando i meccanismi regolatori. L'esito dei processi di riparazione del sistema nervoso dipende, quindi, dalla triplice interazione fra le proprietà intrinseche dei neuroni, le molecole regolatrici presenti nell'ambiente del sistema nervoso centrale e il mondo esterno. Le interazioni molecolari fra neuroni e microambiente svolgono un ruolo principalmente permissivo sui processi di crescita, mentre gli stimoli provenienti dal mondo esterno esercitano una funzione istruttiva sulla distribuzione dei contatti neoformati. Lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci per il danno del sistema nervoso richiede quindi la combinazione sinergica di manipolazioni molecolari specifiche e protocolli di riabilitazione mirata.

INTRODUZIONE

La capacità del sistema nervoso centrale (SNC) adulto di riparare spontaneamente il danno prodotto da una lesione traumatica, vascolare o degenerativa è estremamente ridotta. Di conseguenza, i deficit funzionali provocati da una lesione cerebrale sono gravemente invalidanti e quasi sempre permanenti⁽¹⁰⁾. A prima vista, queste considerazioni suggeriscono che meccanismi biologici capaci di ripristinare l'integrità anatomica dei circuiti nervosi e di restituire una funzione adattativa non siano esistenti o funzionanti. Tuttavia, la capacità di rigenerare spontaneamente strutture complesse, compreso il SNC, è ben evidente nel corso dell'evoluzione e, perfino nei mammiferi, la rigenerazione è possibile nel sistema nervoso periferico^(10,11). Questo indica che la riparazione del SNC non è una *funzione inesistente*, ma piuttosto una *funzione soppressa*.

Negli ultimi decenni, la ricerca nel campo della rigenerazione del sistema nervoso ha registrato notevoli progressi, dimostrando che la mancata riparazione del danno neurale è principalmente dovuta a due ordini di fattori concorrenti:

- 1) da un lato, il potenziale intrinseco di crescita si riduce sensibilmente nei neuroni maturi^(10,26)
- 2) dall'altro, sostanze che inibiscono la crescita neuritica sono espresse nell'ambiente del SNC adulto^(12,15).

Sia la modificazione delle proprietà neuronali intrinseche che la comparsa di fattori regolatori estrinseci non sono conseguenti alla lesione o indotti da una condizione patologica, ma sono eventi connessi con il processo di maturazione fisiologica del tessuto nervoso. In altre parole, se si eccettuano i componenti dei tessuti cicatriziali, la cause che impediscono i processi rigenerativi sono da ricercarsi fra elementi costitutivi del tessuto nervoso intatto, deputati a regolare i fenomeni di crescita e plasticità fisiologica dei circuiti nervosi⁽²⁶⁾. È quindi chiaro che comprendere i meccanismi del controllo della crescita in condizioni normali è un prerequisito cruciale per risolvere il problema della rigenerazione nel SNC. Nelle sezioni seguenti si affronteranno questi quesiti e si discuteranno gli approcci volti a promuovere i processi rigenerativi interferendo con il meccanismo di regolazione della crescita neuritica.

I FATTORI CHE REGOLANO LA CRESCITA NEL SISTEMA NERVOSO

La riparazione di tessuti danneggiati è solitamente compiuta dalle cellule superstiti, le quali proliferano, si differenziano e si integrano nella trama della

struttura lesa. Nel SNC adulto, la generazione di nuovi neuroni è limitata da alcuni distretti specifici e riguarda poche categorie di neuroni⁽¹⁸⁾. Recenti studi nel campo dei trapianti neurali e delle cellule staminali suggeriscono la possibilità di introdurre nuovi neuroni nel SNC adulto⁽²⁵⁾. Anche in questo caso, tuttavia, il successo della procedura dipende dalla capacità delle cellule donatrici di integrarsi nei circuiti riceventi. La riparazione di una lesione nervosa non dipende quindi dall'aggiunta di nuovi elementi neo-generati, ma è primariamente sostenuta da modificazioni adattative dei neuroni sopravvissuti e delle loro connessioni. Tali modificazioni comprendono sia la ricrescita degli assoni sezionati, che la riorganizzazione di contatti pre-esistenti, non direttamente colpiti dalla noxa. In ogni condizione, la riparazione del danno nervoso è fondamentalmente determinata da processi di accrescimento neuritico e neo-sinaptogenesi.

Le modificazioni morfologiche dei prolungamenti nervosi ed il turnover delle connessioni sinaptiche, nell'insieme definiti "plasticità neurale", sono il substrato strutturale dei processi di apprendimento e di adattamento del sistema nervoso al mutare delle condizioni esterne. Da un punto di vista funzionale, la buona riuscita dei processi di plasticità neurale dipende dal mantenimento di connessioni nervose specifiche. Infatti, un processo di accrescimento non controllato potrebbe portare alla formazione di contatti aspecifici o abnormi, con gravi conseguenze sulla trasmissione delle informazioni attraverso i circuiti e sulle relative funzioni e comportamenti. Per tale ragione, il sistema nervoso centrale dei mammiferi è dotato di un sofisticato sistema di regolazione della crescita, il cui compito fondamentale è proprio di evitare la formazione di connessioni aberranti.

La regolazione della crescita nel SNC adulto si esplica a due livelli principali. Una serie di regolatori molecolari operano all'interno degli stessi neuroni, sopprimendo la trascrizione di geni associati ai processi di allungamento neuritico a favore dell'espressione di geni coinvolti nell'elaborazione e nella trasmissione delle informazioni^(9,21,26). Questi meccanismi tendono a bloccare processi di sdifferenziamento e impediscono ai neuroni di rientrare nel ciclo cellulare o di allungare l'assone. D'altro canto, il rimodellamento strutturale è controllato da diverse sostanze, dotate di attività inibitoria sulla crescita neuritica, che appartengono a due categorie principali: proteine associate alla mielina e componenti della matrice extracellulare^(10,12,33). Oltre a queste molecole, alcune proteine che guidano l'allungamento dei processi nervosi nel corso dell'assonogenesi embrionale contribuiscono al controllo della crescita nell'adulto, ma il loro ruolo preciso resta da definire⁽¹⁷⁾.

Le proteine inibitrici associate alla mielina centrale comprendono Nogo-A, la prima proteina di questa categoria scoperta in ordine di tempo, la glicoproteina della mielina degli oligodendrociti (Omgp) e la glicoproteina associata alla mielina (MAG)^(12,27). Queste tre proteine, che sono presenti nella mielina del sistema nervoso centrale, condividono un unico recettore espresso sulla superficie dell'assone, denominato "recettore di Nogo" (NgR). L'attivazione di NgR attiva una cascata di segnalazione intracellulare che, attraverso l'azione della piccola GTPasi RhoA, determina il collasso e la retrazione del cono di crescita assonale. Attraverso un altro dominio, detto amino-Nogo, Nogo-A può anche agire su un altro recettore, non condiviso con le altre proteine della mielina, che inibisce l'allungamento neuritico attraverso meccanismo molecolare simile a quello mediato da NgR⁽³¹⁾.

Fra i componenti della matrice extracellulare, i meglio caratterizzati come fattori inibenti la crescita neuritica sono i condroitin-solfato proteoglicani (CSPG)^(14,15). Diversi tipi di CSPG sono espressi nel SNC, dove costituiscono il componente principale delle cosiddette "reti perineuronali", fitti intrecci di matrice che avvolgono la superficie di alcune categorie di neuroni. I CSPG sono anche presenti in gran quantità nelle cicatrici gliali che si formano nel tessuto nervoso lesionato, dove contribuiscono formare una barriera insuperabile per gli assoni sezionati⁽⁷⁾. Il meccanismo d'azione attraverso il quale i CSPG arrestano l'allungamento neuritico non è del tutto chiaro, ma alcune osservazioni suggeriscono che anch'essi agiscano attivando la cascata di RhoA.

Negli ultimi decenni sono state sperimentate diverse procedure per promuovere la rigenerazione assonale neutralizzando le diverse molecole inibitorie o le relative cascate di trasduzione del segnale^(4,5,10,27). I risultati di questi esperimenti, che comprendono l'applicazione di anticorpi neutralizzanti, la degradazione enzimatica dei componenti della matrice extracellulare, manipolazioni genetiche ed altro ancora, hanno dimostrato che si può stimolare notevolmente i processi rigenerativi. In nessun caso, tuttavia, è stato possibile ottenere una *restitutio ad integrum* anatomica, e il relativo recupero funzionale è sempre parziale e sovente transitorio. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti attraverso manipolazioni dirette a potenziare le proprietà intrinseche di crescita dei neuroni danneggiati, inducendo l'espressione di proteine associate alla crescita assonale^(21,26). Di conseguenza, le strategie d'intervento esclusivamente dirette a interferire con i meccanismi molecolari della rigenerazione nervosa non paiono da sole sufficienti per risolvere il problema della riparazione del danno nel SNC.

IL SIGNIFICATO BIOLOGICO DEL CONTROLLO DELLA CRESCITA NEL SNC DEI MAMMIFERI

La maturazione delle guaine mieliniche e la deposizione delle reti perineuronali segnano il termine dello sviluppo del sistema nervoso e la chiusura dei periodi critici per la plasticità dipendente dell'esperienza^(3,10,14). Durante lo sviluppo postnatale, l'interazione con l'ambiente esterno modella i circuiti nervosi determinando l'emergere di funzioni e comportamenti complessi. Al termine di questo processo, le connessioni devono essere stabilizzate per permettere la normale esecuzione del compito funzionale. Di conseguenza, i meccanismi di crescita devono essere smorzati per mantenere la necessaria organizzazione della connettività. Nel corso dell'evoluzione, la crescente complessità dei circuiti nervosi e la comparsa di sempre maggiori capacità di adattamento hanno richiesto lo sviluppo parallelo di meccanismi di controllo sempre più stringenti. In assenza di appropriati sistemi di regolazione, il continuo modificarsi dei circuiti e delle connessioni nervose potrebbe portare a un progressivo deterioramento dell'organizzazione delle connessioni. Allo stesso modo, processi rigenerativi non adeguatamente guidati finirebbero per determinare la formazione di proiezioni aberranti e connessioni non specifiche. In ogni caso, lo sviluppo caotico delle connessioni nervose avrebbe severe ricadute sulla funzione del sistema nervoso e dell'intero organismo. In altre parole, l'inibizione della crescita sarebbe il prezzo da pagare per utilizzare al meglio le straordinarie proprietà plastiche del sistema nervoso. A sua volta, la perdita della capacità rigenerativa sarebbe un effetto collaterale del meccanismo di controllo che limita la crescita fisiologica. È davvero così?

Anche nelle migliori condizioni che possiamo produrre oggi in laboratorio, il numero di assoni che riescono a rigenerare nel SNC è talmente esiguo che ben poco si può concludere sulla specificità e sulla funzionalità delle connessioni ristabilite. Tuttavia, se consideriamo i vertebrati più antichi o il sistema nervoso periferico dei mammiferi, dove la rigenerazione assonale è vigorosa, possiamo trovare indizi utili per rispondere a questo quesito^(1,2,29). In tutti questi casi, gli assoni che rigenerano sono numerosi, ma la loro crescita non è adeguatamente diretta e le sinapsi neoformate non riproducono la struttura originaria. Ne consegue che il recupero funzionale è spesso limitato e, talvolta, insorgono nuovi disturbi e disfunzioni. La sindrome post-paralitica, che compare dopo anastomosi del nervo faciale, è un esempio paradigmatico del possibile esito maladattativo di un processo rigenerativo⁽¹⁾. Sembrerebbe, quindi, che i processi rigenerativi siano efficaci nel ripristinare i contatti a livello di singoli neuroni, ma non nel ricostruire i

complessi pattern di connessioni, necessari per sostenere funzioni complesse. Fortunatamente, è possibile influenzare il decorso dei processi compensatori in modo da favorire il recupero funzionale. Infatti, se si applicano specifici protocolli di addestramento o riabilitazione, è possibile ricostruire l'organizzazione originaria dei circuiti, migliorando significativamente le possibilità di recupero funzionale^(1,2,29). Queste osservazioni indicano che, sebbene le interazioni cellulari e molecolari non siano da sole sufficienti per rigenerare pattern sinaptici organizzati e funzionali, specifiche interazioni con l'ambiente esterno possono influenzare il rimodellamento strutturale in modo da favorire il recupero della funzione⁽²⁶⁾. È interessante notare come questi meccanismi dipendenti dall'esperienza non agiscano solo sul circuito direttamente danneggiato, ma possano anche riguardare strutture distanti, coinvolte negli stessi compiti funzionali. In questo modo, un significativo recupero funzionale può essere ottenuto non solo dalla riparazione locale nella sede della lesione, ma anche dalla riorganizzazione di strutture e circuiti distanti che assumono funzioni vicarianti.

Fenomeni simili a quelli che accadono dopo una lesione, si verificano quando si interferisce con i meccanismi di controllo della crescita nel cervello intatto^(3,14). Anche in assenza di danno, la neutralizzazione delle proteine della mielina o la rimozione enzimatica dei CSPG inducono immediati fenomeni di crescita assonale aberrante^(6,8,16). Gli assoni, liberati dal controllo inibitorio emettono nuovi processi che invadono territori normalmente proibiti. Tuttavia, questi effetti sono transitori e i pattern neuritici originari sono ristabiliti non appena le molecole regolatrici ricompaiono nel microambiente del SNC. Come ci attendevamo, la rimozione dei fattori inibenti scatena la crescita assonale. Sorprendentemente, però, questo fenomeno non sembra sufficiente per formare nuovi contatti stabili e funzionali. Perché è così? Perché la rimozione dei freni inibitori non induce la progressiva disorganizzazione della connettività?

Per sostenere una funzione adattativa, i circuiti nervosi nel cervello adulto o in via di sviluppo devono essere modellati attraverso una continua interazione con l'ambiente esterno. In altre parole, l'esperienza (in senso lato) determina specifici pattern di attività nervosa che plasmano i relativi circuiti e affinano le connessioni. Ne consegue che, anche quando viene meno il controllo inibitorio sui meccanismi di crescita, l'organizzazione dei contatti neoformati dipenderà dalla natura della specifica esperienza. Per esempio, la rimozione dei CSPG o degli inibitori mielinici nella corteccia visiva adulta non induce alcuna modificazione evidente della distribuzione delle afferenze provenienti dalle due retine, a meno che non sia associata alla chiusura di una palpebra (deprivazione monoculare), una procedura che modifica radicalmente l'esperienza visiva

binoculare^(3,22,23). In altri termini, le connessioni neoformate (o riparate) sono sempre congruenti con l'esperienza particolare che ne ha guidato lo sviluppo: una specifica interazione con l'ambiente circostante determinerà un'*appropriata* distribuzione delle connessioni nei circuiti coinvolti. Il risultato finale di qualsiasi processo plastico o rigenerativo dipenderà, quindi, dalla triplice interazione fra le proprietà neuronali intrinseche, le molecole regolatrici estrinseche e il mondo esterno⁽²⁶⁾. In questo meccanismo, l'equilibrio fra fattori neuronali e ambientali determina il livello di plasticità potenziale del circuito, mentre gli stimoli esterni dirigono la disposizione delle connessioni neo-formate. Le interazioni molecolari hanno una funzione essenzialmente permissiva, mentre l'esperienza svolge un ruolo principalmente istruttivo.

PROPRIETÀ NEURONALI INTRINSECHE, MOLECOLE REGOLATRICI ESTRINSECHE E MONDO ESTERNO

Per molti anni la ricerca sulla rigenerazione e sulla plasticità neuronale è stata diretta a comprendere i meccanismi cellulari e molecolari che regolano l'accrescimento dei processi nervosi. Contemporaneamente, osservazioni su animali da esperimento mantenuti in ambiente arricchito o sottoposti a regimi di intensa attività fisica hanno dimostrato come l'esposizione a stimoli ambientali significativi abbia effetti profondi sulla struttura e sulla funzione del sistema nervoso, anche in individui adulti^(30,32). Sorprendentemente, poca attenzione è stata rivolta a comprendere come gli stimoli esterni influenzano le interazioni molecolari fra cellule nervose e microambiente. Solo di recente si è iniziato ad affrontare questo problema.

Un aumento dell'attività nervosa, mediante stimolazione elettrica o farmacologica, modifica la composizione della matrice extracellulare di diverse regioni cerebrali, quali ad esempio l'ippocampo⁽²⁸⁾. Simili modificazioni possono essere prodotte anche da stimoli fisiologici. Per esempio, un sovraccarico di sale nella dieta determina fenomeni di plasticità sinaptica nei neuroni magnocellulari dell'ipotalamo che secernono vasopressina⁽³⁰⁾. La riorganizzazione sinaptica è accompagnata dalla contemporanea riduzione di alcune componenti delle reti pericellulari che avvolgono questi neuroni⁽¹⁹⁾. Nei topi adulti, l'esposizione per un mese ad ambiente arricchito induce profonde modificazioni dell'organizzazione delle proiezioni afferenti ai nuclei profondi del cervelletto, consistenti in una riduzione delle sinapsi inibitorie a favore di quelle eccitatorie⁽¹³⁾. Questo processo è facilitato dalla concomitante riduzione dei CSPG delle reti perineuronali. In particolare, nei neuroni nucleari si riduce la sintesi dei componenti necessari per costruire la rete, mentre gli assoni

afferenti mostrano un aumento di attività delle metallo-proteinasi (MMP2 e MMP9), gli enzimi che degradano la matrice⁽¹³⁾. Queste osservazioni indicano che le reti perineuronali sono strutture dinamiche, la cui composizione e proprietà inibitorie sono determinate dall'interazione fra gli elementi pre- e post-sinaptico. Variazioni dell'attività nervosa modificano la composizione delle reti in modo da modulare le proprietà plastiche del circuito che deve essere modificato dall'esperienza.

Gli stimoli esterni possono anche influenzare l'espressione di sostanze neuronali associate alla crescita. Ad esempio, un'intensa attività fisica accelera la rigenerazione dei nervi periferici e questo effetto è accompagnato da un aumento di espressione di geni neuronali, fra cui alcuni componenti dei coni di crescita e proteine coinvolte nella sinaptogenesi⁽³⁰⁾. L'attività motoria agisce direttamente sull'espressione di neurotrofine, come il Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF), che a loro volta modificano la trascrizione di geni associati alla crescita nei neuroni attivati. In accordo con questa idea, è stato recentemente dimostrato che gli effetti dell'ambiente arricchito sulla plasticità nello sviluppo del sistema visivo sono aboliti nei topi knockout per il gene che del BDNF. Nell'insieme, queste osservazioni indicano che gli stimoli ambientali inducono la plasticità neuritica modulando sia i determinanti intrinseci neuronali che le molecole regolatrici presenti nel microambiente del SNC. L'effetto sembra essere mediato dall'attività elettrica che fluisce attraverso i circuiti stimolati. In altri termini, l'attivazione di specifici circuiti nervosi produce uno spostamento dell'equilibrio fra meccanismi promoventi e inibenti la crescita assonale in modo da favorire le modificazioni plastiche.

Un aspetto rilevante di questi fenomeni è l'elevata specificità. Infatti, se la modulazione dei meccanismi di regolazione della crescita indotta da stimoli esterni è mediata dall'attivazione dei relativi circuiti nervosi, le modificazioni molecolari conseguenti sono circoscritte agli stessi. In questo modo, l'interazione con il mondo esterno regola i dispositivi di controllo e induce modificazioni plastiche solo nelle strutture che sono direttamente coinvolte nell'esecuzione di quel particolare compito funzionale⁽²⁶⁾.

Occorre infine ricordare che alcune particolari forme di esperienza possono indurre forme di plasticità aberrante accompagnate da chiare disfunzioni e comportamenti anomali⁽²⁴⁾. Movimenti rapidi e ripetitivi possono determinare una progressiva disorganizzazione delle rappresentazioni corticali somato-sensoriali o motorie, seguita da difetti del movimento e sindromi dolorose. Questi fenomeni di *plasticità patologica* sarebbero alla base di disturbi occupazionali, quali il crampo dello scrittore o le distonie focali nei musicisti. Recenti studi mostrano che queste sindromi neurologiche sono effettivamente

associate a fenomeni di rimodellamento strutturale aberrante, prodotti da un'attivazione eccessiva o anomala di particolari circuiti sensori-motori⁽²⁴⁾. È interessante notare che questi disturbi possono essere efficacemente trattati applicando specifici protocolli di rieducazione⁽²⁰⁾. La plasticità difettosa può essere corretta attraverso un nuovo processo plastico. Nonostante questi effetti collaterali, è chiaro che gli stimoli e ambientali, e l'esperienza in senso lato, sono in grado di influire sui meccanismi di regolazione della crescita ed influenzare i processi di rimodellamento neurale nella direzione di esiti funzionali adattativi.

CONCLUSIONI – NUOVE PROSPETTIVE PER LA RIPARAZIONE DEL DANNO CEREBRALE

Le osservazioni qui riportate indicano che il recupero funzionale in seguito a danno cerebrale deriva sia dalla rigenerazione di assoni sezionati che dalla riorganizzazione di circuiti risparmiati. La rigenerazione assonale è assolutamente necessaria per riparare una lesione traumatica del midollo spinale. D'altro canto, il rimodellamento dei circuiti sopravvissuti è fondamentale nel caso del danno prodotto da una patologia degenerativa o da noxa ischemica. Negli ultimi decenni, la maggior parte degli sforzi è stata diretta a stimolare le proprietà rigenerative dei neuroni o a rimuovere i fattori inibitori. Risultati recenti mostrano come l'interazione costante fra organismo e ambiente favorisca i processi di crescita e, fatto anche più importante, diriga l'organizzazione delle connessioni neoformate in accordo con specifiche necessità funzionali. L'acquisizione di queste conoscenze è importante comprendere i meccanismi biologici di base, ma è assolutamente necessaria per sviluppare procedure terapeutiche efficaci. È ormai chiaro che l'entità del recupero funzionale dipende da diversi fattori concorrenti, quali le proprietà delle cellule nervose, la composizione molecolare del microambiente del SNC e l'interazione dell'organismo (e quindi del suo sistema nervoso) con il mondo esterno. Queste considerazioni ci dimostrano che una terapia efficace del danno cerebrale deve essere basata sulla combinazione sinergica di manipolazioni molecolari, come la neutralizzazione dei meccanismi inibitori, e specifici paradigmi di stimolazione esterna, come quelli forniti da protocolli di riabilitazione mirata. L'azione coordinata di questi approcci permetterà di potenziare la crescita neuritica, garantendo la funzionalità delle connessioni neoformate. L'obiettivo di un'efficace riparazione del danno nel sistema nervoso è ancora lontano, ma la comprensione dei meccanismi biologici fondamentali della plasticità neurale ci apre nuove prospettive incoraggianti.

BIBLIOGRAFIA

1. Angelov DN: *Physical rehabilitation of paralysed facial muscles: functional and morphological correlates*. Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2011; 210: 1-140.
2. Beazley LD, Rodger J, King CE, Bartlett CA, Taylor AL, Dunlop SA: *Optic nerve regeneration: molecular pre-requisites and the role of training. Restoring vision after optic nerve injury*. Adv. Exp. Med. Biol. 2006; 572: 389-395.
3. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L: *Extracellular matrix and visual cortical plasticity: freeing the synapse*. Neuron. 2004; 44: 905-908.
4. Bradbury EJ, Carter LM: *Manipulating the glial scar: chondroitinase ABC as a therapy for spinal cord injury*. Brain Res. Bull. 2010; 84: 306-316.
5. Büchli A, Schwab ME: *Inhibition of Nogo: A key strategy to increase regeneration, plasticity and functional recovery of the lesioned central nervous system*. Ann. Med. 2005; 36: 556-567.
6. Buffo A, Zagrebelsky M, Huber A, Skerra A, Schwab ME, Strata P, Rossi F: *Application of neutralising antibodies against NI-35/250 myelin-associated neurite growth inhibitory proteins to the adult rat cerebellum induces sprouting of uninjured Purkinje cell axons*. J. Neurosci. 2000; 20: 2275-2286.
7. Bush SA, Silver J: *The role of extracellular matrix in CNS regeneration*. Curr. Op. Neurobiol. 2007; 17: 120-127.
8. Corvetto L, Rossi F: *Degradation of chondroitin sulphate proteoglycans induces sprouting of intact Purkinje axons in the cerebellum of the adult rat*. J. Neurosci. 2005; 25: 7150-7158.
9. Di Giovanni S: *Molecular targets for axon regeneration: focus on the intrinsic pathways*. Expert Opin. Ther. Targets. 13, 1387-1398, 2009.
10. Fawcett JW, Rosser AE, Dunnett SB: *Brain damage, brain repair*. Oxford University Press, Oxford (UK), 2002.
11. Ferretti P: *Is there a relationship between adult neurogenesis and neuron generation following injury across evolution?* Eur. J. Neurosci. (in press), 2011.
12. Filbin MT: *Myelin-associated inhibitors of axonal regeneration in the adult mammalian CNS*. Nat. Rev. Neurosci. 2003; 4: 703-713.
13. Foscarin S, Ponchione D, Pajaj E, Leto K, Gawlak M, Wilczynski GM, Rossi F, Carulli D: *Experience-dependent plasticity and modulation of growth regulatory molecules at central synapses*. PLoS ONE 6, e16666, 2011.
14. Galtrey CM, Fawcett JW: *The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system*. Brain Res. Rev. 2007; 54: 1-18.
15. Gervasi NM, Kwok JC, Fawcett JW: *Role of extracellular factors in axon regeneration in the CNS: implications for therapy*. Regen. Med. 2008; 3: 907-923.
16. Gianola S, Savio T, Schwab M, Rossi F: *Cell-autonomous mechanisms and myelin-associated factors contribute to the development of Purkinje axon intracortical plexus in rat cerebellum*. J. Neurosci. 2003; 23: 4613-4624.
17. Giger RJ, Hollis ER 2nd, Tuszynski MH: *Guidance molecules in axon regeneration*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2, a001867, 2010.

18. Ming G.L., Song H.: *Adult neurogenesis in the Mammalian brain: significant answers and significant questions*. *Neuron*. 2011; 70: 687-702.
19. Miyata S, Akagi A, Hayashi N, Watanabe K, Oohira A: *Activity-dependent regulation of a chondroitin sulfate proteoglycan 6B4 phosphacan/RPTPbeta in the hypothalamic supraoptic nucleus*. *Brain Res*. 2004; 1017: 163-171.
20. Nudo RJ: *Retuning the misfiring brain*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 7425-7427.
21. Park KK, Liu K, Hu Y, He Z: *PTEN/mTOR and axon regeneration*. *Exp. Neurol*. 2010; 233: 45-50.
22. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L: *Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex*. *Science*, 2002; 298: 1187-1189.
23. Pizzorusso T, Medini P, Landi S, Baldini S, Berardi N, Maffei L: *Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 8517-8522.
24. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC: *Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you?* *Trends Neurosci*. 2006; 29: 192-199.
25. Rossi F, Cattaneo E: *Neural stem cell therapy for neurological diseases: dreams and reality*. *Nat. Rev. Neurosci*. 2002; 3: 401-409.
26. Rossi F, Gianola S, Corvetti L: *Regulation of intrinsic neuronal properties for axon growth and regeneration*. *Prog. Neurobiol*. 2007; 81: 1-28.
27. Schwab ME: *Nogo and axon regeneration*. *Curr. Op. Neurobiol*, 2004; 14: 118-124.
28. Schwarzacher SW, Vuksic M, Haas CA, Burbach GJ, Sloviter RS, Deller T: *Neuronal hyperactivity induces astrocytic expression of neurocan in the adult rat hippocampus*. *Glia* 2006; 53: 704-714.
29. Sinis N, Manoli T, Werdin F, Kraus A, Schaller HE, Guntinas-Lichius O, Grosheva M, Irintchev A, Skouras E, Dunlop S, Angelov DN: *Manual stimulation of target muscles has different impact on functional recovery after injury of pure motor or mixed nerves*. *Int. Rev. Neurobiol*. 2009; 87: 417-432.
30. Vaynman S, Gomez-Pinilla F: *License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins*. *Neurorehabil. Neural Repair*, 2005; 19: 283-295.
31. Walmsley AR, Mir AK: *Targeting the Nogo-A signalling pathway to promote recovery following acute CNS injury*. *Curr. Pharm. Des*. 2008; 13: 2470-2484.
32. Will B, Galani R, Kelche C, Rosenzweig MR: *Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002)*. *Prog. Neurobiol*. 2004; 72: 167-182.
33. Xie F., Zheng B.: *White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure*. *Exp. Neurol*. 2008; 209: 302-312.