



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ»**

Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΔΑΜΙΑΝΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

**«ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΚΩΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ»**

Επιβλέπων: ΒΛΑΜΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,
Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής Χειρουργικής
Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2022



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

POST-GRADUATE PROGRAM

**«REHABILITATION FOLLOWING SPINAL CORD LESIONS.
SPINAL PAIN MANAGEMENT»**

MASTER THESIS

DAMIANAKIS EMMANOYIL

Supervisor: JOHN VLAMIS,
Associate Professor of Orthopaedic Surgery
3rd Orthopaedic Department, NKUA

ATHENS 2022

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΔΑΜΙΑΝΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

Διεύθυνση: Καρατζά 26, Πειραιάς Τ.Κ 18534, Ν. Αττικής,

Ελλάδα

Τηλ.: +30 6970918712

E-Mail: damianakis1982@gmail.com

Ημ/νία γέννησης: 28 Φεβρουαρίου 1982 • Ιθαγένεια: Ελληνική

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ, ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

**7/2016 –
σήμερα**

Παρατασιακός ειδικευόμενος Ιατρός της Κλινικής
Φ.Ι.Απ. του Γ.Ν. Κ.Α.Τ

Απόκτηση του τίτλου Ιατρικής ειδικότητας(Επιτυχής
συμμετοχή στις εξετάσεις Απριλίου 2021)

Απόκτηση του Ευρωπαϊκού τίτλου Ιατρικής
Ειδικότητας(Επιτυχής συμμετοχή στις εξετάσεις του
European Board Of Physical and Rehabilitation
Medicine, Ιουνίου 2021)

Δημοσιεύσεις:

*1. Damianakis E I, Benetos I S, Evangelopoulos D,
et al. (April 28, 2022) Stem Cell Therapy for Spinal
Cord Injury: A Review of Recent Clinical Trials.
Cureus 14(4): e24575. doi:10.7759/cureus.24575*

Τελειόφοιτος Μεταπτυχιακού Προγράμματος
Σπουδών

« Αποκατάσταση Βλαβών Νωτιαίου Μυελού.
Διαχείριση του πόνου Σπονδυλικής Προέλευσης »

της Γ' Πανεπιστημιακής Ορθοπαιδικής Κλινικής του
Ε.Κ.Π.Α.

Κάτοχος διπλώματος διετούς κύκλου σεμιναρίων
(300 ώρες θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης)

κατά τα έτη 2017 – 2019) Παραδοσιακής Κινέζικης Ιατρικής και Ιατρικού Βελονισμού του διεθνούς μετεκπαιδευτικού Κέντρου Βελονισμού – Acuscience (Υπεύθυνος Σπουδών Κος Καράβης Μιλτιάδης - Φυσίατρος)

6μηνη εκπαίδευση στην Παθολογική Κλινική του Γ.Ν. Κ.Α.Τ

6μηνη εκπαίδευση στην Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική του Γ.Ν. Κ.Α.Τ

6μηνη εκπαίδευση στη Νευρολογική Κλινική του Γ.Ν. Κ.Α.Τ

10μηνη εκπαίδευση στο Εργαστήριο Ηλεκτρομυογραφίας της Κλινικής Φ.Ι.Απ. του Γ.Ν. Κ.Α.Τ.

Συμμετοχή στο 2nd European R2S2 – Robotic Rehabilitation Summer School (Porto Potenza Picena, Italy, 13 – 18/5/2019)

Πολυπληθής παρακολούθηση Ιατρικών συνεδρίων και ημερίδων

Ποικίλη συμμετοχή σε εκπόνηση επιστημονικών εργασιών και δημιουργία Poster συνεδρίων

Εκπλήρωση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου (6/2015-7/2016)

Προπαιίδευση στο Γ.Ν. Χαλκίδας (6/2015 – 7/2015)

Υπηρεσία στο Π.Ε.Δ.Υ. – Π.Ι. Αγίας Άννας Ευβοίας του

Κ.Υ. Μαντουδίου (7/2015 – 6/2016)

Παράταση θητείας στο Π.Ε.Δ.Υ. – Π.Ι. Παπάδων του

Κ.Υ. Μαντουδίου (6/2016 – 7/2016)

Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Αθηνών (2014)

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής
Βαθμός: 6,93 / 10

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

Γλώσσες	Ελληνικά: Μητρική γλώσσα Αγγλικά: B2 – Άριστη γνώση First Certificate in English (Cambridge University) Grade A
Γνώση Η/Υ	Άριστη γνώση χειρισμού Η/Υ

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ενδιαφέροντα	Τένις, τρέξιμο, γυμναστική, λογοτεχνία, μουσική, κινηματογράφος, καταδύσεις, ταξίδια
---------------------	---

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	1
Περιεχόμενα.....	4
Κατάλογος εικόνων.....	7
Κατάλογος πινάκων.....	8
Περίληψη.....	9
Abstract.....	11
Εισαγωγή.....	13
1. Παθοφυσιολογία της KNM.....	14
1.1 Αρχική και δευτερεύουσα φάση της βλάβης.....	14
1.2 Αναστολείς της νευροαναγέννησης.....	16
1.2.1 Γλοιωτική ουλή.....	16
1.2.2 Μικρογλοία.....	16
1.2.3 Υπολείμματα μυελίνης.....	17
1.2.4 Πρωτεογλυκάνες θειικής χονδροϊτίνης (GSPGs).....	17
2. Φυσικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	18
2.1 Υποθερμία.....	18
2.2 Παροχέτευση ENY.....	18
2.3 Μέση αρτηριακή πίεση (MAP).....	19
3. Φαρμακευτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	20
3.1 Νευροπροστατευτικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις.....	20
3.1.1 Μεθυλπρεδνιζολόνη.....	20
3.1.2 Μινοκυκλίνη.....	21

3.1.3 Ριλουζόλη.....	21
3.1.4 Ναλοξόνη, τιριλαζάδη και νιμοδιπίνη.....	22
3.1.5 Άλλοι παράγοντες.....	22
3.2 Νευροαναγεννητικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις.....	22
3.2.1 Αναστολείς Rho-rock.....	22
3.2.2 Αντισώματα Anti-Nogo-A.....	23
4. Κυτταρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	24
4.1 Βλαστοκυτταρικές θεραπείες.....	24
4.1.1 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs).....	24
4.1.1.1 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα μυελού των οστών (BMSCs).....	24
4.1.1.2 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ομφάλιου λώρου (UCMSCs).....	29
4.1.1.3 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα Wharton-Jelly (WJ-MSCs).....	30
4.1.2 Νευρικά βλαστοκύτταρα (NSCs).....	30
4.1.3 Οσφρητικά βλαστοκύτταρα (OECs).....	33
4.1.4 Κύτταρα Schwann (SCs).....	34
4.1.5 Κύτταρα από αίμα ανθρώπινου ομφάλιου λώρου (HUCBCs).....	35
4.2 Ικριώματα βασισμένα σε βιοϋλικά (Scaffolds).....	36
4.3 Εξωκυττάρια κυστίδια (Extracellular Vesicles-EVs).....	37

5. Νευροτροποποιητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις μέσω ηλεκτρικού ή μαγνητικού ερεθισμού.....	39
5.1 Νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός.....	39
5.1.1 Επισκληρίδιος νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός (Epidural spinal cord stimulation).....	39
5.1.2 Διαδερμικός νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcutaneous spinal cord stimulation-tcSCS).....	41
5.2 Εγκεφαλικός ηλεκτρικός ερεθισμός.....	42
5.2.1 Διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcranial direct current stimulation-tDCS).....	42
5.2.2 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (Transcranial magnetic stimulationTMS).....	42
5.3 Τεχνολογία διεπαφών εγκεφάλου-μηχανής (Brain-Machine Interfaces/BMIs).....	43
6. Συμπεράσματα.....	46
Βιβλιογραφία.....	47

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1-1. Οξεία (a), υποξεία (b), ενδιάμεση και χρόνια (c) φάση

δευτερεύουσας βλάβης στην ΚΝΜ

(τροποποιημένη από Ahuja et al. (2017) [151]).....15

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4-1. Δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές με βλαστοκύτταρα και τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους (τροποποιημένος από Damianakis et al. (2022) [152]).....	25
---	----

Περίληψη

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται τις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται σε επίπεδο κλινικών δοκιμών, για την αντιμετώπιση της Κάκωσης Νωτιαίου Μυελού (ΚΝΜ) και ως στόχο έχουν την ανάκτηση της λειτουργικότητας, μέσω των μηχανισμών της νευροπροστασίας, της νευροαναγέννησης και της νευροτροποποίησης.

Αρχικά περιγράφεται εν συντομία η παθοφυσιολογία της ΚΝΜ και συγκεκριμένα η αρχική και η δευτερεύουσα φάση της βλάβης, καθώς και οι παράγοντες που προκαλούν αναστολή της νευροαναγέννησης.

Έπειτα συζητούνται οι φυσικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες στοχεύουν στη νευροπροστασία των κυττάρων στο σημείο της βλάβης. Αυτές είναι η υποθερμία, η παροχέτευση του ENY και η ρύθμιση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε συγκεκριμένα επίπεδα.

Στο επόμενο κεφάλαιο αναπτύσσονται οι φαρμακευτικές προσεγγίσεις που ερευνώνται όσον αφορά τον πιθανό νευροπροστατευτικό και νευροαναγεννητικό τους ρόλο στην ΚΝΜ. Φαρμακευτικές ουσίες που ερευνώνται είναι η μεθυλπρεδνιζολόνη, η μινοκυκλίνη, η ριλουζόλη, η ναλοξόνη, η τιριλαζάδη, η νιμοδιπίνη, ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας, ο παράγοντας διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων, οι αναστολείς Rho-rock και τα αντισώματα Anti-Nogo-A.

Κατόπιν παρουσιάζονται οι κυτταρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που αποτελούν αντικείμενο κλινικών δοκιμών στην ΚΝΜ. Ειδικότερα, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση σε μια από τις πιο υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ΚΝΜ, τη βλαστοκυτταρική θεραπεία. Παρουσιάζονται όλοι οι τύποι κυττάρων, οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους δρουν όταν μεταμοσχεύονται μετά από ΚΝΜ και οι κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί από την 1/1/2017 έως και την 31/3/2022 στην βάση δεδομένων PubMed. Παράλληλα παρουσιάζεται και η τεχνολογία εφαρμογής των βλαστοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης μέσω ικριωμάτων βασισμένων σε βιοϋλικά. Τέλος, συζητείται και η ερευνητική προσέγγιση της ΚΝΜ μέσω της χρήσης εξωκυττάρων κυστιδίων.

Στο τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας παρουσιάζονται οι ερευνητικές προσπάθειες που στοχεύουν στη νευροτροποποίηση μέσω εφαρμογής ηλεκτρικού ή μαγνητικού ερεθισμού. Συζητείται ο επισκληρίδιος και διαδερμικός νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός, ο διακρανιακός ηλεκτρικός και μαγνητικός ερεθισμός καθώς και η εφαρμογή τεχνολογιών διεπαφών εγκεφάλου μηχανής.

Λέξεις κλειδιά: Κάκωση Νωτιαίου Μυελού, νευροτροποποίηση, νευροπροστασία, νευροαναγέννηση, βλαστοκυτταρικές θεραπείες

Abstract

The current study assesses the modern therapeutic approaches that are being tested at the level of clinical trials, for the treatment of Spinal Cord Injury (SCI) and aim at the recovery of functionality, through the mechanisms of neuroprotection, neuroregeneration and neuromodulation.

Initially, the pathophysiology of SCI is briefly described, specifically the primary and secondary phase of injury, as well as the factors that cause inhibition of neurogenesis.

The physiological therapeutic approaches tested at the clinical trial level, which aim at neuroprotection of cells at the site of injury, are then discussed. These include body hypothermia, drainage of the CSF and regulation of the mean blood pressure to specific levels.

The next chapter presents the pharmaceutical approaches that are researched, regarding their possible neuroprotective and neurorestorative role in SCI. Methylprednisolone, minocycline, riluzole, naloxone, tirilazade, nimodipine, fibroblastic growth factor, granulocyte colony stimulating factor, Rho-rock inhibitors and Anti-Nogo-A antibodies are discussed.

In the next chapter, the cellular approaches in SCI are presented. Special interest is given on stem cell therapy, one of the most promising therapeutic approaches in SCI. All used cell types, the possible mechanisms by which they act when transplanted after SCI and the clinical studies published from 1/1/2017 to 31/3/2022 in the PubMed database are analyzed. Furthermore, the delivery of stem cells combined with scaffolds based on biomaterials is discussed. Finally, the research approach of SCI treatment with the use of extracellular vesicles is presented.

The last chapter of the study presents the research efforts which aim at neuromodulation through the application of electrical or magnetic stimulation. The epidural and transcutaneous spinal electrical stimulation, the transcranial electrical and magnetic stimulation as well as the application of machine brain interface technologies are discussed.

Keywords: Spinal Cord Injury, neuromodulation, neuroprotection, neuroregeneration, stem cell therapies

Εισαγωγή

Κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 500.000 νέα περιστατικά κάκωσης νωτιαίου μυελού (KNM) σε όλο τον κόσμο. Λόγω της φύσης των αιτιών της, η KNM εξακολουθεί να είναι μια πάθηση που επηρεάζει κυρίως νέους ανθρώπους. Ωστόσο, καθώς ζούμε σε μια κοινωνία με συνεχώς αυξανόμενο μέσο όρο ηλικίας, παρατηρούνται επίσης αυξανόμενοι αριθμοί νέων περιπτώσεων KNM στον ηλικιωμένο πληθυσμό μετά από τραύματα χαμηλής ενέργειας. Οι συνέπειες της KNM συνήθως αφορούν μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα, όπως απώλεια κινητικής και αισθητικής λειτουργίας κάτω από το επίπεδο του τραυματισμού, καθώς και δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος. Επιπλέον, οι ασθενείς με KNM συνήθως έχουν συχνά να αντιμετωπίσουν κοινωνικοοικονομικά προβλήματα, ειδικά εάν ζουν σε χώρες όπου οι επαγγελματική απορρόφηση και η κοινωνική στήριξη για τα άτομα με αναπηρία είναι ανεπαρκείς.

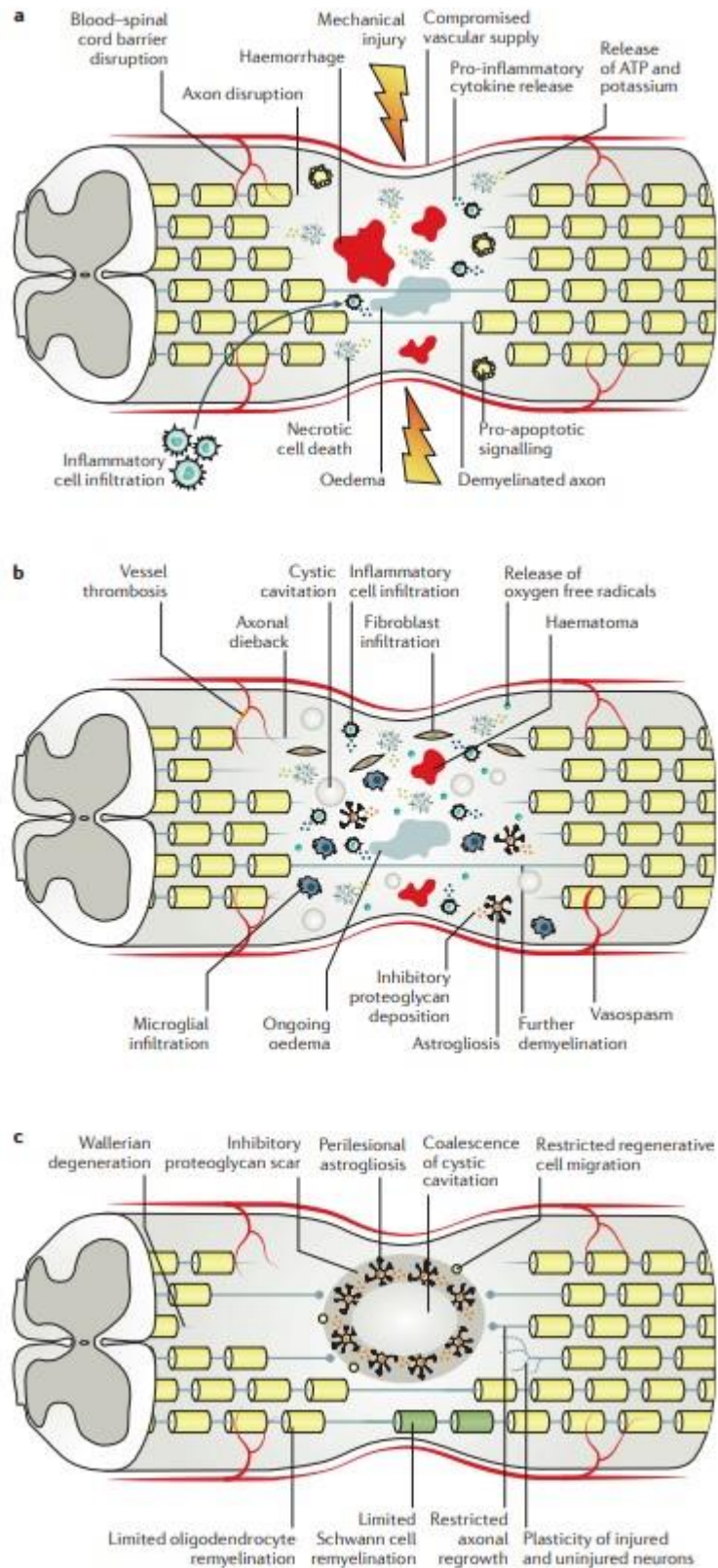
Η τρέχουσα κλινική πρακτική επικεντρώνεται στην πρώιμη χειρουργική αποσυμπίεση και τη μηχανική σταθεροποίηση της KNM, ακολουθούμενη από φαρμακολογική παρέμβαση. Μετά την πρώτη κρίσιμη φάση, οι ασθενείς συμμετέχουν σε προγράμματα αποκατάστασης προκειμένου να ανακτήσουν τη λειτουργικότητα και την αυτονομία τους. Δυστυχώς, όλες αυτές οι παρεμβάσεις έχουν δείξει πτωχά αποτελέσματα όσον αφορά τη νευροπροστασία, τη νευροαναγέννηση και τη λειτουργική αποκατάσταση. Ο λόγος πίσω από αυτή την αποτυχία έγκειται στην πολυπλοκότητα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της KNM, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη βλάβη στο νευρωνικό περιβάλλον στο σημείο του τραυματισμού.

Λόγω των καταστροφικών και μακροχρόνιων συνεπειών της KNM, καθώς και του τεράστιου κόστους με το οποίο επιβαρύνεται το σύστημα υγείας και η κοινωνία συνολικά, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για την ανακάλυψη θεραπειών που είτε μειώνουν τις συνέπειες της αρχικής και δευτερεύουσας φάσης της κάκωσης, είτε προάγουν την αναγέννηση των νευραξόνων και των νευρώνων με στόχο την λειτουργική ανάρρωση. Προς το παρόν ωστόσο, λίγες θεραπευτικές επιλογές αποδεικνύονται ασφαλείς και αποτελεσματικές σε επίπεδο κλινικών δοκιμών. Η παρούσα εργασία εξετάζει τις διαθέσιμες αυτές θεραπευτικές επιλογές.

1. Παθοφυσιολογία της ΚΝΜ

1.1 Αρχική και δευτερεύουσα φάση της βλάβης

Η παθοφυσιολογία της ΚΝΜ έχει δύο φάσεις, μια αρχική φάση και μια δευτερεύουσα φάση. Η πρωταρχική φάση περιλαμβάνει τον αρχικό μηχανικό τραυματισμό, κατά τον οποίο η μηχανική ενέργεια της κάκωσης μεταδίδεται άμεσα στον νωτιαίο μυελό, διαταράσσοντας τους άξονες, τα αιμοφόρα αγγεία και τις κυτταρικές μεμβράνες. Ακολουθεί μια δεύτερη φάση ιστικής καταστροφής, που περιλαμβάνει αγγειακή δυσλειτουργία, οίδημα, ισχαιμία, διεγερσιμοτοξικότητα, μεγάλες ηλεκτρολυτικές μεταβολές στην περιοχή της βλάβης, παραγωγή ελεύθερων ριζών, φλεγμονή και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Αυτή η δευτερεύουσα φάση αποτελεί τον στόχο πολλών σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τον περιορισμό και την πρόληψη της εξέλιξης της νευρικής βλάβης [1]. Ο πρωτογενής τραυματισμός οδηγεί σε άμεσο κυτταρικό θάνατο και αιμορραγία [2], αλλά σπάνια διαταράσσει πλήρως την ανατομική συνέχεια του νωτιαίου μυελού [3]. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η διατήρηση μόλις του 5% του αρχικού αριθμού νευραξόνων επαρκεί για τη διατήρηση των νευρολογικών λειτουργιών [3,4,5]. Η δευτερεύουσα φάση μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω στην οξεία, υποοξεία, ενδιάμεση και χρόνια φάση (Εικόνα 1.1). Το πρώτο φαινόμενο της δευτερεύουσας φάσης είναι η φλεγμονή και η αιμορραγία μέσα στη φαιά ουσία που οδηγεί σε νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο [6,3]. Αυτό συμβαίνει ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, των Τ-λεμφοκυττάρων και των αστροκυττάρων και την αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF α) και η ιντερλευκίνη 1 βήτα (IL- β), οι οποίες διαταράσσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξάνοντας έτσι τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [7,8,9]. Άλλα βιοχημικά συμβάντα του δευτερογενούς τραυματισμού περιλαμβάνουν τον εξαρτώμενο από Ca²⁺ κυτταρικό θάνατο που σχετίζεται με το γλουταμικό [10,11,12] και την παραγωγή ελεύθερων ριζών και μονοξειδίου του αζώτου που προκαλούν βλάβες σε νουκλεϊκά οξέα, λιπίδια και πρωτεΐνες της εξοκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως είναι οι γλυκοζαμινογλυκάνες, διαδικασίες που οδηγούν σε θάνατο νευρωνικών κυττάρων και απώλεια λειτουργικότητας [13,10,14]. Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται



Εικόνα 1-1. Οξεία (a), υποξεία (b), ενδιάμεση και χρόνια (c) φάση δευτερεύουσας βλάβης στην ΚΝΜ (τροποποιημένη από Ahuja et al. (2017) [151])

επίσης από τη διαδικασία της διεγερσιμοτοξικότητας, μια κατάσταση στην οποία οι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές όπως το γλουταμικό και το ασπαρτικό υπερπαράγονται προκαλώντας απόπτωση των νευρογλοιακών κύτταρων και νευρώνων [15,16]. Η ΚΝΜ προκαλεί παράλληλα αγγειακή βλάβη, η οποία με τη σειρά της προκαλεί κυτταρική υποξία και δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων [17,18]. Ταυτόχρονα τα αστροκύτταρα στην υποξία φάση γίνονται υπερτροφικά και πολλαπλασιάζονται. Αυτά τα αντιδραστικά αστροκύτταρα αναπτύσσουν πολλαπλές, μεγάλες κυτταροπλασματικές διεργασίες που σε συνδυασμό σχηματίζουν τη γλοιωτική ουλή. Αυτή η ουλή αποτελεί πλέον εμπόδιο στην αξονική αναγέννηση. Στην επόμενη ενδιάμεση φάση, η γλοιωτική ουλή ωριμάζει, ενώ ο νωτιαίος μυελός εισέρχεται σε μια μάλλον αναποτελεσματική διεργασία αναγέννησης. Τέλος, στη χρόνια φάση του τραυματισμού, μέσω της Βαλεριανής εκφύλισης αποδομούνται οι τραυματισμένοι νευράξονες, ολοκληρώνεται η κυστική κοιλότητα και 1-2 χρόνια μετά τον τραυματισμό η βλάβη είναι πλήρως ώριμη. Δεν αναμένεται λειτουργική ανάκαμψη μετά από αυτό το σημείο.

1.2 Αναστολείς της νευροαναγέννησης

1.2.1 Γλοιωτική ουλή

Τα αστροκύτταρα αναλαμβάνουν δράση στο σημείο του τραυματισμού και η διαδικασία αναφέρεται ως αντιδραστική γλοιώση. Η σχηματισμένη γλοιωτική ουλή έχει ευεργετικές αλλά και βλαβερές επιδράσεις [19]. Από τη μια πλευρά, τα συστατικά της αποκαθιστούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μειώνοντας τον κυτταρικό εκφυλισμό και τη φλεγμονώδη απόκριση [20]. Από την άλλη πλευρά, η γλοιωτική ουλή εξελίσσεται σε μια μεμβράνη που εμποδίζει την αξονική αναγέννηση [21].

1.2.2 Μικρογλοία

Η μικρογλοία, τα ιστικά μακροφάγα του κεντρικού νευρικού συστήματος, είναι ανενεργή στο υγιές περιβάλλον του νωτιαίου μυελού [22]. Σε απόκριση σε τραυματισμό, αυτά τα μικρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται σε φαγοκύτταρα, εμφανίζουν χημειοταξία και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, χημειοκίνες και νευροτροφίνες. Η αποστολή της μικρογλοίας είναι να απομακρύνει τα κυτταρικά υπολείμματα και τα τοξικά υποπροϊόντα [23-26]. Ο

νευρωνικός θάνατος προκαλείται από τη μικρογλοιακή απελευθέρωση πολυάριθμων προφλεγμονωδών κυτοκινών, μονοξειδίου του αζώτου, TNF α και την ενεργοποίηση της οδού ROS στο σημείο της βλάβης.

1.2.3 Υπολείμματα μυελίνης

Κατά τη διαδικασία απομυελίνωσης μετά τον τραυματισμό, υψηλές ποσότητες υπολειμμάτων μυελίνης συσσωρεύονται στην περιοχή της βλάβης. Μερικές από τις πρωτεΐνες της μυελίνης (MAG, OMgp, ephrin B3, SEMA4D/CD100), ενώ στην αρχική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος έχουν ευεργετικό ρόλο, σε περίπτωση τραυματισμού έχουν ανασταλτική επίδραση στην αξονική αναγέννηση [27-31].

1.2.4 Πρωτεογλυκάνες θειικής χονδροϊτίνης (GSPGs)

Οι GSPGs έχουν ενεργό ρόλο στη μετανάστευση των κυττάρων και την ανάπτυξη των νευραξόνων κατά την ανάπτυξη του ΚΝΣ [32]. Κατά τη διάρκεια του τραυματισμού του νωτιαίου μυελού αυτά τα μόρια συσσωρεύονται στην περιοχή της βλάβης. Αυτό συμβάλλει στο σχηματισμό της γλοιωτικής ουλής που δρα ως μηχανικός φραγμός και δημιουργεί ένα εχθρικό περιβάλλον για την ανάπτυξη των νευραξόνων.

2. Φυσικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

2.1 Υποθερμία

Η μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας των νευρικών κυττάρων μέσω υποθερμίας αποτελεί μια υποσχόμενη μέθοδο που στοχεύει στην καταστολή των επιπτώσεων των φλεγμονωδών διεργασιών που συνοδεύουν την ΚΝΜ. Ο νευροπροστατευτικός μηχανισμός της υποθερμίας θεωρείται ότι οφείλεται στην αναστολή του αγγειογενούς οιδήματος, της απελευθέρωσης ινωδογόνου και φιβρονεκτίνης, της χημειοταξίας των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων στο σημείο τραυματισμού και της γλοιώσης. Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τη διατήρηση ενός υγιούς νευρωνικού περιβάλλοντος [33]. Μικρότερες μελέτες Φάσης 1 έχουν αναδείξει την πιθανή αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της υποθερμίας στην ΚΝΜ. Σε μια μελέτη, 14 ασθενείς με πλήρη αυχενική ΚΝΜ υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 48 ώρες με μέτρια (33 °C) ενδοαγγειακή υποθερμία. Η τελική παρακολούθηση έδειξε ότι έξι (42,8%) ασθενείς μετατράπηκαν σε ατελείς ΚΝΜ, ενώ οι επιπλοκές ήταν παρόμοιες με εκείνες που αντιμετωπίστηκαν με νορμοθερμικές θεραπείες [34]. Μια κλινική δοκιμή φάσης II/III (ARCTIC, NCT02991690) βρίσκεται σε εξέλιξη, χρησιμοποιώντας τους δείκτες SCIM, FIM και AIS για να μετρήσει την πρωτογενή αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Αυτή η μελέτη εξετάζει την αποτελεσματικότητα της υποθερμίας (33 °C) για 48 ώρες, σε περιπτώσεις οξείας (<24 ωρών) αυχενικής ΚΝΜ. Επί του παρόντος, υπάρχει πρόταση για να διεξαχθεί μια προοπτική, πολυκεντρική κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μέτριας ενδοαγγειακής υποθερμίας στη βελτίωση της κινητικότητας στην οξεία τραυματική αυχενική ΚΝΜ.

2.2 Παροχέτευση ΕΝΥ

Η ισχαιμία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στον αξονικό θάνατο που ακολουθεί μια ΚΝΜ. Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή από τους Kwon et al. [35] εξέτασε την αποτελεσματικότητα της μείωσης της ενδορραχιαίας πίεσης (ITP) χρησιμοποιώντας οσφυϊκούς ενδορραχιαίους καθετήρες που εισήχθησαν εντός 48 ωρών από τον τραυματισμό. Είκοσι δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προοπτικά σε

δύο ομάδες (παροχέτευση ENY και έλλειψη παροχέτευσης) και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες μετά τον τραυματισμό. Μετά από την χειρουργική αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού βρέθηκαν σημαντικά σημαντικότερες ενδοκαναλικές πιέσεις στην ομάδα χωρίς παροχέτευση, σε σύγκριση με τις διεγχειρητικές μετρήσεις, ενώ η ομάδα παροχέτευσης δεν είχε καμία διαφορά σε σύγκριση με τις διεγχειρητικές μετρήσεις. Η αύξηση της μετεγχειρητικής πίεσης ENY μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω ισχαιμικό τραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή Φάσης IIB (NCT02495545) οι οποία θα εξετάσει τις αλλαγές στην ενδοκαναλική πίεση κατά τις πρώτες 120 ώρες μετά τον τραυματισμό καθώς και τα κινητικά σκορ σε ασθενείς έως και 180 ημέρες μετά τον τραυματισμό έχει ολοκληρώσει την στρατολόγηση ασθενών, ενώ τα αποτελέσματα της αναμένονται.

2.3 Μέση αρτηριακή πίεση (MAP)

Μετά από οξεία KNM, η δευτερογενής βλάβη του νωτιαίου μυελού οδηγεί σε εξελισσόμενο οίδημα και περαιτέρω ισχαιμία. Προκειμένου να βελτιωθεί η αγγειακή παροχή, έχει προταθεί ότι η διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) μεταξύ 85 και 90 mm Hg είναι σημαντική [36]. Μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη από τους Dakson et al. έδειξε βελτιωμένα βραχυπρόθεσμα νευρολογικά αποτελέσματα μετά από πρώιμη χειρουργική αποσυμπίεση και διατήρηση της ΜΑΠ στα 85 mmHg. Ωστόσο, αυτά τα οφέλη δεν ήταν σημαντικά σε παρατεταμένη παρακολούθηση [37]. Επί του παρόντος, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Φάσης III (NCT02232165) εξετάζει τα οφέλη της διατήρησης της ΜΑΠ > 85 mmHg σε σύγκριση με τη φυσιολογική ΜΑΠ των 65 mmHg. Η στρατολόγηση ασθενών έχει ολοκληρωθεί από τον Σεπτέμβριο του 2019 με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων να βρίσκεται σε εκκρεμότητα.

3. Φαρμακευτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

3.1 Νευροπροστατευτικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις

3.1.1 Μεθυλπρεδνιζολόνη

Προκλινικές μελέτες έχουν αναδείξει ότι η χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης στη θεραπεία της ΚΝΜ έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη λειτουργική ανάκαμψη, εξαιτίας της προστασίας που προσφέρει ενάντια των βλαβών που οφείλονται σε ισχαιμία και σε απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου στο σημείο της βλάβης [38,39]. Ωστόσο, προσπάθειες κλινικής επικύρωσης έχουν αναδείξει μικτά αποτελέσματα. Τρεις NASCIS μελέτες εξέτασαν τις επιδράσεις της μεθυλπρεδνιζολόνης στην κινητική λειτουργία σε ασθενείς με ΚΝΜ. Η πρώτη εξέτασε τις διαφορές μεταξύ δόσης εφόδου 1000 mg ακολουθούμενη από 250 mg ανά 6ωρο για 10 ημέρες έναντι δόσης εφόδου 100 mg ακολουθούμενη από 25 mg ανά 6ωρο για 10 ημέρες σε 330 ασθενείς. Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά των κλινικών αποτελεσμάτων στις δύο ομάδες ασθενών κατά την παρακολούθησή τους. Η δεύτερη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ανέλυσε διαφορές μεταξύ μεθυλπρεδνιζολόνης, ναλοξόνης, και ενός εικονικού φάρμακου σε ασθενείς με οξεία (<12 h) ΚΝΜ. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντική βελτίωση στην κινητική λειτουργία ένα έτος μετά την κάκωση σε όσους έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη εντός 8 ωρών από τον τραυματισμό. Η τελική μελέτη NASCIS προσπάθησε να καθορίσει το χρονοδιάγραμμα της χρήσης μεθυλπρεδνιζολόνης σε ασθενείς με οξεία ΚΝΜ. Εφόσον η χορήγηση κορτικοειδών γίνει εντός 3 ωρών από την κάκωση, η 24ωρη έγχυση κρίνεται επαρκής. Ωστόσο εφόσον η χορήγηση γίνει μεταξύ 3-8 ωρών από την κάκωση τότε απαιτείται 48ωρη θεραπεία για την επίτευξη των βέλτιστων θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Επί του παρόντος, η χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης στη θεραπεία ΚΝΜ συχνά αμφισβητείται, λόγω ανεπαρκών αποδείξεων για την αποτελεσματικότητά της και πολυάριθμων παρενεργειών, όπως αυξημένου κινδύνου μόλυνσης του τραύματος, επεισοδίων υπεργλυκαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας [40]. Ως εκ τούτου, τόσο η AANS (American Association of Neurological Surgeons) όσο και το CNS (Congress of Neurological Surgeons) δεν συνιστούν τη χρήση γλυκοκορτικοειδών

στη θεραπεία της οξείας ΚΝΜ. Ωστόσο, οι Fehlings et al. πρότειναν πρόσφατα (κατευθυντήριες οδηγίες AOSpine 2017) τη χορήγηση ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης για 24 ώρες σε ασθενείς με ΚΝΜ εντός 8 ωρών από την κάκωση [41]. Η συζήτηση για τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης και γλυκοκορτικοειδών στην ΚΝΜ παραμένει ανοιχτή και περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας. Μελλοντικές μελέτες που εξετάζουν την τοπική χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης για τη μείωση των συστηματικών παρενεργειών βρίσκονται υπό σχεδιασμό.

3.1.2 Μινοκυκλίνη

Η μινοκυκλίνη, μία τετρακυκλίνη δεύτερης γενιάς, έχει επιδείξει νευροπροστατευτικές ιδιότητες σε μοντέλα τρωκτικών με ΚΝΜ, μέσω μηχανισμών μείωσης της απόπτωσης των ολιγοδενδροκυττάρων, ενεργοποίησης της μικρογλοίας καθώς και περιορισμού της έκτασης της βλάβης [42,43]. Μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική δοκιμή Φάσης II ανέδειξε ασφάλεια στην χορήγηση της, καθώς και μια τάση προς βελτίωση των κινητικών σκορ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μινοκυκλίνης σε ασθενείς με οξεία ΚΝΜ [44]. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, ξεκίνησε μια δοκιμή φάσης III, η οποία ωστόσο διεκόπη λόγω αποτυχίας στη στρατολόγηση ασθενών [45].

3.1.3 Ριλουζόλη

Η ριλουζόλη, ένας αναστολέας διαύλων νατρίου βενζοθειαζόλης, επί του παρόντος εγκεκριμένη για την αντιμετώπιση της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης, έχει επίσης δείξει νευροπροστατευτικές ιδιότητες σε προκλινικά μοντέλα ΚΝΜ, μέσω μείωσης της γλουταμινεργικής διεγερσιμοτοξικότητας, ενός κρίσιμου μηχανισμού δευτερογενούς βλάβης στην ΚΝΜ [40]. Μια κλινική δοκιμή Φάσης I έδειξε βελτίωση στις κινητικές βαθμολογίες AIS σε ασθενείς με αυχενική ΚΝΜ, 90 ημέρες μετά τη θεραπεία με ριλουζόλη, ενώ δεν αναδείχθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [46]. Αυτά τα αποτελέσματα κίνησαν ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον για την επίδραση της ριλουζόλης στην ΚΝΜ. Έτσι, μία πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης II/III (RISCIS) βρίσκεται σε εξέλιξη, όπου διερευνάται η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ριλουζόλης σε 351 ασθενείς με αυχενική ΚΝΜ και AIS A-C [45].

3.1.4 Ναλοξόνη, τριλαζάδη και νιμοδιπίνη

Τρεις ακόμα φαρμακευτικές ουσίες, έχουν δοκιμαστεί όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους στην ΚΝΜ. Η ναλοξόνη θεωρητικά ασκεί νευροπροστατευτική δράση μέσω της μείωσης της νευροτοξικής δράσης του ενδογενούς οπιοειδούς δυνορφίνη Α. Η τριλαζάδη, ένα μη γλυκοκορτικοειδές αμινοστεροειδές δρα μέσω της μείωσης της υπεροξειδωσής των λιπιδίων των νευρικών κυτταρικών μεμβρανών. Τέλος η νιμοδιπίνη, ένας αναστολέας διαύλων ασβεστίου, αναστέλλει την ασβεστιοεξαρτώμενη ενεργοποίηση των κυτταρικών λυσοζυμικών ενζύμων, όπως και την προσυναπτική απελευθέρωση γλουταμικού. Οι τρεις αυτές φαρμακευτικές ουσίες δοκιμάστηκαν σε κλινικές δοκιμές Φάσης III, χωρίς ωστόσο να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα κινητικά σκορ των ασθενών που χορηγήθηκαν, σε σχέση με αυτά των ασθενών που χορηγήθηκε εικονική θεραπεία [47-51].

3.1.5 Άλλοι παράγοντες

Ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (FGF) έχει φανεί να προσφέρει νευροπροστασία, βελτιώνοντας λειτουργικές και αναπνευστικές παραμέτρους σε δοκιμές σε ζώα με ΚΝΜ, μέσω της μείωσης, της μεσολαβούμενης από γλουταμικό, διεγερσιμοτοξικότητας. Στην παρούσα φάση Κλινικές δοκιμές Φάσης I/II ερευνούν την συγκεκριμένη υπόθεση. Ο παράγοντας διέγερσης των αποικίων των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), που δρα μέσω της μείωσης παραγωγής TNF-α και της ιντερλευκίνης 1β, η οποία συμβάλλει στην κυτταρική επιβίωση, έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έως τώρα [52,53].

3.2 Νευροαναγεννητικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις

3.2.1 Αναστολείς Rho-rock

Η πρωτεϊνική οικογένεια Rho αποτελείται από 22 GTPάσες, υπεύθυνες για τη ρύθμιση της δράσης της ακτίνης στον έλεγχο του σχήματος και της κινητικότητας των κυττάρων. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής αυτής οικογένειας από το ROCK, μιας κινάσης σερίνης-θρεονίνης, επιφέρει την κατάρρευση του νευρικού κώνου ανάπτυξης και την υποστροφή της νευραξονικής αναγέννησης. Οι Ahuja et al. (2017) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης που έγινε με

την ουσία Cethrin/VX-210, έναν πιθανό φαρμακολογικό αναστολέα του σηματοδοτικού μονοπατιού Rho-ROCK. Σε μια κλινική δοκιμή, το Cethrin χορηγήθηκε σε 48 ασθενείς με αυχενική ή θωρακική ΚΝΜ και τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στα κινητικά σκορ της κλίμακας ASIA των ασθενών. Μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή Φάσης IIb/III, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Cethrin στην οξεία τραυματική αυχενική ΚΝΜ είναι σε εξέλιξη (NCT02669849).

3.2.2 Αντισώματα *Anti-Nogo-A*

Η Nogo-A, μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στη μυελίνη του ΚΝΣ, αποτελεί έναν κύριο αναστολέα της νευρωνικής ανάπτυξης [54]. Σε ζωικά μοντέλα, η ενδορραχιαία χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων *Anti-Nogo-A* έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την αξονική αναγέννηση και τη λειτουργική ανάκαμψη [54,55]. Πρόσφατα, μία κλινική δοκιμή Φάσης II απέδειξε την ασφάλεια χορήγησης των αντισωμάτων αυτών σε ανθρώπους [56]. Τα θετικά αποτελέσματα αυτής της δοκιμής έχουν ανοίξει το δρόμο για μία πολυκεντρική μελέτη φάσης II, η οποία αυτή τη στιγμή στρατολογεί ασθενείς με οξεία αυχενική ΚΝΜ (NCT03935321) [45]. Η κλινική αυτή δοκιμή αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Δεκέμβριο του 2023.

4. Κυτταρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

4.1 Βλαστοκυτταρικές θεραπείες

Τις τελευταίες δεκαετίες η θεραπεία με βλαστοκύτταρα αναδείχθηκε ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία στον τομέα της ΚΝΜ. Μετά από μια πληθώρα ενθαρρυντικών δοκιμών σε ζώα διαφορετικών ειδών, με διαφορετικούς τύπους βλαστοκυττάρων [57], στα μέσα της πρώτης δεκαετίας του αιώνα, οι κλινικές δοκιμές που αφορούσαν ανθρώπους με ΚΝΜ έγιναν πραγματικότητα. Από τότε έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες κλινικές δοκιμές σε κέντρα σε όλο τον κόσμο. Αυτό το κεφάλαιο πραγματεύεται τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης διαφόρων τύπων βλαστοκυττάρων στην αποκατάσταση της ΚΝΜ και παρουσιάζει τα βασικά χαρακτηριστικά των κλινικών δοκιμών που δημοσιεύθηκαν στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη PubMed τα τελευταία 5 χρόνια. Στον πίνακα 4.1 αναφέρονται οι δημοσιευμένες βλαστοκυτταρικές κλινικές δοκιμές και τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους.

4.1.1 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs)

Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα είναι πολυδύναμα προγονικά κύτταρα που μπορούν εύκολα να απομονωθούν από διάφορους ιστούς όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, ο ομφάλιος λώρος και το αμνιακό υγρό. Η χρήση τους δεν εγείρει ηθικούς προβληματισμούς. Επιπλέον, το προφίλ τους είναι χαμηλής ογκογονικότητας και ανοσοαντιδραστικότητας [58,59]. Πιστεύεται ότι δρουν στο σημείο της βλάβης μέσω της έκκρισης πολλαπλών παραγόντων, όπως παραγόντων ανάπτυξης και προσκόλλησης, αντιφλεγμονωδών παραγόντων και κυτοκινών. Έτσι, η επίδρασή τους θεωρείται αντι-αποπτωτική, νευροτροφική, νευροπροστατευτική και ανοσοτροποποιητική [60,61].

4.1.1.1 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα μυελού των οστών (BMSCs)

Τα BMSCs συλλέγονται από τον μυελό των οστών, είναι πολυδύναμα και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε διάφορους κυτταρικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων

Συγγραφείς	Φάση Κλινικής δοκιμής	Κυτταρική προέλευση	Τύπος κυττάρου	Δόση	Οδός χορήγησης	Αριθμός ασθενών	Κατάταξη βάσει της ASIA ή το επίπεδο βλάβης	Χρόνος από την βλάβη (οξεία/υποξεία/χρόνια φάση)	Παρακολούθηση	Κύριο αποτέλεσμα/Ανεπιθύμητες ενέργειες
Honmou et al.[63] 2021	II	Αυτόλογη	BMSC	84-150x10 ⁶	Ενδοφλέβια	13	ASIA A:6, B:2, C:5	Υποξεία	6 μήνες	ASIA A→B (3/6 patients), ASIA A→C (2/6), ASIA B→C (1/2), ASIA B→D (1/2), ASIA C→D (5/5) Λειτουργική βελτίωση σύμφωνα με τις κλίμακες ISCSCI-92 and SCIM-III.
Rhedy et al.p[64] 2019	Παρουσίαση περιστατικού	Αυτόλογη	BMSC	10-17x10 ⁶ (x7 δόσεις)	Ενδορραχιαία x1 Ενδοφλέβια x6	1	ASIA A Θ12	Χρόνια	5 έτη	ASIA A→C. Αύξηση στα σκορ της ASIA: 10→30. Αύξηση στα MRC σκορ for L1 and L2 μύες: 0/5→3/5.
Vaquero et al.[65] 2018	II	Αυτόλογη	BMSC	100x10 ⁶ x3 δόσεις	Ενδορραχιαία	11	A: 3, B: 4, C: 3, D: 1	Χρόνια	10 μήνες	Βελτίωση στην κατάταξη ASIA στο 27% των ασθενών.
Vaquero et al.[66] 2018	II	Αυτόλογη	BMSC	100x10 ⁶	Ενδομυελική	6	A: 3, B: 2, D: 1	Χρόνια	6 μήνες	Βελτίωση στην ASIA σε 2 ασθενείς. Βελτίωση στη διαχείριση νευρογενούς εντέρου/κύστεως. 4 ασθενείς με βελτίωση στα HMF ευρήματα.
Guadalajara et al.[67] 2018	Παρουσίαση περιστατικού	Αυτόλογη	BMSC	300x10 ⁶ x3 δόσεις (1/μήνα)	Ενδορραχιαία	1	ASIA A Θ12	Χρόνια	6 μήνες	Βελτίωση στη λειτουργικότητα και κυρίως στην κλίμακα Νευρογενούς Δυσλειτουργίας του Εντέρου του Kroggh .
Vaquero et al.[68] 2017	II	Αυτόλογη	BMSC	30x10 ⁶ x4 δόσεις	Ενδορραχιαία	10	Αυχενική Θωρακική Οσφυϊκή	Χρόνια	12 μήνες	Βελτίωση αισθητικών, κινητικών σκορ και στην ταξινόμηση της ASIA.
Deng et al.[69] 2020	I	Αλλογενής	UCMSC + ικρίωμα	40x10 ⁶	Ενδομυελική	20	ASIA A Αυχενική	Οξεία	12 μήνες	9 ασθενείς: ASIA A→ B, 2 ασθενείς: ASIA A→C. Βελτίωση στα ADL σκορ. Βελτίωση στη διαχείριση νευρογενούς εντέρου/κύστεως.
Yang et al.[70] 2020	I/II	Αλλογενής	UCMSC	1x10 ⁶ /kg (x4 εγχύσεις)	Ενδορραχιαία	41	A1-A7:24 Θ1-Θ9:7 Θ10-Θ1:10	Υποξεία ή χρόνια	12 μήνες	Στατιστική βελτίωση στα σκορ των κλιμάκων ASIA και IANR-SCIRFS. Μείωση σπαστικότητας. Όχι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
Xiao et al.[71] 2018	I	Αλλογενής	UCMSC + ικρίωμα	40x10 ⁶	Ενδομυελική	2	ASIA A A4 Θ11	Οξεία	12 μήνες	ASIA A→C και στους 2 ασθενείς.
Albu et al.[72] 2020	I/IIa	Αλλογενής	WJ- MSC	10x10 ⁶	Ενδορραχιαία	10	Θ3-Θ11	Χρόνια	6 μήνες	Σημαντική βελτίωση στην αίσθηση νυγμού . Χωρίς σημαντικές διαφορές στην κινητικότητα, την αυτονομία την ποιότητα ζωής, τα σωματοαισθητικά και κινητικά προκλητά δυναμικά και την σπαστικότητα.

Curt et al.[80] 2020	I/IIa	Αλλογενής (Stemcells Inc.)	huCNS-SC®	20x10 ⁶	Ενδομυελική	12	A:7, B:5 Θ2-Θ11	Υποξεία ή χρόνια	6 έτη	Βελτίωση στην αισθητικότητα σε 5/12 ασθενείς Χωρίς βελτίωση στην κινητικότητα.
Levi et al.[81] 2019	I/II	Αλλογενής (Stemcells Inc.)	huCNS-SC®	15+30+40x10 ⁶ (Κοόρτη.Ι) 40x10 ⁶ (Κοόρτη.ΙΙ)	Ενδομυελική	17 Cohort I:6, Cohort II:11 6/11 παρακολουθήθηκαν	ASIA A, B Αυχενική	Υποξεία ή χρόνια	12 μήνες	Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα από τον σπόνσορα Βελτίωση στα κινητικά σκορ για τα άνω. Χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες
Levi et al.[82] 2018	I/II	Αλλογενής (Stemcells Inc.)	huCNS-SC®	15-40x10 ⁶	Ενδομυελική	29	Αυχενική: 17 Cohort I:6, Cohort II:11 Θωρακική:12	Υποξεία	Έως 56 μήνες	Βελτίωση των κινητικών σκορ στην ASIA. 15 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο γκρουπ της αυχενικής βλάβης και 4 στο γκρουπ της θωρακικής.
Curtis et al.[83] 2018	I	Αλλογενής (Seneca Biopharma)	NSI-566	6 εγχύσεις	Ενδομυελική	4	ASIA A Θωρακική	Χρόνια	60 μήνες	Βελτίωση στα σκορ της ASIA, των νευρολογικών επιπέδων και των ΗΜΓ. Χωρίς βελτίωση στην ποιότητα Χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
Zamani et al.[85] 2022	I	Αυτόλογη	OEC+BMSC	15x10 ⁶ OEC/BMSC =1/1	Ενδορραχιαία	3	ASIA A	Χρόνια	24 μήνες	ASIA A→B: σε έναν ασθενή και 6 βαθμοί βελτίωση στην κλίμακα SCIMM. Μέτριας βαρύτητας ανεπιθύμητες ενέργειες.
Gant et al.[86] 2021	I	Αυτόλογη (γατροκνημιαίο νεύρο)	SC	50-200x10 ⁶ (Αναλόγως του όγκου της κυστικής κοιλότητας)	Ενδομυελική	8	Αυχενική:4 Θωρακική:4	Χρόνια	5 έτη	Βελτίωση νευρολογικού επιπέδου σε έναν ασθενή. Βελτίωση των σκορ αισθητικότητας σε όλους τους ασθενείς με θωρακική βλάβης και σε δυο ασθενείς με αυχενική βλάβη.
Anderson et al.[87] 2017	I	Αυτόλογη (γατροκνημιαίο νεύρο)	SC	5, 10 or 15x10 ⁶	Ενδομυελική	6	Θωρακική	Υποξεία	12 μήνες	ASIA A→B:1 Βελτίωση στα σκορ στις κλίμακες FIM and SCIM III. Χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
Smirnov et al.[90] 2022	I/IIa	Αλλογενής	HUCBC	14.8x10 ⁶ /kg (Ολικός κυτταρ. αριθμός για 4 εγχύσεις)	Ενδοφλέβια	10	A: 6, B: 4	Οξεία (εντός 3 ημερών από τη βλάβη)	12 μήνες	ASIA A→C: 3, ASIA B→D: 2, ASIA B→E: 2, ASIA A→D: 1 Χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 4-1. Δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές με βλαστοκύτταρα και τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους (τροποποιημένο από Damianakis et al. (2022) [152])

οστεοβλαστών, ινοβλαστών, χονδροβλαστών, χονδροκυττάρων, λιποκυττάρων, νευρώνων και γλοιακών κυττάρων. Τα ευεργετικά τους χαρακτηριστικά φαίνεται να εξηγούνται μέσω του ανοσοκατασταλτικού και νευροπροστατευτικού τους ρόλου και οφείλονται στους πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται στο σημείο της βλάβης, όπως ο NGF (Nerve Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), GDNF (Glial-Derived Neurotrophic Παράγοντας), BDNF (Νευροτροφικός Παράγοντας Προερχόμενος από τον Εγκέφαλο), NT-3 (Νευροτροφίνη-3), FGF (Αυξητικός Παράγοντας Ινοβλαστών) και EGF (Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας) [62].

Έξι κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν BMSCs ταυτοποιήθηκαν στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Τέσσερις από αυτές βρίσκονται στη Φάση II και δύο από αυτές δημοσιεύονται ως παρουσιάσεις περιστατικών. Συνολικά 42 ασθενείς έλαβαν BMSCs. Σε τέσσερις μελέτες η χορήγηση ήταν ενδορραχιαία, σε μία μελέτη ήταν ενδοφλέβια και στην έκτη τα κύτταρα χορηγήθηκαν με συνδυασμό ενδοφλέβιας και ενδορραχιαίας μεθόδου. Από τους 42 ασθενείς, οι 13 βρίσκονταν στο υποξύ στάδιο της κάκωσης τη στιγμή της μεταμόσχευσης και οι υπόλοιποι στο χρόνιο στάδιο.

Οι Honnou et al. [63] το 2021 χορήγησαν σε 13 ασθενείς στην υποξεία φάση της KNM αυτόλογα BMSCs. Έξι από αυτούς ταξινομήθηκαν ως ASIA A, δύο ως ASIA B και πέντε ως ASIA C. Τα κύτταρα πολλαπλασιάστηκαν σε αυτόλογο ορό και η δόση ήταν μεταξύ 84-150 εκατομμυρίων κυττάρων. Έγινε μία ενδοφλέβια χορήγηση κυττάρων και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έξι μήνες. Τα αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα, δείχνοντας βελτίωση στην ταξινόμηση ASIA σε επτά ασθενείς καθώς και στις λειτουργικές δραστηριότητες με τις κλίμακες ISCSCI-92 και SCIM-III.

Σε μια παρουσίαση περιστατικού που δημοσιεύτηκε από τους Phedy et al. [64] το 2019, σε έναν ασθενή με τραυματισμό επιπέδου Θ12 χορηγήθηκε μία ενδορραχιαία δόση και έξι ενδοφλέβιες δόσεις BMSCs. Κάθε δόση περιείχε 10-17 εκατομμύρια κύτταρα και η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν πέντε χρόνια. Στο τέλος της παρακολούθησης παρατηρήθηκε βελτίωση στη βαθμολογία ASIA του

ασθενούς, καθώς και στη βαθμολογία MRC για τους O1 και O2 εννευρούμενους μύες αμφοτερόπλευρα.

Οι Vaquero et al. [65], το 2018, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής Φάσης II. Συνολικά 11 ασθενείς στη χρόνια φάση της KNM συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή. Καθένας από αυτούς έλαβε ενδορραχιαία τρεις δόσεις 100 εκατομμυρίων BMSCs και παρακολούθηθηκε για 10 μήνες. Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στην ταξινόμηση ASIA στο 27% των ασθενών.

Σε μια άλλη δημοσιευμένη κλινική δοκιμή Φάσης II, οι Vaquero et al. [66] χορήγησαν 100 εκατομμύρια BMSCs σε μία μόνο δόση σε έξι χρόνιους ασθενείς με KNM. Τρεις από αυτούς ταξινομήθηκαν ως ASIA A, δύο ως ASIA B και ένας ως ASIA D. Μετά από έξι μήνες, η διαχείριση του εντέρου και της ουροδόχου κύστης βελτιώθηκε σε ορισμένους ασθενείς, τέσσερις στους έξι ασθενείς είχαν καλύτερες μετρήσεις στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, ενώ δύο από αυτούς βελτιώθηκαν στην ταξινόμηση ASIA.

Μια παρουσίαση περιστατικού από τους Guadalajara et al. [67], το 2018, αφορούσε έναν ασθενή με χρόνια τραυματισμό επιπέδου Θ12 ASIA A. Ο ασθενής έλαβε αυτόλογα BMSCs μέσω τριών δόσεων (μία κάθε μήνα). Κάθε δόση αποτελούνταν από 300 εκατομμύρια BMSCs. Μετά από παρακολούθηση έξι μηνών, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη λειτουργικότητα του ασθενούς, ειδικά στην κλίμακα Νευρογενούς Δυσλειτουργίας του Εντέρου του Krogh.

Το 2017, οι Vaquero et al. [68] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής Φάσης II που περιελάμβανε μεταμόσχευση αυτόλογων BMSCs σε 10 ασθενείς. Οι ασθενείς είχαν χρόνια τραυματισμό στον αυχενικό, θωρακικό ή οσφυϊκό μυελό. Τους χορηγήθηκαν τέσσερις δόσεις των 30 εκατομμυρίων BMSCs και παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς βελτιώθηκαν οι κινητικές και αισθητικές βαθμολογίες.

4.1.1.2 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ομφάλιου λώρου (UCMSCs)

Τα UCMSCs συλλέγονται από τον ανθρώπινο ομφάλιο λώρο. Μπορούν εύκολα να πολλαπλασιαστούν *in vitro* και έχουν χαμηλό ανοσοαντιδραστικό προφίλ. Παράγουν πολλούς παράγοντες, όπως κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, ιντερλευκίνες, BDNF, bFGF (βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών) και ενεργοποιητές ουδετερόφιλων. Θεωρείται ότι αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη, αντι-αποπτωτικά, νευροτροφικά και προαγγειογενετικά αποτελέσματα όταν μεταμοσχεύονται.

Εντοπίστηκαν τρεις κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν UCMSCs. Σε δύο από αυτές τα UCMSCs συνδυάστηκαν με ικρίωματα. Τα ικρίωματα είναι εξαιρετικά πορώδη βιοϋλικά, προετοιμασμένα για βιοσυμβατότητα, που δυνητικά καθοδηγούν την ανάπτυξη νέου ιστού. Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές συμμετείχαν 63 ασθενείς κατά τη διάρκεια του οξέως, υποξέως ή χρόνιου σταδίου της KNM.

Οι Deng et al. [69] μεταμόσχευσαν ενδομυελικά 40 εκατομμύρια κύτταρα σε συνδυασμό με ικρίωμα κολλαγόνου σε 20 ασθενείς με τραυματισμό του αυχενικού μυελού (ASIA A). Το ικρίωμα παρασκευάστηκε από απονεύρωση βοοειδών και τροφοδοτήθηκε με 40 εκατομμύρια UCMSCs. Οι ασθενείς έλαβαν τη μεταμόσχευση και παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Μια ομάδα ελέγχου έλαβε συμβατική θεραπεία (πρόληψη λοιμώξεων και υποστηρικτική θεραπεία). Μετά από 12 μήνες, εννέα από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς μετατράπηκαν από ASIA A σε B και δύο από ASIA A σε C. Παρατηρήθηκαν επίσης βελτιώσεις στις βαθμολογίες στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής (ADL) και στη διαχείριση του εντέρου και της κύστεως, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Το 2020, οι Yang et al. [70] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής Φάσης I/II. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 41 ασθενείς με υποξεία ή χρόνια κάκωση. Αυτοί έλαβαν τέσσερις ενδορραχιαίες εγχύσεις ενός εκατομμυρίου UCMSC ανά έγχυση και παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση στις βαθμολογίες ASIA και IANR-SCIRFS και μείωση της μυϊκής σπαστικότητας.

Οι Xiao et al. [71], το 2018, μεταμόσχευσαν ενδομυελικά 40 εκατομμύρια UCMSC σε συνδυασμό με ικρίωμα κολλαγόνου NeuroRegen σε δύο ασθενείς με οξεία ΚΝΜ (ASIA A). Το ικρίωμα παρασκευάστηκε από απονεύρωση βοοειδών. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έξι μήνες. Στο τέλος της παρακολούθησης, και οι δύο ασθενείς είχαν μετατραπεί από ASIA A σε C και δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.1.1.3 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα Wharton-Jelly (WJ-MSCs)

Το Wharton Jelly είναι μια ζελατινώδης ουσία μέσα στον ομφάλιο λώρο που μονώνει τα αιμοφόρα αγγεία. Τα WJ-MSCs μπορούν να εξαχθούν και να καλλιεργηθούν. Παράγουν μια ποικιλία νευροτροφικών παραγόντων και μπορούν να προάγουν τη νευρογένεση και την αγγειογένεση λόγω της απελευθέρωσης σημαντικών επιπέδων NGF, bFGF και GDNF. Έχει αποδειχθεί σε ζώα ότι η επαναλαμβανόμενη έγχυση των WJ-MSCs μπορεί να μειώσει τη γλοιωτική ουλή και να προκαλέσει αναγέννηση του νωτιαίου μυελού.

Οι Albu et al. [72] χρησιμοποίησαν WJ-MSCs για τη θεραπεία 10 ασθενών με χρόνια ΚΝΜ (T3-T11) σε μια κλινική δοκιμή Φάσης I/II, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς έλαβαν τα κύτταρα μέσω ενδορραχιαίας χορήγησης και παρακολούθηθηκαν για έξι μήνες. Στο τέλος της παρακολούθησης, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην αίσθηση πρόκλησης άλγους με νυγμό (pinprick) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην κινητική λειτουργία, στις μετρήσεις ανεξαρτησίας, στην ποιότητα ζωής, στα σωματοαισθητικά και κινητικά προκλητά δυναμικά, στη σπαστικότητα ή στη λειτουργία του εντέρου.

4.1.2 Νευρικά βλαστοκύτταρα (NSCs)

Τα νευρικά βλαστοκύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε γλοία, νευρώνες και αστροκύτταρα. Έχουν εντοπιστεί στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου, στην πλάγια κοιλία του εγκεφάλου και στον κεντρικό σωλήνα του νωτιαίου μυελού [73]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα NSCs εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες που βοηθούν τα κατεστραμμένα κύτταρα να επιβιώσουν [74].

Ενισχύουν τη διαφοροποίηση των ολιγοδενδροκυττάρων, παρέχοντας έτσι υποστηρικτικό ρόλο στην επαναμυελίνωση [75]. Ενισχύουν επίσης τη νευρική διαφοροποίηση, αντικαθιστούν νεκρωτικούς νευρώνες, δημιουργούν συνάψεις στη φαιά ουσία και αποκαθιστούν τη λειτουργικότητα [76]. Τέλος, δρουν ως φράγμα προστατεύοντας από τη διεύρυνση της αρχικής περιοχής της βλάβης και τον σχηματισμό συριγγομυελίας [77].

Βλαστοκύτταρα ανθρώπινου Κεντρικού Νευρικού Συστήματος: (HuCNS-SC®) και NSI-566®:

Τα HuCNS-SCs® είναι ένας πληθυσμός προγονικών κυττάρων του ανθρώπινου κεντρικού νευρικού συστήματος που προέρχεται από τον εγκέφαλο εμβρύων τα οποία προκύπτουν από αμβλώσεις. Τα HuCNS-SCs® έχουν δείξει ικανότητες νευροπροστασίας και έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν είναι ογκογονικά όπως τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα. Αρκετές κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιώντας HuCNS-SCs για τη νόσο Pelizaeus-Merzbacher, την εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) και τη νευρωνική κεροειδή λιποφουσκίνωση έχουν ολοκληρωθεί χωρίς προβλήματα ασφάλειας και με καλό ποσοστό επιβίωσης μεταμοσχευμένων κυττάρων [78,79].

Τα NSI-566® είναι μια σειρά νευρικών βλαστοκυττάρων που προέρχεται από ανθρώπινο νωτιαίο μυελό, τα οποία προέρχονται από έμβρυο ηλικίας οκτώ εβδομάδων που έχει αποβληθεί. Χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία του ALS. Όταν εγχέονται στον νωτιαίο μυελό διαφοροποιούνται σε νευρώνες, υποστηρίζουν τους κινητικούς νευρώνες που έχουν υποστεί βλάβη από το ALS και σχηματίζουν συνδέσεις. Ο ευεργετικός τους ρόλος έγκειται στην έκκριση πολλαπλών νευροτροφικών παραγόντων.

Από τις αρχές του 2017, έχουν δημοσιευθεί τέσσερις κλινικές δοκιμές με χρήση νευρικών προγονικών κυττάρων που προέρχονται από το ΚΝΣ ανθρώπινου εμβρύου. Σε τρεις από αυτές στους ασθενείς χορηγήθηκε HuCNS-SCs® και μία κλινική δοκιμή χρησιμοποίησε NSI-566®. Συνολικά 62 ασθενείς συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές.

Οι Curt et al. [80], το 2020, χρησιμοποίησαν HuCNS-SC® για τη θεραπεία 12 ασθενών με υποξεία ή χρόνια θωρακική κάκωση σε μια κλινική δοκιμή Φάσης I/IIa. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία μόνο δόση 20 εκατομμυρίων κυττάρων ενδομυελικά και παρακολουθήθηκαν για έξι χρόνια. Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν αισθητική, αλλά όχι κινητική βελτίωση σε ορισμένους ασθενείς (5/12).

Το 2019 οι Levi et al. [81] δημοσίευσαν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής Φάσης I/II που τερματίστηκε πρόωρα από τον χορηγό. Η αρχική δοκιμή σχεδιάστηκε για να περιλάβει συνολικά 52 ασθενείς σε σειρές Κοόρτης I, II και III. Η δοκιμή τερματίστηκε κατά τη διάρκεια της δεύτερης Κοόρτης. Στην Κοόρτη I, έξι ασθενείς έλαβαν 15, 30 ή 40 εκατομμύρια κύτταρα, με δύο συμμετέχοντες για κάθε δοσολογικό σχήμα. Όλοι τους παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες και αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες UEMS και GRASSP καθώς και με μαγνητικές τομογραφίες. Στην Κοόρτη II, από τους 25 συμμετέχοντες, 13 τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία και 12 στην ομάδα ελέγχου. Για την ομάδα θεραπείας μόνο οι 11/13 έλαβαν τη μεταμόσχευση (40 εκατομμύρια κύτταρα) πριν από τον τερματισμό της δοκιμής. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία από την παρακολούθηση 10/25 ασθενών. Η ανάλυση των αρχικών αποτελεσμάτων έδειξε μια τάση προς βελτίωση των βαθμολογιών UEMS και GRASSP, αλλά όχι τόσο μεγάλη ώστε ο χορηγός της μελέτης να εγκρίνει την συνέχιση της κλινικής δοκιμής. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό της.

Σε μια άλλη κλινική δοκιμή (Φάση I/II), οι Levi et al. [82] χορήγησαν ενδομυελικά νευρικά προγονικά κύτταρα σε 29 ασθενείς με υποξεία αυχενική ή θωρακική κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στις κινητικές βαθμολογίες ASIA. Υπήρξαν τέσσερις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε τέσσερα άτομα με θωρακική βλάβη (διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, δυσκοιλιότητα, ουρολοίμωξη) και 15 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εννέα ασθενείς με αυχενική βλάβη (διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, δυσκοιλιότητα, αυτόνομη δυσαντανεκλαστικότητα, μετεγχειρητική σήψη, δυσκοιλιότητα, επιληπτικές κρίσεις, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αιμορραγία τραύματος και αφασία), αν και δεν εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με την

ασφάλεια της χρήσης του συγκεκριμένου τύπου βλαστοκυττάρων ή τη μέθοδο χορήγησης τους.

Οι Curtis et al. [83], το 2018, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής Φάσης I με τη συμμετοχή τεσσάρων ασθενών με χρόνια θωρακική ASIA A KNM, οι οποίοι έλαβαν μέσο αριθμό έξι ενδομυελικών εγχύσεων NSI-566®. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 60 μήνες και τα αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα, δείχνοντας βελτίωση στα νευρολογικά επίπεδα (Θ8→Θ10 και Θ5→Θ7) και στις κινητικές και αισθητικές βαθμολογίες της ASIA σε δύο ασθενείς, βελτιωμένα ΗΜΓ ευρήματα σε τρεις από αυτούς, αλλά όχι σημαντικές διαφορές στην κλίμακα QoL. Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI και DTI δεν έδειξε ορατές μορφολογικές αλλαγές και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.1.3 Οσφρητικά βλαστοκύτταρα (OECs)

Τα OECs είναι εξειδικευμένα νευρογλοιακά κύτταρα που βρίσκονται στο οσφρητικό επιθήλιο της μύτης και στον οσφρητικό βολβό του εγκεφάλου. Μπορούν να συλλεχθούν σχετικά εύκολα με μια ελάχιστη επεμβατική ενδοσκοπική χειρουργική επέμβαση. Εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και μπορούν να επαναμυελινοποιήσουν μεγάλους άξονες. Μπορούν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο επάγοντας σήματα απαραίτητα για την καθοδήγηση των κυττάρων για την επίτευξη της αναγέννησης. Τέλος, φαίνεται να ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των αστροκυττάρων [84].

Οι Zamani et al. [85] χρησιμοποίησαν έναν συνδυασμό αυτόλογων OECs και BMSCs ενδορραχιαίως (15 εκατομμύρια κύτταρα, αναλογία 1:1) για τη θεραπεία τριών ασθενών με χρόνια KNM ASIA A σε μια κλινική δοκιμή Φάσης I που δημοσιεύθηκε το 2022. Οι ασθενείς ακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης πριν από τη μεταμόσχευση και μέχρι το τέλος της μελέτης και παρακολουθούνταν για 24 μήνες. Για την αξιολόγηση του αποτελέσματος χρησιμοποιήθηκαν μαγνητική τομογραφία, SCIM III και η κλίμακα ASIA. Σε έναν ασθενή η ταξινόμηση όσον αφορά την κλίμακα ASIA βελτιώθηκε (ASIA A→B) και σημειώθηκε αύξηση έξι βαθμών στην κλίμακα SCIM III, όσον αφορά την αυτοφροντίδα και την κινητικότητα επί κλίνης. Οι άλλοι δύο ασθενείς δεν

παρουσίασαν καμία αλλαγή στις βαθμολογίες ASIA και SCIM III. Δύο ασθενείς ανέφεραν την εμφάνιση αισθήματος κατά την κένωση κύστεως και εντέρου, αλλά όχι έλεγχο των σφιγκτήρων. Δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δύο από τους ασθενείς παραπονέθηκαν για νευροπαθητικό πόνο και ένας ανέφερε αυξημένη σπαστικότητα. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες υπέστρεψαν με την κατάλληλη θεραπεία χωρίς επιπλοκές.

4.1.4 Κύτταρα Schwann (SCs)

Τα SCs μπορούν εύκολα να συλλεχθούν από περιφερικά νεύρα, όπως το γαστροκνημιαίο νεύρο και να πολλαπλασιαστούν *in vitro*. Εκκρίνουν έναν μεγάλο αριθμό αυξητικών παραγόντων και μπορούν να καθοδηγήσουν τους αναγεννούμενους άξονες [84]. Έχει επίσης αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι μπορούν να υποστηρίξουν την επαναμυελίνωση των επιζώντων νευραξόνων [3].

Οι Gant et al. [86] δημοσίευσαν μια κλινική δοκιμή Φάσης I το 2021, όπου χρησιμοποίησαν εγχύσεις SCs για τη θεραπεία οκτώ ασθενών με χρόνια KNM ASIA A (τέσσερις αυχενικές και τέσσερις θωρακικές κακώσεις). Πραγματοποιήθηκε βιοψία γαστροκνημιαίου νεύρου σε κάθε ασθενή και τα κύτταρα απομονώθηκαν, διατηρήθηκαν και πολλαπλασιάστηκαν για τη μεταμόσχευση. Ο όγκος της ενδομυελικής κοιλότητας υπολογίστηκε για κάθε ασθενή με βάση τον απεικονιστικό προεγχειρητικό έλεγχο και οι κοιλότητες πληρώθηκαν με SCs. Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν προγράμματα αποκατάστασης πριν και μετά τη μεταμόσχευση. Κατά την πενταετία παρακολούθησης δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη μεταμόσχευση. Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά με τη μεταμόσχευση ήταν ο πονοκέφαλος, η ναυτία και η υπαισθησία. Βελτιώσεις στις αισθητικές βαθμολογίες σημειώθηκαν σε όλους τους θωρακικούς και σε δύο ασθενείς της αυχενικής κοόρτης. Η ταξινόμηση της βλάβης ενός ασθενούς μεταβλήθηκε σε ASIA C από ASIA B. Παρατηρήθηκαν επίσης: εμφάνιση κινητικών προκλητών δυναμικών (MEPs) και υποκλινικών ηλεκτρομυογραφικών ευρημάτων εκούσιας δραστηριότητας στα κάτω άκρα και στους μεσοπλευρίους μύες κάτω από το νευρολογικό επίπεδο της βλάβης, τα οποία δεν είχαν καταγραφεί πριν από την βλαστοκυτταρική θεραπεία. Επιπλέον,

τεκμηριώθηκαν αλλαγές που υποδηλώνουν ανάκτηση συμπαθητικής δραστηριότητας.

Το 2017, δημοσιεύτηκε μια δοκιμή Φάσης I από τους Anderson et al. [87]. Σε αυτή τη δοκιμή, συλλέχθηκαν SCs από το γαστροκνημιαίο νεύρο έξι ασθενών με υποξεία θωρακική κάκωση. Τα κύτταρα μεταμοσχεύθηκαν στο επίκεντρο της βλάβης. Δύο από τους συμμετέχοντες έλαβαν 5 εκατομμύρια κύτταρα, δύο έλαβαν 10 εκατομμύρια και οι δύο τελευταίοι, 15 εκατομμύρια κύτταρα. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για ένα χρόνο. Δεν τεκμηριώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με την κυτταρική θεραπεία. Ένας ασθενής μετατράπηκε από ASIA A σε B, κέρδισε εννέα βαθμούς αισθητικότητας και έδειξε ανιχνεύσιμα κινητικά προκλητά δυναμικά στα κάτω άκρα. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν εκούσια ανιχνεύσιμη ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα στα κάτω άκρα. Όλοι οι ασθενείς βελτίωσαν τις βαθμολογίες FIM και SCIM III.

4.1.5 Κύτταρα από αίμα ανθρώπινου ομφάλιου λώρου (HUCBCs)

Η χρήση των HUCBCs παρουσιάζει πλεονεκτήματα λόγω της ευκολίας πρόσβασης σε αυτά και των μη επεμβατικών διαδικασιών συλλογής. Το αίμα του ομφάλιου λώρου περιέχει μια μεγάλη πηγή αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCs) που είναι ικανά να δημιουργήσουν ερυθροειδείς και μυελοειδείς προγονικές αποικίες. Συγκεκριμένα, η ικανότητα πολλαπλασιασμού των μονοπύρηνων προγονικών κυττάρων του αίματος του ομφάλιου λώρου είναι πολύ υψηλότερη από αυτήν παρόμοιων κυττάρων του μυελού των οστών. Τα κύτταρα αυτά επιδεικνύουν ανοσολογική ανοχή, είναι λιγότερο αντιδραστικά όσον αφορά στην ανοσοσυμβατότητα των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν εύκολα σε αλλογενείς μεταμοσχεύσεις [88]. Στο σημείο της βλάβης τα HUCBCs φαίνεται να έχουν πολυπαραγοντική συμβολή. Μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νευρικά κύτταρα, παρουσιάζουν αντι-αποπτωτικά αποτελέσματα, επάγουν την αγγειογένεση και την αξονική επαναμυελίνωση και εκφράζουν πολλαπλούς αυξητικούς παράγοντες [89].

Οι Smirnov et al. [90] δημοσίευσαν το 2022 τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής Φάσης I/IIa με χρήση HUCBCs μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης για τη

θεραπεία 10 ασθενών με οξεία KNM (ASIA A ή B). Χορηγήθηκαν τέσσερις εγχύσεις σε κάθε ασθενή εντός τριών ημερών από τον τραυματισμό. Οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με την κυτταρική θεραπεία. Πέντε ασθενείς βελτιώθηκαν στην ταξινόμηση ASIA κατά δύο βαθμίδες (A→C, B→D) και ένας ασθενής κατά τρεις (B→E).

4.2 Ικριώματα βασισμένα σε βιοϋλικά (Scaffolds)

Τα τελευταία χρόνια σημειώθηκε ραγδαία πρόοδος στη μηχανική ιστών και στην επιστήμη των υλικών, ιδιαίτερα στην ανάπτυξη και εφαρμογή ικριωμάτων από βιοϋλικά για τη χρησιμοποίηση σε θεραπείες για την KNM. Τα ικριώματα μπορούν να χρησιμεύσουν ως γέφυρες για τη σύνδεση των τραυματισμένων τμημάτων του νωτιαίου μυελού και ως πλατφόρμες για την προσκόλληση, τη διαφοροποίηση, την ενσωμάτωση βλαστοκυττάρων ή για την ενσωμάτωση και απελευθέρωση βιοδραστικών παραγόντων [91]. Κατά την επιλογή και το σχεδιασμό ικριωμάτων για τη θεραπεία της KNM, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες. (1) Βιοσυμβατότητα: Η διάσπαση των ικριωμάτων δεν πρέπει να παράγει τοξικά απόβλητα και να μην προκαλεί ανοσοαπόκριση [92]. (2) Βιοαποικοδομησιμότητα: Τα ικριώματα θα πρέπει να υποστηρίζουν προσωρινά την αναγέννηση των νευραξόνων και να αποδομούνται αυτόματα όταν έχουν επιτελέσει τον σκοπό τους [91]. Η διατήρηση της δομής του ικριώματος για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες είναι σημαντική για την υποστήριξη της νευραξονικής ανάπτυξης και οργάνωσης στην περιοχή της βλάβης [93]. (3) Μηχανικές ιδιότητες: Τα ικριώματα δεν θα πρέπει να αντέχουν μόνο τις δυνάμεις που δημιουργούνται από τη σπονδυλική στήλη και τους περιβάλλοντες ιστούς [91], αλλά και να διαθέτουν την απαραίτητη αντοχή σε ελαστική παραμόρφωση υπό φορτίο (Young's modulus) [94]. Αρχιτεκτονική: Τα ικριώματα πρέπει να είναι πορώδη για να επιτρέπουν την προσκόλληση των κυττάρων, τη μετανάστευση και τη διαπερατότητα των θρεπτικών συστατικών [95]. Επιπλέον, η κατασκευή των ικριωμάτων θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη, έτσι ώστε να ταιριάζει ακριβώς στο σχήμα της βλάβης και οι εσωτερικές τους γεωμετρίες να μιμούνται την ανατομία του νωτιαίου μυελού. Αυτό θα προσφέρει τοπογραφική καθοδήγηση στους

αναγεννώμενους νευράξονες, ώστε να σχηματίσουν σωστές συνάψεις. Η τρισδιάστατη εκτύπωση επιτρέπει την κατασκευή ικριωμάτων με μεγαλύτερη ακρίβεια και έλεγχο. Πρόσφατα, οι Koffler et al. εκτύπωσαν τρισδιάστατα ικριώματα υδρογέλης προσαρμοσμένα στις διαστάσεις του νωτιαίου μυελού των αρουραίων. Αυτά τα ικριώματα, όταν τροφοδοτήθηκαν με νευρικά προγεννητικά βλαστοκύτταρα, υποστήριξαν την αναγέννηση του άξονα του ξενιστή, τη συναπτική μετάδοση και τη λειτουργική ανάκτηση σε ένα αρουραίο με πλήρη διατομή νωτιαίου μυελού [93].

Γενικά, τα ικριώματα από άποψη υλικού κατασκευής χωρίζονται σε φυσικούς και συνθετικούς τύπους. Τα φυσικά υλικά είναι γενικά μη τοξικά, βιοσυμβατά, βιοαποικοδομήσιμα, εξαιρετικά πορώδη και πιο φυσικά για κυτταρικές αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, ορισμένα φυσικά υλικά μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες φλεγμονώδεις αντιδράσεις [96]. Τα συνθετικά υλικά πλεονεκτούν όσον αφορά τη φλεγμονώδη απόκριση, την βιοαποικοδομησιμότητα και τις μηχανικές ιδιότητες που αναζητούνται [97]. Στην παρούσα φάση σε προκλινικές και κλινικές δοκιμές δοκιμάζονται ικριώματα από φυσικά υλικά, όπως κολλαγόνο, χιτοζάνη (chitosan) ή υαλουρονικό οξύ και συνθετικά από PLA/PLGA (Poly-lactic acid/ Poly-lactic-co-glycolic acid) και PCL (Poly-ε-caprolactone) [96,98].

4.3 Εξωκυτάρια κυστίδια (Extracellular Vesicles-EVs)

Για πολύ καιρό θεωρείτο ότι ο κυρίαρχοι τρόποι διακυτταρικής επικοινωνίας είναι η άμεση επαφή κυτάρου-κυτάρου και η αλληλεπίδραση μέσω συνδέτη-υποδοχέα. Τον τελευταίο καιρό, ένα είδος διακυτταρικής επικοινωνίας μέσω σηματοδοτικών οργανιδίων, τα λεγόμενα εξωκυτάρια κυστίδια (EVs), έχει προσελκύσει πολλή προσοχή [99]. Τα περισσότερα κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν EVs στον εξωκυτάριο χώρο [100]. Αυτά τα μεμβρανικά κυστίδια διπλής στιβάδας, διαμέτρου 30–5000 nm, περιέχουν DNA, mRNA, miRNA, πρωτεΐνες και λιπίδια [101,102]. Έχουν αναγνωριστεί τρεις κατηγορίες EVs: τα εξωσώματα (30-150 nm), τα μικροκυστίδια (100-1000 nm) και τα αποπτωτικά σώματα (1000-5000 nm) [103]. Η βιβλιογραφία έχει προτείνει τον σημαντικό ρόλο

αυτών των μικρών δομών στη διακυτταρική επικοινωνία, μέσω της παροχής πληροφοριών μεταξύ των κυττάρων σε διάφορες παθολογικές και φυσιολογικές καταστάσεις [102,104]. Για παράδειγμα, τα μεσεγχυματικά EVs μπορούν να έχουν αναγεννητική, ανοσοτροποποιητική, αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτική δράση [105,106]. Μπορούν να επηρεάσουν ευεργετικά την έκβαση των καρδιακών, νεφρικών, ηπατικών και εγκεφαλικών παθήσεων, την επούλωση δερματικών πληγών και τη σήψη [107,108]. Αν και τα MSCs έχουν πολύτιμη προσφορά στην αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών, η κλινική τους χρήση έχει ορισμένους περιορισμούς, εξαιτίας της ογκογένεσης και της ανοσολογικής απάντησης που συχνά παρατηρείται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση [109-111]. Αντίθετα, τα MSC-EVs δεν παρουσιάζουν τους προαναφερθέντες περιορισμούς. Είναι μη ογκογόνα [112,113], ενώ δεν έχει να αντιμετωπιστεί η δυσκολία της διατήρησης της κυτταρικής λειτουργίας και βιωσιμότητας, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ζώντων κυττάρων [114-116]. Επίσης, λόγω του πάρα πολύ μικρού μέγεθός τους, τα EVs δεν αποτελούν κίνδυνο για πνευμονική εμβολή και είναι ικανά να περάσουν μέσα από εμπόδια όπως ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός ώστε να επιδείξουν ισχυρή νευροπροστατευτική δράση στο ΚΝΣ [117-118]. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τα πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα διαφόρων EVs σε ζωικά μοντέλα με ΚΝΜ. Συστηματική ή τοπική χορήγηση ανθρωπίνων MSC-EVs μετά από ΚΝΜ μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργική αποκατάσταση μέσω ισχυρής αντιφλεγμονώδους και αντιαποπτωτικής δράσης καθώς και δράσης ενάντια στον σχηματισμό ουλής. Προκαλούν σημαντική μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, δηλαδή της IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, καθώς και της συσώρευσης κολλαγόνου τύπου 1 στο σημείο της βλάβης. Επίσης, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της έκφρασης αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών, όπως του BCL-2 [119-122]. Επίσης, τα στοιχεία δείχνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση MSC-EVs σε αρουραίους μειώνει το μέγεθος της βλάβης, προάγει την αγγειογένεση και βελτιώνει τη λειτουργική ανάρρωση μετά από ΚΝΜ, μέσω αύξησης των επιπέδων έκφρασης της IL-10, της BCL-2, και μείωσης του TNF-α και της IL-1β [123].

5. Νευροτροποποιητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις μέσω ηλεκτρικού ή μαγνητικού ερεθισμού

Οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν ηλεκτρικό ερεθισμό με στόχο να αυξήσουν ή να μεταβάλλουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων είναι συνολικά γνωστές ως νευροτροποποιητικές προσεγγίσεις. Η νευροτροποποίηση χρησιμοποιείται ήδη ως θεραπευτική επιλογή σε πολλές νευρολογικές παθήσεις, ενώ αποτελεί μια ελκυστική επιλογή και για την ΚΝΜ, λόγω της δυνατότητας για ηλεκτρικό ερεθισμό νευρωνικών κυκλωμάτων που βρίσκονται κάτωθεν του επιπέδου βλάβης. Τα κυκλώματα αυτά, παρόλο που είναι άθικτα, έχουν απωλέσει τον υπερνωτιαίο έλεγχο τους, όπως και την δυνατότητα να άγουν αισθητικά ερεθίσματα από την περιφέρεια προς το ΚΝΣ. Τα είδη νευροτροποποίησης που δοκιμάζονται αυτή τη στιγμή για την αντιμετώπιση της ΚΝΜ είναι ο ηλεκτρικός ερεθισμός του νωτιαίου μυελού, του εγκεφάλου και η τεχνολογία διεπαφών εγκεφάλου-μηχανής (Brain-Machine Interfaces/BMIs).

5.1 Νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός

5.1.1 *Επισκληρίδιος νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός (Epidural spinal cord stimulation)*

Ο επισκληρίδιος νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός, που περιλαμβάνει χειρουργική εμφύτευση ηλεκτροδίων πάνω από τη ραχιαία επιφάνεια του νωτιαίου μυελού έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς ως θεραπευτική παρέμβαση για τον χρόνιο πόνο [124,125]. Μέτρια επιτυχία στην ανακούφιση του πόνου έχει αναφερθεί με χαμηλής συχνότητας επισκληρίδιο ερεθισμό (10–100 Hz) [125]. Ωστόσο, οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν εξαιτίας της απουσίας κατάλληλης εικονικής θεραπείας, επειδή οι βέλτιστες εντάσεις ερεθισμού για τη θεραπευτική παρέμβαση καθορίζονται από την ένταση στην οποία το άτομο αντιλαμβάνεται το ερέθισμα [126]. Ο υψηλής συχνότητας επισκληρίδιος ερεθισμός (1–10 kHz) που παρέχεται σε χαμηλή ένταση (κάτω από το όριο για την αισθητηριακή αντίληψη) είναι ευρέως διαδεδομένος στη θεραπεία του πόνου. Για παράδειγμα, δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές [126,127] (100 και 198

ασθενείς με οσφυαλγία) συγκρίνοντας τον ηλεκτρικό ερεθισμό υψηλής συχνότητας με αυτόν χαμηλής συχνότητας έχουν αναφέρει την προτίμηση των ασθενών και την αποτελεσματικότητα για τον ερεθισμό υψηλής συχνότητας, με ποσοστά επιτυχίας 70–80% στην μείωση του πόνου. Αν και ο υψηλής συχνότητας, χαμηλής έντασης επισκληρίδιος νωτιαίος ερεθισμός δεν γίνεται συνειδητά αντιληπτός, και ως εκ τούτου τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με ταυτόχρονη σύγκριση με εικονική θεραπεία θα ήταν δυνατές, δυστυχώς το προβλεπόμενο κόστος περάτωσης είναι συνήθως αποτρεπτικό για τη διενέργειά τους. Ωστόσο, μια μικρή τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή 24 ασθενών με οσφυαλγία, συγκρίνοντας ερεθισμούς διαφορετικών συχνοτήτων, ανέφερε στατιστικά σημαντική ανακούφιση από τον πόνο με υψηλή συχνότητας ερεθισμό (5882 Hz) σε σύγκριση με ερεθισμό χαμηλής συχνότητας (1200 και 3030 Hz) ή με ψευδό ερεθισμό [128]. Μία μεγαλύτερη, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου βρίσκεται στην παρούσα φάση υπό προγραμματισμό (NCT03470766).

Τα επισκληρίδια ηλεκτρόδια εμφυτεύονται γρήγορα και έχουν δείξει καλό ιστορικό ασφάλειας [124,126–128]. Αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν οδηγήσει σε αρκετές μελέτες που διερευνούν άλλες εφαρμογές του επισκληρίδιου νωτιαίου ερεθισμού, πέρα από την ανακούφιση από τον πόνο, με ιδιαίτερη έμφαση στην ενεργοποίηση νωτιαίων κυκλωμάτων για την αποκατάσταση τόσο εκούσιων όσο και ακούσιων κινήσεων, μετά από ΚΝΜ. Τα στοιχεία από μια αρχική μελέτη [129] ενός ασθενούς με χρόνια ΚΝΜ ASIA B και από μια άλλη μελέτη [130] με τρεις συμμετέχοντες (δύο άτομα με ASIA A και ένα με ASIA B) υποδηλώνουν ότι ο επισκληρίδιος ερεθισμός της οσφυοϊεράς μοίρας του νωτιαίου μυελού, πριν από την ένταξη σε οποιοδήποτε πρόγραμμα αποκατάστασης, επιτρέπει στους συμμετέχοντες να κάνουν μικρές εκούσιες κινήσεις των ποδιών κατά τη διάρκεια της ηλεκτρικού ερεθισμού. Όταν ο ερεθισμός συνδυάστηκε με πρόγραμμα ενεργητικής αποκατάστασης, οι συμμετέχοντες επέδειξαν ικανότητα για μυϊκές συσπάσεις αυξημένης έντασης και διάρκειας κατά την κάμψη των κάτω άκρων. Τέλος, μία ακόμη παρόμοια κλινική δοκιμή [131] ανέδειξε βελτίωση στην εκούσια κινητικότητα σε έναν ασθενή με ASIA A.

Η εφαρμογή του επισκληρίδιου νωτιαίου ερεθισμού για την λειτουργική ανάκαμψη των άνω άκρων θεωρείται ακόμα μεγαλύτερη πρόκληση από ότι των κάτω άκρων, μία και οι κινήσεις των άνω άκρων είναι λιγότερο στερεοτυπικές και ρυθμικές από αυτές των κάτω. Παρουσίαση περιστατικού με 2 συμμετέχοντες με αυχενική βλάβη ASIA B ανέφερε βελτίωση στην ικανότητα σύλληψης και στα κινητικά σκορ μία εβδομάδα μετά από νωτιαίο επισκληρίδιο ηλεκτρικό ερεθισμό με συχνότητα μία φορά τη μέρα [132].

5.1.2 Διαδερμικός νωτιαίος ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcutaneous spinal cord stimulation-tcSCS)

Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο δέρμα πάνω από την σπονδυλική στήλη, μια μη επεμβατική μέθοδος για την ενεργοποίηση των νωτιαίων κυκλωμάτων, έχει δοκιμαστεί για την αποτελεσματικότητα της στην βελτίωση της κινητικής λειτουργικότητας μετά από KNM. Μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει σύντομους υψηλής συχνότητας ηλεκτρικούς παλμούς και έχουν αποδείξει ότι αυτή η διέγερση μπορεί να επέμβει στη διεγερσιμότητα των νωτιαίων και υπερνωτιαίων κυκλωμάτων [133,134]. Διάφορες παρουσιάσεις περιστατικών υποδεικνύουν αυξημένη δύναμη και ικανότητα σύλληψης στα άνω άκρα μετά από tcSCS, όταν αυτός εφαρμοστεί σε πολλαπλά νωτιαία επίπεδα και συνδυαστεί με πρόγραμμα αποκατάστασης [135]. Ο tcSCS επίσης βελτίωσε τις εκούσιες κινήσεις για προσπάθεια βηματισμού και στους 5 ασθενείς με ASIA B που δοκιμάστηκε σε μια άλλη κλινική δοκιμή [30]. Ο tcSCS αποτελεί μία ελκυστική πιθανή θεραπευτική μέθοδο για την KNM, διότι είναι μία μη επεμβατική, φθηνή μέθοδος και απαιτεί συμβατικές και εμπορικά διαθέσιμες συσκευές ερεθισμού. Φαίνεται ωστόσο ότι ο tcSCS είναι λιγότερο ακριβής από τον επισκληρίδιο ηλεκτρικό ερεθισμό, όσον αφορά την διέγερση στοχευμένων περιοχών του νωτιαίου μυελού, όπως για παράδειγμα στην πρόκληση συγκεκριμένων μυϊκών συνεργιών σε διαδοχικούς χρόνους για την πραγματοποίηση του κύκλου της βάδισης. Τα υποσχόμενα αποτελέσματα στις κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν ηλεκτρικό ερεθισμό του νωτιαίου μυελού έχουν οδηγήσει σε αύξηση των κλινικών αυτών δοκιμών από το 2013 και έπειτα. Ωστόσο πολύ περισσότερα στοιχεία χρειάζονται για την επαλήθευση των πρώιμων αυτών αποτελεσμάτων.

5.2 Εγκεφαλικός ηλεκτρικός ερεθισμός

Ο εγκεφαλικός ηλεκτρικός ερεθισμός αποτελεί μια ελκυστική επιλογή για την ενίσχυση της κατερχόμενη νωτιαίας και υπερνωτιαίας δραστηριότητας, δεδομένου ότι ακόμα και ασθενείς με κινητικά πλήρη ΚΝΜ διαθέτουν κάποια ακέραια ανιόντα και κατιόντα δεμάτια.

5.2.1 Διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (*Transcranial direct current stimulation-tDCS*)

Ο διακρανιακός εγκεφαλικός ηλεκτρικός ερεθισμός αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο ερεθισμού για τη διοχέτευση χαμηλής έντασης, συνεχούς ηλεκτρικού ρεύματος, μέσω ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής κι έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την θεραπεία σοβαρών ψυχιατρικών παθήσεων [136]. Ο tDCS τυπικά συνδυάζεται με προγράμματα αποκατάστασης για την αύξηση της νευροπλαστικότητας. Στην ΚΝΜ έχει συνδυαστεί με προγράμματα λειτουργικής αποκατάστασης για τα άνω άκρα και έχει επιδείξει βελτίωση στην κίνηση σύλληψης μεταξύ αντίχειρα και δείκτη, στην επιδεξιότητα και στην ικανότητα ελέγχου της παραγόμενης δύναμης, όταν συνδυάζεται με ασκήσεις επαναλήψεων [137]. Στοιχεία επίσης υποστηρίζουν την αύξηση της αποτελεσματικότητας του tDCS όταν συνδυάζεται με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό [138], αν και αυτή η προσέγγιση έχει μελετηθεί μόνο σε νευρολογικά υγιή άτομα. Η επιστημονική κοινότητα αναμένει τα αποτελέσματα μίας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής που θα ελέγξει την επίδραση του tDCS στο λειτουργικό αποτέλεσμα της αποκατάστασης, όταν αυτός συνδυαστεί με πρόγραμμα επανεκπαίδευσης βάδισης. Αν και ο tDCS είναι φθηνός στην εφαρμογή, μη επεμβατικός και γενικά θεωρείται ασφαλής, η θεραπευτική του αξία για την ΚΝΜ χρειάζεται να μελετηθεί πολύ πιο εκτενώς απ' ό,τι μέχρι σήμερα.

5.2.2 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (*Transcranial magnetic stimulation-TMS*)

Ο TMS αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο φλοιϊκού ερεθισμού, μέσω της μετάδοσης μαγνητικών πεδίων διαμέσου του κρανίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή ηλεκτρικών σημάτων από τους φλοιϊκούς νευρώνες. Σε μια ελεγχόμενη

με εικονική θεραπεία κλινική δοκιμή σε 11 ασθενείς με KNM [139], όπου ο TMS συνδυάστηκε με πρόγραμμα αποκατάστασης για την άκρα χείρα, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά τις λεπτές κινήσεις και την δύναμη σύλληψης όχι μόνο στην άκρα χείρα που αντιστοιχούσε στο ημισφαίριο που ερεθίστηκε, αλλά και στην αντίπλευρη. Η μέθοδος του συζευγμένου ερεθισμού συνδυάζει τον TMS με τον παράλληλο ηλεκτρικό ερεθισμό περιφερικού νεύρου. Μία μελέτη σε 19 ασθενείς με τετραπληγία [140], έδειξε ότι όταν ο παλμός από τον TMS φτάσει στον νωτιαίο κινητικό νευρώνα πριν από τον παλμό του περιφερικού ερεθισμού, συσχετίζεται με αύξηση του παραγόμενου κινητικού δυναμικού και βελτιωμένη απόδοση στην λειτουργικότητα της άκρας χείρας. Τέλος μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε 31 ασθενείς με KNM (ASIA C ή D) [141] ανέφερε αυξημένη ταχύτητα βάδισης και αυτονομία στη βάδιση σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (11/15) στην ομάδα που έλαβε TMS, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονική θεραπεία (6/16), αν και οι διαφορές κρίθηκαν ως στατιστικά μη σημαντικές.

5.3 Τεχνολογία διεπαφών εγκεφάλου-μηχανής (Brain-Machine Interfaces/BMIs)

Η πιο εκλεπτυσμένη και τεχνολογικά προηγμένη εφαρμογή νευροτροποποίησης για την ανάκτηση της λειτουργικότητας μετά από KNM είναι οι διεπαφές εγκεφάλου μηχανής. Η κεντρική ιδέα είναι η εγγραφή και μετά η αποκωδικοποίηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας, κυρίως αυτής που σχετίζεται με την πρόθεση κίνησης και η χρήση των πληροφοριών αυτών για τη δημιουργία σημάτων κινητικών εντολών. Οι διεπαφές μηχανών εγκεφάλου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την οδήγηση εξωτερικών προσθετικών συσκευών, όπως οι ρομποτικοί βραχίονες [142] ή για τον άμεσο έλεγχο των κινητικών λειτουργιών, για παράδειγμα, με την επανενεργοποίηση των παρετικών μυών με ηλεκτρικό ερεθισμό [143], βασισμένο στο αποκωδικοποιημένο εγκεφαλικό σήμα, μια τεχνική που περιλαμβάνει την παροχή ηλεκτρικών παλμών απευθείας στον μυϊκό ιστό, ή στο νεύρο που τροφοδοτεί έναν μυ, για να προκληθεί συστολή. Αν και οι βασικές αρχές για τις διεπαφές εγκεφάλου μηχανής υπάρχουν από τη δεκαετία του 1960, η

πρόοδος τα τελευταία 10 χρόνια είναι αξιοσημείωτη, με την ικανότητα φλοιϊκού ελέγχου παρετικών μυών και τη βελτίωση της ικανότητας σύλληψης, αρχικά σε πιθήκους και μετέπειτα σε τετραπληγικούς ανθρώπους [143-146]. Οι BMIs χρησιμοποιούν εμφυτευμένα ηλεκτρόδια (ενδοφλοιϊκά, υποσκληρίδια ή επισκληρίδια) ή μη επεμβατικά επιφανειακά ηλεκτρόδια (HEΓ ή ΗΜΓ) για την εξαγωγή της νευρικής δραστηριότητας, η οποία στη συνέχεια μεταφράζεται από έναν αλγόριθμο υπολογιστή. Οι πιο προηγμένες επιδείξεις φλοιϊκού ελέγχου μέσω BMIs έχουν επιτευχθεί με ενδοφλοιϊκά συστήματα. Για παράδειγμα, ένας συμμετέχων με χρόνια τετραπληγία με εμφυτευμένα ενδοφλοιϊκά μικροηλεκτρόδια στη φλοιϊκή κινητική περιοχή M1 που σχετίζεται με το άνω άκρο, κατάφερε να χρησιμοποιήσει ένα BMI ώστε να χειριστεί ένα ποντίκι υπολογιστή [147], ενώ η προσέγγιση και σύλληψη αντικειμένου μέσω ρομποτικού βραχίονα [142] ή μέσω άμεσης μυϊκής ενεργοποίησης, κατέστη εφικτή σε τετραπληγικούς [14,65]. Αν και αυτοί οι τύποι BMIs στοχεύουν στην παράκαμψη της βλάβης, άλλα BMIs, που χρησιμοποιούνται στην αποκατάσταση (όπου οι ασκήσεις συνδυάζονται με θετική ανατροφοδότηση, όπως π.χ. απτική ανάδραση κατά τη διάρκεια του προγράμματος), στοχεύουν στην ενίσχυση της νευροπλαστικότητας και της λειτουργικότητας [148,149]. Σε μια μικρή κλινική μελέτη [150] και οι οκτώ συμμετέχοντες με χρόνια πλήρη παραπληγία παρουσίασαν βελτίωση στη σωματική αισθητικότητα και τον εκούσιο κινητικό έλεγχο μετά από μακροχρόνια αποκατάσταση (12 μήνες) με BMI, σε συνδυασμό με συσκευές εξωσκελετού ελεγχόμενου μέσω HEΓ. Αυτά τα στοιχεία μας δείχνουν ότι τα BMIs σε συνδυασμό με την επανεκπαίδευση της κίνησης έχει το δυναμικό να συνεισφέρει πέρα από την πρόοδο στον τομέα των συσκευών υποβοήθησης και θα μπορούσε να διευκολύνει τη νευρολογική αποκατάσταση πυροδοτώντας τη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, μέσω μηχανισμών όπως η εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα νευροπλαστικότητα και η εξαρτώμενη από τον χρόνο νευροπλαστικότητα. Ωστόσο, θα έπρεπε να σημειωθεί ότι όλοι, εκτός από έναν, συμμετέχοντες στη μελέτη [150], μπορούσαν να βαδίσουν με όρθωση στην αρχή της μελέτης, και ο ίδιος αριθμός ασθενών χρειαζόταν ακόμα όρθωση στο τέλος της μελέτης. Παρά αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προσεγγίσεων που βασίζονται στα BMIs, υπάρχουν πολλά εμπόδια στην ευρεία κλινική χρήση τους

για την KNM, όπως είναι η προηγμένη και εξειδικευμένη τεχνολογία και τεχνογνωσία που απαιτείται, καθώς το υψηλό κόστος για την έρευνα και ανάπτυξη των BMIs [148]. Ένα άλλο εμπόδιο αποτελεί η βιωσιμότητα και η σταθερότητα των εμφυτευμένων ενδοφλοιϊκών ηλεκτροδίων, όπου προς το παρόν αυτή κυμαίνεται περίπου στο ένα έτος μετά την εμφύτευση [148]. Επίσης, οι περισσότερες BMIs απαιτούν από τον συμμετέχοντα να είναι συνδεδεμένος σε εξωτερικό υπολογιστή. Έτσι, αυτά τα συστήματα απαιτούν επανατοποθέτηση πολλών εξωτερικών ηλεκτροδίων πριν από κάθε συνεδρία, χρειάζονται συνεχή βαθμονόμηση και δεν είναι ακόμη κατάλληλα για καθημερινή χρήση. Παρά τις προκλήσεις αυτές, ο αριθμός των κλινικών δοκιμών που αφορούν BMIs για την KNM αυξάνονται, σε σύγκριση με εκείνες πριν από το 2013, αν και πρόκειται κυρίως για δοκιμές με λίγους συμμετέχοντες.

6. Συμπεράσματα

Η υπάρχουσα θεραπευτική διαχείριση της ΚΝΜ έχει αποδώσει σημαντικά όσον αφορά τη μείωση της θνησιμότητας και την αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών, αυξάνοντας ωστόσο παράλληλα τις οικονομικές και λειτουργικές συνέπειες της τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τους φροντιστές τους. Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη ελπιδοφόρων θεραπειών για τη λειτουργική αποκατάσταση της ΚΝΜ, τα αποτελέσματα των κλινικών τους δοκιμών απέχουν ακόμα από το να χαρακτηριστούν επαναστατικά. Ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητη η αύξηση της χρηματοδότησης για τον σχεδιασμό ακόμα πιο ισχυρών, πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών που θα επιτρέψει στους ερευνητές να κατανοήσουν σε μεγαλύτερο βάθος τους μηχανισμούς δράσης των υποψήφιων αυτών θεραπειών, αλλά και να μελετήσουν συνδυασμούς των θεραπειών αυτών σε ασθενείς με ΚΝΜ. Τέλος, η πρόοδος της επιστήμης και της τεχνολογίας σε διάφορους τομείς, όπως στην επιστήμη των βιοϋλικών, την τεχνητή νοημοσύνη, τη ρομποτική και την πληροφορική, αναμένεται να προσθέσει ακόμα περισσότερα όπλα στην ερευνητική φαρέτρα για την αντιμετώπιση αυτής της τόσο σοβαρής νευρολογικής πάθησης.

Βιβλιογραφία

1. Kim YH, Ha KY, Kim SI (2017) Spinal cord injury and related clinical trials. *Clin Orthop Surg* 9:1–9
2. Hausmann ON (2003) Post-traumatic inflammation following spinal cord injury. *Spinal Cord* 41:369–378
3. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG (2008) Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus* 25:E2
4. Fehlings MG, Tator CH (1995) The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labeled neurons after experimental spinal cord injury. *Exp Neurol* 132:220–228
5. Kakulas BA (2004) Neuropathology: the foundation for new treatments in spinal cord injury. *Spinal Cord* 42:549–563
6. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, Choi D, Fehlings MG (2017a) Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration. *Neurosurgery* 80:S9–S22
7. Donnelly DJ, Popovich PG (2008) Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp Neurol* 209:378–388
8. Kim YH, Ha KY, Kim SI (2017) Spinal cord injury and related clinical trials. *Clin Orthop Surg* 9:1–9
9. Pineau I, Lacroix S (2007) Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. *J Comp Neurol* 500:267–285
10. Hausmann ON (2003) Post-traumatic inflammation following spinal cord injury. *Spinal Cord* 41:369–378
11. Jancso G, Karcsu S, Kiraly E, Szebeni A, Toth L, Bacsy E, Joo F, Parducz A (1984) Neurotoxin induced nerve cell degeneration: possible involvement of calcium. *Brain Res* 295:211–216
12. Mills CD, Fullwood SD, Hulsebosch CE (2001) Changes in metabotropic glutamate receptor expression following spinal cord injury. *Exp Neurol* 170:244–25
13. Bao F, Liu D (2002) Peroxynitrite generated in the rat spinal cord induces neuron death and neurological deficits. *Neuroscience* 115:839–849
14. Schmidley JW (1990) Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 21:1086–1090
15. Li S, Stys PK (2000) Mechanisms of ionotropic glutamate receptor-mediated excitotoxicity in isolated spinal cord white matter. *J Neurosci* 20:1190–1198
16. Park E, Velumian AA, Fehlings MG (2004) The role of excitotoxicity in secondary mechanisms of spinal cord injury: a review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *J Neurotrauma* 21:754–774
17. Saikumar P, Dong Z, Weinberg JM, Venkatachalam MA (1998) Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury. *Oncogene* 17:3341–3349
18. Tator CH, Koyanagi I (1997) Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg* 86:483–492
19. Karimi-Abdolrezaee S, Billakanti R (2012) Reactive astrogliosis after spinal cord injury-beneficial and detrimental effects. *Mol Neurobiol* 46:251–264
20. Gesteira TF, Coulson-Thomas YM, Coulson-Thomas VJ (2016) Antiinflammatory properties of the glial scar. *Neural Regen Res* 11: 1742–1743

21. Kawano H, Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Yoshioka N, Li HP, Kawamura K, Li Y, Raisman G (2012) Role of the lesion scar in the response to damage and repair of the central nervous system. *Cell Tissue Res* 349:169–180
22. Fu R, Shen Q, Xu P, Luo JJ, Tang Y (2014) Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases. *Mol Neurobiol* 49:1422–1434
23. Fan Y, Xie L, Chung CY (2017) Signaling pathways controlling microglia chemotaxis. *Mol Cell* 40:163–16
24. Fernandes A, Miller-Fleming L, Pais TF (2014) Microglia and inflammation: conspiracy, controversy or control? *Cell Mol Life Sci* 71:3969–3985
25. Butler, C. A., Popescu, A. S., Kitchener, E., Allendorf, D. H., Puigdellívol, M., & Brown, G. C. (2021). Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation. *Journal of neurochemistry*, 158(3), 621–639. <https://doi.org/10.1111/jnc.15327>
26. Park JY, Paik SR, Jou I, Park SM (2008) Microglial phagocytosis is enhanced by monomeric alpha-synuclein, not aggregated alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Glia* 56:1215–1223
27. Keirstead HS, Hasan SJ, Muir GD, Steeves JD (1992) Suppression of the onset of myelination extends the permissive period for the functional repair of embryonic spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 11664–11668
28. Kullander K, Croll SD, Zimmer M, Pan L, McClain J, Hughes V, Zabski S, DeChiara TM, Klein R, Yancopoulos GD, Gale NW (2001) Ephrin-B3 is the midline barrier that prevents corticospinal tract axons from recrossing, allowing for unilateral motor control. *Genes Dev* 15:877–888
29. McKerracher L, David S, Jackson DL, Kottis V, Dunn RJ, Braun PE (1994) Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron* 13:805–811
30. Moreau-Fauvarque C, Kumanogoh A, Camand E, Jaillard C, Barbin G, Boquet I, Love C, Jones EY, Kikutani H, Lubetzki C, Dusart I, Chedotal A (2003) The transmembrane semaphorin Sema4D/CD100, an inhibitor of axonal growth, is expressed on oligodendrocytes and upregulated after CNS lesion. *J Neurosci* 23:9229–9239
31. Mukhopadhyay G, Doherty P, Walsh FS, Crocker PR, Filbin MT (1994) A novel role for myelin-associated glycoprotein as an inhibitor of axonal regeneration. *Neuron* 13:757–767
32. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: a review. *World J Stem Cells*. 2014;6:120–33.
33. Lo Jr TP, Cho K-S, Garg MS, Lynch MP, Marcillo AE, Koivisto DL, Stagg M, Abril RM, Patel S, Dietrich WD, Pearse DD. Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats. *J Comp Neurol* 2009;514(5):433–48. <https://doi.org/10.1002/cne.v514:510.1002/cne.22014>.
34. Levi AD, Casella G, Green BA, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2010;66(4):670–7. Accessed Jun 20, 2019. doi: 10.1227/01. NEU.0000367557.77973.5F.
35. Kwon BK, Curt A, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Markez JA, Gorelik S, Slobogean GP, Umedaly H, Giffin M, Nikolakis MA, Street J, Boyd MC, Paquette S, Fisher CG, Dvorak MF. Intrathecal pressure monitoring and cerebrospinal fluid drainage in acute spinal cord injury: a prospective randomized trial: clinical article. *SPI* 2009;10(3):181–93. <https://doi.org/10.3171/2008.10.SPINE08217>.
36. Early acute management in adults with spinal cord injury: A clinical practice guideline for health-care providers. *J Spinal Cord Med* 2008;31(4):403–79. <https://doi.org/10.1080/10790268.2008.11760744>. Accessed Apr 4, 2020. doi: 10.1080/10790268.2008.11760744.

37. Dakson A, Brandman D, Thibault-Halman G, Christie SD. Optimization of the mean arterial pressure and timing of surgical decompression in traumatic spinal cord injury: a retrospective study. *Spinal Cord* 2017;55(11):1033–8. <https://doi.org/10.1038/sc.2017.52>
38. Braughler JM, Hall ED. Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg* 1984;61(2):290–5. Accessed May 28, 2019. doi: 10.3171/jns.1984.61.2.0290.
39. Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. dose-response and time-action analysis. *J Neurosurg* 1984;61 (1):124–30. Accessed May 28, 2019. doi: 10.3171/jns.1984.61.1.0124.
40. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2013;72 Suppl 2:93–105. Accessed Jun 5, 2019. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827765c6.
41. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, et al. A clinical practice guideline for the management of patients with acute spinal cord injury and central cord syndrome: Recommendations on the timing (24 hours versus >24 hours) of decompressive surgery. *Global Spine J* 2017;7(3 Suppl):195S–202S. Accessed May 28, 2019. doi: 10.1177/2192568217706367.
42. Wells JEA, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW: Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain* 2003, 126:1628–1637.
43. Stirling DP, Khodarahmi K, Liu J, McPhail LT, McBride CB, Steeves JD, Ramer MS, Tetzlaff W: Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J Neurosci* 2004, 24:2182–2190.
44. Casha S, Zygun D, McGowan MD, Bains I, Yong VW, Hurlbert RJ: Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain* 2012, 135: 1224–1236.
45. ClinicalTrials.gov. 2021. <https://www.clinicaltrials.gov/>. Accessed February 2021.
46. Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF, Burau KD, Chow DSL, Tator C, Teng A, Toups EG, Harrop JS, Aarabi B, et al.: A prospective, multicenter, phase I matched-comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2014, 31:239–255.
47. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the second national acute spinal cord injury study. *N Engl J Med* 1990;322:1405-11.
48. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277:1597-604
49. Hugenholtz H, Cass DE, Dvorak MF, Fewer DH, Fox RJ, Izukawa DM, et al. High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury only a treatment option. *Can J Neurol Sci* 2002;29:227-35.
50. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassié P, Thicoipé M, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000;38:71-6
51. Wilson JR, Forgione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ* 2013;185:485-92.

52. Kamiya K, Koda M, Furuya T, Kato K, Takahashi H, Sakuma T, et al. Neuroprotective therapy with granulocyte colonystimulating factor in acute spinal cord injury: A comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. *Eur Spine J* 2015;24:963-7
53. Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: A phase I/IIa clinical trial. *Eur Spine J* 2012;21:2580-7.
54. Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME: Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 1995, 378: 498–501.
55. Freund P, Wannier T, Schmidlin E, Bloch J, Mir A, Schwab ME, Rouiller EM: Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to a unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey. *J Comp Neurol* 2007, 502:644–659.
56. Kucher K, Johns D, Maier D, Abel R, Badke A, Baron H, Thietje R, Casha S, Meindl R, Gomez-Mancilla B, et al.: First-in-Man intrathecal application of neurite growth-promoting antinogo-A antibodies in acute spinal cord injury. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2018, 32:578–589.
57. Farid MF, Y SA, Rizk H: Stem cell treatment trials of spinal cord injuries in animals. *Auton Neurosci*. 2021, 238:102932. 10.1016/j.autneu.2021.102932
58. Cofano F, Boido M, Monticelli M, et al.: Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury: Current Options, Limitations, and Future of Cell Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019, 20. 10.3390/ijms20112698
59. Lee MW, Yang MS, Park JS, Kim HC, Kim YJ, Choi J: Isolation of mesenchymal stem cells from cryopreserved human umbilical cord blood. *Int J Hematol*. 2005, 81:126-130. 10.1532/ijh97.a10404
60. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH: Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. *World J Stem Cells*. 2014, 6:120-133. 10.4252/wjsc.v6.i2.120
61. Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al.: Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain*. 2011, 134:1790-1807. 10.1093/brain/awr063
62. Shao A, Tu S, Lu J, Zhang J: Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2019, 10:238. 10.1186/s13287-019-1357-z
63. Honmou O, Yamashita T, Morita T, et al.: Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021, 203:106565. 10.1016/j.clineuro.2021.106565
64. Phedy P, Djaja YP, Gatam L, et al.: Motoric Recovery After Transplantation of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in Chronic Spinal Cord Injury: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2019, 20:1299-1304. 10.12659/ajcr.917624
65. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, et al.: Intrathecal administration of autologous mesenchymal stromal cells for spinal cord injury: Safety and efficacy of the 100/3 guideline. *Cytotherapy*. 2018, 20:806-819. 10.1016/j.jcyt.2018.03.032
66. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, et al.: Cell therapy with autologous mesenchymal stromal cells in post-traumatic syringomyelia. *Cytotherapy*. 2018, 20:796-805. 10.1016/j.jcyt.2018.04.006
67. Guadalajara Labajo H, León Arellano M, Vaquero Crespo J, Valverde Núñez I, García-Olmo D: Objective demonstration of improvement of neurogenic bowel dysfunction in a case of spinal cord injury following stem cell therapy. *J Surg Case Rep*. 2018, 2018:rjy300. 10.1093/jscr/rjy300
68. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, et al.: Repeated subarachnoid administrations of autologous mesenchymal stromal cells supported in autologous plasma improve quality of life in

- patients suffering incomplete spinal cord injury. *Cytherapy*. 2017, 19:349-359. 10.1016/j.jcyt.2016.12.002
69. Deng WS, Ma K, Liang B, et al.: Collagen scaffold combined with human umbilical cord-mesenchymal stem cells transplantation for acute complete spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2020, 15:1686-1700. 10.4103/1673-5374.276340
 70. Yang Y, Pang M, Du C, et al.: Repeated subarachnoid administrations of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for spinal cord injury: a phase 1/2 pilot study. *Cytherapy*. 2021, 23:57-64. 10.1016/j.jcyt.2020.09.012
 71. Xiao Z, Tang F, Zhao Y, et al.: Significant Improvement of Acute Complete Spinal Cord Injury Patients Diagnosed by a Combined Criteria Implanted with NeuroRegen Scaffolds and Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplant*. 2018, 27:907-915. 10.1177/0963689718766279
 72. Albu S, Kumru H, Coll R, et al.: Clinical effects of intrathecal administration of expanded Wharton jelly mesenchymal stromal cells in patients with chronic complete spinal cord injury: a randomized controlled study. *Cytherapy*. 2021, 23:146-156. 10.1016/j.jcyt.2020.08.008
 73. Sabelström H, Stenudd M, Frisén J: Neural stem cells in the adult spinal cord. *Exp Neurol*. 2014, 260:44-49. 10.1016/j.expneurol.2013.01.026
 74. Kerr CL, Letzen BS, Hill CM, et al.: Efficient differentiation of human embryonic stem cells into oligodendrocyte progenitors for application in a rat contusion model of spinal cord injury. *Int J Neurosci*. 2010, 120:305-313. 10.3109/00207450903585290
 75. Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, et al.: Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci*. 2005, 8:346-353. 10.1038/nn1405
 76. Dulin JN, Lu P: Bridging the injured spinal cord with neural stem cells. *Neural Regen Res*. 2014, 9:229-231. 10.4103/1673-5374.128212
 77. Stenudd M, Sabelström H, Frisén J: Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurol*. 2015, 72:235-237. 10.1001/jamaneurol.2014.2927
 78. Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, et al.: Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg Pediatr*. 2013, 11:643-652. 10.3171/2013.3.Peds12397
 79. Gupta N, Henry RG, Strober J, et al.: Neural stem cell engraftment and myelination in the human brain. *Sci Transl Med*. 2012, 4:155ra137. 10.1126/scitranslmed.3004373
 80. Curt A, Hsieh J, Schubert M, et al.: The Damaged Spinal Cord Is a Suitable Target for Stem Cell Transplantation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020, 34:758-768. 10.1177/1545968320935815
 81. Levi AD, Anderson KD, Okonkwo DO, et al.: Clinical Outcomes from a Multi-Center Study of Human Neural Stem Cell Transplantation in Chronic Cervical Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2019, 36:891-902. 10.1089/neu.2018.5843
 82. Levi AD, Okonkwo DO, Park P, et al.: Emerging Safety of Intramedullary Transplantation of Human Neural Stem Cells in Chronic Cervical and Thoracic Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*. 2018, 82:562-575. 10.1093/neuros/nyx250
 83. Curtis E, Martin JR, Gabel B, et al.: A First-in-Human, Phase I Study of Neural Stem Cell Transplantation for Chronic Spinal Cord Injury. *Cell Stem Cell*. 2018, 22:941-950.e946. 10.1016/j.stem.2018.05.014
 84. Bartlett RD, Burley S, Ip M, Phillips JB, Choi D: Cell Therapies for Spinal Cord Injury: Trends and Challenges of Current Clinical Trials. *Neurosurgery*. 2020, 87:E456-e472. 10.1093/neuros/nyaa149
 85. Zamani H, Soufizomorrod M, Oraee-Yazdani S, et al.: Safety and feasibility of autologous olfactory ensheathing cell and bone marrow mesenchymal stem cell co-transplantation in

- chronic human spinal cord injury: a clinical trial. *Spinal Cord*. 2022, 60:63-70.
10.1038/s41393-021-00687-5
86. Gant KL, Guest JD, Palermo AE, et al.: Phase 1 Safety Trial of Autologous Human Schwann Cell Transplantation in Chronic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2022, 39:285-299. 10.1089/neu.2020.7590
 87. Anderson KD, Guest JD, Dietrich WD, et al.: Safety of Autologous Human Schwann Cell Transplantation in Subacute Thoracic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017, 34:2950-2963. 10.1089/neu.2016.4895
 88. Kim YJ, Broxmeyer HE: Immune regulatory cells in umbilical cord blood and their potential roles in transplantation tolerance. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011, 79:112-126.
10.1016/j.critrevonc.2010.07.009
 89. Park DH, Lee JH, Borlongan CV, Sanberg PR, Chung YG, Cho TH: Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev Rep*. 2011, 7:181-194. 10.1007/s12015-010-9163-0
 90. Smirnov VA, Radaev SM, Morozova YV, et al.: Systemic Administration of Allogeneic Cord Blood Mononuclear Cells in Adults with Severe Acute Contusion Spinal Cord Injury: Phase 1/2a Pilot Clinical Study-Safety and Primary Efficacy Evaluation. *World Neurosurg*. 2022. 10.1016/j.wneu.2022.02.004
 91. Shrestha, B.; Coykendall, K.; Li, Y.; Moon, A.; Priyadarshani, P.; Yao, L. Repair of injured spinal cord using biomaterial scaffolds and stem cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2014, 5, 91.
 92. Li, X.; Liu, D.; Xiao, Z.; Zhao, Y.; Han, S.; Chen, B.; Dai, J. Scaffold-facilitated locomotor improvement post complete spinal cord injury: Motor axon regeneration versus endogenous neuronal relay formation. *Biomaterials* 2019, 197, 20–31.
 93. Koffler, J.; Zhu, W.; Qu, X.; Platoshyn, O.; Dulin, J.N.; Brock, J.; Graham, L.; Lu, P.; Sakamoto, J.; Marsala, M.; et al. Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair. *Nat. Med.* 2019, 25, 263–269.
 94. Lacour, S.P.; Courtine, G.; Guck, J. Materials and technologies for soft implantable neuroprostheses. *Nat. Rev. Mater.* 2016, 1, 16063.
 95. Pawelec, K.M.; Koffler, J.; Shahriari, D.; Galvan, A.; Tuszyński, M.H.; Sakamoto, J. Microstructure and in vivo characterization of multi-channel nerve guidance scaffolds. *Biomed. Mater.* 2018, 13, 44104.
 96. Zhang, Q.; Shi, B.; Ding, J.; Yan, L.; Thawani, J.P.; Fu, C.; Chen, X. Polymer scaffolds facilitate spinal cord injury repair. *Acta Biomater.* 2019, 88, 57–77.
 97. Subramanian, A.; Krishnan, U.M.; Sethuraman, S. Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: Biomaterial mediated neural regeneration. *J. Biomed. Sci.* 2009, 16, 108.
 98. Liu, S.; Xie, Y.Y.; Wang, B. Role and prospects of regenerative biomaterials in the repair of spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* 2019, 14, 1352–1363.
 99. M. Battistelli, E. Falcieri, Apoptotic Bodies: Particular Extracellular Vesicles Involved in Intercellular Communication, *Biol. (Basel)* (2020) 9.
 100. G. Scesa, A.L. Moyano, E.R. Bongarzone, M.I. Givogri, Port-to-port delivery: Mobilization of toxic sphingolipids via extracellular vesicles, *J. Neurosci. Res* 94 (2016) 1333–1340.
 101. C. Chiang, Y.C. Chen, Toward characterizing extracellular vesicles at a singleparticle level, *J. Biomed. Sci.* 26 (2019) 9.
 102. K. O'Brien, K. Breyne, S. Ughetto, L.C. Laurent, X.O. Breakefield, RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2020) 1–22.
 103. D.G. Chukhchin, K. Bolotova, I. Sinelnikov, D. Churilov, E. Novozhilov, Exosomes in the phloem and xylem of woody plants, *Planta* 251 (2019) 12.

104. F. Perut, L. Roncuzzi, N. Baldini, The Emerging Roles of Extracellular Vesicles in Osteosarcoma, *Front Oncol.* 9 (2019) 1342.
105. L.R. Galieva, V. James, Y.O. Mukhamedshina, A.A. Rizvanov, Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles for the Treatment of Nerve Disorders, *Front Neurosci.* 13 (2019) 163.
106. G. Qiu, G. Zheng, M. Ge, J. Wang, R. Huang, Q. Shu, J. Xu, Functional proteins of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, *Stem Cell Res Ther.* 10 (2019) 359.
107. G. Qiu, G. Zheng, M. Ge, J. Wang, R. Huang, Q. Shu, J. Xu, Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs, *Stem Cell Res Ther.* 9 (2018) 320.
108. S. Varderidou-Minasian, M.J. Lorenowicz, Mesenchymal stromal/stem cell derived extracellular vesicles in tissue repair: challenges and opportunities, *Theranostics* 10 (2020) 5979–5997.
109. S.H. Lee, The advantages and limitations of mesenchymal stem cells in clinical application for treating human diseases, *Osteoporos. Sarcopenia* 4 (2018) 150.
110. A. Musiał-Wysocka, M. Kot, M. Majka, The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies, *Cell Transpl.* 28 (2019) 801–812.
111. J. Galipeau, L. Sens´eb´e, Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities, *Cell Stem Cell* 22 (2018) 824–833.
112. P. Lai, X. Chen, L. Guo, Y. Wang, X. Liu, Y. Liu, et al., A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing cGVHD, *J. Hematol. Oncol.* 11 (2018) 135.
113. V.T. Nooshabadi, M. Khanmohamadi, E. Valipour, S. Mahdipour, A. Salati, Z.V. Malekshahi, et al., Impact of exosome-loaded chitosan hydrogel in wound repair and layered dermal reconstitution in mice animal model, *J. Biomed. Mater. Res A.* 108 (2020) 2138–2149.
114. R. Wu, W. Gao, K. Yao, J. Ge, Roles of Exosomes Derived From Immune Cells in Cardiovascular Diseases, *Front Immunol.* 10 (2019) 648.
115. I.L. Colao, R. Corteling, D. Bracewell, I Wall. Manufacturing Exosomes: A Promising Therapeutic Platform, *Trends Mol. Med* 24 (2018) 242–256.
116. O.W. Gramlich, A.J. Burand, A.J. Brown, R.J. Deutsch, M.H. Kuehn, J.A. Ankrum, Cryopreserved Mesenchymal Stromal Cells Maintain Potency in a Retinal Ischemia/Reperfusion Injury Model: Toward an off-the-shelf Therapy, *Sci. Rep.* 6 (2016) 26463.
117. K. Yin, S. Wang, R.C. Zhao, Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm, *Biomark. Res* 7 (2019) 8.
118. M. Mendt, K. Rezvani, E. Shpall, Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use, *Bone Marrow Transpl.* 54 (2019) 789–792.
119. P. Romanelli, L. Bieler, C. Scharler, K. Pachler, C. Kreutzer, P. Zaunmair, et al., Extracellular Vesicles Can Deliver Anti-inflammatory and Anti-scarring Activities of Mesenchymal Stromal Cells After Spinal Cord Injury, *Front Neurol.* 10 (2019) 1225.
120. J.H. Huang, C.H. Fu, Y. Xu, X.M. Yin, Y. Cao, F.Y. Lin, Extracellular Vesicles Derived from Epidural Fat-Mesenchymal Stem Cells Attenuate NLRP3 Inflammasome Activation and Improve Functional Recovery After Spinal Cord Injury, *Neurochem Res* 45 (2020) 760–771.
121. K.A. Ruppert, T.T. Nguyen, K.S. Prabhakara, N.E. Toledano Furman, A. K. Srivastava, M.T. Harting, et al., Human Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Modify Microglial Response and Improve Clinical Outcomes in Experimental Spinal Cord Injury, *Sci. Rep.* 8 (2018) 480.
122. L. Noori, S. Arabzadeh, Y. Mohamadi, S. Mojaverrostami, T. Mokhtari, M. Akbari, G. Hassanzadeh, Intrathecal administration of the extracellular vesicles derived from human

- Wharton's jelly stem cells inhibit inflammation and attenuate the activity of inflammasome complexes after spinal cord injury in rats, *Neurosci. Res* (2020).
123. J.H. Huang, X.M. Yin, Y. Xu, C.C. Xu, X. Lin, F.B. Ye, et al., Systemic Administration of Exosomes Released from Mesenchymal Stromal Cells Attenuates Apoptosis, Inflammation, and Promotes Angiogenesis after Spinal Cord Injury in Rats, *J. Neurotrauma* 34 (2017) 3388–3396.
 124. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 2014; 17: 515–50
 125. Linderoth B, Meyerson BA. Brain and spinal cord stimulation. In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, eds. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 6th edn. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2013: 570–92.
 126. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation Technol Neural Interface* 2018; 21: 56–66.
 127. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain. *Neurosurgery* 2016; 79: 667–77
 128. Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, et al. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study). *Neuromodulation* 2018; published online April 2. DOI:10.1111/ner.12771.
 129. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet* 2011; 377: 1938–47
 130. Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, Harkema SJ. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain* 2014; 137: 1394–409.
 131. Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG, et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 544–54.
 132. Lu DC, Edgerton VR, Modaber M, et al. Engaging cervical spinal cord networks to reenable volitional control of hand function in tetraplegic patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30: 951–62.
 133. Bocci T, Vannini B, Torzini A, et al. Cathodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) improves motor unit recruitment in healthy subjects. *Neurosci Lett* 2014; 578: 75–79. www.thelancet.com/neurology Vol 17 October 2018 Review
 134. Bocci T, Marceglia S, Vergari M, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation modulates human corticospinal system excitability. *J Neurophysiol* 2015; 114: 440–46.
 135. Inanici F, Samejima S, Gad P, Edgerton VR, Hofstetter CP, Moritz CT. transcutaneous electrical spinal stimulation promotes long-term recovery of upper extremity function in chronic tetraplegia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2018; 26: 1272–78.
 136. Brunoni A, Boggio P. Clinical use of transcranial direct current stimulation in psychiatry. In: Kadosh RC, ed. *The Stimulated Brain*. San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc, 2014: 397–424.
 137. Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Cortical vs. afferent stimulation as an adjunct to functional task practice training: a randomized, comparative pilot study in people with cervical spinal cord injury. *Clin Rehabil* 2015; 29: 771–82.

138. Park E, Kim YH, Chang WH, Kwon TG, Shin YI. Interhemispheric modulation of dual-mode, noninvasive brain stimulation on motor function. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 297.
139. Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multiday 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice. *J Neurol Phys Ther* 2015; 39: 23–30.
140. Bunday KL, Perez MA. Motor recovery after spinal cord injury enhanced by strengthening corticospinal synaptic transmission. *Curr Biol* 2012; 22: 2355–61.
141. Kumru H, Benito-Penalva J, Valls-Sole J, et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. *Exp Brain Res* 2016; 234: 3447–55.
142. Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 2012; 485: 372–75.
143. Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature* 2016; 533: 247–50.
144. Moritz CT, Perlmutter SI, Fetzi EE. Direct control of paralysed muscles by cortical neurons. *Nature* 2008; 456: 639–42.
145. Ethier C, Oby ER, Bauman MJ, Miller LE. Restoration of grasp following paralysis through brain-controlled stimulation of muscles. *Nature* 2012; 485: 368–71.
146. Ajiboye AB, Willett FR, Young DR, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. *Lancet* 2017; 389: 1821–30.
147. Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006; 442: 164–71.
148. Krucoff MO, Rahimpour S, Slutzky MW, Edgerton VR, Turner DA. Enhancing nervous system recovery through neurobiologics, neural interface training, and neurorehabilitation. *Front Neurosci* 2016; 10: 584.
149. Jackson A, Zimmermann JB. Neural interfaces for the brain and spinal cord—restoring motor function. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 690–99.
150. Donati ARC, Shokur S, Morya E, et al. Long-term training with a brain-machine interface-based gait protocol induces partial neurological recovery in paraplegic patients. *Sci Rep* 2016; 6: 30383.
151. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018. Published 2017 Apr 27. doi:10.1038/nrdp.2017.18
152. Damianakis E I, Benetos I S, Evangelopoulos D, et al. (April 28, 2022) Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury: A Review of Recent Clinical Trials. *Cureus* 14(4): e24575. doi:10.7759/cureus.24575