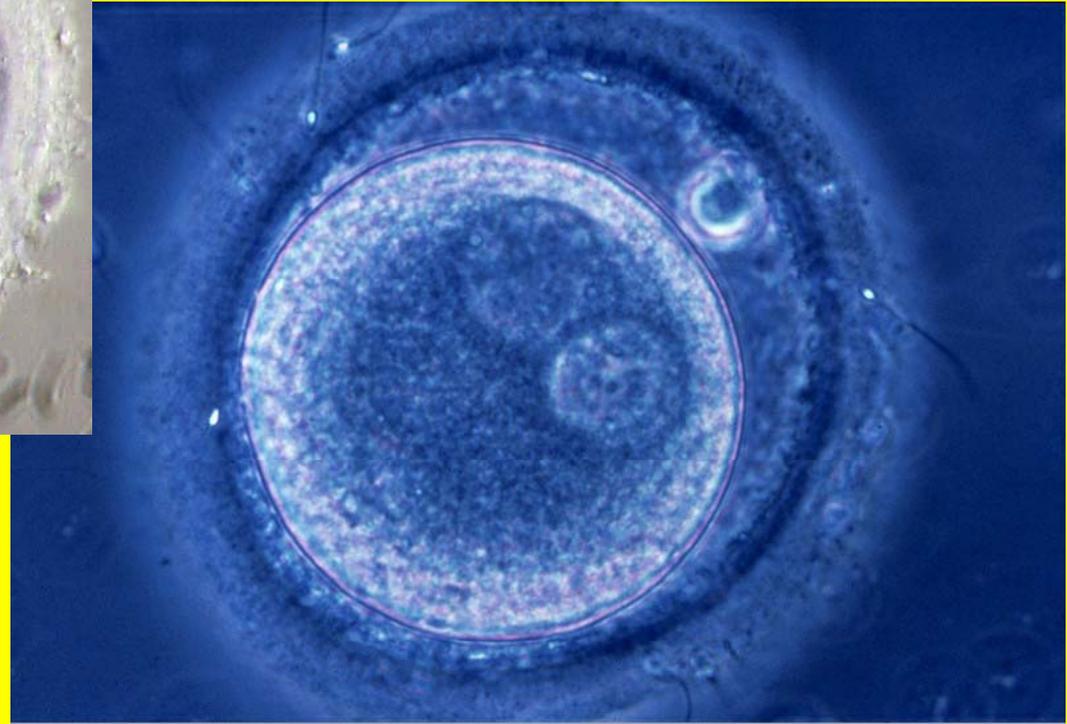


Staminali: concetti, risultati e problemi

Lo zigote



La prima divisione cellulare



2-Cell Embryo

FIRSTivf.net

Source: Florida Institute for Reproductive Science and Technologies

Blastula

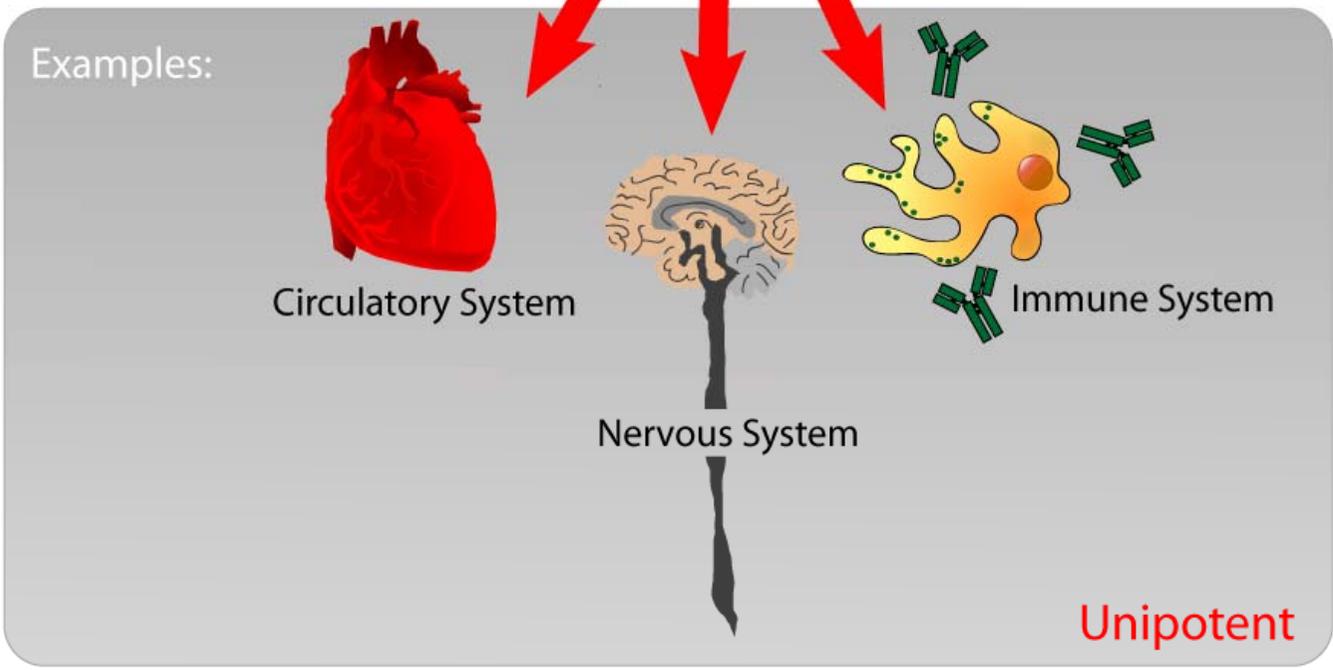
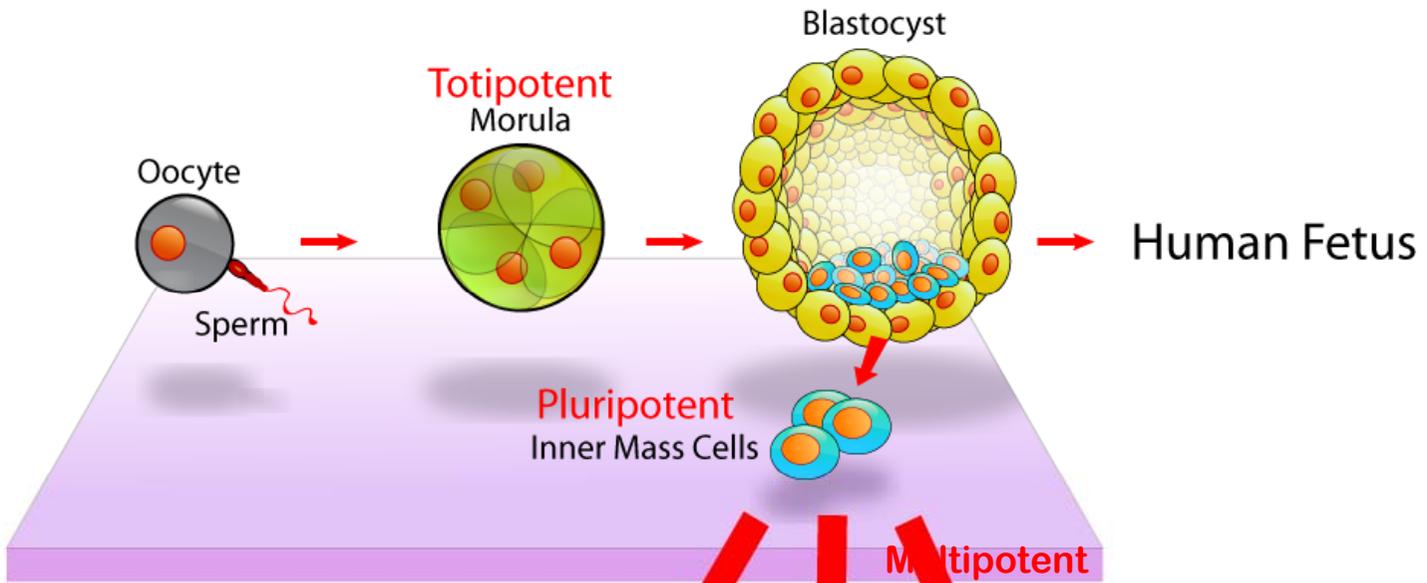
5 giorni dopo la fecondazione



Source: Florida Institute for Reproductive Science and Technologies



Courtesy: RWJMS IVF Program



Le cellule staminali: classificazione

Una singola cellula staminale totipotente può svilupparsi in un intero organismo e persino in tessuti extra-embryonali: **zigote**.

Le cellule staminali pluripotenti possono specializzarsi in tutti i tipi di cellule che troviamo in un individuo adulto ma non in cellule che compongono i tessuti extra-embryonali: **cellule staminali embrionali**.

Le cellule staminali multipotenti sono in grado di specializzarsi solo in alcuni tipi di cellule: **cellule staminali adulte**.

Le cellule staminali unipotenti possono generare solamente un tipo di cellula specializzata: **cellule precursori delle differenziate**.

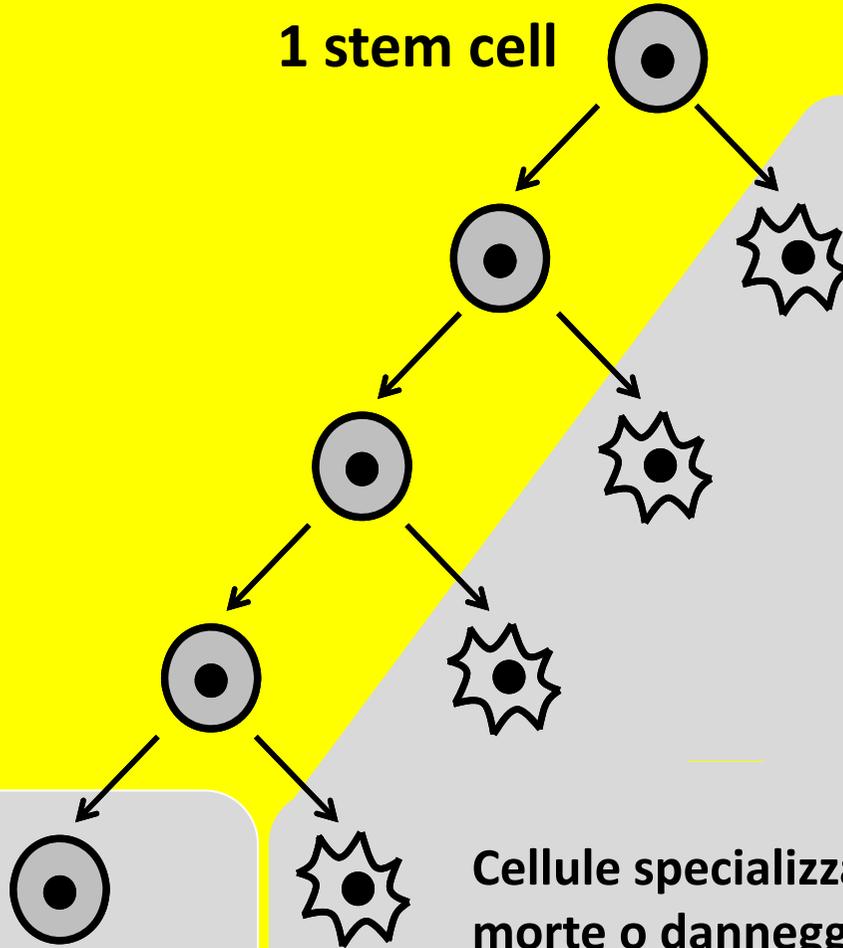
In alternativa...

Le **cellule staminali adulte** sono cellule non specializzate reperibili tra cellule specializzate di un tessuto specifico e sono prevalentemente multipotenti

Le **cellule staminali embrionali** sono ottenute dai primissimi stadi dello sviluppo embrionale e si possono considerare pluripotenti

Le cellule si dividono e/o differenziano

1 stem cell



staminale



La divisione mantiene un certo numero di staminali

Cellule specializzate che rimpiazzano cellule morte o danneggiate dello stesso tipo

Central

Dogma

Replication



DNA

Transcription



Reverse
Transcription

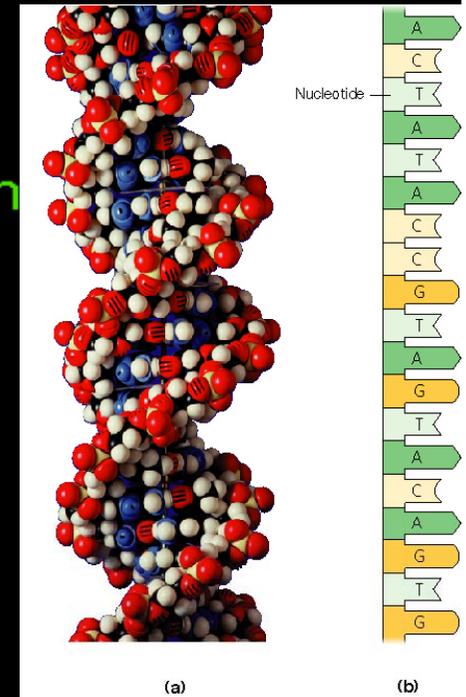


RNA

Translation



Protein



Questo modello, formulato da Watson e Crick nel 1953 e indicato come il "Dogma centrale della Genetica" assimila gli esseri viventi a computer dotati di un solo programma. Tuttavia i computer sono macchine e quindi sono morti e noi vivi invece reagiamo ai cambiamenti esteri adattandoci. Il DNA quindi non è un "programma" della nostra vita ma ci dà strumenti per cambiare continuamente programma

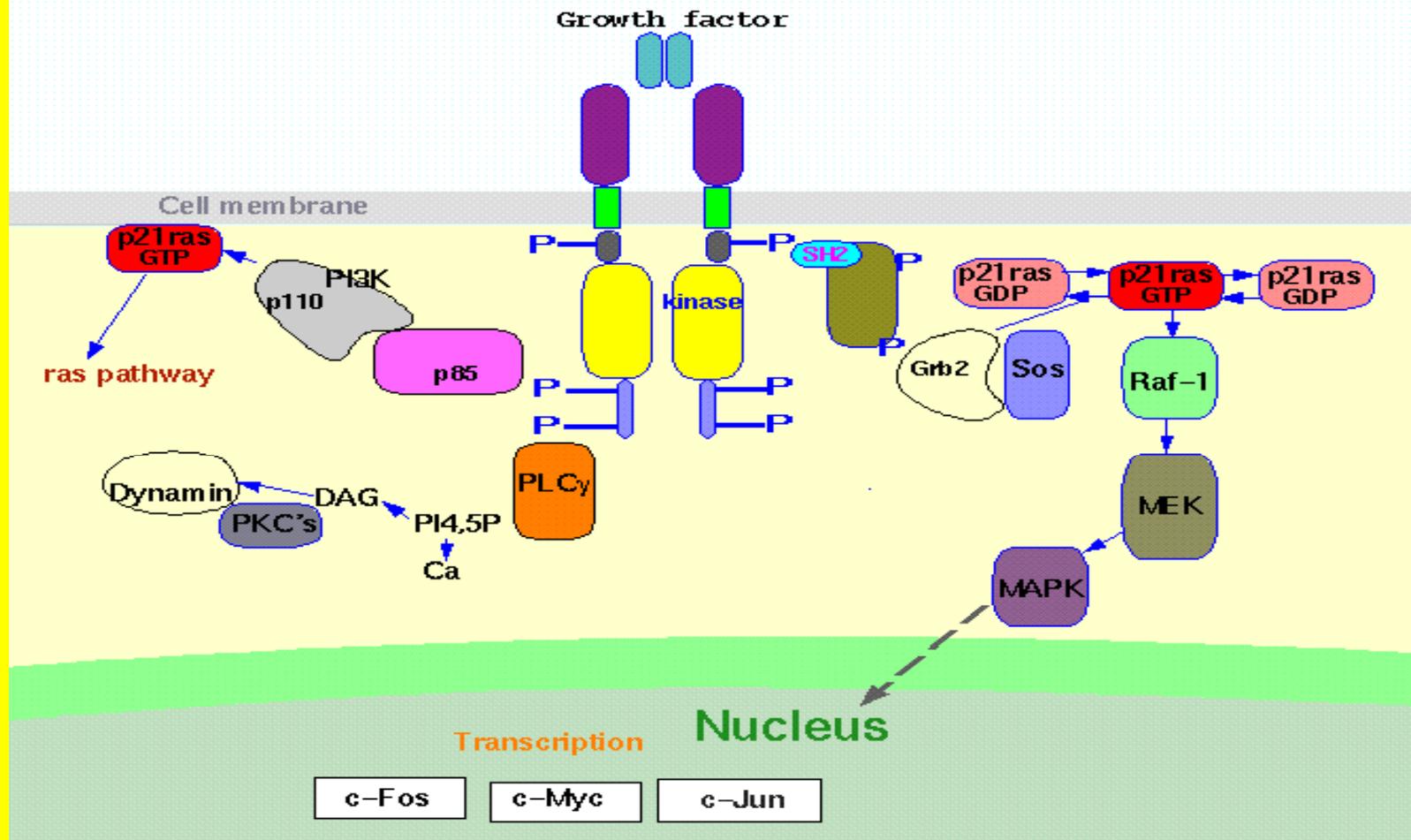
IL GENOMA UMANO, UN ESEMPIO DI AMBIGUITA'

3.5 miliardi di "lettere"

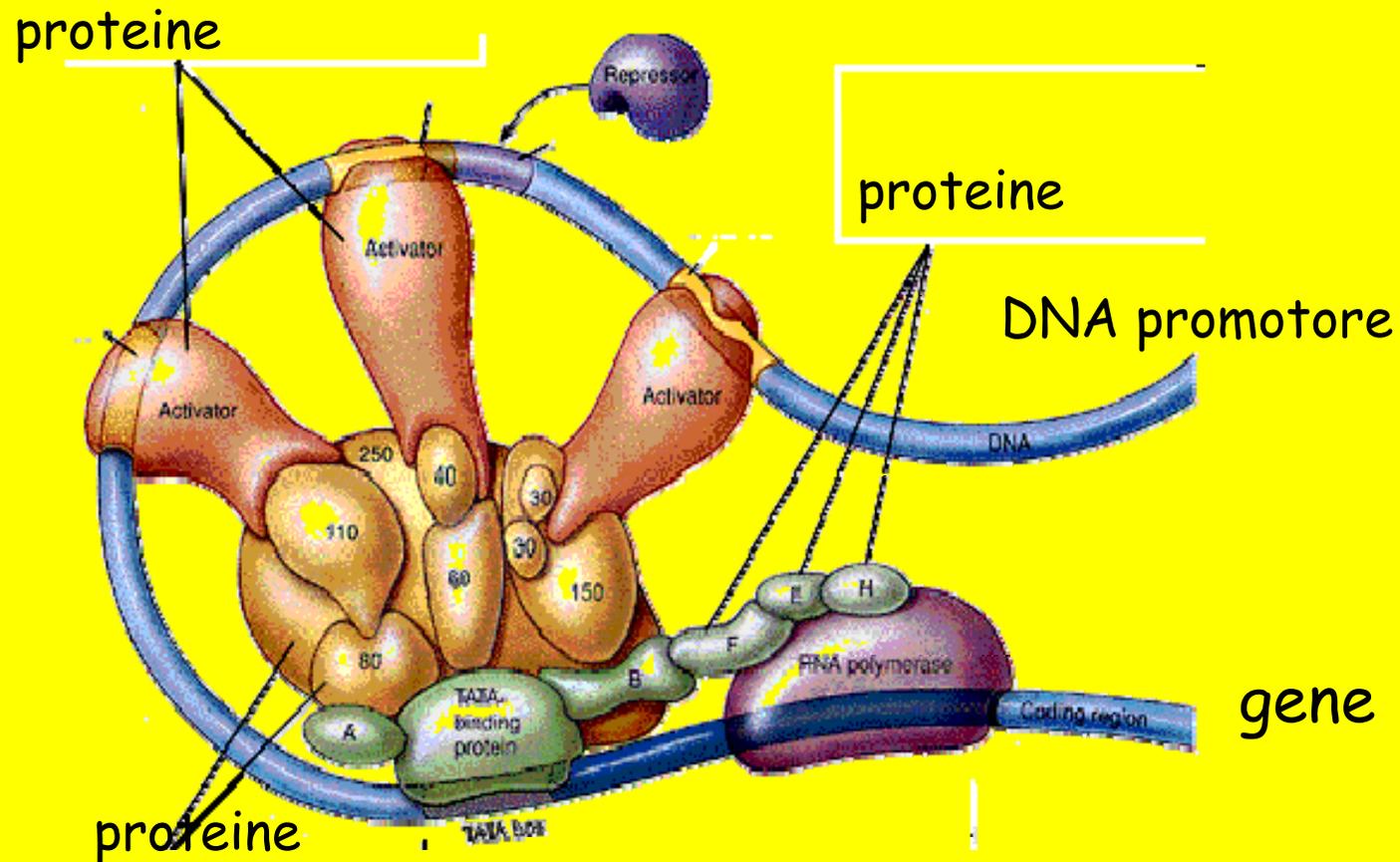
"Solo" 24000 geni (lo 1,5% di tutto il DNA), un numero più o meno uguale a quello dei moscerini, quasi metà di quelli del Paramecio, un organismo unicellulare, circa tre volte quello del lievito

I 24000 geni permettono la sintesi di milioni di proteine diverse.

Il resto del DNA serve per varie funzioni, la principale delle quali è la regolazione della qualità delle proteine sintetizzate sulla base di un gene, il livello di espressione dei geni nei diversi luoghi del corpo, il momento in cui devono essere espressi durante la vita dell'organismo

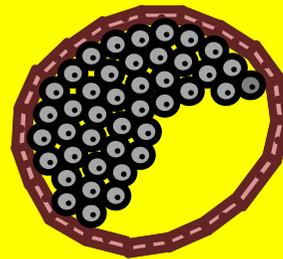
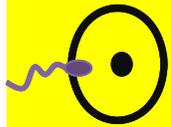


Tuttavia gran parte della variabilità che ci permette di sopravvivere è dovuta alla regolazione in funzione di segnali esterni della espressione dei geni che altrimenti sarebbero inerti, in termini sia qualitativi che quantitativi. I segnali vegono recepiti e trasmessi al nucleo dove stanno i geni



Un gene , per essere espresso deve essere attivato da proteine che portano i segnali dall'esterno o dall'interno. Nelle diverse cellule sono attive diverse combinazioni di geni e anche i livelli di espressione variano in funzione del contesto.

Dove si trovano le staminali?



**Staminali embrionali in
embrioni allo stadio di
blastocisto**

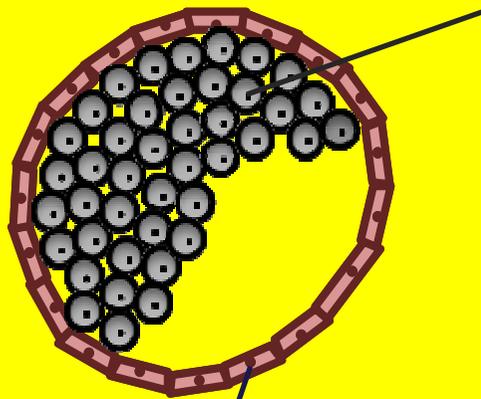
Tessuti durante tutta la vita



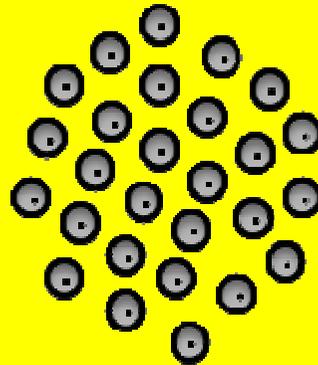
Embrionali

blastocisto

Cellule interne



'trophoderma'



Staminali interne estratte

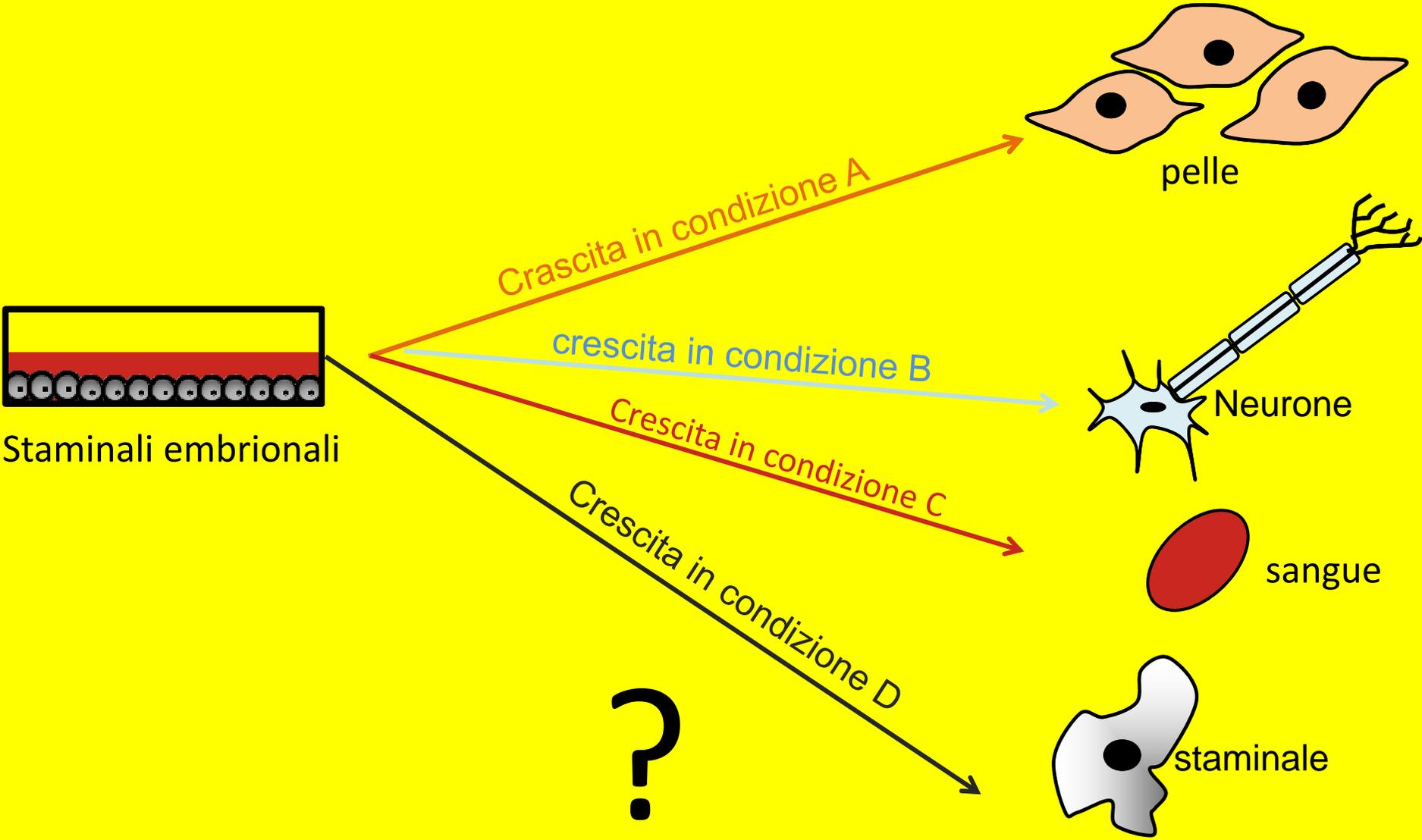


fluido con nutrienti



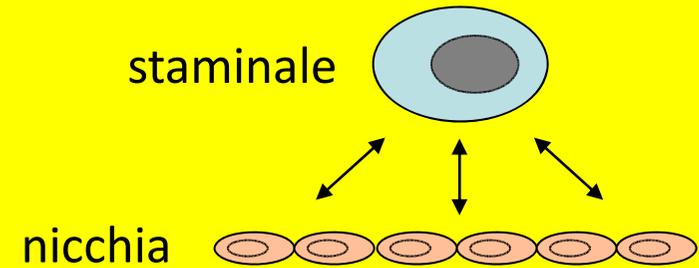
Moltiplicazione
In
laboratorio

Staminali embrionali

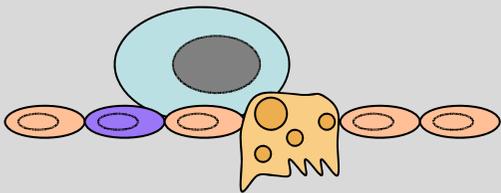


Nicchia:

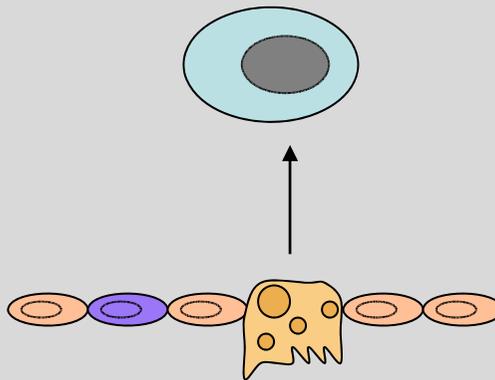
Microambiente intorno alle staminali che aiuta e contiene segnali che regolano la riproduzione e la differenziazione



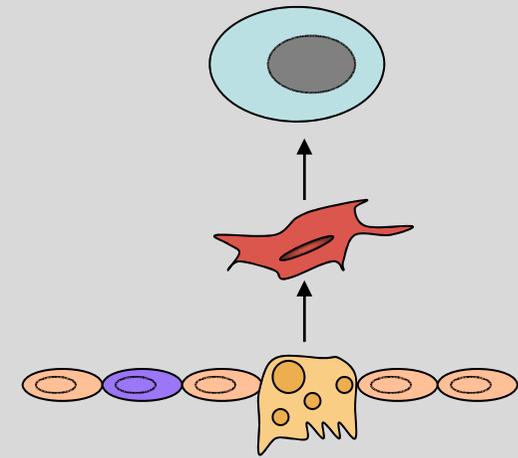
Contatto diretto



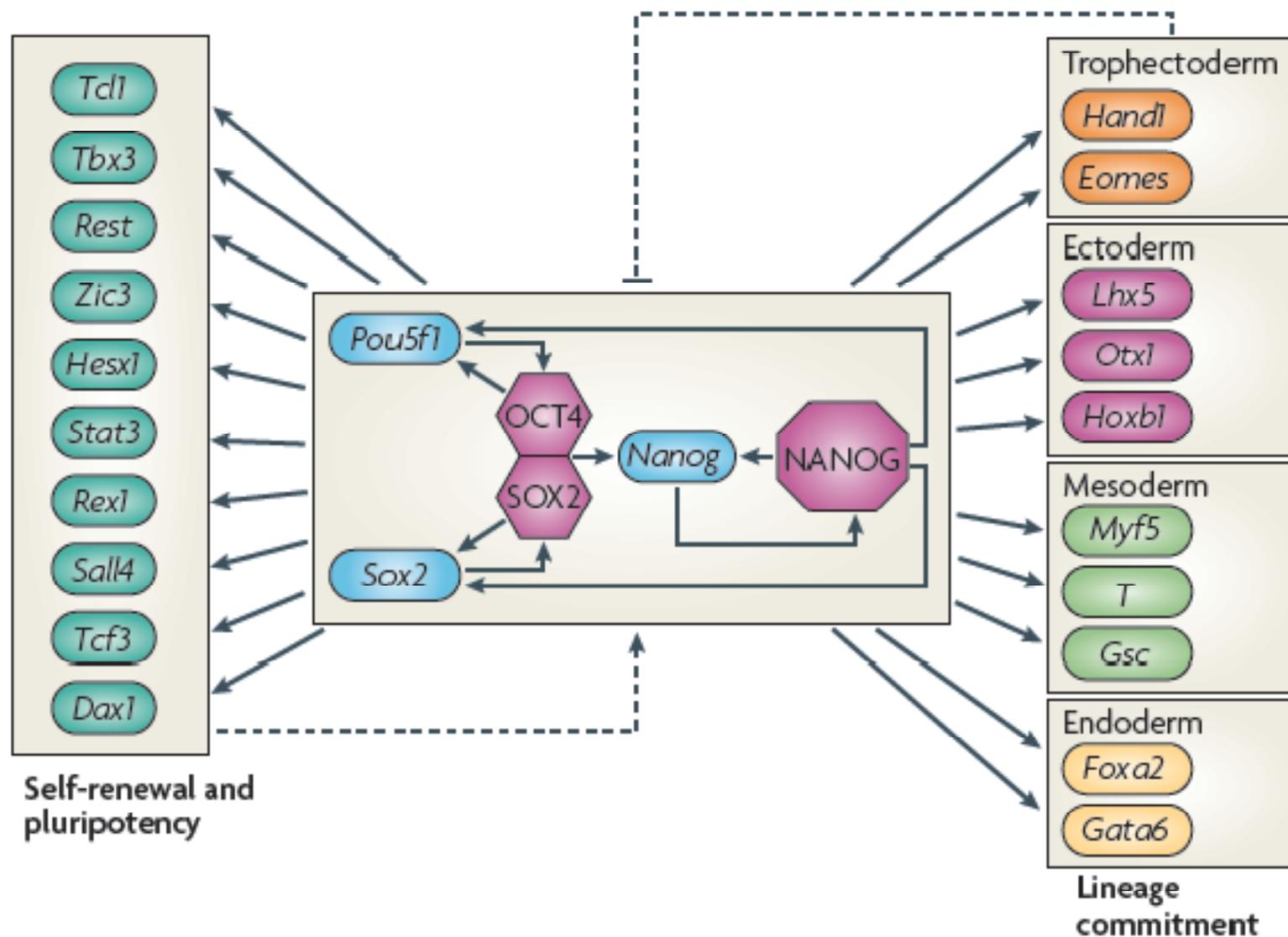
Fattori solubili



Cellule intermedie

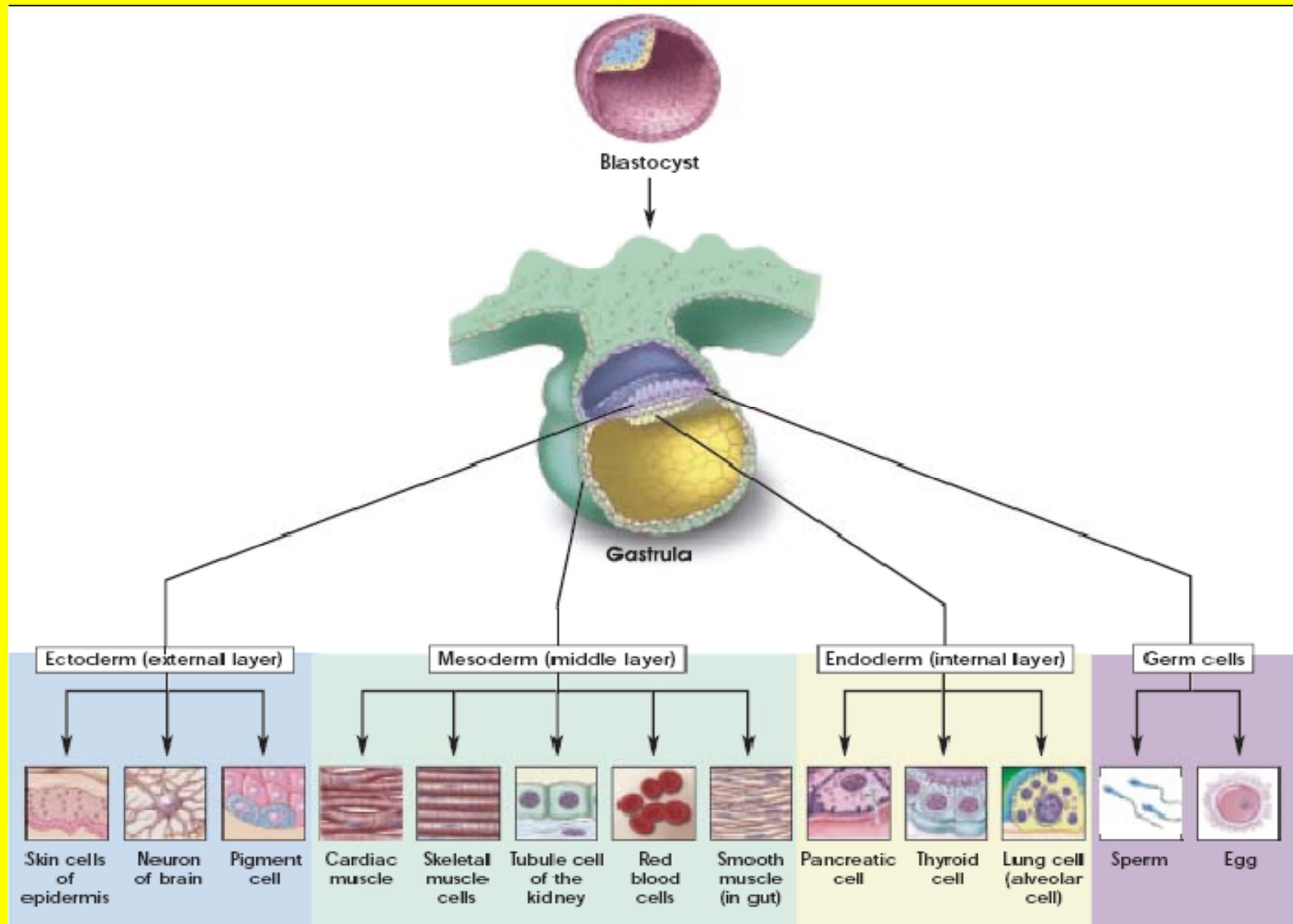


Box 1 | The core embryonic stem cell transcriptional circuit

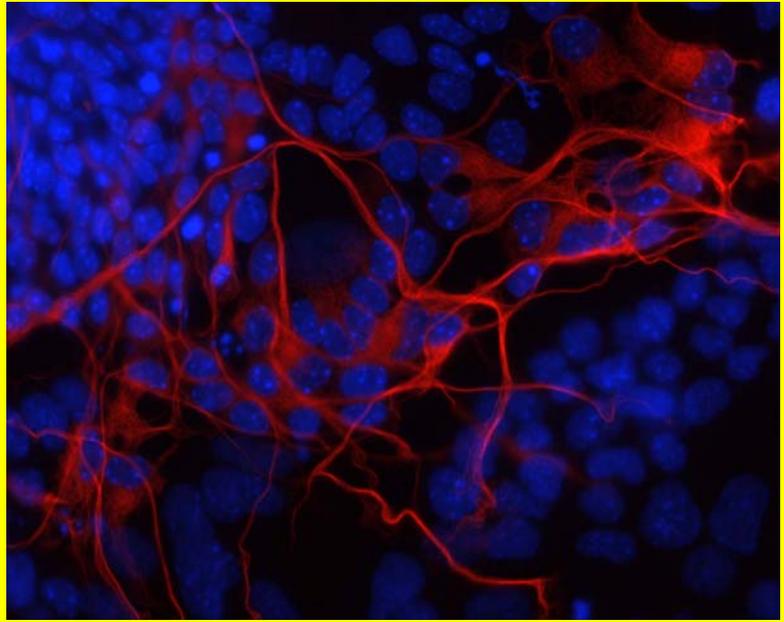
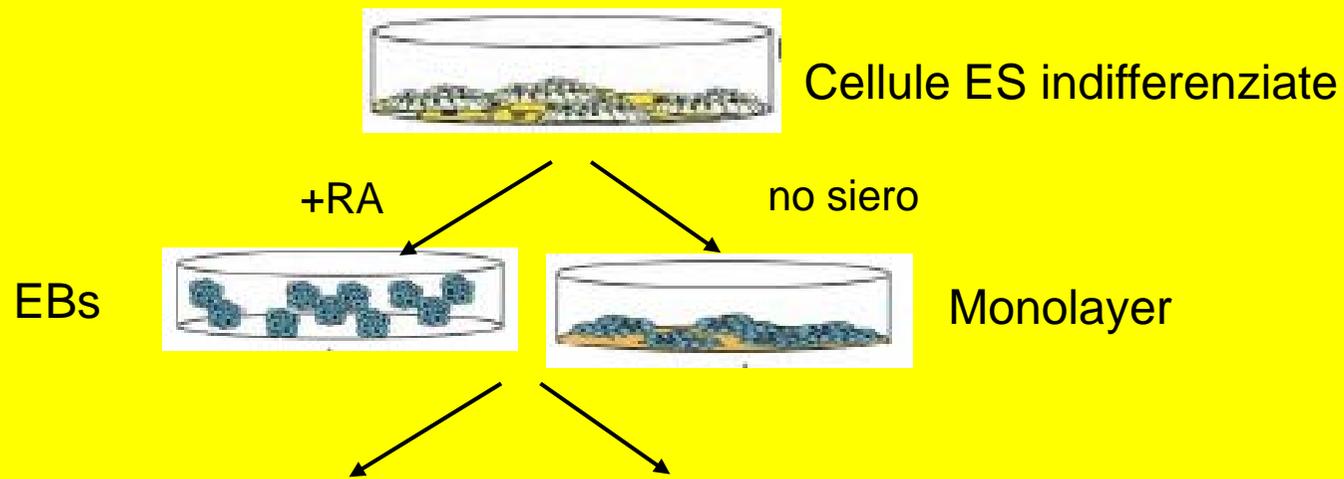


Maintenance of pluripotency and self-renewal in embryonic stem (ES) cells is controlled by a complex interplay between signalling from the extracellular environment and the dynamics of core transcription factors. Although self-renewal signalling pathways differ

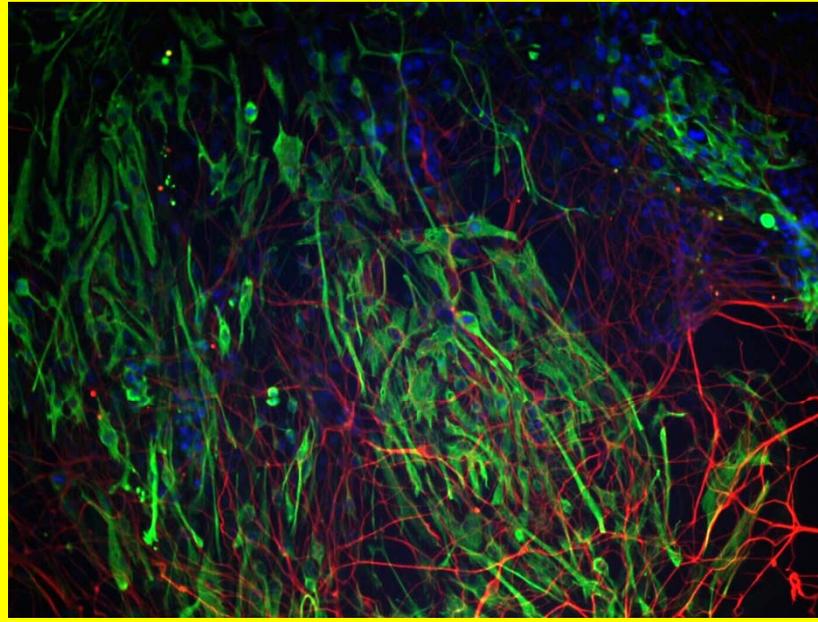
Il potenziale differenziativo delle cellule Staminali Embrionali



Differenziamento in cellule del sistema nervoso



Neuroni



Glia

“Potenziali” applicazioni terapeutiche

Rigenerazione dell'epidermide

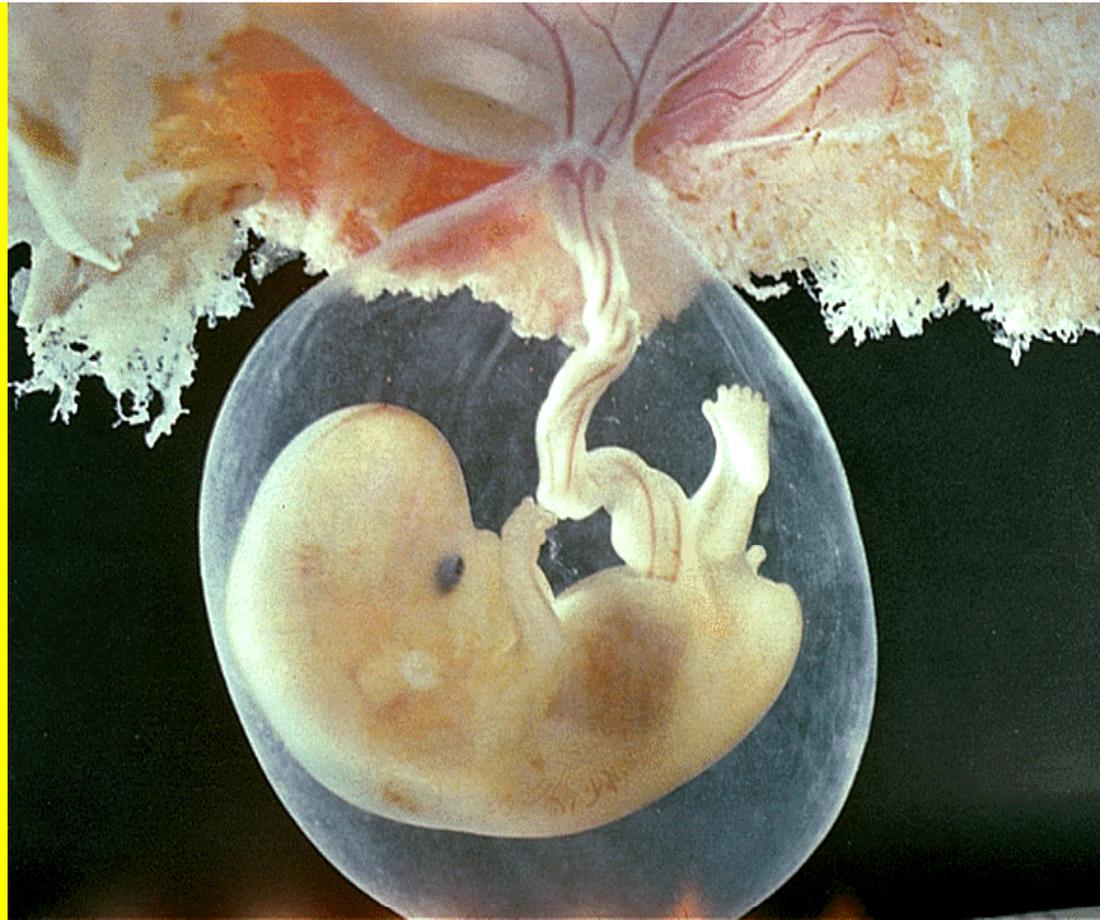
Trattamento del diabete

Malattie cardiovascolari

Malattie neurodegenerative:

- Ischemia
- Huntington
- Alzheimer
- Parkinson
- Sclerosi laterale amiotrofica

Il problema più grave per la utilizzazioni delle embrionali é la tendenza a sdifferenziarsi e produrre teratomi e tumori. In California si é trovato il modo di inibire la attivazione di un gene che induce proliferazione ma il risultato é ancora parziale



Il fluido amniotico:

- E' un liquido in cui "naviga" il feto durante la gravidanza.**
- Viene continuamente inalato, espulso, urinato dal feto**
- E' costituito per il 98% di acqua ed elettroliti, proteine, carboidrati, lipidi ed ormoni**

Le cellule del liquido amniotico variano nella forma, nelle dimensioni, nel rapporto fra nucleo e citoplasma, nelle caratteristiche della superficie cellulare, nelle caratteristiche biochimiche e alcune cellule esprimono marcatori delle cellule staminali, gliali e neuronali.

Le cellule mesenchimatiche si possono differenziare in osteoblasti, adipociti, condrociti, miociti, cellule neuronali e la capacità di differenziazione diminuisce con l'età del donatore e il tempo in coltura

Banche di staminali amniotiche

- **Biocell Center, la impresa biotecnologica Europea é la prima a raccogliere e conservare le cellule staminali amniotiche.**
- **Biocell Center raccoglie le staminali amniotiche se la famiglia lo richiede e paga per la loro conservazione**
- **Il fluido amniotico estratto durante l'amniocentesi viene inviato al laboratorio Biocell Center. Le cellule vengono surgelate in azoto liquido e conservate nella cryo-banca.**



PHOTO : ISTOCKPHOTO.COM/KENNETH C. ZIRHEL

Staminali da cordone ombelicale (cellule UCS)

- - Cellule staminali adulte isolate dal cordone ombelicale prima o immediatamente dopo la nascita. Sono in gran parte staminali ematopoietiche che possono costituire una alternativa alle cellule da midollo osseo
- - Le caratteristiche più rilevanti sono:
 - a) Plasticità e cioè la capacità di differenziarsi in altri tipi di cellule come quelle neuronali
 - b) Homing: capacità di spostarsi nel luogo del danno
 - c) Engraftment: capacità di unirsi con altri tessuti

Confronto fra sangue da cordone e midollo osseo

Sangue da cordone

- La raccolta non é invasiva senza dolore e non rischiosa .
- La compatibilità immunitaria é maggiore per la minore funzionalità dei linfociti fetali .
- Le cellule sono processate e pronte per il trapianto
- I costi sono molto minori.

Midollo osseo

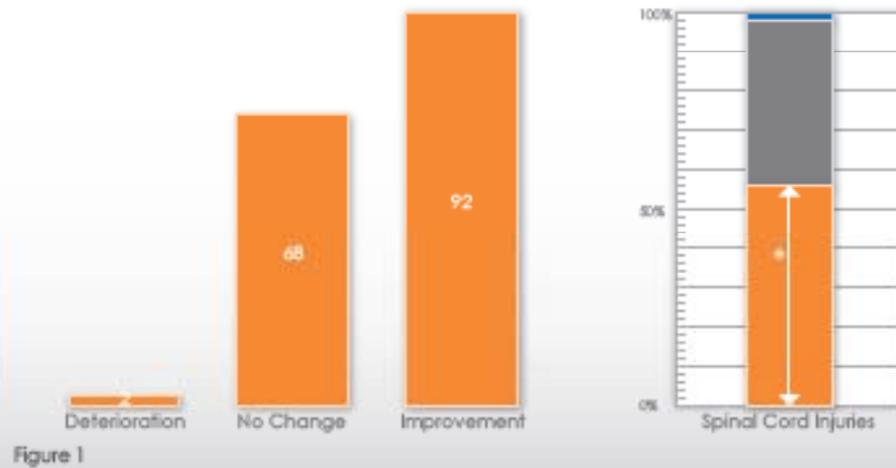
- La raccolta é invasiva e dolorosa e deve essere effettuata in ambiente chirurgico ospedaliero.
- Per l'età delle cellule é necessaria una forte compatibilità immunitaria e il rigetto avviene nel 60% dei casi se donatore e ospite sono diversi.
- Il midollo dipende dalla bvolontà del donatore.

Alcuni risultati positivi ottenuti

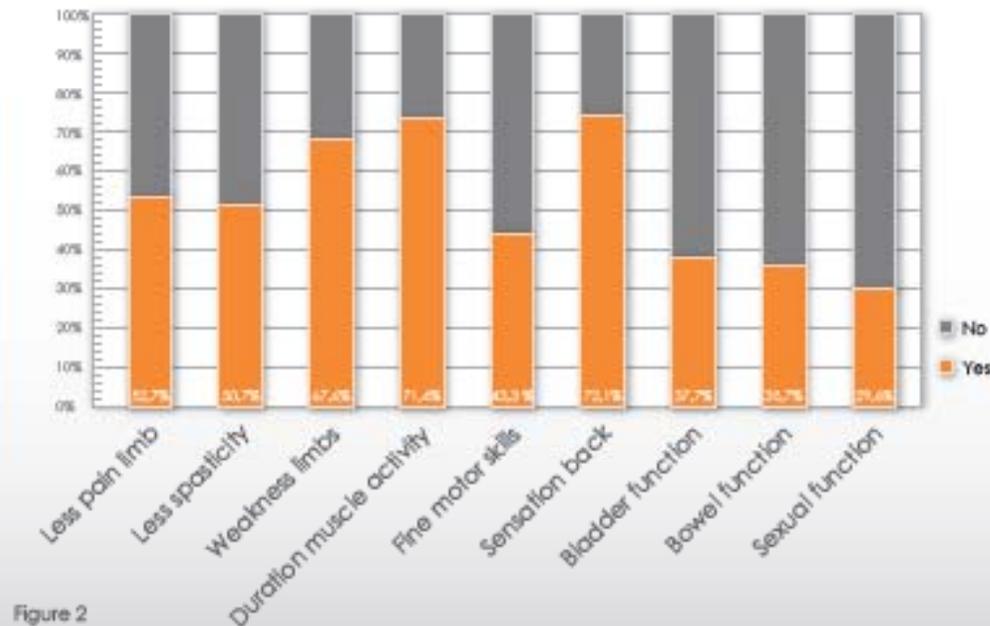
UCS: Cura con cellule ematopoietiche di malattie come la anemia di Fanconi, anemia aplastica, leucemie, malattie metaboliche (Wall et al. 2005), morbo di Crohn e in genere malattie infiammatorie dell'intestino

- In ratto, recupero della funzione cardiaca dopo infezione acuta del miocardio (Kai Hong *et. al.*, 2007)
- Cellule mesenchimatiche dal sangue da cordone ombelicale (UCB) hanno fatto sparire il dolore ed eliminare le lesioni necrotiche in affetti da Burger in quattro settimane
- Trapianto di cellule ematopoietiche hanno aumentato le capacità neurocognitive e ridotti i problemi somatici i affetti dalla sindrome di Hurler
- Cellule mesechimatiche hanno migliorato in ratto le facoltà neuro-cognitive in modelli animali di malattie neurologiche e la sperimentazione ha raggiunto la fase clinica per Parkinson e sindrome di Huntington

SCI - Class of Spinal Cord Injury Complete and incomplete spinal cord lesions (N=162)



Type of improvements SCI Complete Spinal Cord Injuries (n=92/N=162)



Miglioramento in pazienti con problemi di midollo spinale mediante innesto autologo di staminali di midollo

Parkinson - Results of Stem Cell Treatment

(N=75)

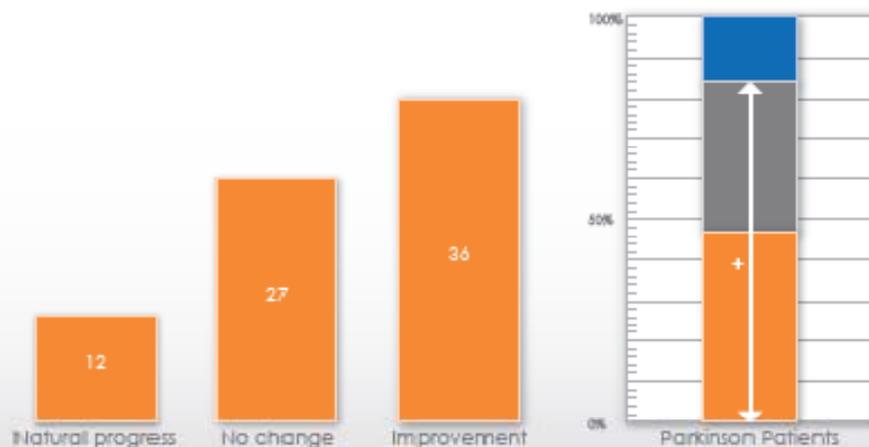


Figure 1

Confirmation Improvement Parkinson

(n=33/N=75)

	No doctor visited	Improvement confirmed by own physician	Improvement <u>not</u> confirmed by own physician
My Parkinson improved significantly stated by patient	2 (6.1%)	4 (12.1%)	0
My Parkinson improved stated by patient	9 (27.3%)	17 (51.5%)	1 (3.0%)
Total group Parkinson patients	11 (33.4%)	21 (63.6%)	1 (3.0%)

Figure 2

Effetti di trapianto autologo di staminali di midollo osseo sul Parkinson

Kind of reported improvements Parkinson Part 1: Concerning Daily Living aspects

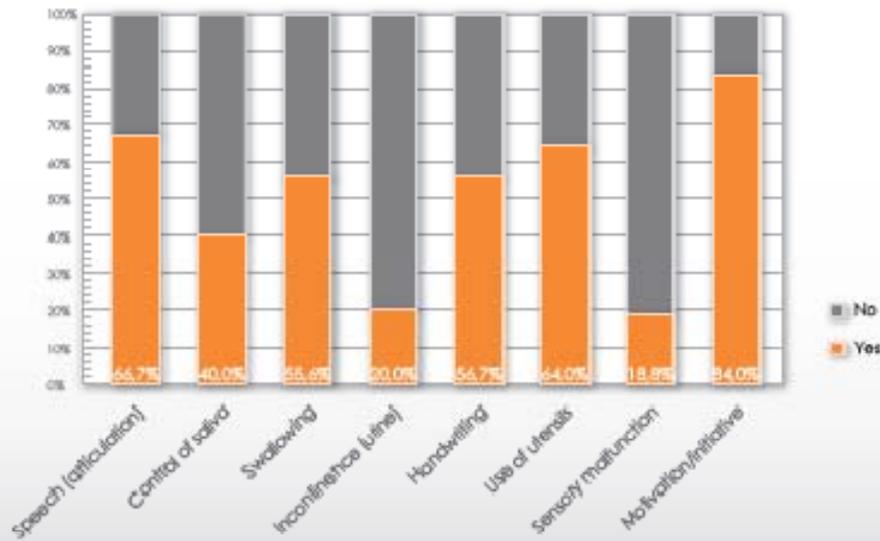


Figure 3

Kind of reported improvements Parkinson Part 2: Concerning Motor Functions

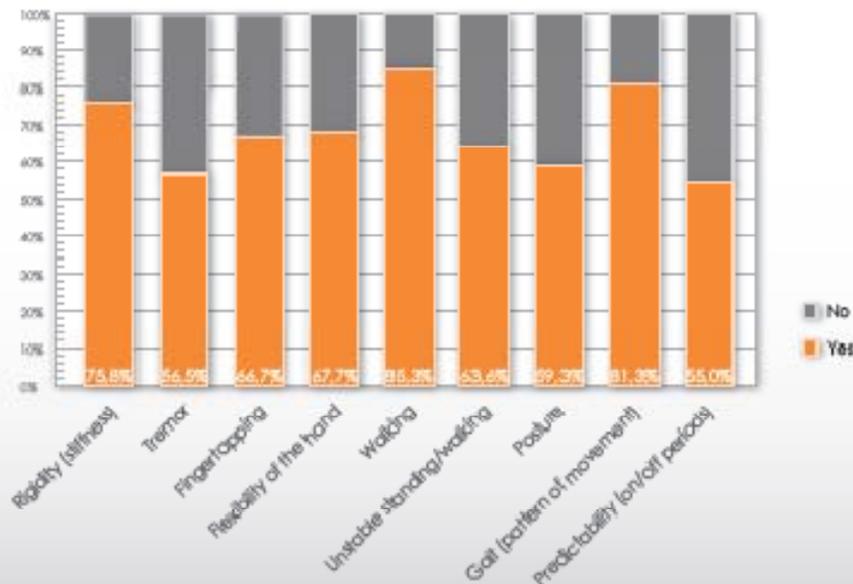


Figure 4

Miglioramenti osservati in pazienti affetto da Parkinson in seguito a trapianto autologo di staminali di midollo osseo