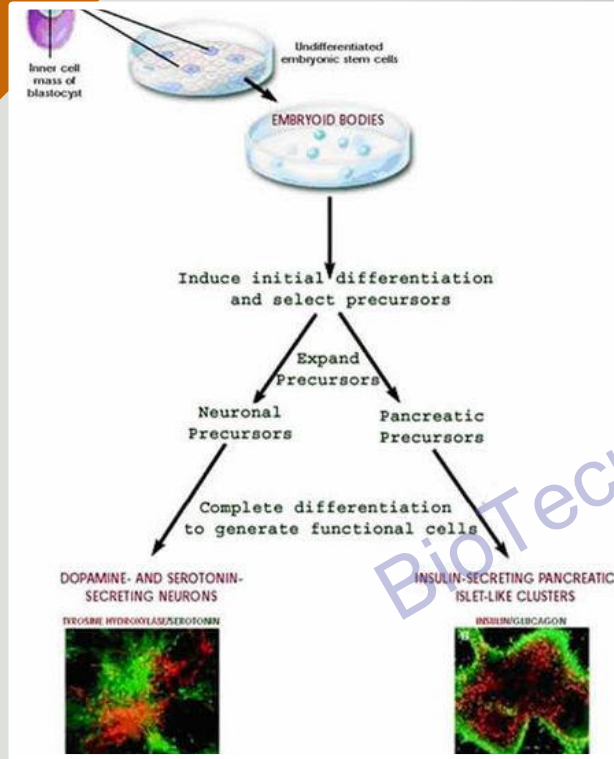
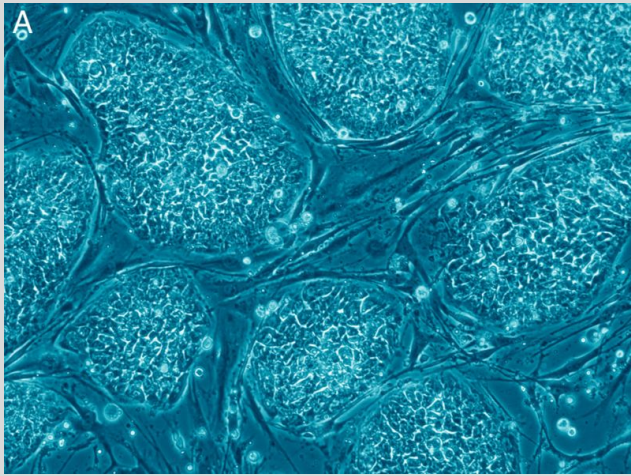


# Cellule staminali



Definizione  
Classificazione  
Usi



# INDICE

## In copertina

Come vengono differenziate le cellule staminali

Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10705152>

## In questa pagina

Cellule staminali embrionali

By Human\_embryonic\_stem\_cells.png: (Images: Nissim Benvenisty) derivative work: Vojtech.dostal (Human\_embryonic\_stem\_cells.png) [CC BY 2.5

(<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>) or CC BY 2.5

(<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>), via Wikimedia Commons

[Introduzione](#)

[Definizione](#)

[Potenza](#)

[Cellule staminali fetali](#)

[Cellule staminali del liquido amniotico](#)

[Cellule staminali del cordone ombelicale](#)

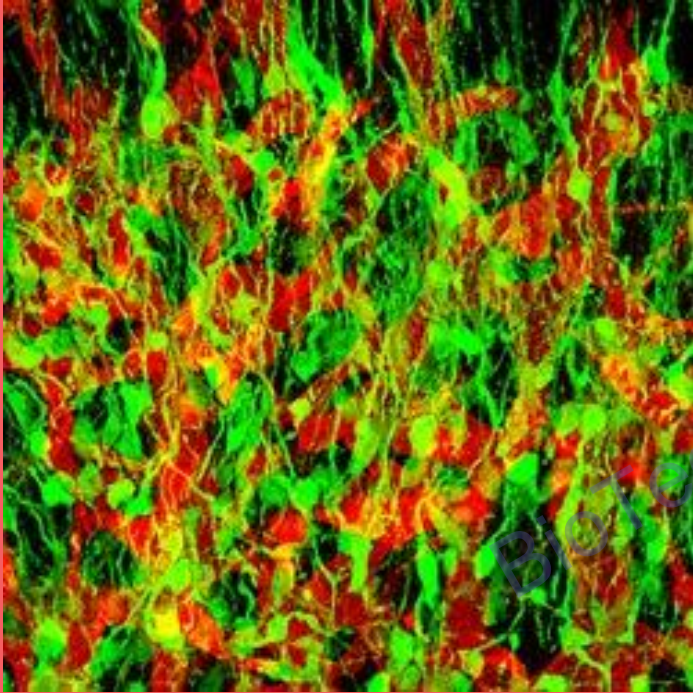
[Cellule staminali pluripotenti indotte \(iPS\)](#)

[A cosa servono le cellule staminali?](#)

[Quali i problemi con le staminali embrionali?](#)

[Vantaggi e svantaggi delle staminali adulte](#)

[Photo credits](#)



# INTRODUZIONE

# INTRODUZIONE

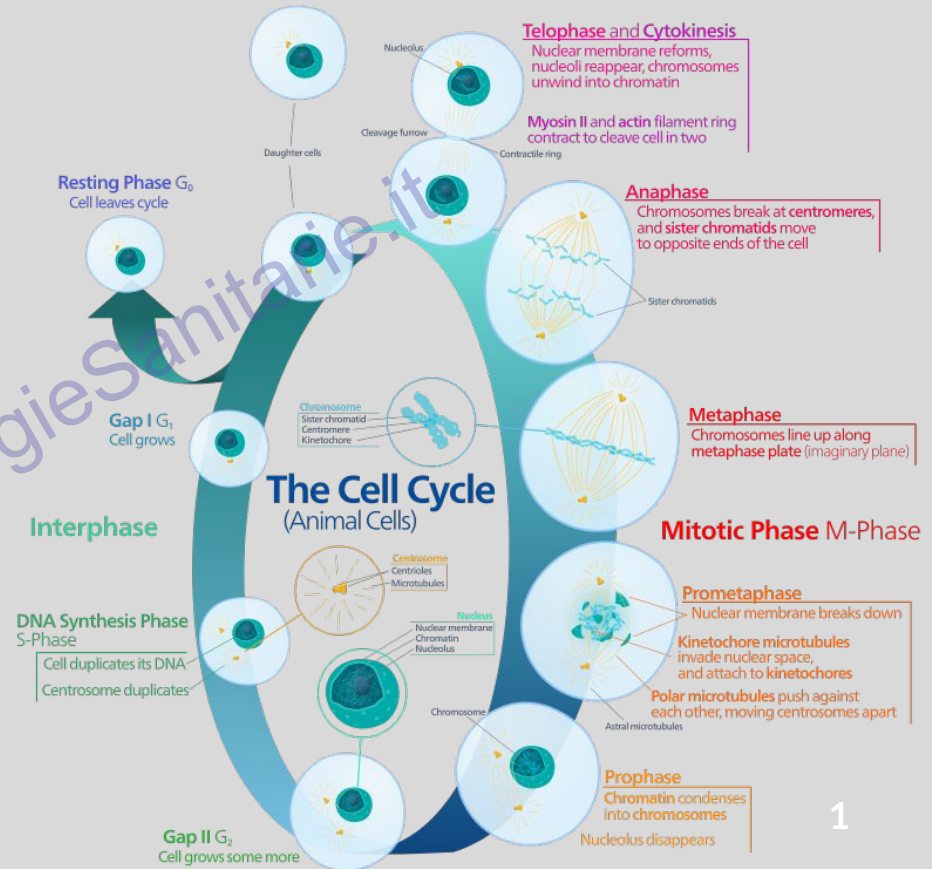
La premessa per parlare di staminali è ricordare la teoria cellulare, il ciclo cellulare e l'omeostasi cellulare.

La **teoria cellulare** ci dice che:

- ★ ogni organismo vivente è formato da una o più cellule
- ★ ogni cellula deriva da un'altra cellula
- ★ ogni cellula ha una struttura ed organizzazione per cui, anche se isolata dal resto dell'organismo, continua a funzionare in modo autonomo

# INTRODUZIONE

Il **ciclo cellulare** invece ci racconta come la cellula rimane funzionante e vitale tra una divisione e l'altra. In altre parole la serie di eventi e di conseguenti controlli che ci sono tra una mitosi e l'altra.



# INTRODUZIONE

Importante per capire il ruolo delle cellule staminali è anche l'**omeostasi cellulare**.

In un organismo adulto il numero di cellule deve rimanere più o meno costante.

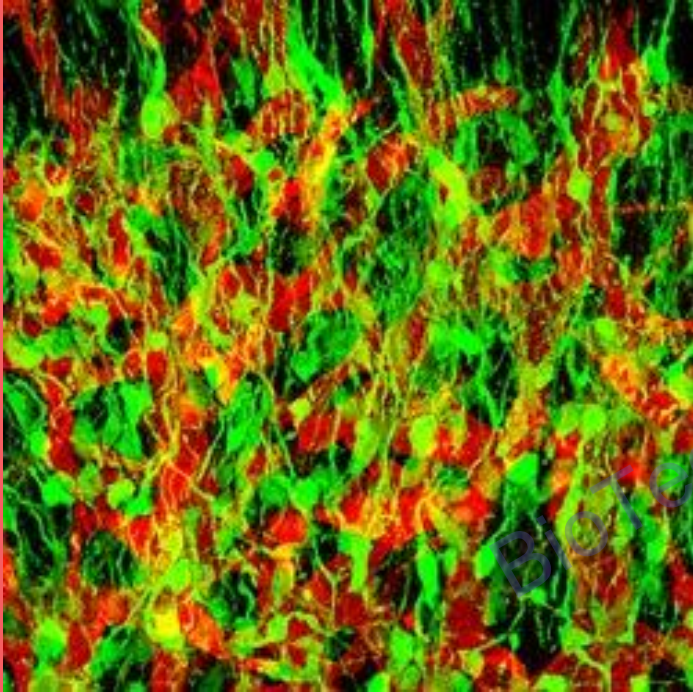
Per esempio le cellule del sangue e degli epitelii di rivestimento vengono costantemente rinnovate. Un meccanismo delicatissimo fa sì che le nuove cellule rimpiazzino quelle vecchie che vengono eliminate per apoptosi, la cosiddetta *morte pulita*.

# INTRODUZIONE

C'è poi da considerare che ogni cellula si può ammalare o subire traumi e se funzionano i controlli all'interno delle varie fasi del ciclo vitale, in questo caso la cellula deve essere sostituita.

A questo punto la domanda è: da dove attinge l'organismo per rimpiazzare queste cellule?

**DALLE CELLULE STAMINALI**



# DEFINIZIONE



# DEFINIZIONE

Da dove deriva la parola staminale? La scelta è ampia.

Dal greco **stamis**: montante della nave

Dal latino **stamen**: stame, filo

Dall'inglese **stem**: ceppo, germoglio, radice

# DEFINIZIONE

Da quanto abbiamo appena visto è il latino che ci aiuta a rispondere se intendiamo come stame o filo il principio costitutivo degli esseri viventi.

Ed in effetti il significato di cellula staminale è questo:

**cellula indifferenziata**

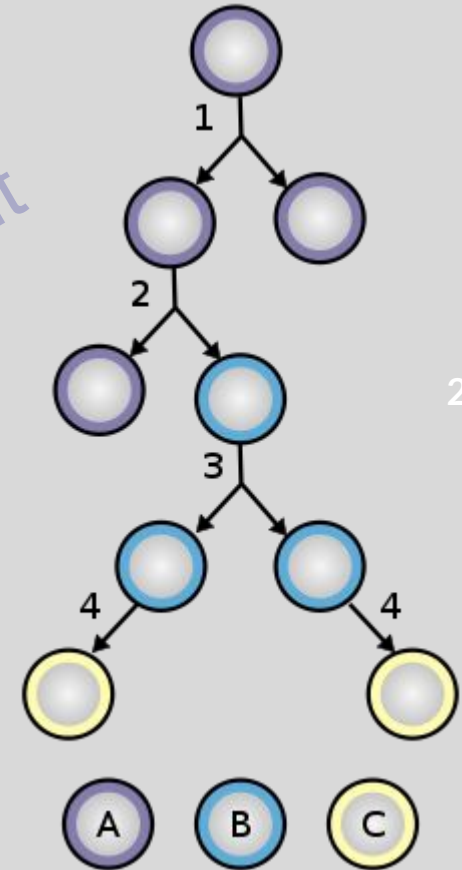
# DEFINIZIONE

Ma non basta parlare di cellula indifferenziata. In realtà la cellula staminale è in grado di trasformarsi nel precursore di un clone di cellule differenziate ma nello stesso tempo mantiene la capacità di autorinnovarsi e di rimanere cellula staminale.

Vediamo di analizzare meglio le due situazioni.

# DEFINIZIONE

**Capacità di autorinnovarsi.** Lo schema accanto spiega molto bene questo concetto. La cellula staminale A si può dividere originando due cellule staminali identiche (1). Modalità di divisione simmetrica.

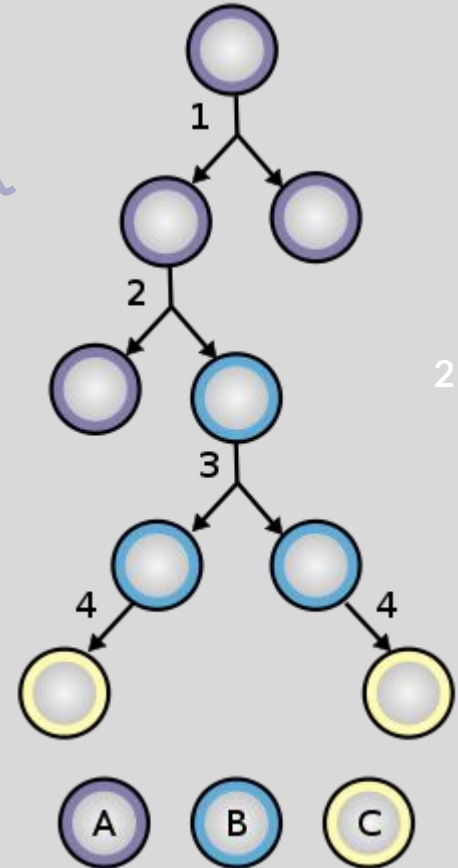


2

# DEFINIZIONE

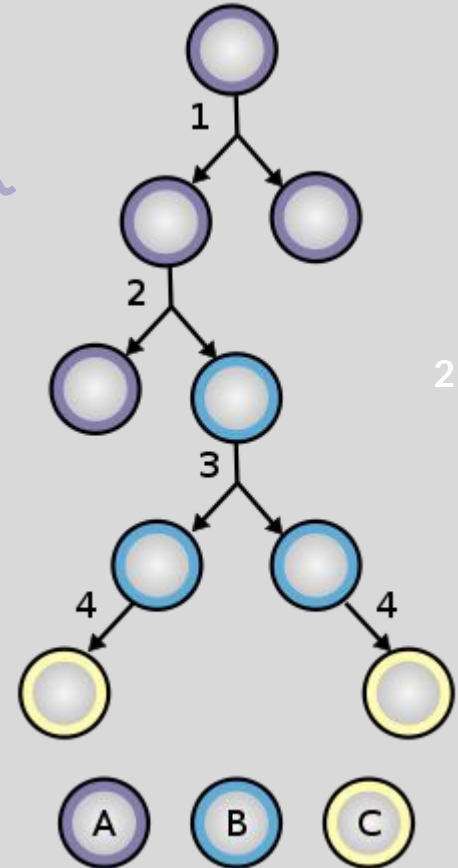
**Capacità di autorinnovarsi.** Delle due cellule ottenute una rimane cellula staminale A, continuando ad autorinnovarsi. Invece l'altra si divide (2) dando origine ad una staminale e ad un precursore di un clone di cellule differenziate (B).

Divisione asimmetrica.



# DEFINIZIONE

**Capacità di autorinnovarsi.** La cellula B, originatasi da una divisione asimmetrica, si moltiplica e si differenzia in un clone di cellule specifiche indicato nello schema con la lettera C.

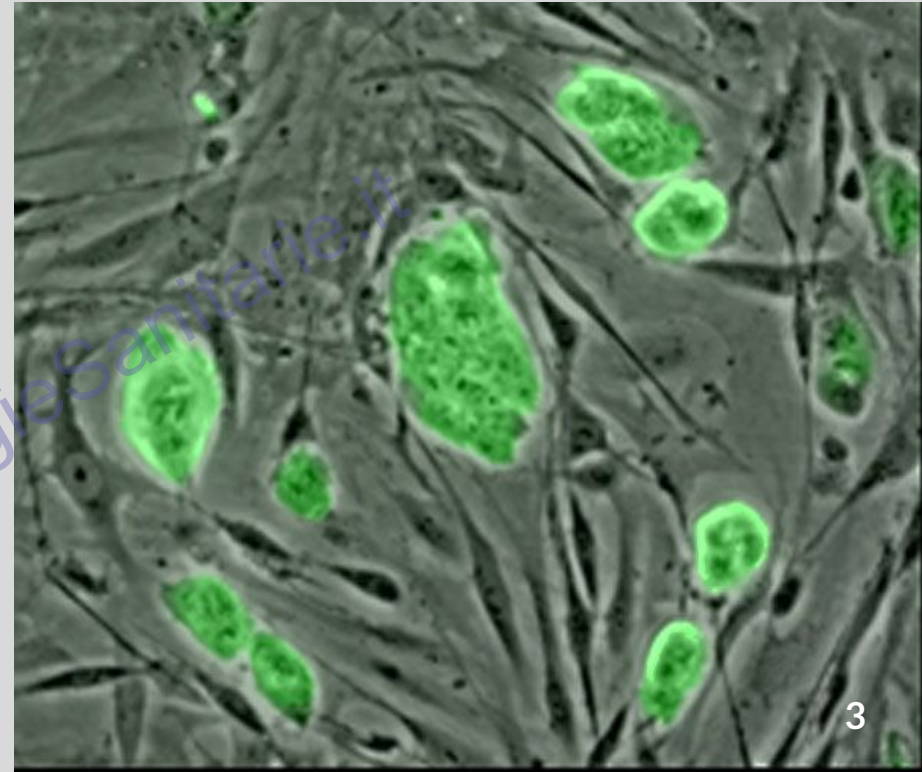


# DEFINIZIONE

Le cellule staminali sono cellule indifferenziate, primitive, che possono trasformarsi in uno dei circa 200 elementi cellulari del corpo umano: neuroni, cellule della pelle, dei muscoli, dell'osso, del fegato e molti altri tessuti ed organi.

# DEFINIZIONE

Questa **capacità di trasformazione** delle cellule staminali parte dallo stadio embrionale e dura per tutta la vita.



Cellule staminali di topo



# DEFINIZIONE

Quindi, ricapitolando, le caratteristiche di una cellula staminale sono:

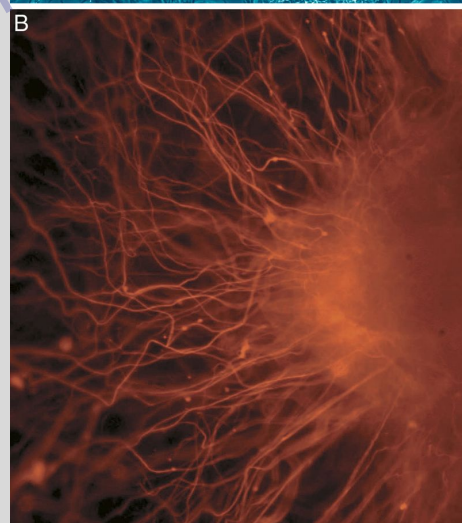
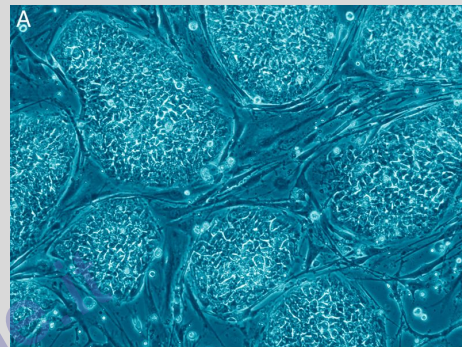
- **capacità di autorinnovarsi**
- **capacità di specializzarsi**

BioTecnologieSanitarie.it

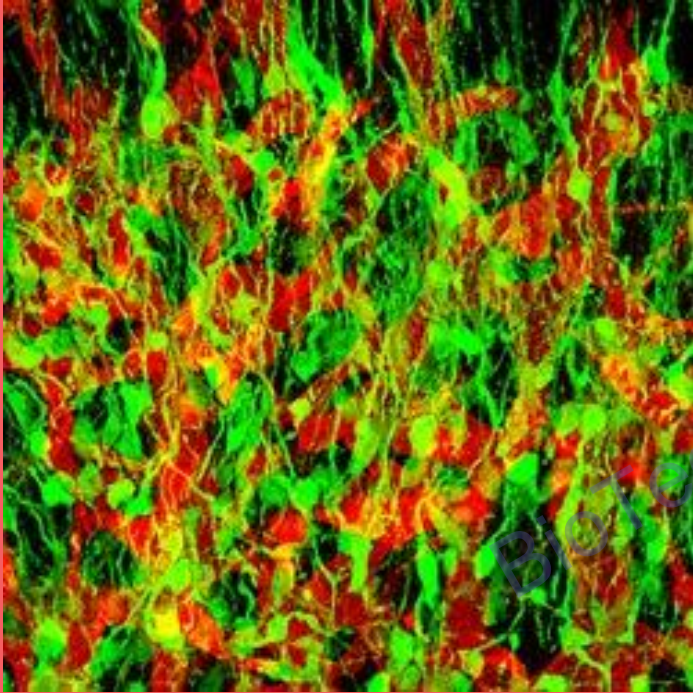
# DEFINIZIONE

**Capacità di specializzarsi:**  
diventare cioè cellule di tessuti o organi specifici.

Questa capacità è detta **potenza** e comprende diversi livelli. Ce ne occuperemo più nel dettaglio nella prossima sezione.



Sopra: cellule staminali embrionali umane  
Sotto: cellula nervosa (esempio di differenziamento)



# POTENZA

# POTENZA

**Potenza** È la capacità di specializzarsi.

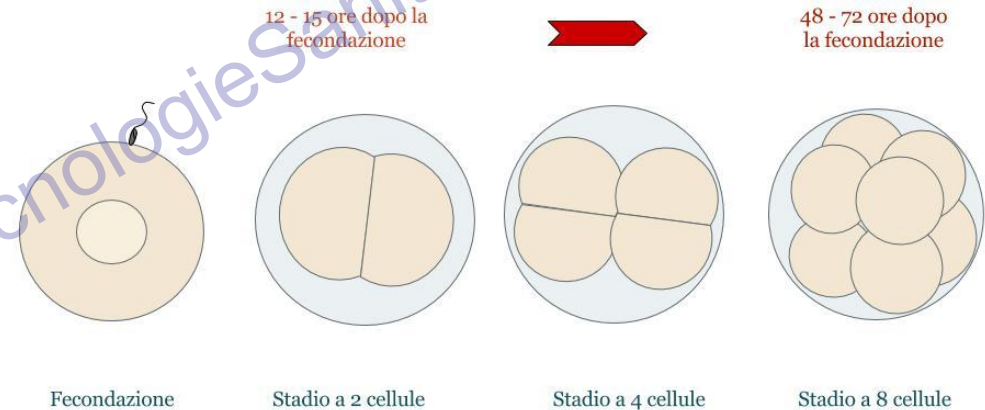
- ❖ **totipotenza:** una singola cellula può dare origine ad un intero organismo
- ❖ **pluripotenza e multipotenza:** una singola cellula può specializzarsi in tutte o alcune cellule
- ❖ **unipotenza:** una singola cellula può specializzarsi in un solo tipo

# POTENZA

Le uniche  
**cellule**  
**totipotenti**

sono  
 embrionali.  
 Derivano dalle  
 prime divisioni  
 dello zigote.

## Cellule staminali: totipotenza



# POTENZA

Fino allo stadio di 8 cellule i blastomeri conservano lo stato di **totipotenza**.

Al terzo giorno si ha la morula. Quando le cellule sono 16 perdono la totipotenza.

Le prime fasi avvengono nella tuba uterina. Il volume non cambia per cui le cellule, moltiplicandosi, diventano sempre più piccole.

# POTENZA

Il quarto giorno la morula entra nella cavità uterina.

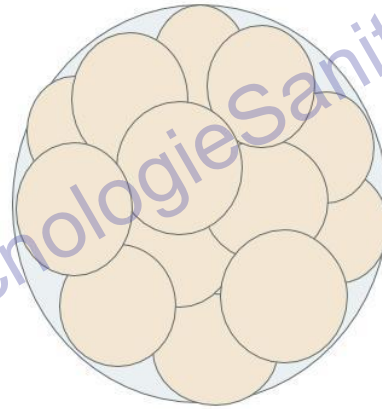
Da questo momento si susseguono una serie di trasformazioni che portano alla blastocisti.

La blastocisti ha un bordo esterno di blastomeri (trofoblasto) che si dispongono intorno ad una cavità interna piena di fluido (blastocele). Ad un polo si osserva un accumulo di blastomeri (massa cellulare interna o nodo o bottone embrionale)

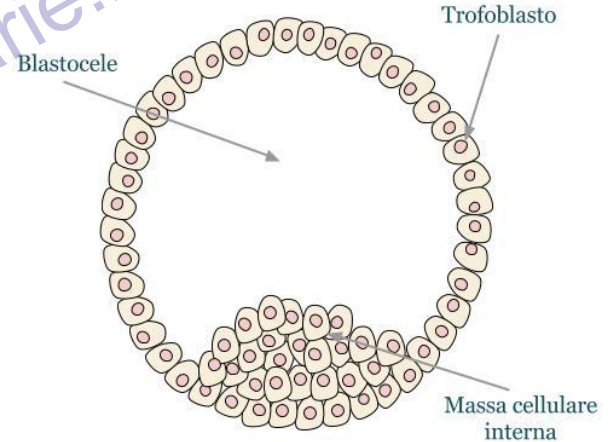
# POTENZA

Il disegno evidenzia il passaggio dalla morula alla blastocisti e la posizione della massa cellulare interna.

## Dalla morula alla blastocisti: cellule pluripotenti



**Morula** (16 blastomeri)  
3° giorno  
Le cellule hanno perso  
la totipotenza



**Blastocisti**  
6° - 7° giorno  
Le cellule della massa  
cellulare interna sono  
pluripotenti



# POTENZA

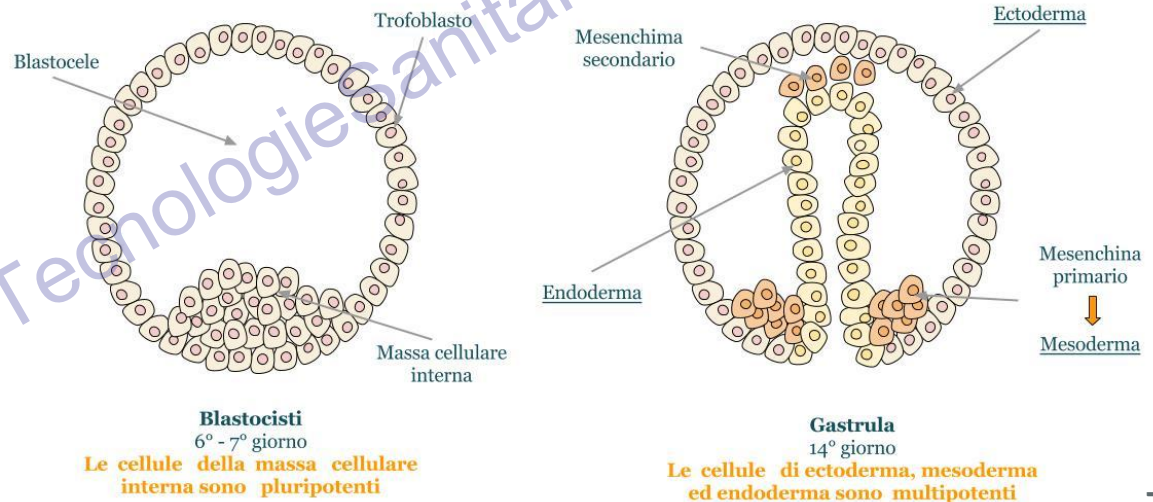
Ogni cellula del nodo embrionale o massa cellulare interna ha pertanto perso la possibilità di generare un singolo individuo ma le cellule possono ancora originare tutte le cellule specializzate dell'individuo adulto (cellule pluripotenti).

Il motivo per cui non riescono a originare un individuo si spiega con la perdita della capacità di formare tessuti extraembrionali come la placenta.

# POTENZA

Dopo due settimane siamo allo stadio di gastrula. Da ectoderma, endoderma e mesoderma si estraggono le **cellule multipotenti**.

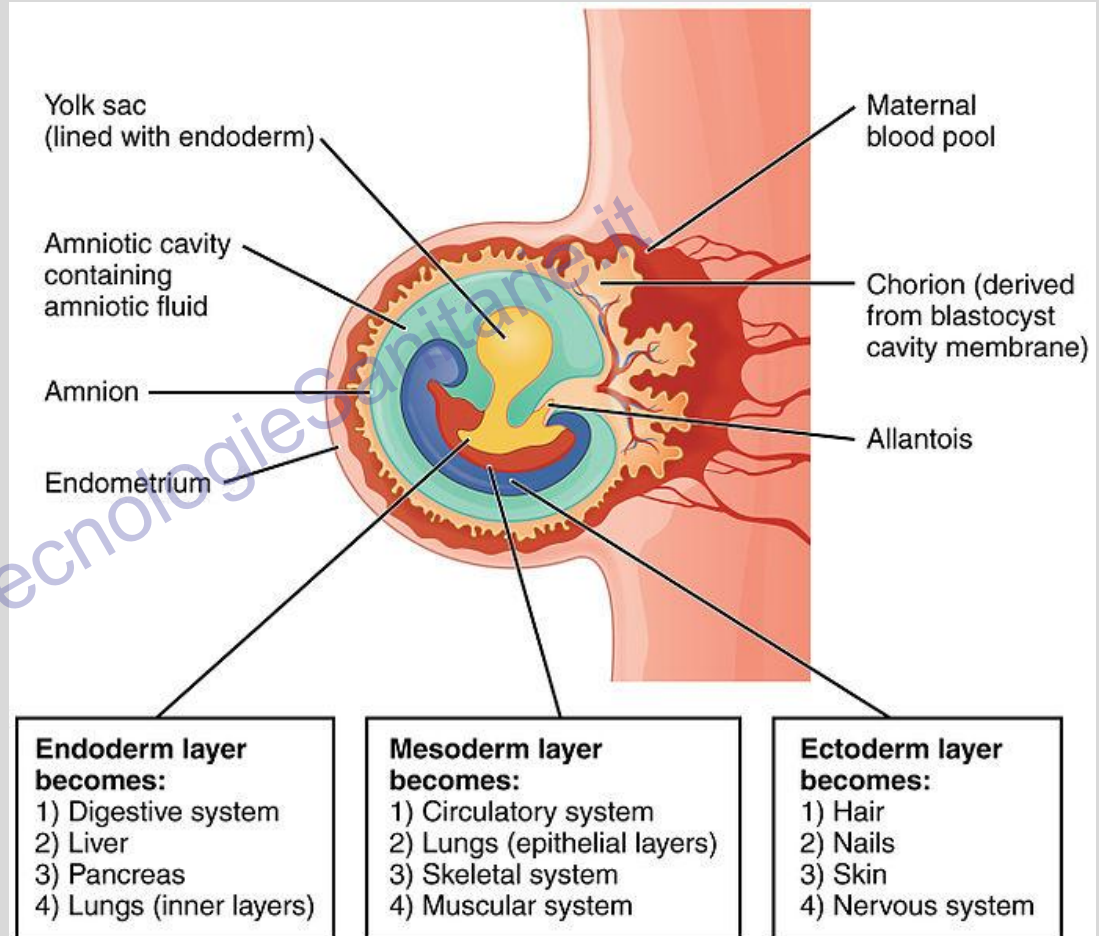
## Dalla blastocisti alla gastrula: cellule multipotenti



# POTENZA

Il disegno è relativo ad uno stadio di gestazione più avanzato rispetto alla semplice gastrula.

L'embrione, inserito nell'endometrio, evidenzia già il sacco vitellino (yolk sac), la cavità amniotica e l'amnios. Ci serve per ricordarci i diversi tessuti che derivano dai tre foglietti embrionali.

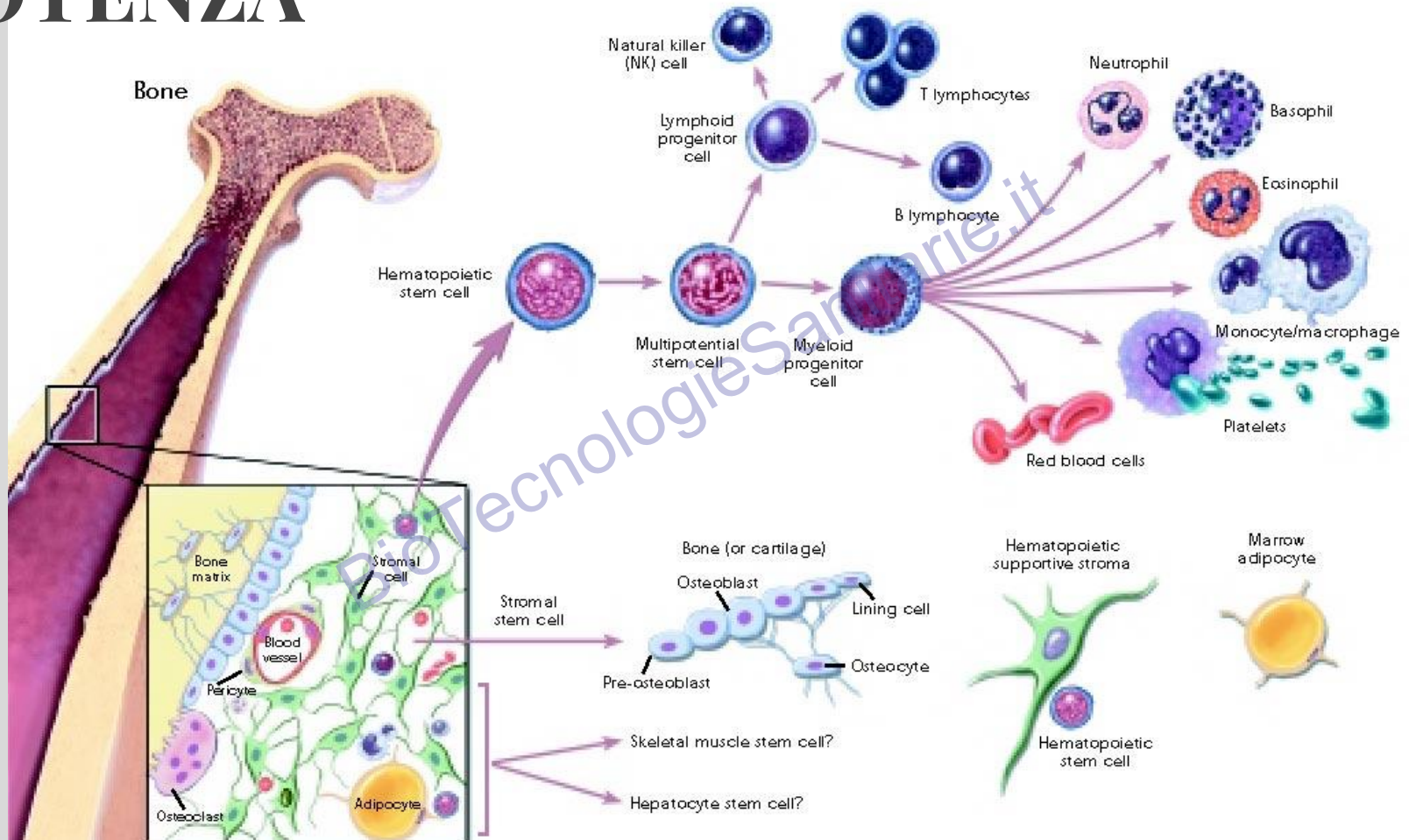


# POTENZA

Quindi una cellula staminale multipotente è in grado di differenziarsi in un numero limitato di tipi cellulari.

Esempi ne abbiamo non solo nell'embrione ma anche nell'individuo adulto. Per esempio la cellula ematopoietica che è una cellula staminale del **sangue** in grado di differenziarsi in tutte le cellule del sangue. Lo schema nella slide successiva.

# POTENZA



# POTENZA

La cellula staminale ematopoietica non potrà mai trasformarsi in una cellula epiteliale o in un neurone proprio perché è multipotente e non totipotente. La sua funzione tissutale è specifica.

Si passa poi al concetto di **oligopotenza** quando il campo si restringe ulteriormente. Sempre nel disegno precedente si vede che la cellula staminale ematopoietica dà origine ad un precursore mieloide ed uno linfoide.

# POTENZA

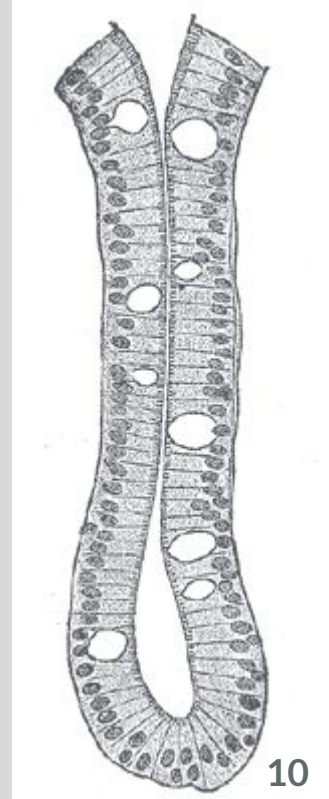
Dal precursore linfoide si originano i linfociti T e B e i natural killer.

Mentre la cellula mieloide è destinata a trasformarsi attraverso moltiplicazioni e differenziazioni nei granulociti basofili, eosinofili e neutrofili; negli eritrociti; nelle piastrine e nei monociti.

Nello stesso midollo osseo si può osservare, sempre nel disegno di riferimento, la presenza di altri tipi di cellule staminali.

# POTENZA

Anche l'intestino tenue e l'intestino crasso hanno l'esigenza di rinnovare in continuazione il loro epitelio e lo fanno grazie alle staminali presenti nelle cripte di Lieberkühn dette anche ghiandole intestinali. La slide successiva illustra meglio l'argomento.



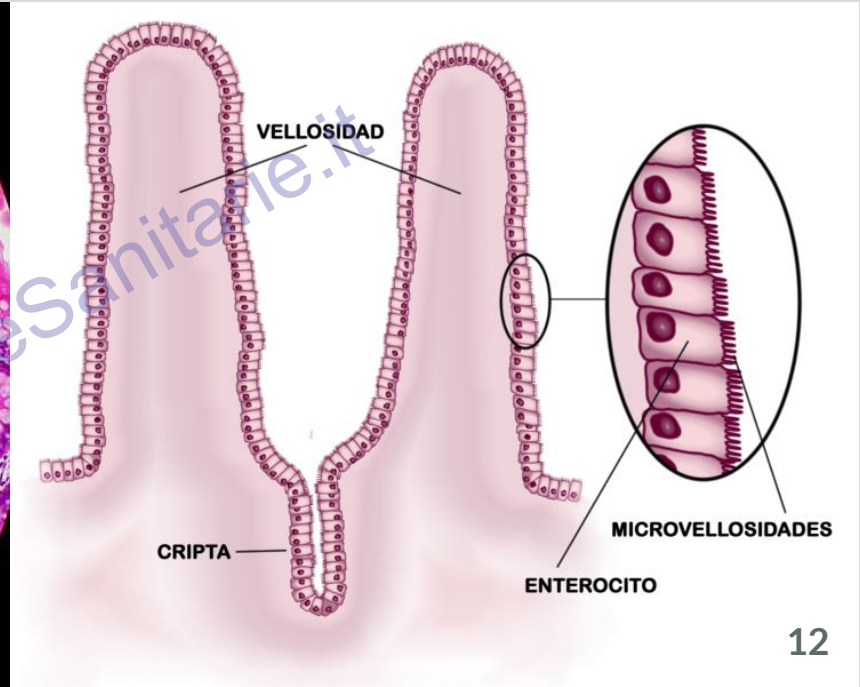
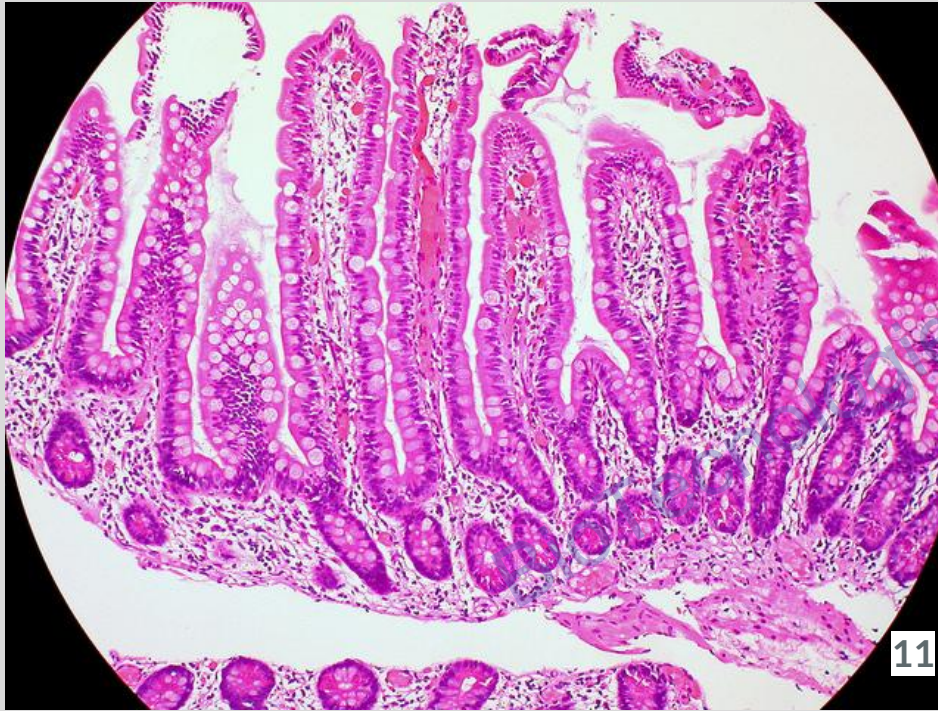


# POTENZA

I villi e le ghiandole intestinali sono rivestiti da epitelio che presenta diversi tipi cellulari.

- Gli enterociti che assorbono l'acqua e gli elettroliti.
- Le cellule mucipare caliciformi che producono muco.
- Le cellule enteroendocrine con funzione secretoria (serotonina e somatostatina).
- Le cellule di Paneth con funzione antimicrobica perché sintetizzano lisozima e defensine
- Le cellule tuft o brush che sono rare ma aumentano in caso di infezione da parassiti e sono le sole a produrre la interleuchina 25.
- Cellule staminali

# POTENZA



A sinistra: preparato istologico dell'intestino tenue in cui sono visibili i villi.

A destra: il disegno aiuta a capire la posizione delle cripte. Vellosidad (villi) Microvellosidades (orletto a spazzola degli enterociti)

# POTENZA

Quindi le cellule staminali intestinali sono multipotenti e si moltiplicano a ritmi veramente sostenuti visto che riescono a rinnovare l'intero organo in soli 5 giorni.

Anche in questo caso il pool di staminali riesce a mantenersi grazie alle divisioni asimmetriche che danno vita ad una cellula progenitrice e ad una staminale. La cellula progenitrice può poi dare origine ai precursori se si parla di multipotenzialità.

# POTENZA

Proseguiamo gli esempi di staminali multipotenti con le **cellule mesenchimali** (MSC), nella foto, che derivano dal mesoderma.

Si trovano in diverse parti del corpo e danno origine al tessuto osseo, cartilagineo e adiposo.



# POTENZA

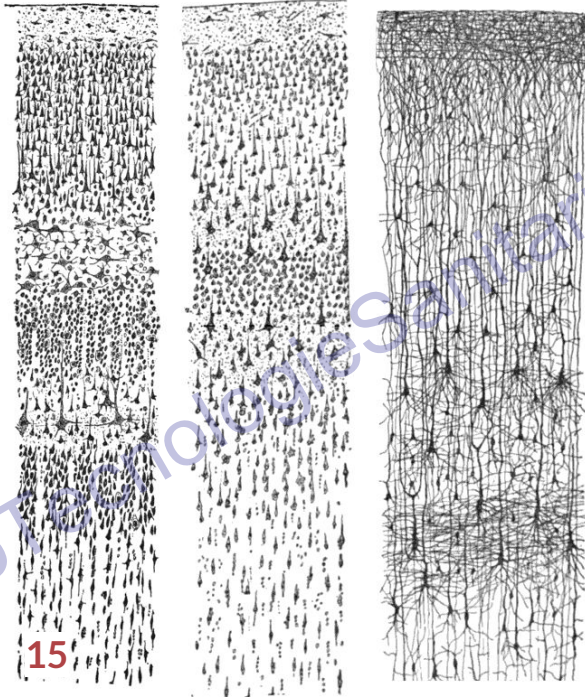
Da ultimo ricordo che, contrariamente a quanto si pensava fino a pochi anni fa, ormai si sa che anche i **neuroni** vengono rinnovati.

La scoperta ha scardinato uno dei dogmi della medicina di cui era stato un convinto assertore il medico, istologo e patologo spagnolo Santiago Ramón y Cajal. A lui va riconosciuto il merito di aver studiato il sistema nervoso centrale in modo dettagliato. Ci ha lasciato numerosi disegni di grande valore storico.

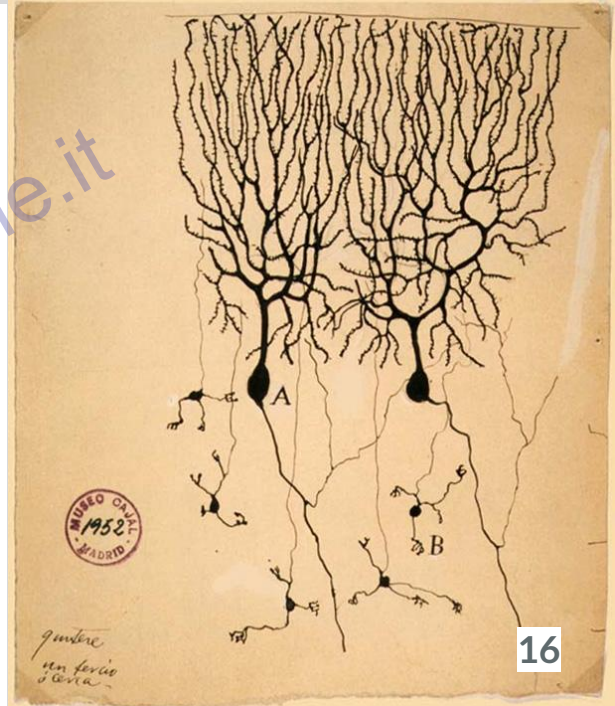
# POTENZA



14



15

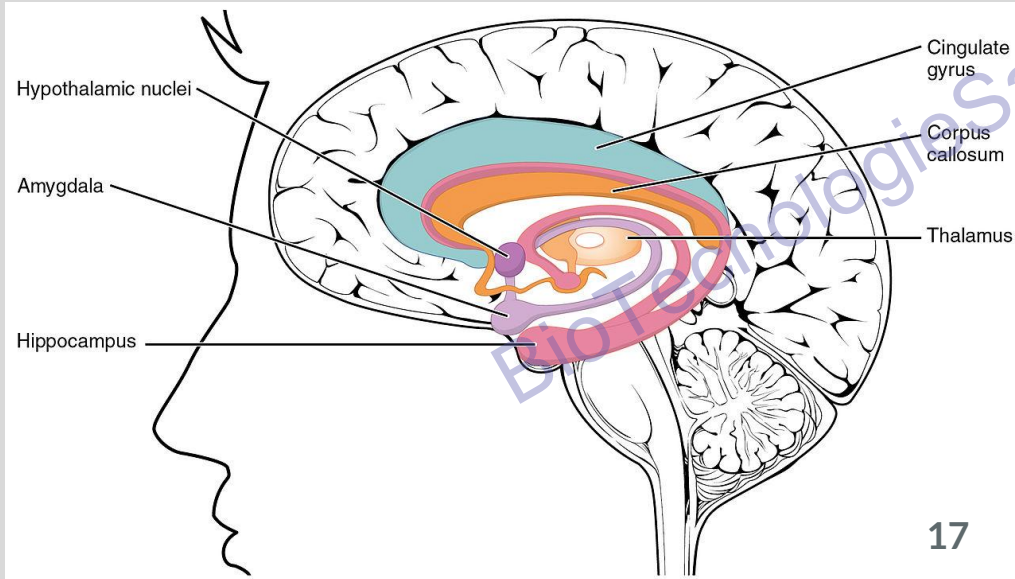


16

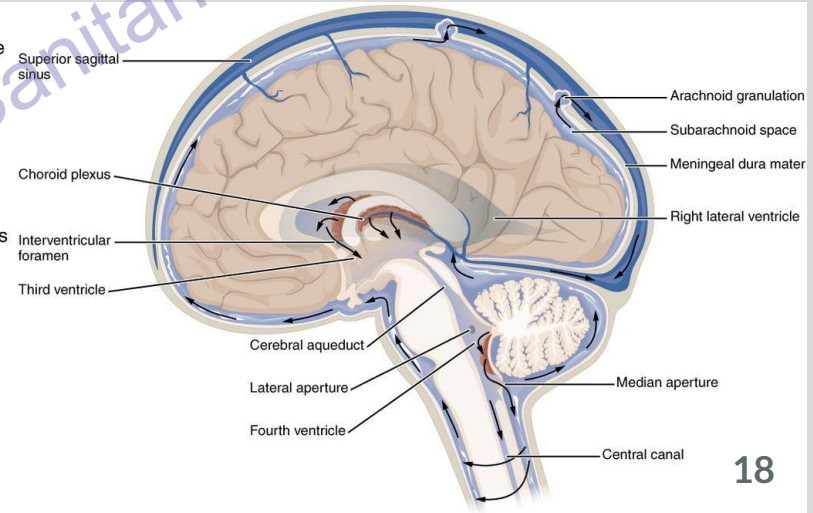
A sinistra: Cajal (1852 - 1934) fotografato nel suo studio. Al centro: disegno tratto da testo sullo studio comparativo dell'area sensoriale nel cervello umano. A destra: neuroni del cervello di piccione

# POTENZA

Le cellule staminali neurali sono state trovate nel ventricolo laterale e nell'ippocampo.



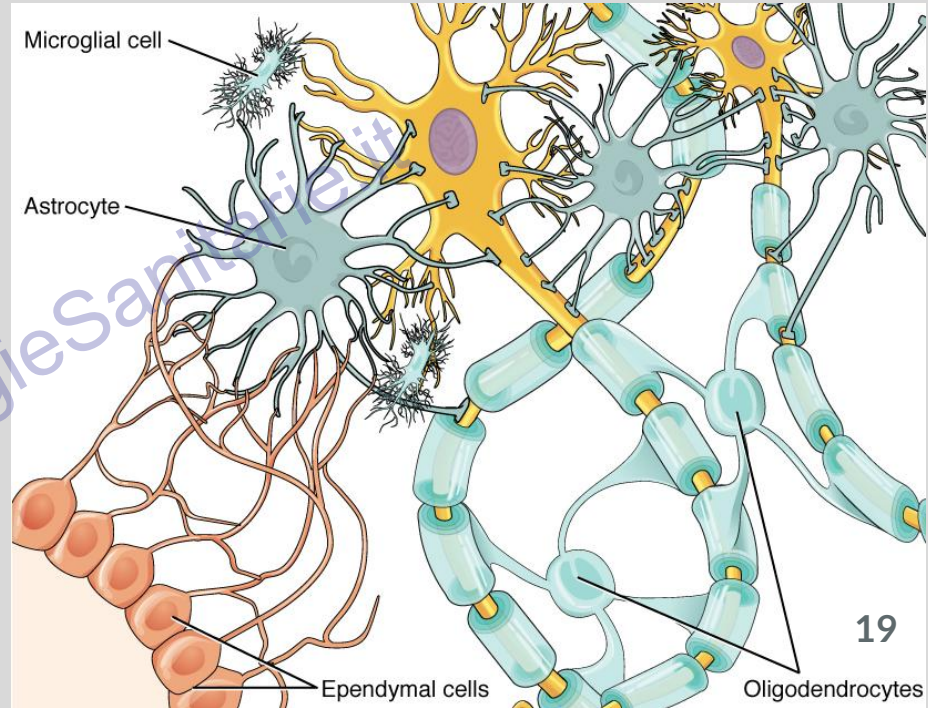
17



18

# POTENZA

La cellula progenitrice si differenzia in neuroni, astrociti, oligodendrociti. Ogni giorno vengono formati circa 700 neuroni. Il ricambio annuale è pari all'1,75% del cervello che, inoltre, sembra così adattarsi all'ambiente.



Il disegno evidenzia i vari tipi cellulari del tessuto nervoso, neuroni compresi.



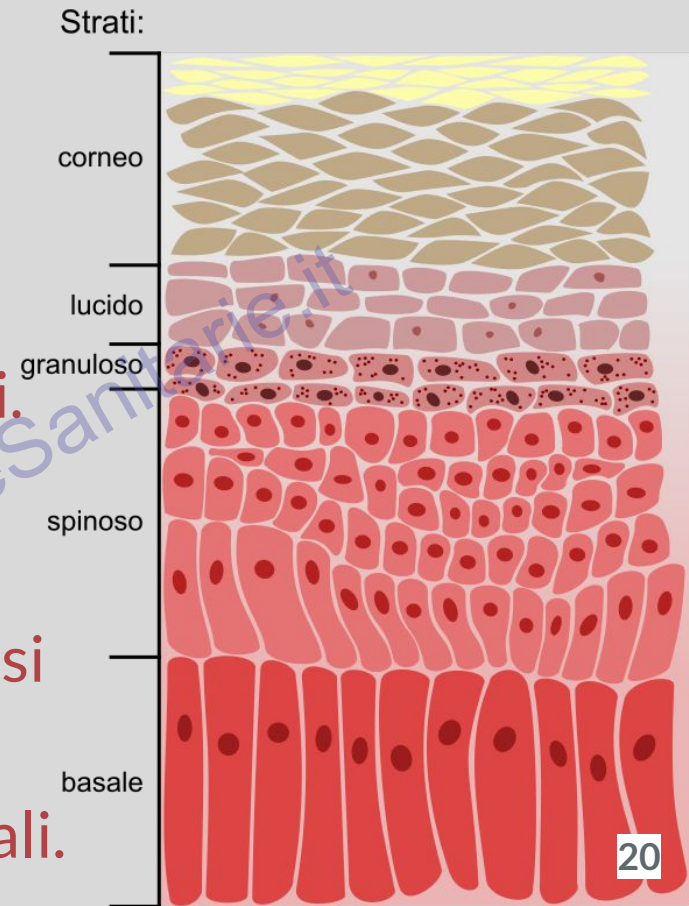
# POTENZA

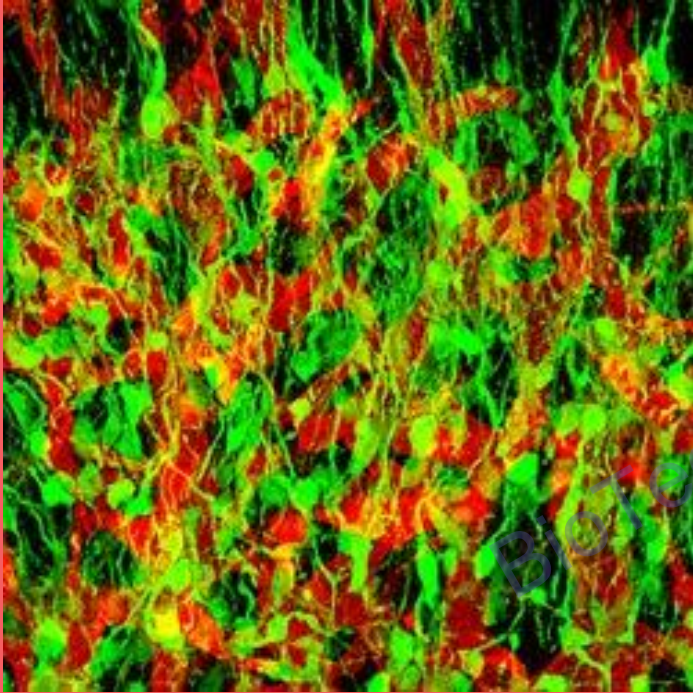
Per completare il discorso della potenza manca l'**unipotenza** cioè la capacità di trasformarsi in un solo tipo cellulare.

In questo caso gli esempi li troviamo nell'adulto. Gli epatociti del fegato si originano dal loro precursore specifico. Mentre l'**epidermide** è rinnovata dalle cellule staminali cubiche o cilindriche dello strato germinativo.

# POTENZA

Il disegno evidenzia i vari strati dell'epidermide, formata prevalentemente dai cheratinociti. Lo strato basale o germinativo è formato da cellule staminali unipotenti cubiche o cilindriche che si dividono in modo asimmetrico mantenendo così il pool di staminali.





# CELLULE STAMINALI FETALI

# CELLULE STAMINALI FETALI

Sono estratte dal feto dalla **decima settimana fino alla nascita**. Si possono specializzare in un numero limitato di cellule. Quindi sono multipotenti come le adulte. Hanno però maggiori probabilità di moltiplicarsi e attecchire.



21

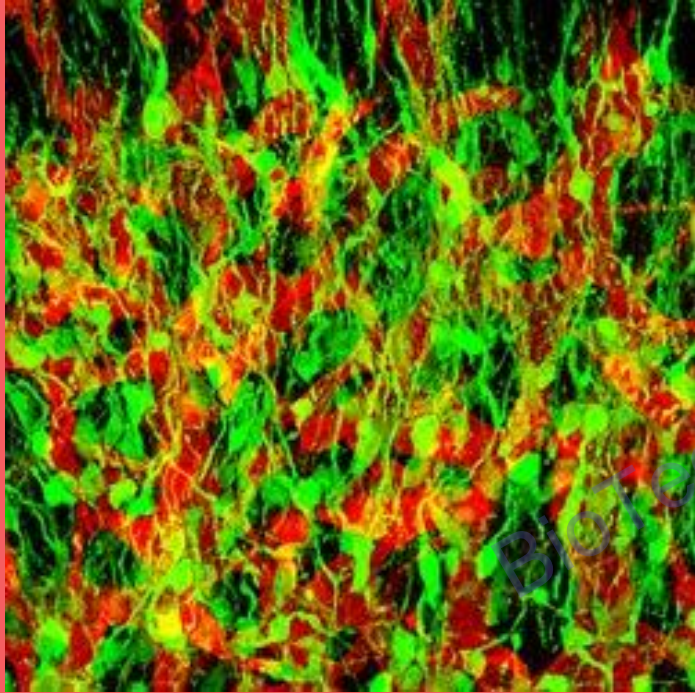
Ecografia di feto di 12 settimane

# CELLULE STAMINALI FETALI

Si recuperano da aborti terapeutici o spontanei. Non sono utilizzabili ancora sull'uomo anche se sono in corso studi su animali per un eventuale uso in caso di infarto del miocardio.



Ecografia di feto di 14 settimane



# CELLULE STAMINALI DEL LIQUIDO AMNIOTICO

# STAMINALI LIQUIDO AMNIOTICO

Sono cellule staminali facili da prelevare per amniocentesi e senza alcun problema etico. Inoltre hanno caratteristiche intermedie tra le staminali embrionali e quelle adulte.



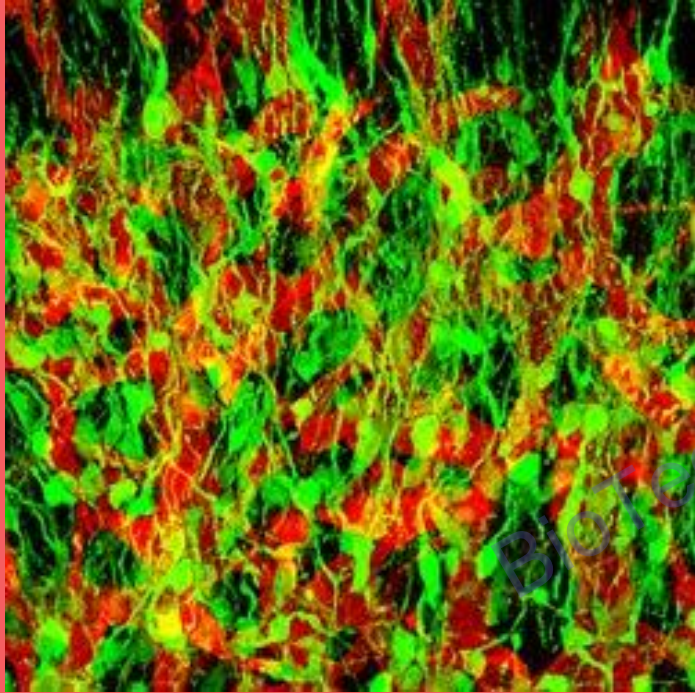
Feto di 10 settimane nel suo liquido amniotico

# STAMINALI LIQUIDO AMNIOTICO

Infatti sono versatili, si moltiplicano facilmente e i primi esperimenti sembrano non evidenziare l'insorgenza di possibili tumori come succede frequentemente trattando cellule staminali embrionali.

Ci sono molti studi in corso ma ancora non vengono utilizzate a scopo terapeutico.





# CELLULE STAMINALI DEL CORDONE OMBELICALE

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Sono simili alle cellule staminali che si trovano nel midollo osseo dell'adulto e quindi sono multipotenti ma derivano da un individuo giovane e quindi è più facile che si moltiplichino e attecchiscano.

Si trovano non solo nel cordone ombelicale ma anche nel sangue circolante del feto.

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Al momento della nascita il cordone viene reciso e allora possono essere raccolte e congelate.

Non tutti i centri ospedalieri sono autorizzati a questa procedura.



Recisione del cordone ombelicale

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Infatti per l'accredito devono dimostrare di effettuare almeno 500 parti all'anno.

In Italia esistono 18 banche del sangue cordonale in ambito pubblico. Tutte sono coordinate dal Centro Nazionale Sangue e dal Centro Nazionale Trapianti.



Neonato subito dopo il parto cesareo ancora collegato al cordone ombelicale

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Tali banche conservano il sangue del cordone, dopo opportune analisi per avere un profilo immunologico, per 15 anni. Le banche italiane si coordinano a livello mondiale.



26

Neonato a 3 minuti dal parto con pinza inserita per bloccare il cordone ombelicale<sup>53</sup>

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

A cosa servono le staminali del cordone ombelicale? a tutti gli effetti sono staminali ematopoietiche multipotenti e quindi possono essere utilizzate per curare malattie di questa linea cellulare. L'idea, quindi, di conservare il sangue del cordone ombelicale del proprio figlio parte proprio da questo presupposto.

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Dal momento che una delle terapie in caso di tumore maligno delle cellule del sangue è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la speranza è di poter sfruttare adeguatamente cellule che non dovrebbero avere alcun problema di compatibilità con il paziente.

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Non solo. Il sangue svolge molteplici funzioni.

Ricordiamole brevemente e in modo sintetico:

- trasferisce ossigeno e nutrienti nell'organismo
- effettua il processo di coagulazione in caso di ferite
- ci difende con le sue cellule dall'attacco di agenti estranei



# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Quindi è ovvio che avere a disposizione cellule staminali che rigenerano con facilità tutti gli elementi del sangue è estremamente utile non solo per curare il cancro ma anche per terapie contro malattie metaboliche, genetiche ...

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Aggiungo che di fronte alle leucemie non sempre è utile ricorrere a cellule staminali ematopoietiche proprie perché esse stesse potrebbero essere modificate.

Diversa la situazione nel caso di tumori solidi. Sarà comunque l'equipe di specialisti, di volta in volta, a stabilire la terapia più efficace.

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

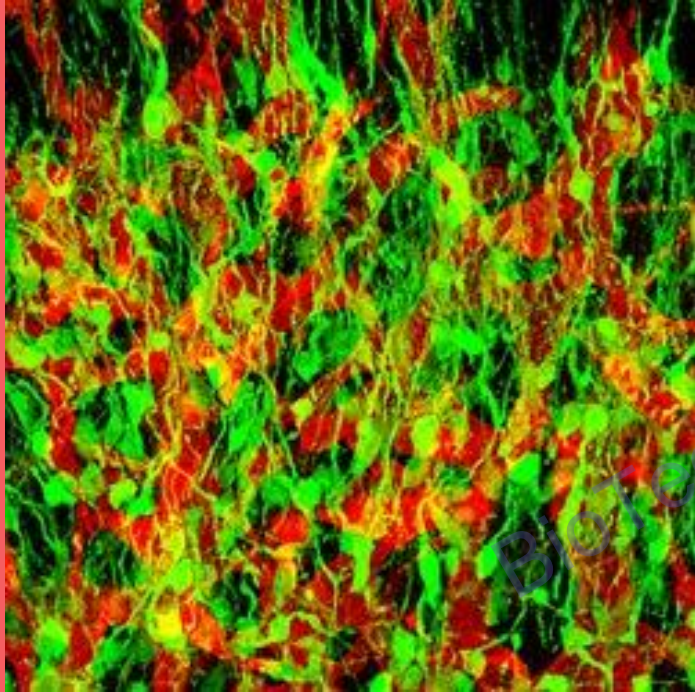
Le cellule conservate nel circuito di queste banche sono destinate sia a trapianti per terze persone (essendo più giovani sono anche più neutre nei confronti del rigetto) che per esigenze familiari. Il problema sta nella quantità.

Le cellule sono appena sufficienti per un bambino al massimo di 25 chilogrammi.

# STAMINALI CORDONE OMBELICALE

Attualmente si sta sperimentando il doppio trapianto da due cordoni diversi per poter curare un adulto. La tecnica del trapianto viene spiegata nelle slide successive.

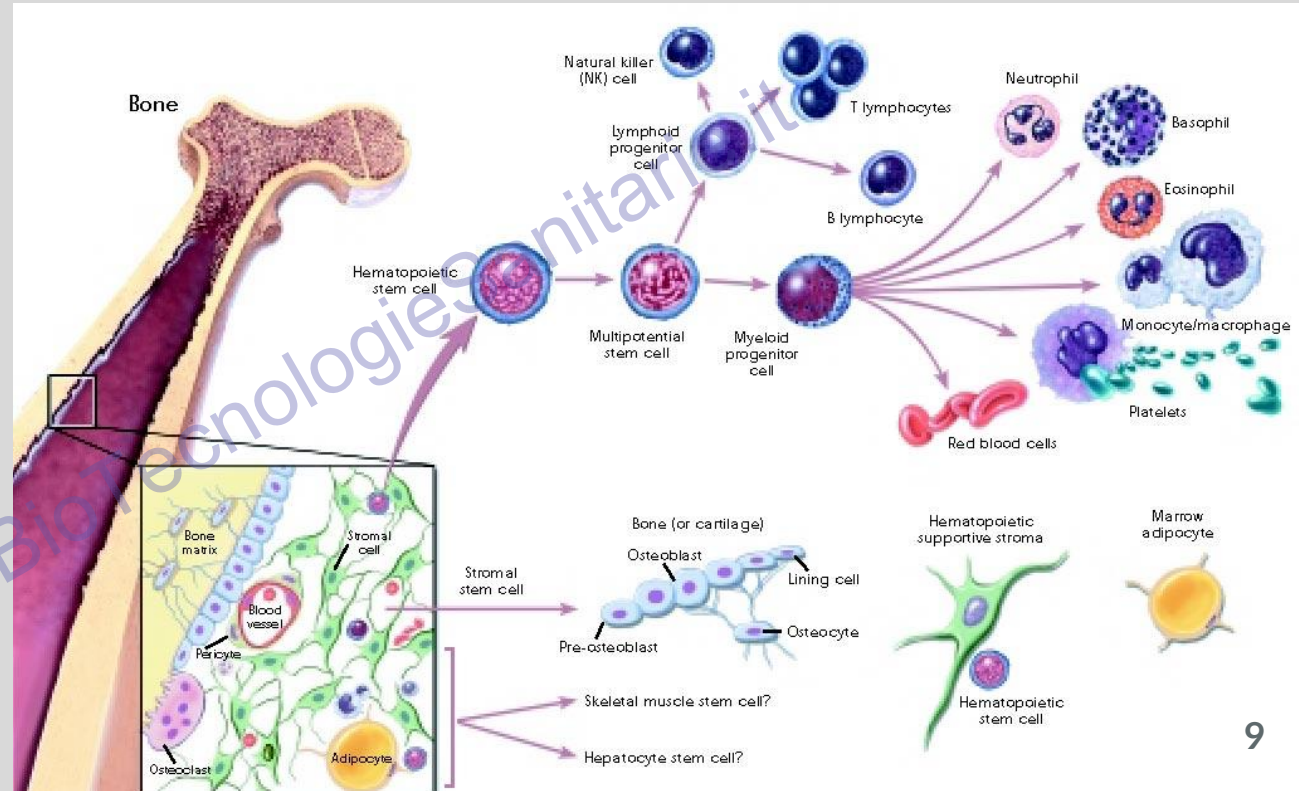
Oltre che per i tumori del sangue le cellule staminali del cordone si stanno sperimentando con altre malattie come il diabete e l'ictus.



# TRAPIANTI DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

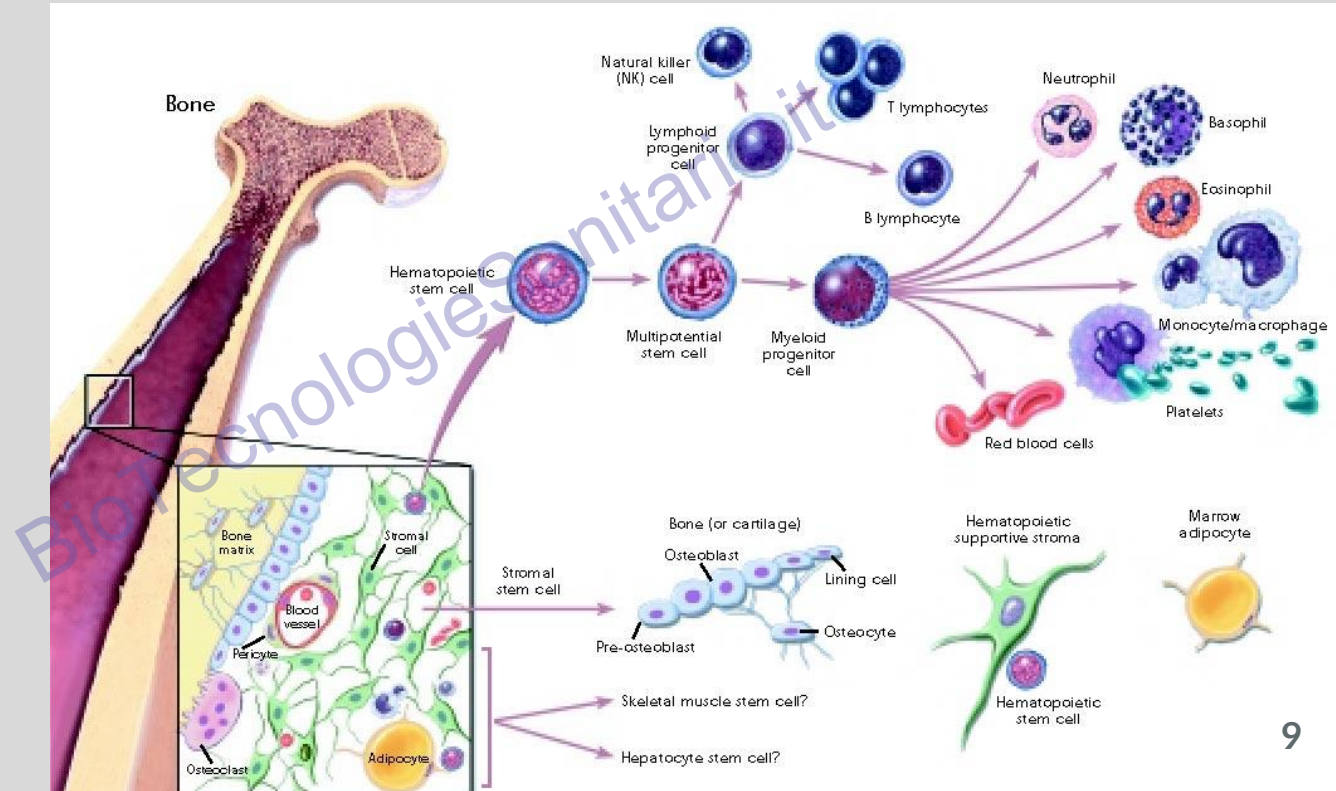
# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Ripartiamo da questa immagine che già conosciamo.



# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

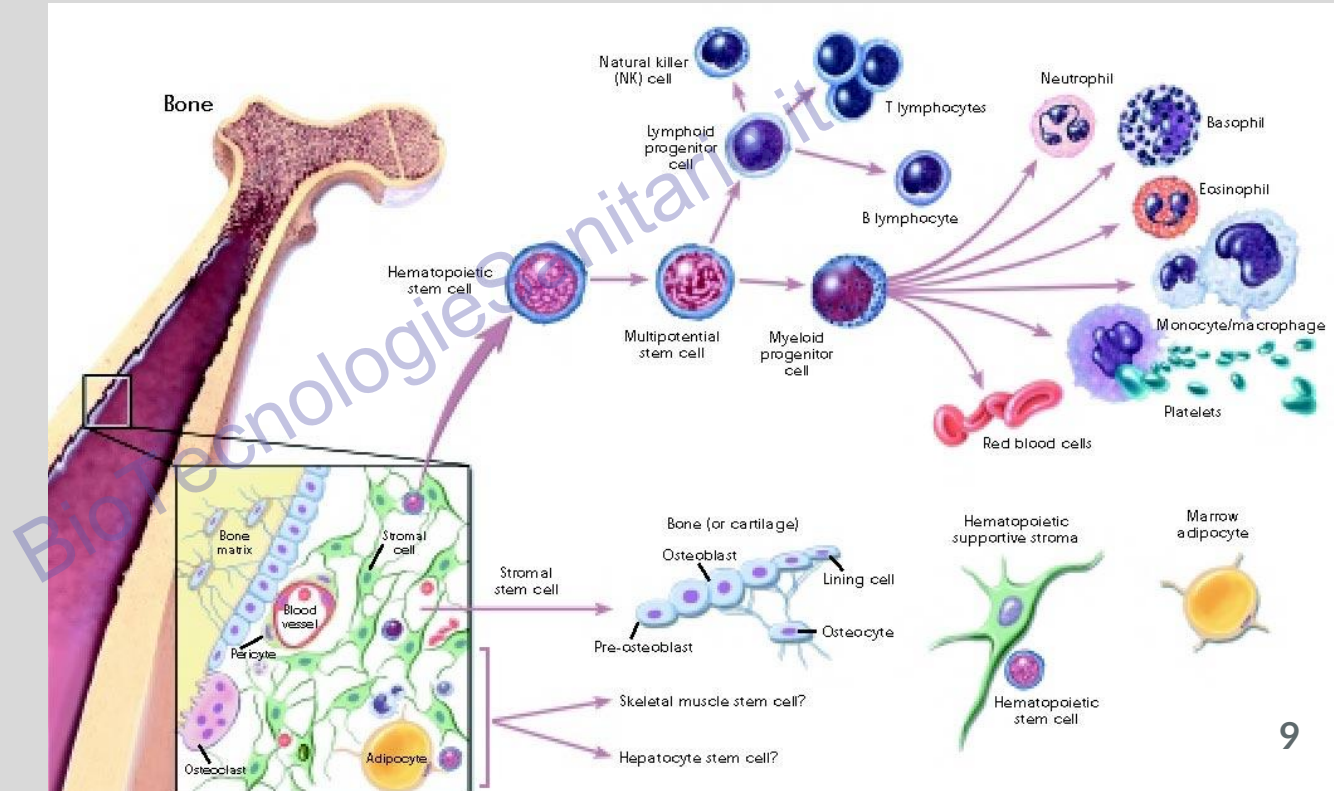
Le cellule staminali ematopoietiche sono in grado di differenziarsi nei progenitori della **linea linfoide** e della **linea mieloide**.



# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Dalla **linea**  
**linfoide**

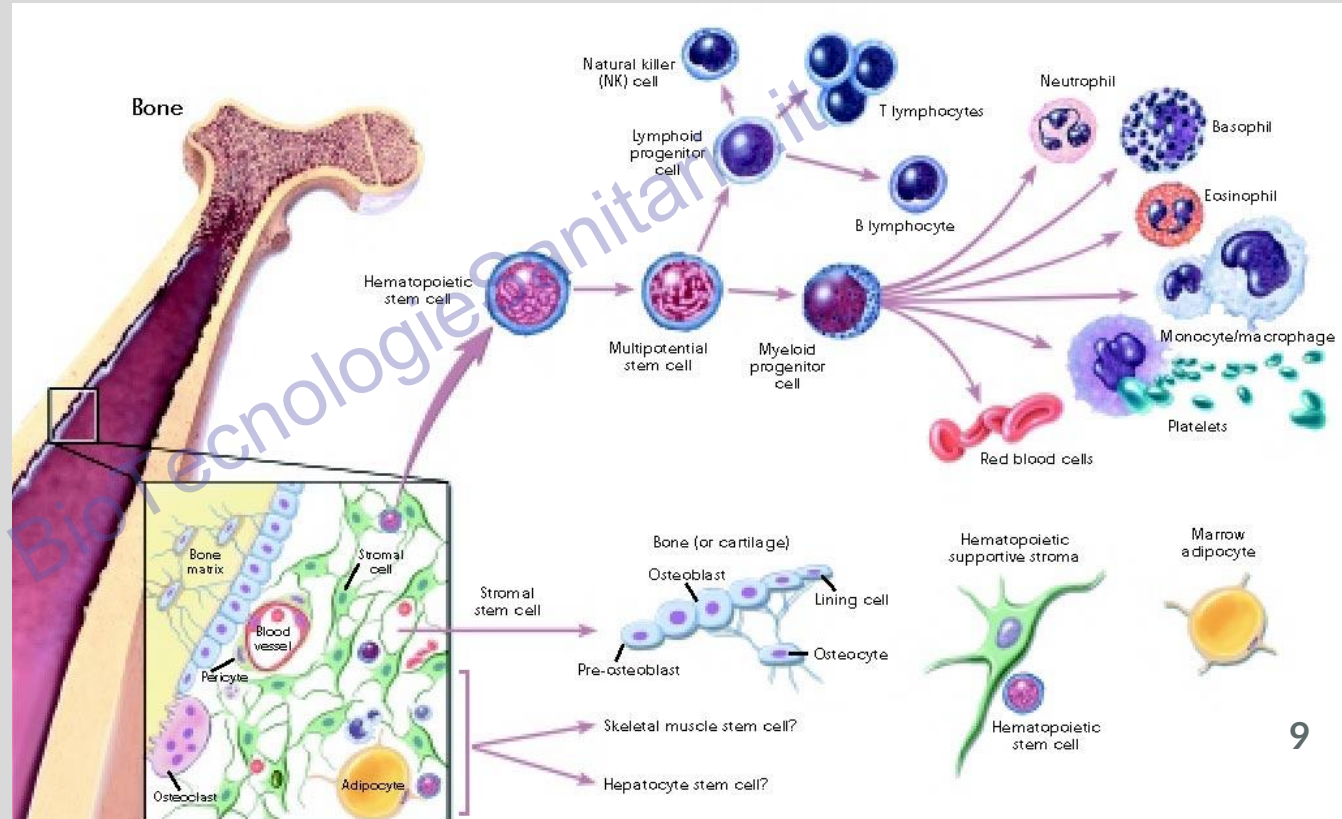
derivano i  
linfociti B e T  
e i Natural  
Killer.





# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Dalla **linea mieloide** derivano i granulociti (neutrofil, basofili ed eosinofili), gli eritrociti, le piastrine e i monociti.



# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Si tratta di cellule staminali adulte multipotenti deputate, quotidianamente, a sostituire circa un miliardo di cellule del sangue.

Nell'adulto si trovano in maggiore quantità nel midollo osseo (1 - 3%) ma anche nel sangue periferico da cui possono essere ottenute, vista la quantità esigua (0,01- 0,1%), dopo un trattamento per 5 giorni con farmaci a base di fattori di crescita che hanno il compito di stimolarne la moltiplicazione.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Il **midollo osseo** è l'organo in cui si trovano queste cellule staminali. Si tratta di un tessuto molle “disperso”. Infatti lo troviamo all'interno della cavità (cavità midollare) delle *ossa lunghe*, ad esempio del femore o dell'omero. Oppure nella fascia centrale delle *ossa piatte* (cranio, sterno, scapola, bacino, coste).

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

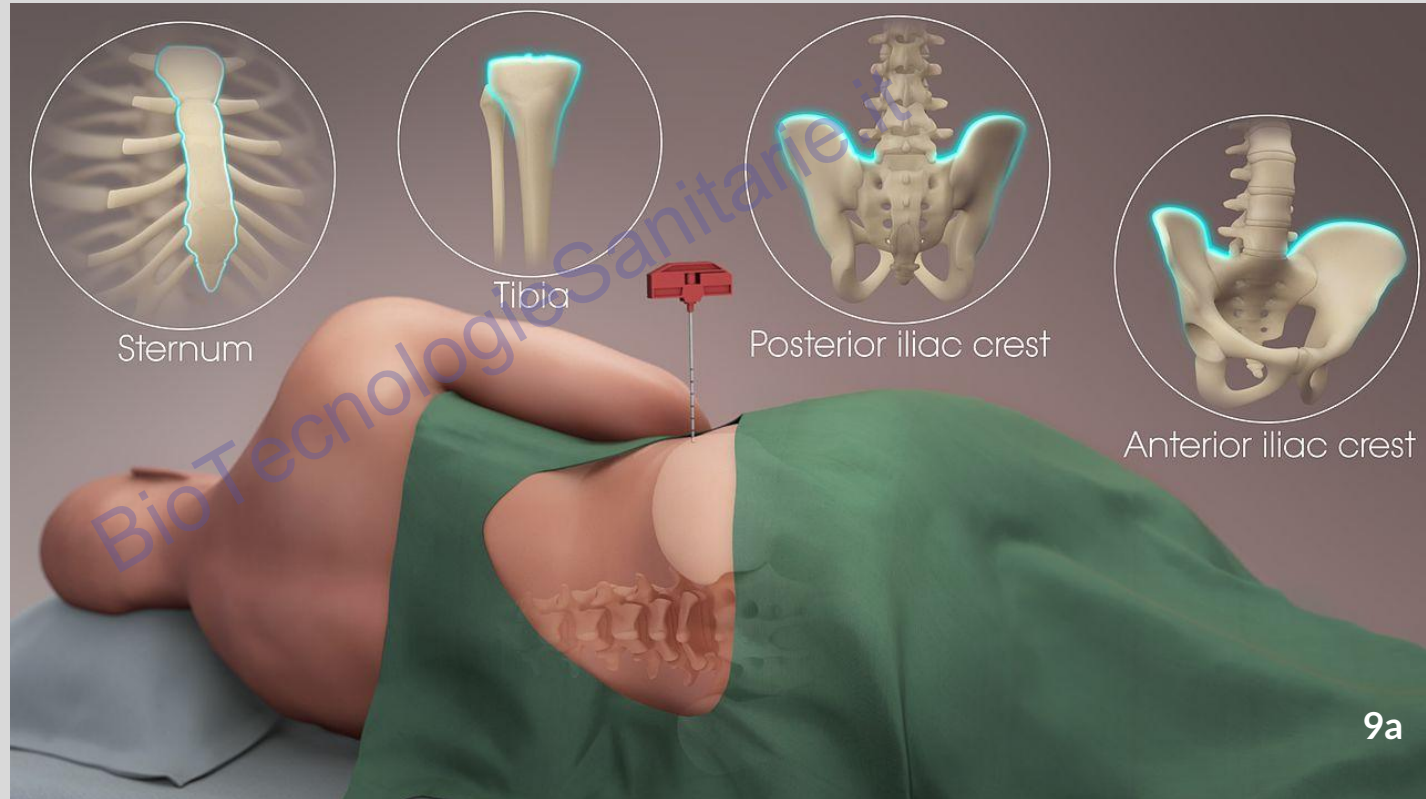
Queste cellule staminali possono essere donate da un adulto.

Si possono fare prelievi di sangue midollare dalle creste iliache con ospedalizzazione di circa 48 ore. L'intervento viene effettuato in anestesia generale.

Nella prossima slide un'immagine significativa.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

L'immagine mette in evidenza le sedi da cui viene fatto il prelievo di sangue midollare nell'adulto.



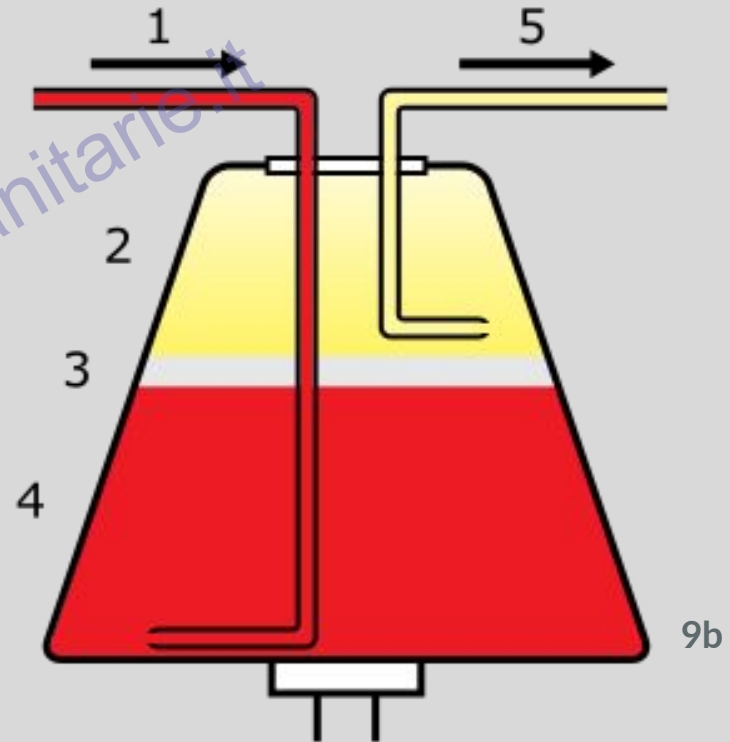
# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Inoltre possono essere effettuati prelievi da sangue periferico dopo opportuna stimolazione con fattori di crescita come già descritto.

La tecnica in questo caso, **aferesi**, prevede che il sangue venga raccolto da un braccio, passi attraverso una centrifuga che raccoglie le cellule utili. Il resto del sangue viene reinfuso attraverso il braccio opposto.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Schema di un separatore cellulare. Il sangue intero entra nella centrifuga (1) e viene separato in plasma (2), leucociti (3) ed eritrociti (4). I componenti selezionati vengono poi rimossi (5), mentre il resto viene reimpresso nella circolazione del soggetto che si è sottoposto alla donazione.



# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

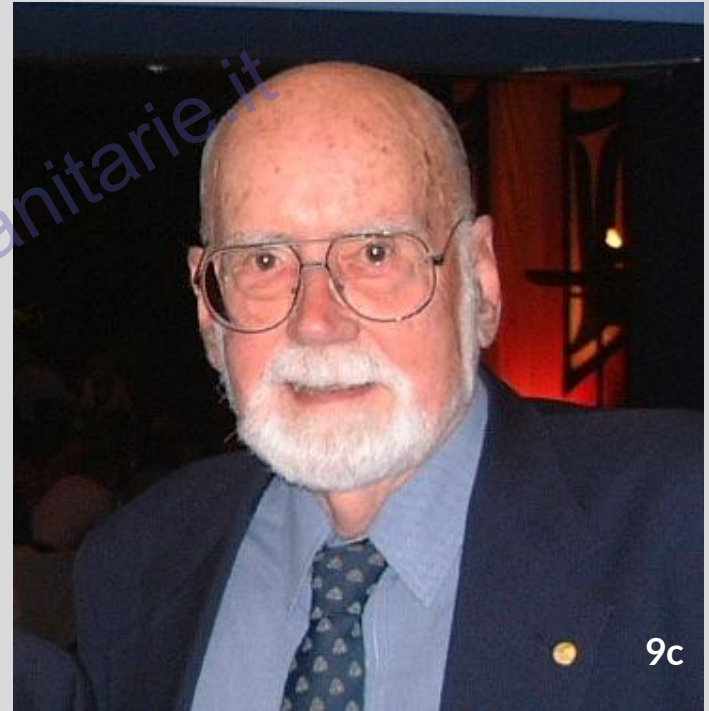
In Italia esiste il Registro Nazionale dei donatori volontari di midollo osseo che si chiama IBMDR ed è riconosciuto con Legge dello Stato.

Tale registro è stato istituito nel 1989 dal prof. G. Reali che all'epoca era primario del centro trasfusionale dell'ospedale Galliera di Genova. Lo scopo era reperire *cittadini italiani disponibili ad offrire in maniera anonima, volontaria e non retribuita il proprio sangue midollare* a favore di pazienti affetti da gravi malattie del sangue. Vi sono iscritti, secondo i dati del 2016, 380.594 potenziali donatori, facenti capo a 77 Centri Donatori e 17 Registri Regionali.



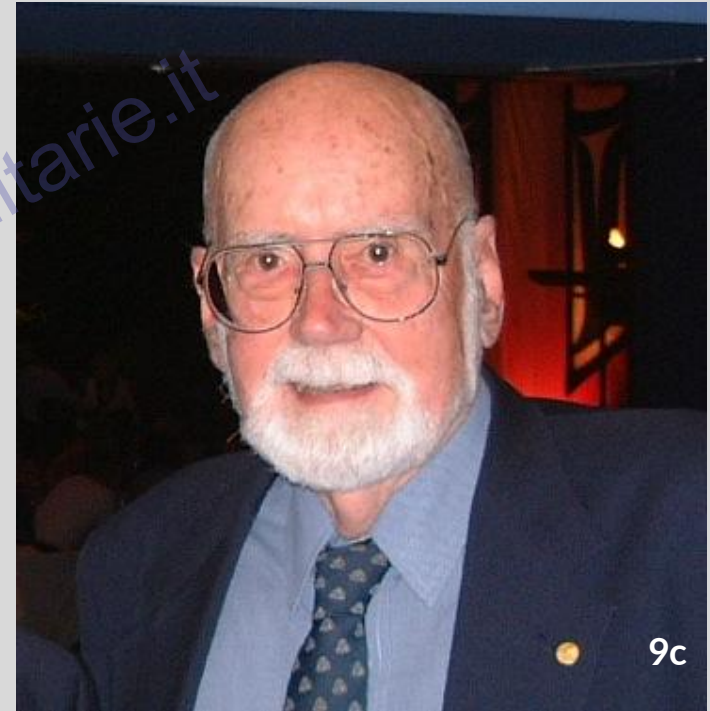
# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Le ricerche più importanti relative al trapianto di midollo osseo fanno capo a **E. D. Thomas** (nella foto di lato) che ottenne per i suoi risultati il Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1990.



# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Il ricercatore riuscì a dimostrare che le cellule del midollo osseo infuse in un soggetto erano in grado di ripopolare il midollo osseo e produrre nuovi elementi del sangue. Sempre a lui si devono approfondimenti su una delle complicanze peggiori: il graft-versus-host-disease



# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Chi sono i destinatari del trapianto di midollo osseo?

Primi fra tutti chi è affetto da **mieloma multiplo** (una neoplasia relativa alle plasmacellule del midollo osseo) o da **leucemia** in cui un trattamento prolungato con chemioterapici non avrebbe effetto o che hanno già dimostrato una certa resistenza a questo tipo di trattamenti.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

A questi casi bisogna aggiungere chi è affetto da malattie congenite quali alcune **immunodeficienze** e l'**anemia falciforme**.

L'elenco si allunga includendo il **sarcoma di Ewing**, il **linfoma di Hodgkin** e altre forme di linfomi, il **neuroblastoma** e alcune **malattie autoimmuni**

Il primo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è stato eseguito ormai 50 anni fa in un bambino affetto da immunodeficienza severa combinata.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

Due sono i tipi di trapianto: autologo e allogenico.

**Trapianto autologo (CSE)**. In pratica è un autotrapianto; le cellule staminali ematopoietiche vengono reinfuse nello stesso paziente. Si sceglie nel caso di tumori solidi e non solo. In genere sono utilizzate cellule prelevate prima della malattia e conservate in azoto liquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ . Oppure prelevate quando il numero di cellule maligne è in remissione.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

**Trapianto autologo (CSE).** Il paziente a questo punto può essere trattato con una forte dose di chemioterapici eventualmente accompagnata da radioterapia con lo scopo evidente di distruggere il maggior numero possibile di cellule malate prima della reinfusione (regime di condizionamento). Il CSE è vantaggioso perché presenta minor rischio di eventuali infezioni in quanto si recupera più velocemente la funzione immunitaria. Inoltre è meno alto il rischio di rigetto (graft-versus-host-disease ).

Il trattamento è più efficace nel caso dei linfomi.

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

**Trapianto allogenico (HSCT)**. Risulta più vantaggioso nelle leucemie ed implica la presenza di un donatore sano che deve presentare un certo grado di istocompatibilità con il ricevente. Il donatore è il ricevente possono essere consanguinei o completamente estranei.

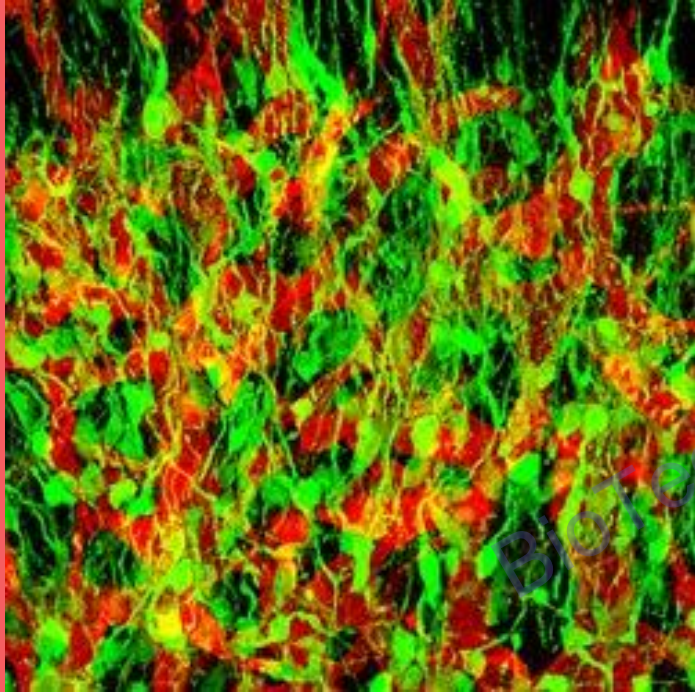
La istocompatibilità viene misurata sulla base della variabilità a tre o più loci del gene HLA (complesso maggiore di istocompatibilità).

# TRAPIANTI CELL. STAM. EMATOPOIETICHE

**Trapianto allogenico (HSCT)**. Anche nel caso di un buon livello, per il ricevente sarà sempre necessario sottoporsi a farmaci immunosoppressivi contro il rigetto o il graft-versus-host-disease.

Il donatore sano estraneo viene cercato attraverso il Registro Nazionale dei donatori volontari di midollo osseo oppure vengono utilizzate cellule di cordone ombelicale.





# CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE (iPS)

# CELLULE iPS

Due date sono significative e molto vicine ai nostri giorni.

2006 - vengono create le prime iPS da topo

2007 - è l'anno delle cellule umane iPS

Ma cosa sono le iPS?

Cellule staminali pluripotenti come le embrionali, indotte a partire da cellule somatiche adulte.

Ovviamente poi da poter differenziare.

# CELLULE iPS

Lo scienziato giapponese Yamanaka che le create ha ottenuto il Nobel per la medicina nel 2012 insieme a John Gurdon.

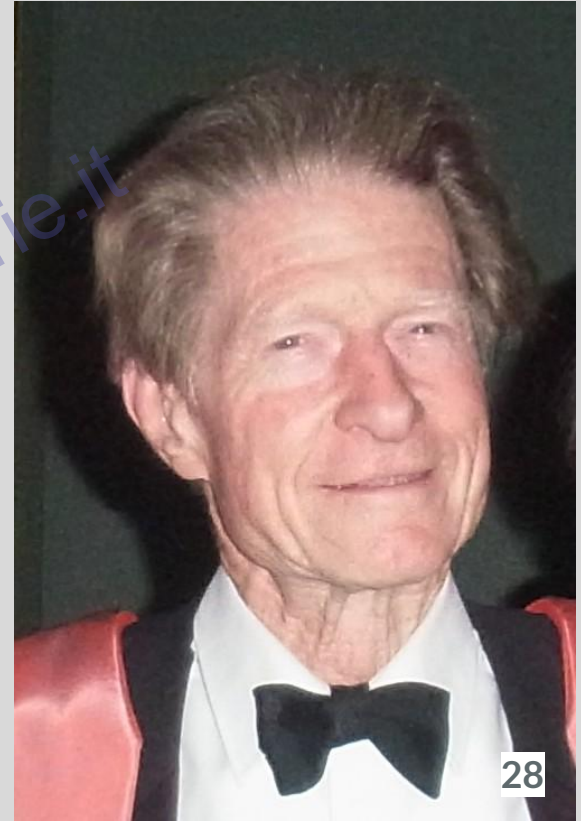
Una grande svolta per la ricerca, a parere unanime. Ma come si ottengono e come si utilizzano?



Shin'ya Yamanaka

# CELLULE iPS

Di lato la foto che ritrae John Gourdon, già famoso per i suoi studi sulla clonazione. La pecora Dolly ha ispirato i due scienziati anche nella creazione delle iPS. Vediamo come.



John Gourdon

# CELLULE iPS

La pecora Dolly deve la sua nascita al trasferimento del nucleo di una cellula somatica di una donatrice nell'ovulo denucleato di un'altra pecora. L'esperimento di clonazione ha suggerito una tecnica analoga ai due scienziati.



La pecora Dolly, imbalsamata, al National Museum of Scotland

# CELLULE iPS

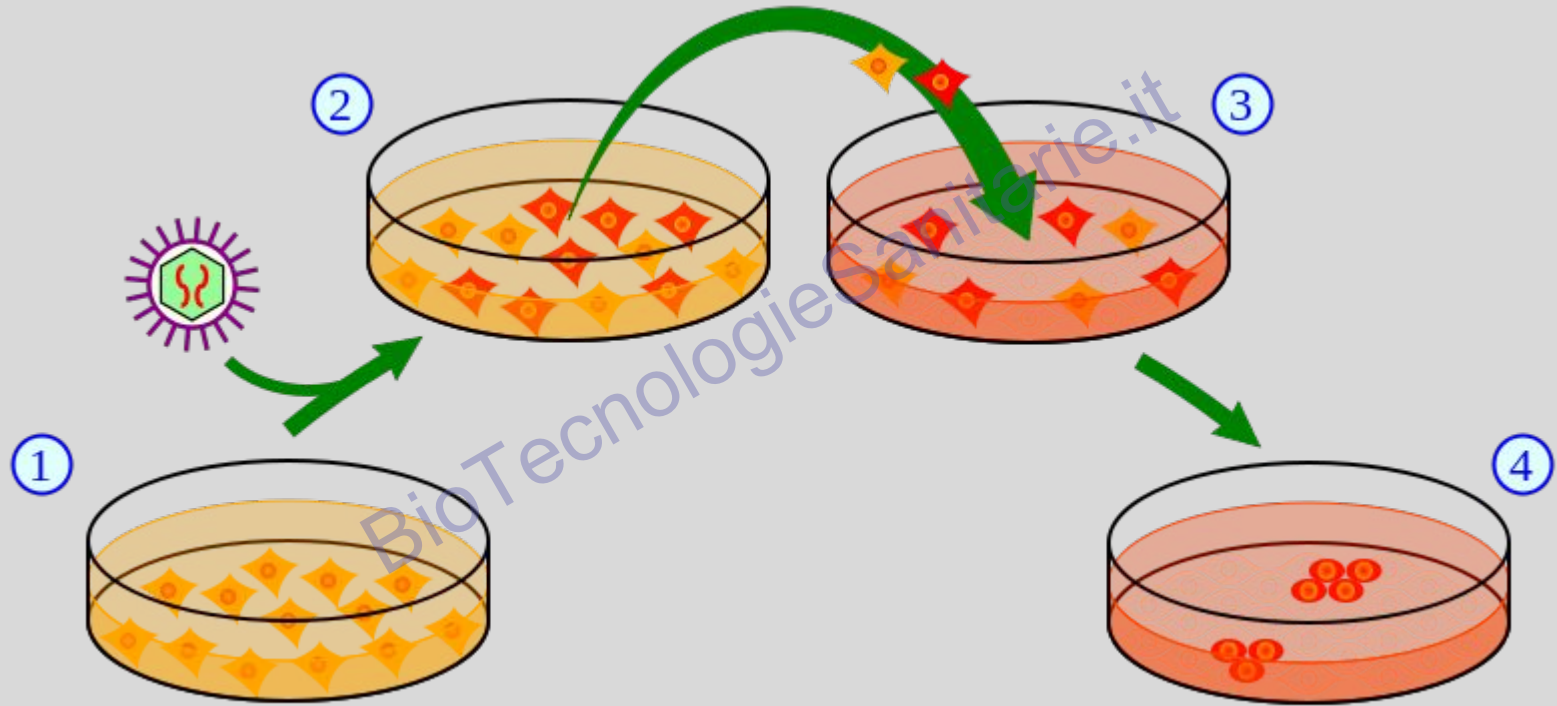
Per esempio si può trasferire il nucleo di una cellula somatica differenziata in un oocita denucleato e ripetere l'esperimento di Dolly.

D'altra parte non ha già funzionato facendo sviluppare dall'embrione un individuo intero?

Oppure si possono fondere una cellula staminale embrionale con una somatica adulta.

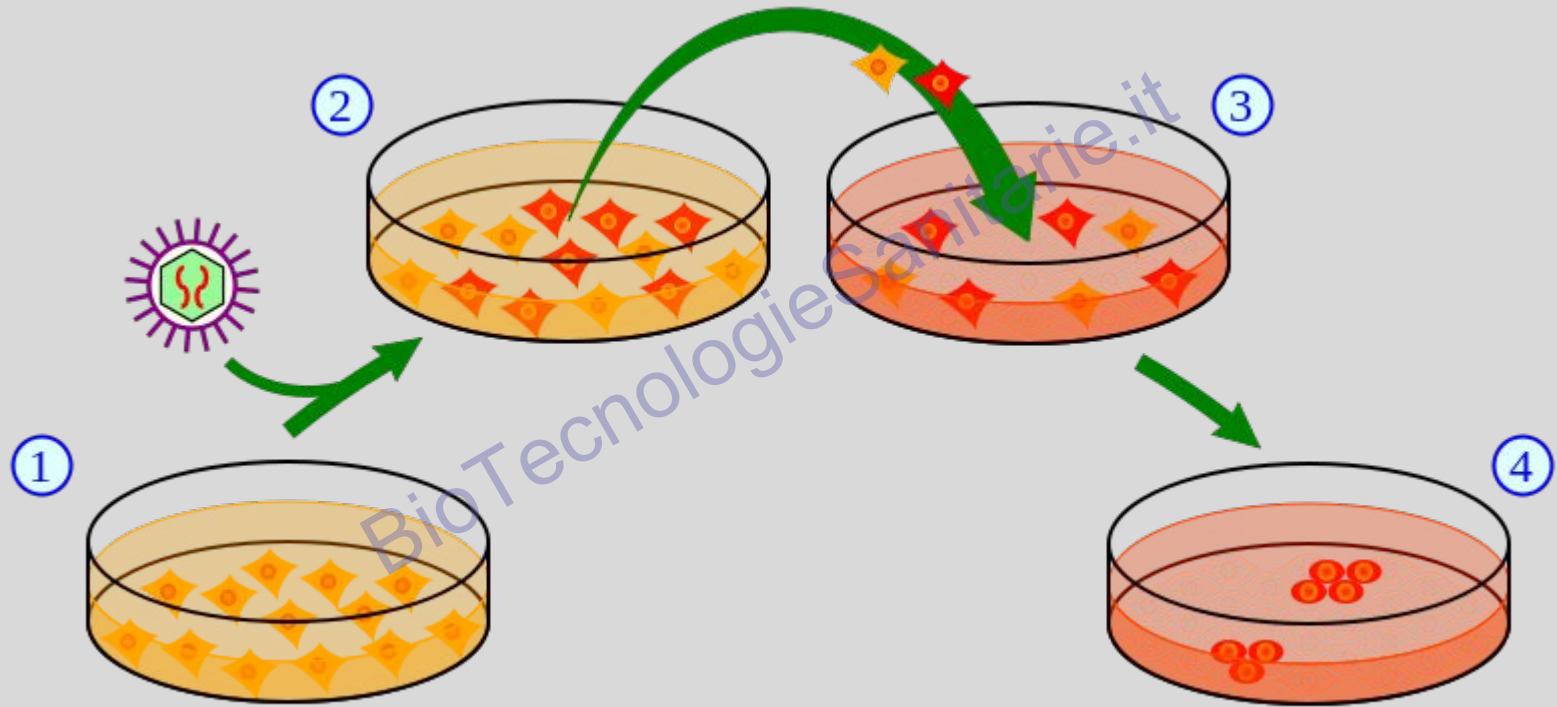
Oppure si può tentare la metodica delle prossime slide secondo Yamanaka e Gourdon.

# CELLULE iPS



Vediamo i passaggi uno ad uno. **1** Isolare e coltivare le cellule del donatore. In genere fibroblasti.

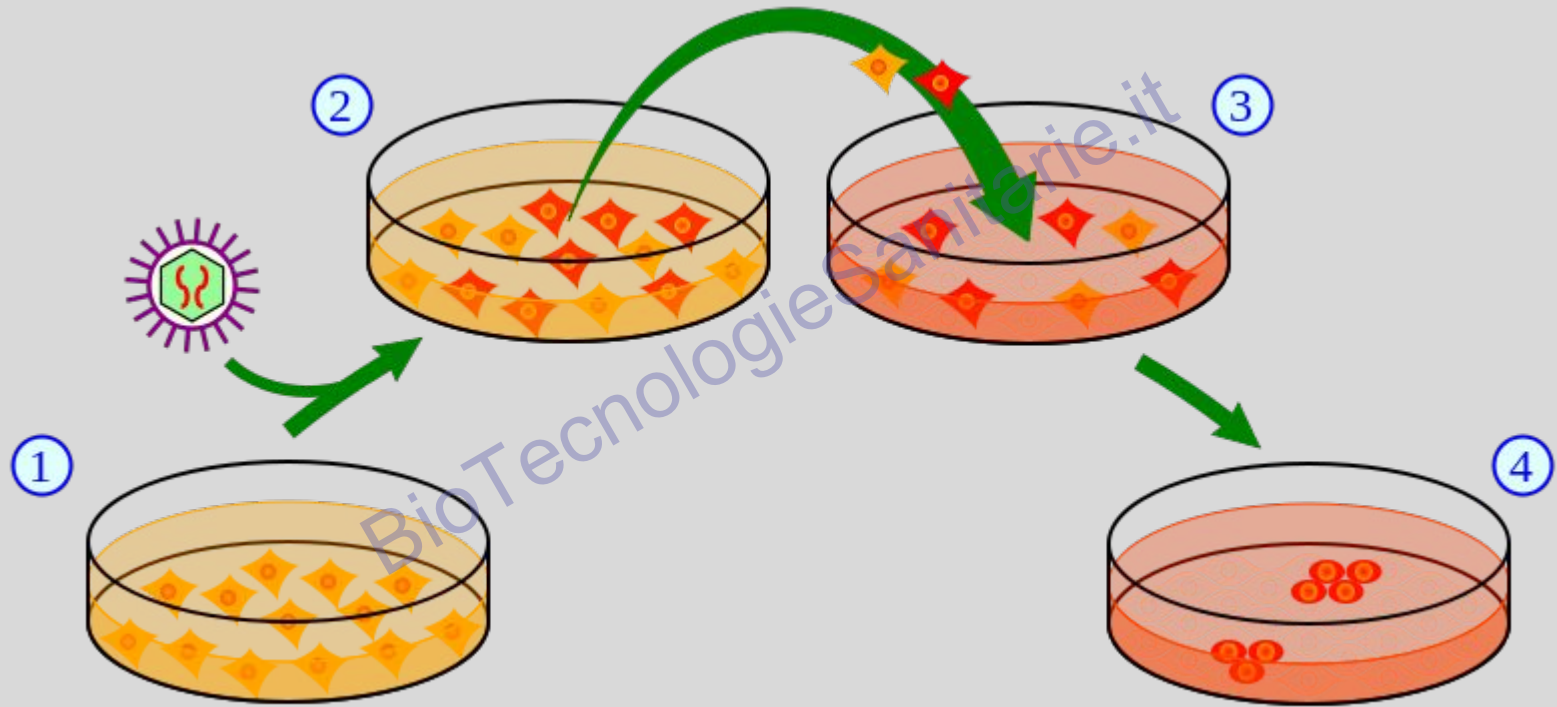
# CELLULE iPS



**2.** Usare vettori retrovirali per introdurre nel nucleo delle cellule i geni che inducono la riprogrammazione

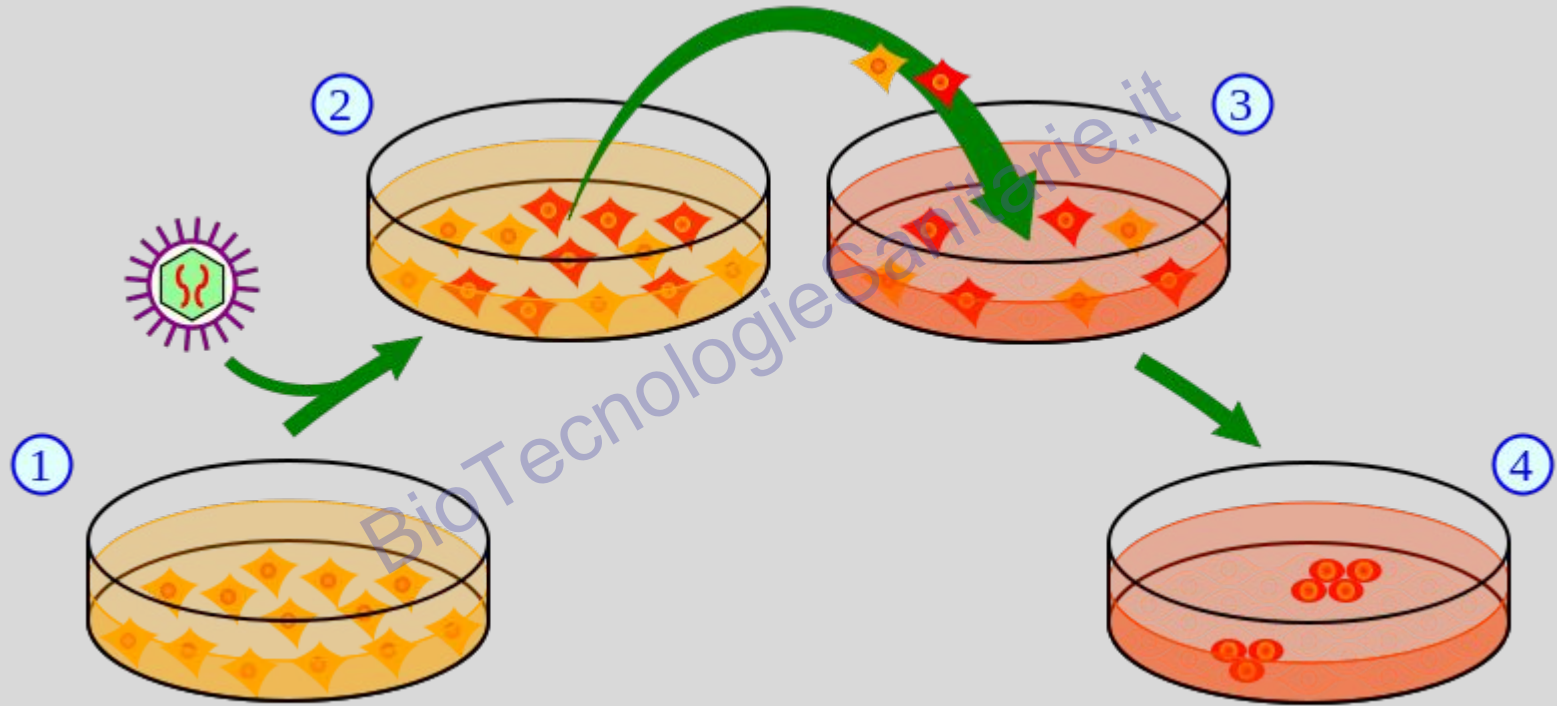


# CELLULE iPS



**3.** Raccogliere e coltivare le cellule che esprimono i geni esogeni (indicate con il colore rosso)

# CELLULE iPS



**4.** Solo un piccolo sottinsieme di cellule transfettate diventa iPS. Tempo medio: un mese

# CELLULE iPS

Esistono dei rischi con questa metodica?

Il rischio è legato all'uso dei vettori retrovirali per introdurre i geni della riprogrammazione cellulare. I retrovirus potrebbero indurre l'espressione di oncogeni (geni oncogeni) con i ben noti rischi di insorgenza di tumori.

Un'altra eventualità negativa è la possibilità di trapiantare cellule iPS non ben differenziate. E anche in questo caso si aprirebbe la possibilità di cancro.

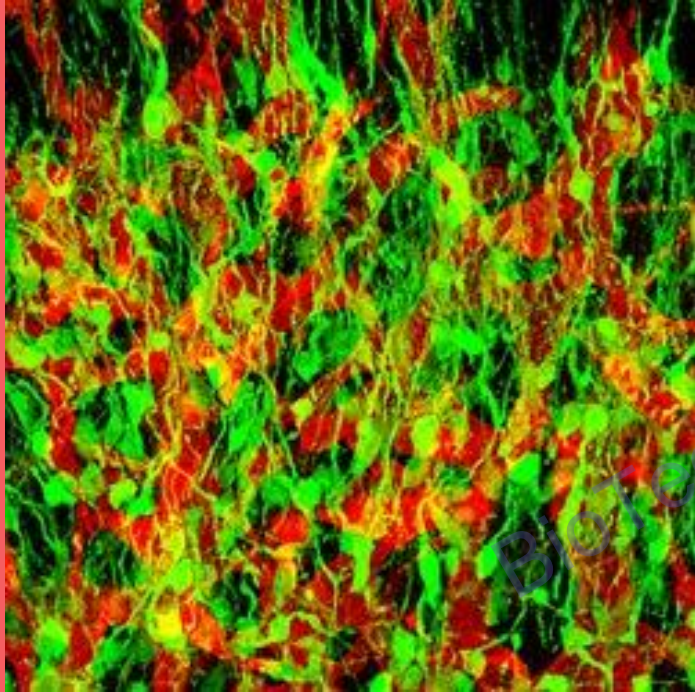
# CELLULE iPS

Quali sono invece le speranze legate alle iPS?

Le iPS potrebbero sostituire i cardiomiociti morti in caso di infarto, i neuroni in caso di lesioni spinali.

Potrebbero essere utilizzate per trapianti autologhi, escludendo così il problema del rigetto in quelli allogenici.

Studi si stanno facendo anche a livello farmacologico.



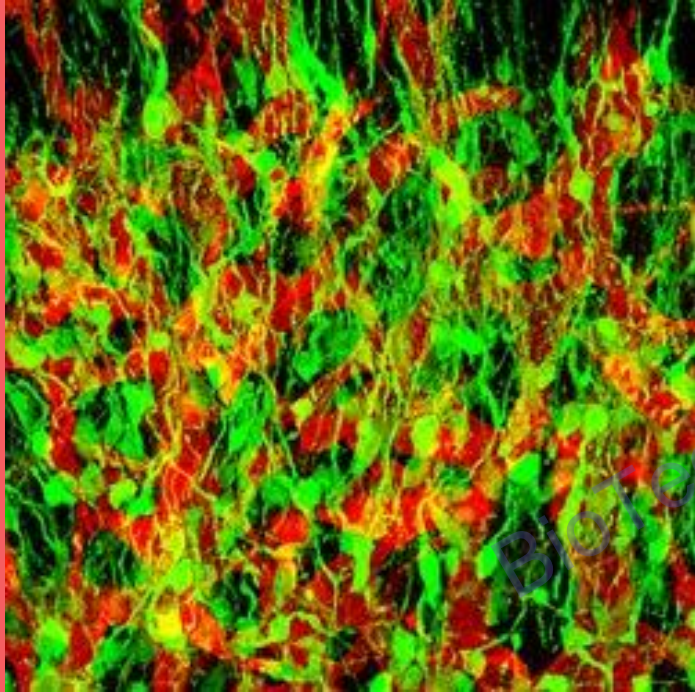
# A COSA SERVONO LE CELLULE STAMINALI ?

# A COSA SERVONO LE STAMINALI?

## Medicina rigenerativa

- Riparare tessuti o organi danneggiati
- Curare malattie come il diabete, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica, la distrofia muscolare di Duchenne ...

In ogni caso bisogna essere cauti ...

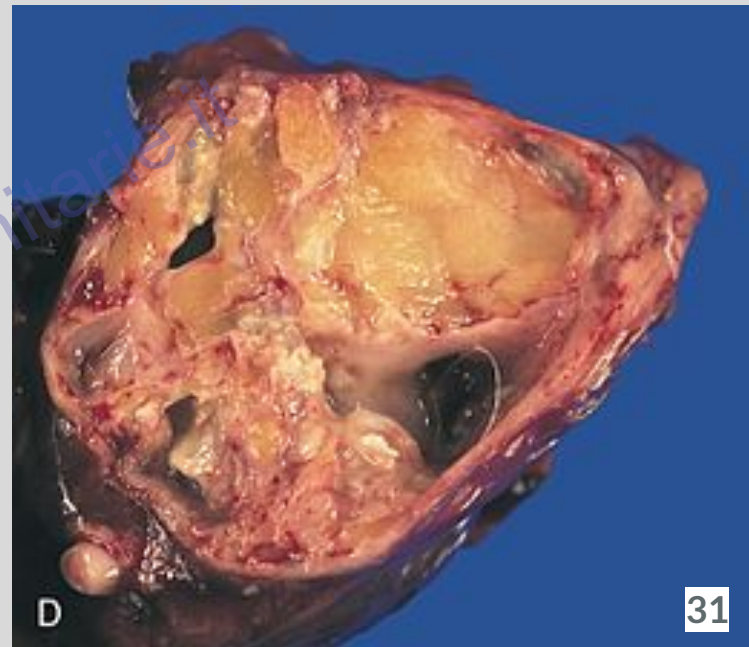


# QUALI I PROBLEMI CON LE CELLULE STAMINALI EMBRIONALI?

# PROBLEMI DELLE S. EMBRIONALI

## Qualche spunto su cui pensare

- Non è sempre facile convincere una cellula staminale a specializzarsi
- Le cellule staminali embrionali possono trasformarsi in cellule cancerose (teratoma)



Teratoma mediastinico, composto da tessuti derivati da tutti e tre i foglietti embrionali. Come se si formasse all'interno un abbozzo di un altro individuo

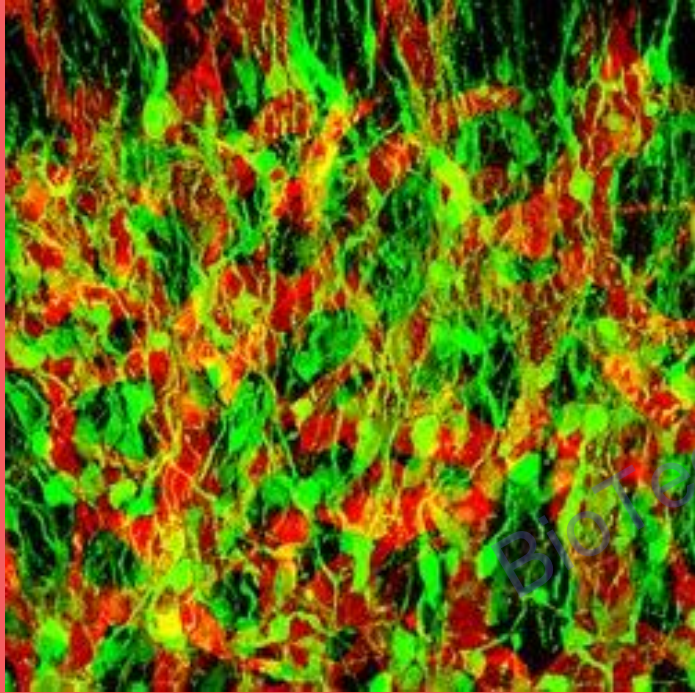


# PROBLEMI DELLE S. EMBRIONALI

- E poi c'è da considerare il grande **problema etico** delle staminali embrionali il cui uso implica la distruzione dell'embrione.

Non è solo una questione della Chiesa cattolica ma di tutte le confessioni.

Molte perplessità le sollevano anche persone non credenti.



# VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE STAMINALI ADULTE

## Vantaggi

- Non pongono problemi etici
- Possono essere estratte da un adulto e reimpiantate senza problemi di incompatibilità. Si pensi all'auto-trapianto di cellule del midollo osseo (quando ci si deve sottoporre a una forte chemioterapia con distruzione del midollo osseo) e alla terapia genica.

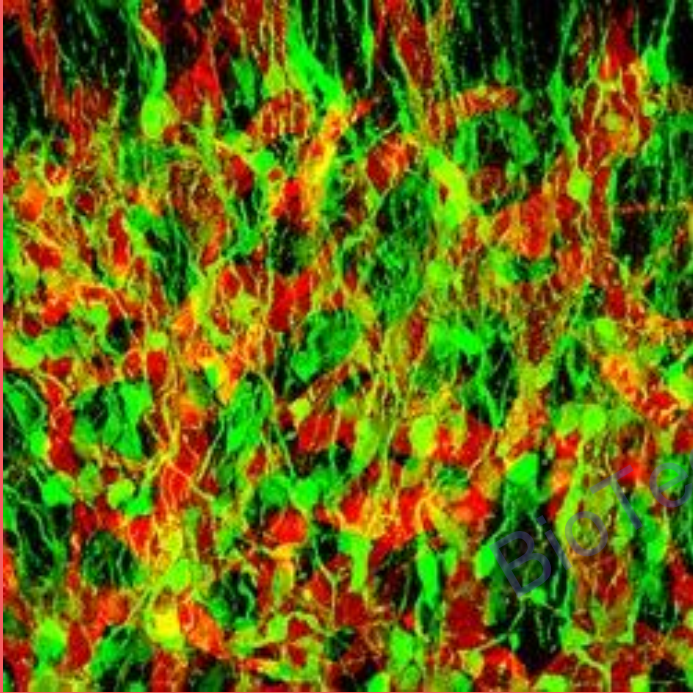
# VANTAGGI E SVANTAGGI S. ADULTE

## Vantaggi

- Si curano leucemie e linfomi.
- Le cellule corneali vengono trapiantate per curare malattie della cornea.
- Le cellule dell'epidermide per le ustioni.

## Svantaggi

- Difficili da estrarre.
- Una volta in provetta si moltiplicano poco e poi o si trasformano o muoiono
- Scarsa quantità



# AUTHOR CREDITS

# PHOTO CREDITS

- 1 By Kelvinsong - Own work, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22965076>
- 2 Di User:Wykis - Self built from scratch using File:Stem\_cells2.png, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2112703>
- 3 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=456457>
- 4 By Images: Nissim Benvenisty - Russo E. (2005) Follow the Money—The Politics of Embryonic Stem Cell Research. PLoS Biol 3(7): e234. doi:10.1371/journal.pbio.0030234, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1430210>
- 5 6 7 Disegni di proprietà dello Studio Associato R & D
- 8 By OpenStax College [CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)], via Wikimedia Commons
- 9 Public Domain <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d6/Stemcelldifferentiaion.jpg>

# PHOTO CREDITS

**9a** By <http://www.scientificanimations.com> - <http://www.scientificanimations.com/wiki-images/>, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=54898121>

**9b** Di Mononomic di Wikipedia in inglese, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12468617>

**9c** Di Ca.garcia.s - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31577091>

**10** Di Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Body (See "Libro" section below)Bartleby.com: Gray's Anatomy, Plate 1062, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=567012>

**11** <https://www.flickr.com/photos/euthman/5916217283>

**12** By BallenaBlanca (Own work) [CC BY-SA 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)], via Wikimedia Commons



# PHOTO CREDITS

**13** By Robert M. Hunt - Own work, CC BY 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28384153>

**14** Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=426877>

**15** By User:Looie496 created file, Santiago Ramon y Cajal created artwork - "Comparative study of the sensory areas of the human cortex" by Santiago Ramon y Cajal, published 1899, ISBN 9781458821898,

Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8513016>

**16** Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=612581>

**17** By OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site.

<http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013., CC BY 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30148029>

**18** By OpenStax - <https://cnx.org/contents/FPtK1zmf@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>, CC BY 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30147960>

# PHOTO CREDITS

**19** By OpenStax - <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30147916>

**20** Di Skinlayers\_(italiano).png: Adertderivative work: Fulvio314 - Questo file deriva da Skinlayers (italiano).png:, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31773959>

**21** By Rizome (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons

**22** By myllissa / uploaded by Rizome [CC BY-SA 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>)], via Wikimedia Commons

**23** By drsuparna <http://www.flickr.com/photos/74896762@N00/> - <http://www.flickr.com/photos/74896762@N00/3167352760/>, CC BY-SA 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5658338>

# PHOTO CREDITS

24 Di Mech di Wikipedia in olandese - Trasferito da nl.wikipedia su Commons. Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1789546>

25 CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=586283>

26 Copyrighted free use, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1428596>

27 Di National Institutes of Health - [http://nihrecord.od.nih.gov/newsletters/2010/02\\_19\\_2010/story1.htm](http://nihrecord.od.nih.gov/newsletters/2010/02_19_2010/story1.htm),

Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=27101450>

28 Di Deryck Chan, courtesy to cameraman Sien Yi Tan. - Opera propria, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22009185>

29 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=487766>

# PHOTO CREDITS

30 Di Y tambe - Y\_tambe's file, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3210604>

31 By The Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) [Public domain], via Wikimedia Commons

**Nell'intestazione di ogni sezione:** cellule progenitrici di neuroni nel bulbo olfattivo di ratto By Oleg Tsupykov - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44043833>

BioTecnologieSanitarie.it