



IBSA FOUNDATION
for scientific research



ISTITUTO PASTEUR ITALIA
FONDAZIONE CENCI BOLOGNETTI

1

Antonio Musarò

STORIE DI CELLULE STAMINALI

Dal mito di Prometeo
alla medicina rigenerativa

ragazzi di Pasteur



Antonio Musarò

STORIE DI CELLULE STAMINALI

Dal mito di Prometeo
alla medicina rigenerativa

Al Prof. Paolo Bianco, scienziato rigoroso

«Only rigorous science and rigorous regulation can ensure translation of science into effective therapies rather than into ineffective market products, and mark, at the same time, the sharp distinction between the striving for new therapies and the deceit of patients» (Bianco *et al.* Embo J. 2013)

© copyright 2016 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel mese di maggio 2016
da EuroLit, Roma

Progetto grafico di Ulderico Iorillo e Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)
Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.

Indice

- 05 Presentazione
- 07 Prefazione
- 09 Introduzione

- 11 PARTE PRIMA Storie di cellule staminali**
- 12 Che cos'è una cellula
- 15 Un po' di storia
- 16 I segreti delle cellule staminali
- 19 La potenzialità differenziativa delle cellule staminali
- 21 Il curioso caso di una cellula adulta che diventa bambina
- 24 Il mito di Prometeo e la rigenerazione dei tessuti
- 25 Se fossimo vermi avremmo la capacità di rigenerare un intero organismo
- 26 Perché l'uomo non è in grado di rigenerare i suoi organi?
- 29 I tessuti adulti dei mammiferi rigenerano?
- 31 Il ruolo del microambiente
- 35 Quando una cellula staminale diventa "cattiva": il caso dei tumori
- 36 Che cosa si cura, a oggi, con le cellule staminali?
- 39 Il futuro della medicina rigenerativa: stampare organi e tessuti utilizzando come inchiostro cellule staminali
- 41 Dal mito di Prometeo alla commercializzazione della scienza

- 43 PARTE SECONDA Il sogno di Amos: i segreti delle Stami**

- 57 Glossario

Presentazione

Se la tutela della salute è senza dubbio uno degli obiettivi primari del “buon governo” di una nazione, molti sono i “piccoli passi” che possono aiutare a raggiungere l’obiettivo.

Tra questi un ruolo importante lo ha certamente la conoscenza scientifica: conoscere per essere più consapevoli di ciò che la scienza biomedica con sempre nuove tecnologie è in grado di offrire. E conoscere anche i limiti scientifico-tecnologici ed etici delle soluzioni prospettate per mettere al riparo i pazienti dagli imbonitori, come già diceva Ippocrate: diffidate di chiacchieroni e ciarlatani (*De morbo sacro*).

La collana di volumetti che presentiamo si rivolge ai ragazzi delle scuole medie e intende contribuire a un’informazione medico-scientifica rigorosa, scritta con il linguaggio dei ragazzi. Gli autori sono infatti ricercatori di grande autorità internazionale e, con loro, i ragazzi di una scuola media, che collaborano al testo (definiti *I ragazzi di Pasteur*).

L’iniziativa della collana è dell’Istituto Pasteur Italia (uno dei 33 Istituti Pasteur nel mondo, 10 premi Nobel per la medicina) e della IBSA Foundation for scientific research, due istituzioni che, oltre a promuovere una ricerca d’eccellenza, sono attive nella divulgazione scientifica: la buona ricerca e le conoscenze della ricerca generano consapevolezza e una salute migliore.

Gli argomenti trattati sono di grande attualità, dalla medicina rigenerativa (le cellule staminali e il mito di Prometeo...) all’immunologia (*guardie e ladri* tra anticorpi e batteri...), da che cosa è una cellula (una specie di città, con industrie e servizi) a come funziona un organo (batticuore...), dagli stili di vita (ahi ahi la dieta... mangia ciò che

puoi) alle nuove tecnologie che promettono e non sempre sono in grado di mantenere.

Quale migliore occasione per due Ministri per rivolgersi ai cittadini di domani? Con il messaggio che una cultura scientifica autorevole e accessibile è la base per scegliere con consapevolezza le strade della salute.

Stefania Giannini

Ministro dell'Istruzione Università e Ricerca

Beatrice Lorenzin

Ministro della Salute

Prefazione

Già da alcuni anni l'Istituto Pasteur Italia ha avviato con successo nelle scuole secondarie di I e II grado un originale progetto di divulgazione scientifica: una serie di incontri durante i quali i laboratori vengono aperti agli studenti per insegnare la scienza attraverso l'apprendimento sul campo.

Il metodo scientifico è fatto di osservazione e comprensione, ma la vera gioia intellettuale è data dalla *conversazione*. E proprio attraverso le conversazioni scientifiche con i ragazzi, accompagnate dagli esperimenti, si è capito che si poteva aggiungere ancora qualcosa: imparare la scienza divertendosi!

Nasce da qui l'idea di una collana, "I ragazzi di Pasteur", realizzata grazie alla felice collaborazione dell'Istituto Pasteur Italia con la IBSA Foundation for scientific research, uniti nella stessa *mission*: promuovere la ricerca e la conoscenza scientifica.

In ogni volume della collana, accanto al tema scientifico trattato da uno studioso e scritto appositamente per un pubblico di ragazzi, troveremo un fumetto sullo stesso tema. La grande novità è che la sceneggiatura del fumetto è elaborata dai ragazzi che partecipano all'esperienza del laboratorio e affidata alle mani esperte dei disegnatori della "Scuola Romana dei Fumetti".

Siamo certi che questi libri saranno per i ragazzi una buona lettura ma, soprattutto, un esempio di buona scienza!

Luigi Frati

Presidente

Istituto Pasteur Italia

Silvia Misiti

Direttore IBSA Foundation

for scientific research

Introduzione

Fin dal 1868 — anno di nascita del termine “cellule staminali”, introdotto dal biologo tedesco Ernst Haeckel — si capì che queste cellule dovevano essere veramente speciali. Da allora, moltissimo è stato scoperto circa le loro proprietà biologiche, le loro peculiari qualità e le possibili applicazioni nel campo della medicina, ma alcuni studi, proprio in questo settore, hanno generato confusione e alimentato inutili e pericolose illusioni.

Negli ultimi anni, di cellule staminali non si sono occupati più soltanto gli scienziati: sono diventate tema di dibattito nell’opinione pubblica, oggetto di interesse di istituzioni politiche e religiose, hanno veicolato interessi commerciali e indirizzato scelte terapeutiche. Perché tanto rumore intorno a queste popolazioni cellulari? Cosa hanno di speciale?

In questo libro cercheremo di dare delle risposte chiare, ricordando in maniera semplice ma rigorosa i progressi scientifici che hanno permesso di capire meglio le proprietà biologiche delle cellule staminali e le loro reali potenzialità terapeutiche.


Racconteremo la storia biologica di queste cellule e il loro ruolo fondamentale nel corso dello sviluppo di un organismo. Racconteremo storie di cellule bambine (le cellule staminali) che si specializzano e, una volta adulte, possono ritornare bambine. Racconteremo l’antico mito di Prometeo che si rinnova, oggi, con la medicina rigenerativa.

Riteniamo che tutto questo faccia parte di una corretta informazione e sia la base di quello che rappresenta il “valore della conoscenza”.

Questo volume vuole offrire ai giovani un'occasione di vero apprendimento dei saperi, stimolando la loro curiosità e indicando il giusto approccio conoscitivo, l'importanza cioè delle fonti scientifiche che con rigore garantiscono una corretta e giusta informazione.

Tutto questo è alla base del progresso scientifico, culturale e sociale di un paese e deve essere di stimolo per tutti, ognuno nel proprio specifico ambito di competenza, per approfondire le conoscenze al fine di:

 capire per comunicare;

 capire per scegliere:

 capire per legiferare;

 capire per curare.

Impariamo ad appassionarci alla verità e ad amare il dubbio.

Antonio Musarò


PARTE PRIMA 

Storie di cellule
staminali



Che cos'è una cellula

La **cellula** rappresenta l'unità strutturale e funzionale di tutti gli organismi viventi. Gli organismi più semplici, come i batteri, sono costituiti da una singola cellula e per questo sono definiti unicellulari. Gli organismi più complessi, invece, formati da numerose cellule, vengono chiamati pluricellulari.

La cellula ha una struttura ben definita: è formata da un **nucleo** dove è custodito il materiale genetico, cioè il DNA, e dal **citoplasma** che contiene gli organelli citoplasmatici (mitocondri, lisosomi, ribosomi, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi ecc.), molto importanti per le funzioni della cellula. È circondata da una membrana, la **membrana plasmatica**, che costituisce una barriera semipermeabile tra il citoplasma e l'ambiente extracellulare  *figura 1*.

Sia nel nucleo che nel citoplasma si trova l'RNA che partecipa direttamente alla sintesi delle proteine.

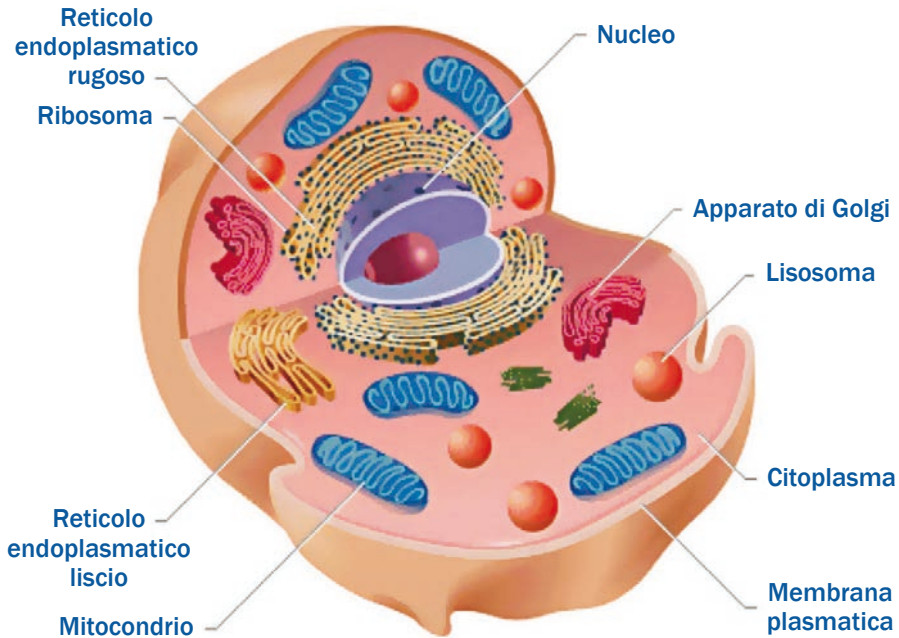
Dobbiamo immaginare la cellula come un'officina in cui i diversi comparti e macchinari (gli organelli citoplasmatici) producono, assemblano, modificano, smistano e riciclano i diversi materiali, utili non solo per la cellula che li produce, ma anche per altre popolazioni cellulari. Le informazioni per fare tutto questo risiedono nel nucleo che è il centro di controllo che programma, coordina e regola le varie attività della cellula.

I **mitocondri**, presenti in grande quantità all'interno della cellula, ne costituiscono la centrale elettrica in quanto producono la molecola di ATP (adenosina trifosfato), cioè l'energia necessaria per tutte le reazioni e le funzioni delle cellule. I mitocondri, inoltre, sono fondamentali per riassorbire al loro interno l'eccesso di ioni calcio (importanti messaggeri), partecipando alla regolazione della concentrazione di questi ioni nel citoplasma cellulare.

I **ribosomi** e il **reticolo endoplasmatico rugoso** (detto così perché al microscopio elettronico presenta dei rilievi costituiti dai ribosomi adesi



Figura 1. Rappresentazione schematica di una cellula




alla sua membrana) rappresentano una piccola officina dove vengono prodotte e trasformate le proteine, i veri mattoni della vita, cioè quelle molecole che attivano, regolano e dirigono le varie funzioni della cellula, dei tessuti e degli organi.

Il **reticolo endoplasmatico liscio**, invece, è sprovvisto di ribosomi e partecipa alla sintesi dei lipidi costituenti le membrane della cellula, del colesterolo e degli ormoni steroidei. Il reticolo endoplasmatico liscio è particolarmente sviluppato nel tessuto muscolare dove svolge la funzione di magazzino degli ioni calcio, i quali sono anche importanti per la contrazione muscolare.

L'**apparato di Golgi** è un insieme di foglietti membranosi compattati e impilati che, insieme al reticolo endoplasmatico, partecipa alla modificazione e allo smistamento delle proteine. Molte proteine, prima di espletare la loro funzione, devono andare incontro a delle modifiche.

Subiscono delle prime trasformazioni all'interno del reticolo endoplasmatico e successivamente passano nell'apparato di Golgi dove subiscono ulteriori e differenti cambiamenti. Una volta pronte (proteine mature) vengono smistate, raggiungendo la loro destinazione "operativa": possono essere riversate all'esterno della cellula (si parla in questo caso di secrezione), oppure rimanere all'interno della cellula che le ha prodotte, diventando parte integrante della membrana cellulare o degli organuli cellulari.

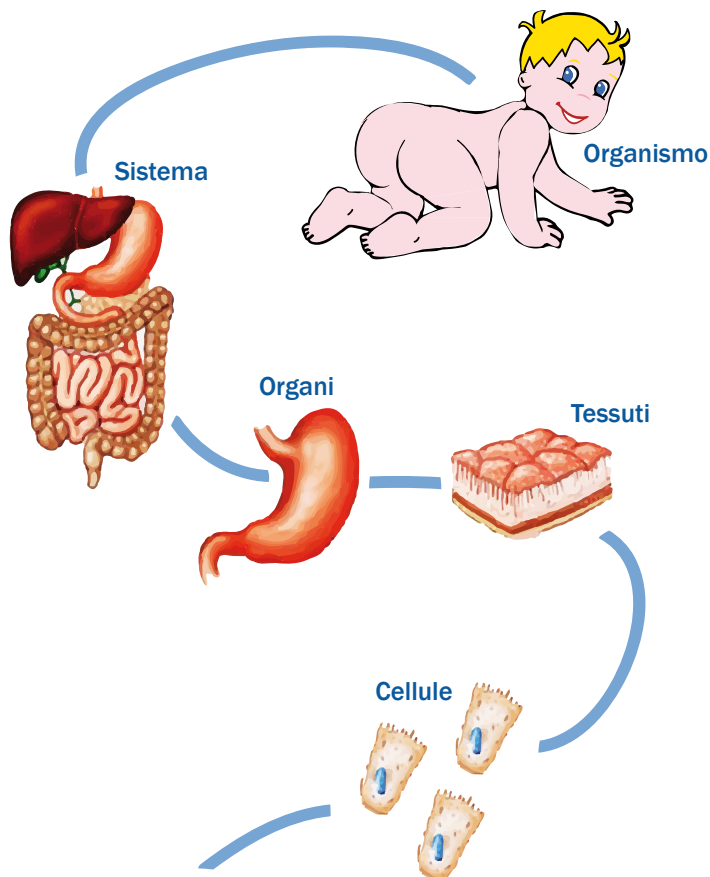
I **lisosomi** sono dei veri e propri centri di smaltimento dei componenti cellulari che devono essere eliminati: un "inceneritore" cellulare! Li possiamo immaginare come dei sacchetti membranosi che racchiudono speciali proteine, gli enzimi idrolitici, in grado di degradare, tagliare in maniera specifica e controllata grosse molecole, microrganismi e frammenti cellulari e organuli invecchiati.

Di solito, le cellule non sono isolate, ma si associano (in una sorta di organizzazione gerarchica) per formare i tessuti, i quali a loro volta si uniscono formando gli organi che si associano per costituire strutture più complesse, quali gli apparati e i sistemi  *figura 2.*

La crescita della massa corporea durante la vita embrionale, fetale, nella giovinezza e nell'età adulta, è accompagnata dal concomitante aumento del numero delle cellule, fino a uno stadio di "maturità" (intorno ai vent'anni). Diverse popolazioni cellulari possono essere classificate in base alle loro caratteristiche di crescita: alcune cellule nell'adulto si dividono raramente o per niente; altre possono rinnovarsi o essere sostituite; altre ancora sono sottoposte a un costante **autorinnovamento**, la cui frequenza dipende dal tipo di cellula o tessuto. Le cellule del sangue o della pelle, ad esempio, si rinnovano a una velocità piuttosto alta durante tutto il corso della vita. Questo significa che, se ci sono popolazioni di cellule che vengono rinnovate/rimpiazzate (perché invecchiate o danneggiate o morte), il tessuto deve necessariamente avere a disposizione una riserva di cellule pronte a entrare in gioco: le **cellule staminali!**



Figura 2. Rappresentazione gerarchica di un organismo vivente: dalla cellula all'organismo



Un po' di storia

Il termine cellula staminale appare per la prima volta nella letteratura scientifica nel 1868 nelle opere dell'eminente biologo tedesco Ernst Haeckel, il quale usò il termine in due sensi: come l'antenato unicellulare di tutti gli organismi multicellulari e come cellula uovo fecondata che dà origine a tutte le cellule dell'organismo.

Successivamente, altri importanti scienziati, come August Weismann (1885), Alexander Maximow (1908), Wera Dantschakoff (1908),

Ernst Neumann (1912), iniziarono a usare il termine cellula staminale per riferirsi a singole cellule capostipiti di una discendenza cellulare (come, ad esempio, le cellule del sangue).

Negli ultimi anni, l'interesse per gli studi sulle cellule staminali è cresciuto enormemente sia tra gli scienziati sia nell'opinione pubblica. Spesso, però, si fa molta confusione su che cosa siano veramente le cellule staminali, come possano essere utilizzate per curare le malattie e quali rischi comporta un loro errato utilizzo.



I segreti delle cellule staminali

La cellula staminale presenta delle particolari caratteristiche che la distinguono dalle altre cellule. In particolare, deve avere la capacità di:

Che cosa rende speciale una cellula staminale?

1. dividersi per mitosi numerose volte mantenendo lo stato indifferenziato. Questa proprietà di automantenimento (in inglese *self renewal*, autorinnovamento) è spesso associata alla capacità di formare cellule che rimangono raggruppate e che, derivando da un'unica madre, formano cloni cellulari.

Quando una cellula figlia viene poi indotta a differenziarsi (specializzarsi), entra prima in un transiente stato di proliferazione rapida, quindi fuoriesce dal ciclo cellulare ed esegue il suo programma di differenziamento terminale, cioè si specializza



figura 3;

2. differenziarsi/specializzarsi in tipi cellulari maturi;

3 dividersi molto lentamente.


Come fanno le cellule staminali a riprodursi rimanendo indifferenziate e, allo stesso tempo, a generare cellule in grado di differenziare? Alla base di queste proprietà ci sono due modalità di **divisione mitotica**, definite simmetrica e asimmetrica  *figura 4.*



Figura 3. Rappresentazione schematica delle proprietà di una cellula staminale

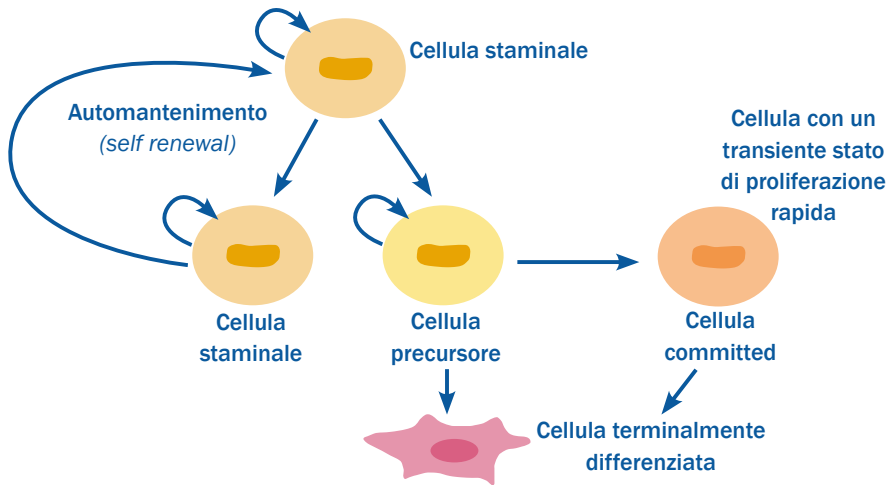
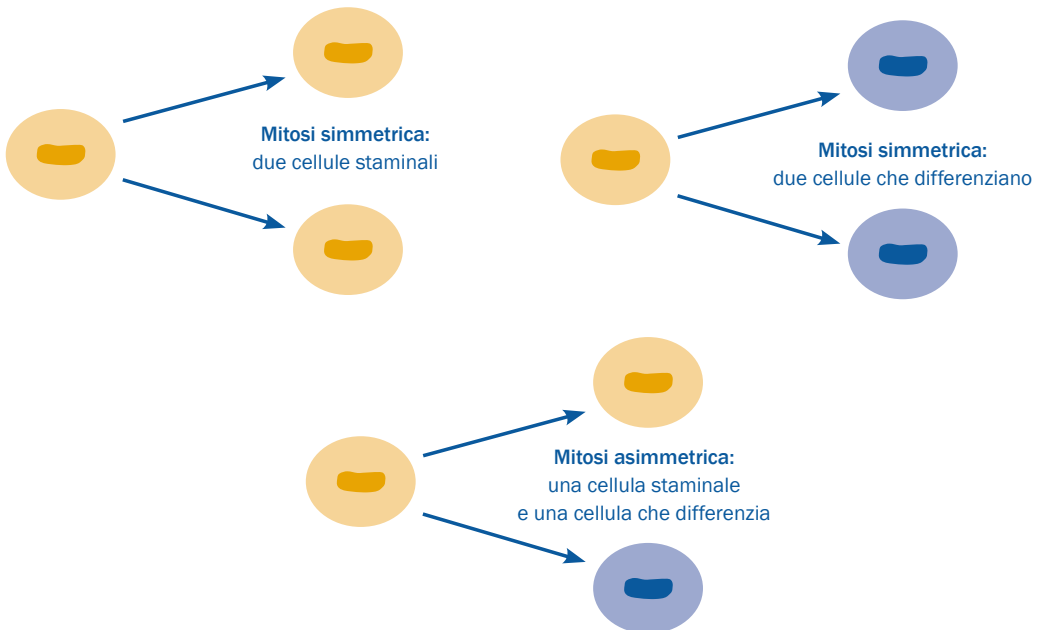


Figura 4. La mitosi simmetrica e asimmetrica



Nella **mitosi simmetrica** una cellula staminale dà origine a due cellule figlie che rimangono entrambe staminali come la cellula madre o che sono entrambe indotte successivamente a differenziarsi, cioè a specializzarsi.

Divisioni simmetriche delle cellule staminali si osservano, ad esempio, durante lo sviluppo embrionale o quando, nell'adulto, è richiesto un aumento del numero di cellule staminali per riparare un danno esteso.

La **mitosi asimmetrica** consente alla cellula staminale di dare origine a due cellule figlie con destini diversi: una rimane cellula staminale, consentendo così il mantenimento di una riserva costante di cellule staminali; l'altra diviene prima cellula precursore, intraprendendo un destino differenziativo che la porterà a diventare una cellula specializzata all'interno di un tessuto. La cellula precursore può a sua volta dividersi e poi differenziare.

Il malfunzionamento dei meccanismi che assicurano l'equilibrio tra rinnovamento e differenziamento delle cellule staminali sono alla base di alcune patologie.


Nel caso più semplice, le cellule staminali perdono la capacità di automantenersi facendo perdere al tessuto la capacità di rinnovare i tipi cellulari maturi e quindi di mantenere la propria funzionalità.





In altri casi, si assiste allo stesso risultato (perdita di elementi funzionali), ma per ragioni diametralmente opposte: quando un tessuto è sottoposto a danno ripetuto o cronico, le cellule staminali saranno "sovraccaricate" dal dover far fronte alla continua domanda di nuove cellule mature e il protrarsi di questa condizione può comportare il graduale esaurimento del compartimento staminale.

Infine, quando una popolazione staminale inizia ad autorinnovarsi in maniera incontrollata, perché ad esempio ha subito delle alterazioni/mutazioni geniche, si potrebbe instaurare un meccanismo in grado di causare lo sviluppo di tumori.



La potenzialità differenziativa delle cellule staminali

Le cellule staminali vengono classificate in base alla loro potenzialità di specializzazione, ossia alla loro capacità di differenziarsi nei vari tipi cellulari di un organismo  *figura 5*.

-  Totipotenza: capacità di specializzarsi in tutti i tipi cellulari.
-  Pluripotenza: capacità di specializzarsi in molti tipi cellulari.
-  Multipotenza: capacità di specializzarsi in un numero limitato di tipi cellulari.
-  Uni-bi-potenza: capacità di specializzarsi in un singolo o due tipi cellulari.

La potenzialità di sviluppo delle cellule staminali si riduce a mano a mano che si procede nel corso dello sviluppo embrionale e nella vita adulta.

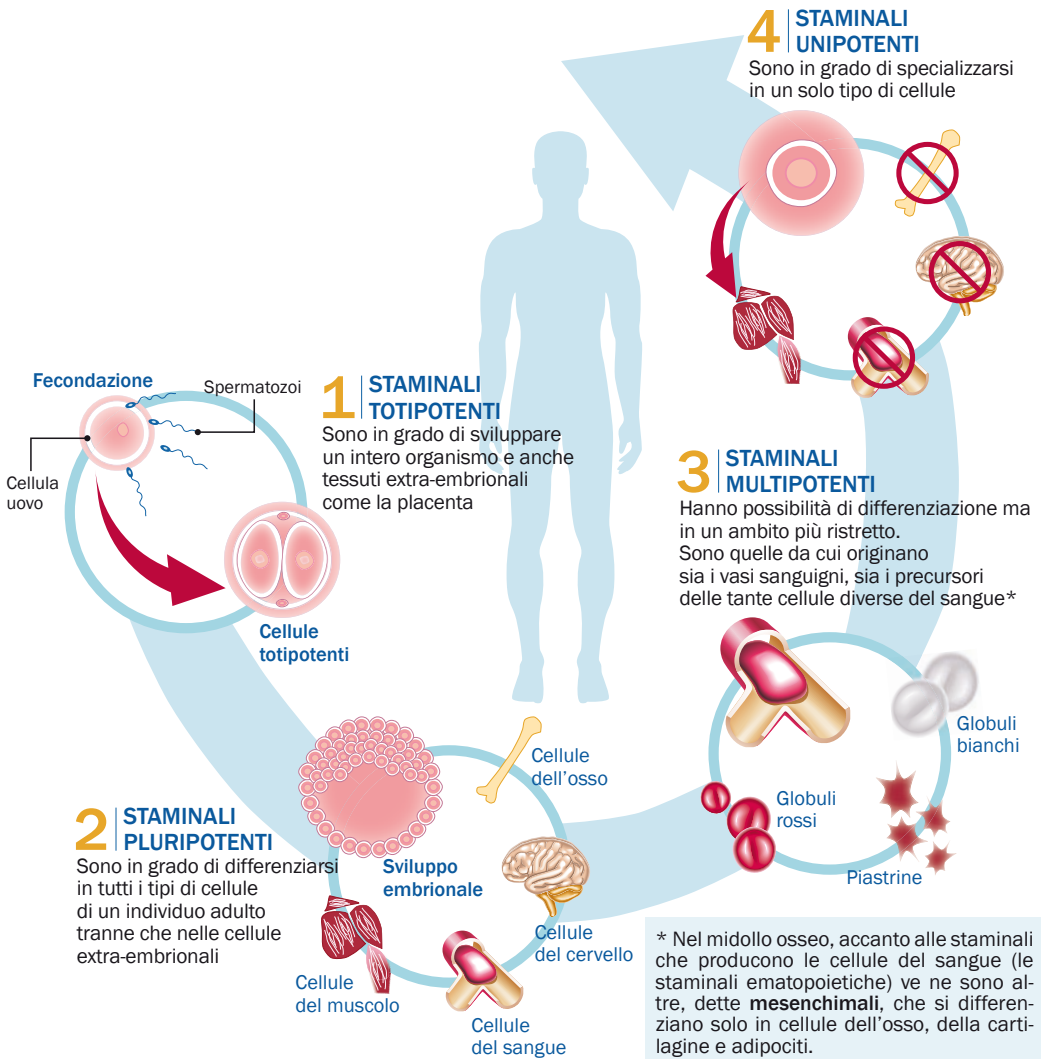
Le uniche cellule che possono essere considerate staminali **totipotenti** sono l'ovocito fecondato, definito zigote, e i blastomeri, ossia le cellule della morula (embrione di 2-4 giorni di sviluppo). Le staminali totipotenti sono in grado di dare origine a un intero embrione.

Le cellule staminali **pluripotenti** occupano la parte più interna della blastocisti, cioè l'embrione di una settimana di vita, e danno origine ai 3 foglietti germinativi (l'endoderma, il mesoderma e l'ectoderma) da cui derivano tutti i tipi di cellule dei vari tessuti, organi e apparati di un organismo vivente.

Alla nascita, le potenzialità di specializzazione delle cellule staminali si riducono ulteriormente. Le cellule staminali **multipotenti** si trovano infatti nell'adulto e hanno la capacità di dare origine a diversi tipi cellulari ma solo all'interno del tessuto in cui si trovano. Un esempio tipico sono le cellule staminali ematopoietiche (residenti nel midollo osseo), che generano tutti i tipi di cellule mature del sangue, oppure



Figura 5. Rappresentazione schematica della potenzialità di specializzazione di una cellula staminale



le cellule staminali mesenchimali (anch'esse residenti nel midollo osseo, ma con funzioni diverse) che possono dare origine a vari tipi di cellule del tessuto connettivo, come gli elementi cellulari del tessuto connettivo propriamente detto (fibroblasti e adipociti), i condrociti della cartilagine e gli osteoblasti del tessuto osseo.


Le cellule staminali **unipotenti** sono infine quelle dei tessuti adulti, in grado di differenziarsi verso un'unica linea. Le cellule staminali della pelle o le cellule satelliti del muscolo scheletrico rappresentano un tipico esempio di cellule staminali unipotenti.



Il curioso caso di una cellula adulta che diventa bambina

Il 1998 registra il successo tecnologico più straordinario nello studio delle cellule staminali e delle loro potenzialità terapeutiche.

Per la prima volta, infatti, James Thomson isola e coltiva cellule staminali embrionali a partire da blastocisti umane, grazie anche ai precedenti studi pionieristici sulle blastocisti murine (cioè di topo) condotti da Martin Evans negli anni '70.

Le staminali embrionali vengono isolate dalla massa cellulare interna della blastocisti, disaggregate mediante enzimi digestivi e coltivate su un terreno di coltura di fibroblasti o di altre popolazioni di cellule chiamate cellule nutrici  *figura 6*.

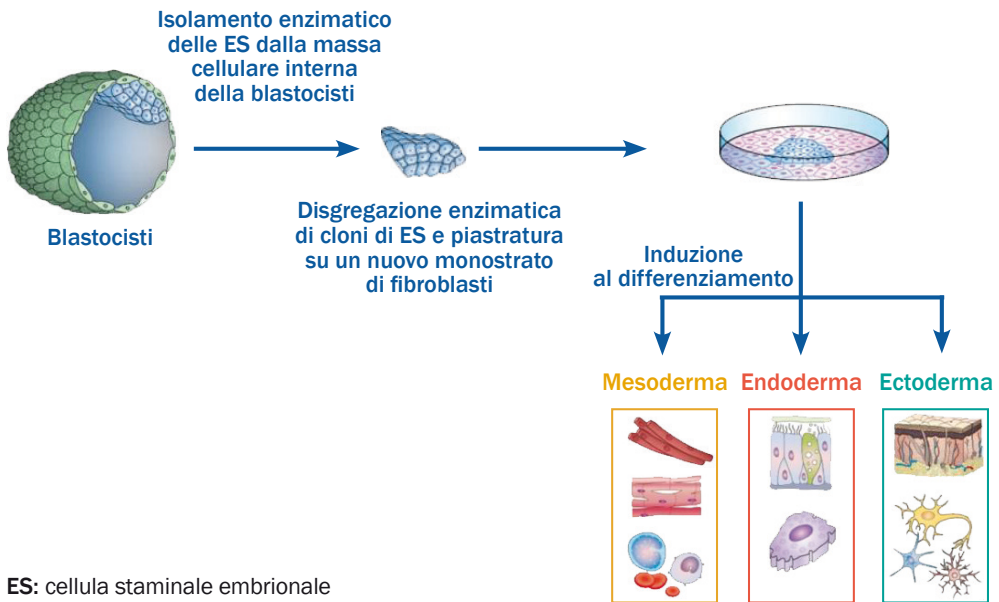
Viene dimostrato che per mantenere una staminale embrionale nel suo stato indifferenziato è necessario che esprima fattori trascrizionali (come dei direttori d'orchestra che regolano l'espressione di altri geni!) embrionali, quali Oct4 e Nanog, e riceva costantemente nel mezzo di crescita la citochina LIF (Leukemia Inhibitory Factor).

La semplice rimozione di LIF dal mezzo di coltura è sufficiente a ridurre l'espressione di Oct4 e delle proteine del circuito di Nanog e spingere il differenziamento spontaneo delle staminali embrionali verso i tre foglietti differenziativi tipici dell'embrione: ectoderma (ad esempio, i cheratinociti della pelle, i neuroni e le cellule della glia), mesoderma

È possibile utilizzare le cellule staminali per curare le malattie?



Figura 6. Isolamento, disaggregazione e induzione al differenziamento di una cellula staminale



(ad esempio, le cellule muscolari scheletriche, le cellule del cuore e quelle del sangue) ed endoderma (ad esempio, le cellule epatiche e quelle dell'epitelio intestinale).

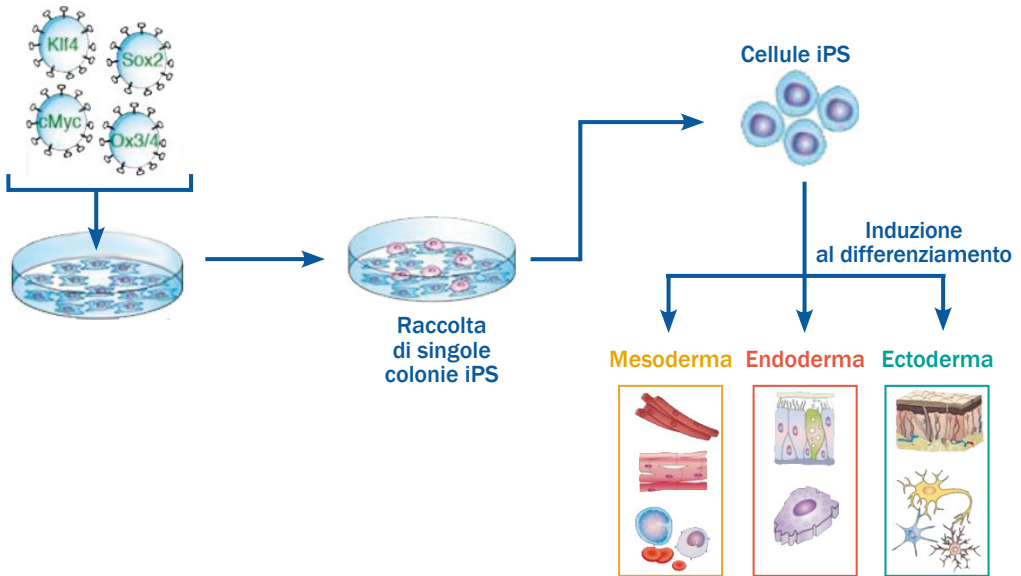
Sulla base di questi importanti studi, nel 2006 il gruppo di ricerca di Shinya Yamanaka dell'Università di Kyoto riesce a riprogrammare cellule adulte.


Introducendo in fibroblasti adulti quattro dei geni chiave delle cellule staminali embrionali (Oct-3/4, Sox2, c-Myc, e Klf4) Yamanaka fa regredire i fibroblasti indietro nel tempo fino allo stadio di pluripotenza, simile a quella delle cellule staminali embrionali presenti nella blastocisti.

Queste cellule, che vengono chiamate **cellule staminali pluripotenti indotte** (iPS, induced Pluripotent Stem Cell), si comportano come le cellule staminali embrionali e sono in grado di dare origine a tutti i tipi cellulari di un organismo.



Figura 7. Rappresentazione schematica della generazione e del differenziamento delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPS)



Viene dimostrato, inoltre, che le iPS di topo, reinsertite all'interno di una blastocisti, sono capaci, come le vere cellule staminali embrionali, di differenziarsi in tutti i tessuti del feto e anche di generare una progenie vitale e fertile  **figura 7.**

La scoperta ha dimostrato che è possibile riportare una cellula già specializzata allo stato pluripotente con soli quattro fattori di trascrizione. Si può quindi riprogrammare una cellula adulta per farla tornare "bambina".

Questa tecnica ha rivoluzionato le ricerche della **medicina rigenerativa**, che è quella branca della medicina che ha lo scopo di riparare tessuti od organi danneggiati da malattie o traumi mediante la rigenerazione o il rimpiazzamento delle cellule. Oggi è possibile, partendo da una semplice cellula della pelle, ottenere cellule iPS in qualche settimana e generare *in vitro* qualunque tipo cellulare differenziato.



Il mito di Prometeo e la rigenerazione dei tessuti

Come fa un tessuto a riparare una lesione? Possono rigenerarsi tutti i tessuti?

Le cellule staminali sono importanti sia nel corso dello sviluppo embrionale, per dare origine a tutti i tipi cellulari del corpo e far sviluppare i tessuti stessi, sia nell'adulto per rinnovare i tessuti. Le cellule dei tessuti adulti hanno infatti la capacità di rimpiazzare le cellule morte oppure di riparare un tessuto danneggiato.


Il concetto di rigenerazione tissutale compare, probabilmente per la prima volta, in un famoso personaggio del mito greco, Prometeo, di cui parlano Esiodo, Eschilo e Platone  *figura 8*. Prometeo, uno dei Titani, figlio di Giapeto e di Climene, trasgredì una delle leggi più ferree degli antichi dèi rubando loro il fuoco per donarlo al genere umano.



Figura 8. Il mito di Prometeo (VI secolo a.C.)



La punizione fu terribile: Giove incatenò Prometeo su una grande roccia del monte Caucaso, dove ogni giorno una grande aquila gli squarciava il ventre e divorava il fegato col becco adunco; durante la notte il fegato ricresceva, le ferite si rimarginavano e il mattino dopo Prometeo doveva subire nuovamente il supplizio. Fortunatamente per Prometeo, la sua pelle e il suo fegato erano ben preparati per il rinnovo giornaliero, dal momento che sia la pelle sia il fegato rappresentano due dei tessuti con la più alta potenzialità rigenerativa.

Sicuramente gli antichi greci ignoravano i meccanismi molecolari e cellulari alla base della riparazione di una ferita e della rigenerazione epatica, o forse la scelta non fu proprio casuale. Se l'aquila avesse scelto per il suo pasto un organo diverso dal fegato, ad esempio il cuore o il cervello, il povero Prometeo non sarebbe sopravvissuto alla terribile punizione!

Oggi sappiamo che, per tutta la vita, i tessuti del nostro corpo vanno incontro a un **continuo processo di rinnovamento** e possono riparare alcuni danni causati da patologie o da traumi. Sappiamo anche che le cellule della pelle si rinnovano continuamente, anche senza un trauma, e che ogni anno circa il 10% di tutte le ossa del nostro corpo viene rinnovato; lo scheletro che abbiamo a quarant'anni è completamente diverso da quello dei vent'anni!



Se fossimo vermi avremmo la capacità di rigenerare un intero organismo

In *Così parlò Zarathustra* il filosofo Friedrich Nietzsche scriveva:

“Avete percorso il cammino dal verme all'uomo, ma in voi c'è ancora molto del verme”.

Questa singolare considerazione potrebbe valere anche per la genetica umana e ci suggerisce che forse l'uomo ha mantenuto tante cose del verme (non solo il carattere!).

Perché alcuni tessuti rigenerano meglio di altri e alcuni animali possono rigenerare in pochi giorni interi organi?

Molti dei geni che regolano i processi di sviluppo o di invecchiamento di un verme, ad esempio di quello conosciuto come *Caenorhabditis elegans*, sono stati trovati anche nei mammiferi, uomo compreso. Quindi, è vero che c'è ancora del verme nell'uomo, come sosteneva Nietzsche! Tuttavia, diversamente dal verme, l'uomo ha perso la capacità di rigenerare intere parti del corpo, quando vengono amputate o severamente danneggiate.



Perché l'uomo non è in grado di rigenerare i suoi organi?

Abraham Trembley, un naturalista svizzero vissuto nel '700, effettuò una serie di studi sull'idra, un polipo d'acqua dolce. Grazie alla sua eccezionale abilità manuale, Trembley riuscì a tagliare sia in senso orizzontale sia verticale l'idra, dimostrando sperimentalmente come da ciascuna metà potesse rigenerarsi la parte mancante.

Questo sorprendente meccanismo rigenerativo (conosciuto come **rigenerazione bidirezionale**) è stato osservato anche in altre specie animali semplici come la planaria, la stella marina e il verme marino



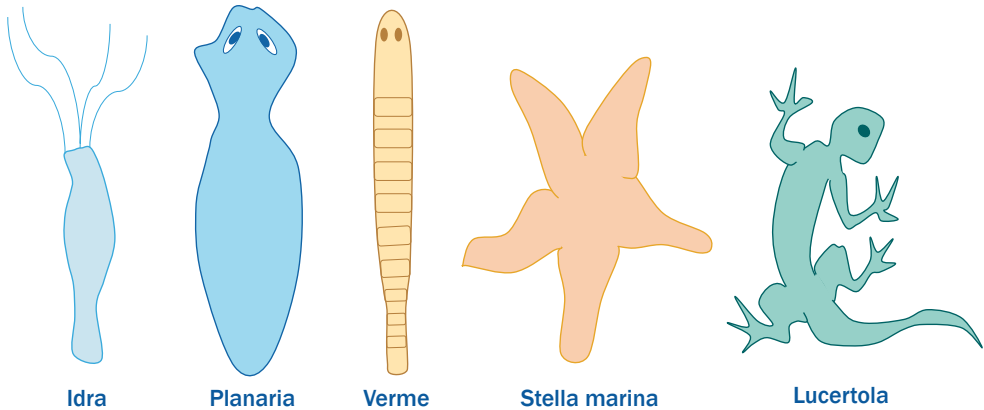
figura 9.

L'eccezionale potenzialità rigenerativa osservata in queste specie animali sfortunatamente non è stata preservata con l'evoluzione.

Specie animali che si trovano nella scala evolutiva un gradino più in alto rispetto all'idra, alla planaria o al verme, come gli **anfibi** e i **rettili**, non sono in grado di rigenerare un corpo intero quando tagliato a metà. Tuttavia, hanno preservato la sorprendente capacità di rigenerare intere parti del corpo, quali cervello, cuore, midollo spinale, intestino, retina e persino un arto (rigenerazione unidirezionale).



Figura 9. Modelli animali con elevate capacità rigenerative



Salendo ancora nella scala evolutiva arriviamo ai mammiferi, e quindi all'**uomo**, il quale ha perso la capacità di rigenerare intere parti del corpo, pur mantenendo la capacità di riparare diversi tessuti in seguito a traumi o patologie.

Possiamo quindi pensare alla rigenerazione dei tessuti come un processo ancestrale che è stato perso o silenziato, per ragioni che non sono ancora completamente chiare, nel corso dell'evoluzione.

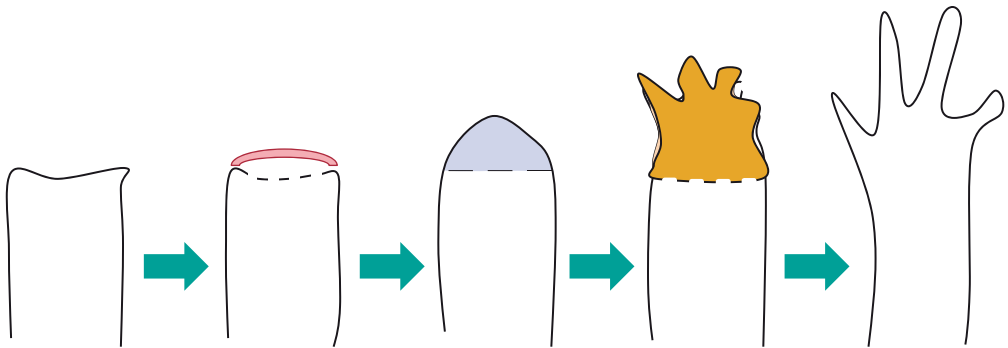
La domanda fondamentale, quindi, è la seguente: che cosa distingue la rigenerazione tissutale di un anfibio rispetto a quella di un organismo superiore?

Oggi sappiamo che il cuore della rigenerazione negli urodeli (una classe degli anfibi) è una struttura chiamata **blastema**. In questo centro di rigenerazione, le cellule che compongono i vari tessuti (ad esempio, pelle, muscoli, osso, cartilagine, terminazioni nervose) perdono la loro specializzazione di cellule differenziate e "tornano indietro", attraverso un **processo di sdifferenziamento** e proliferazione.

Il risultato finale è che popolazioni cellulari anche completamente specializzate sdifferenziano, rientrano nuovamente nel ciclo cellu-



Figura 10. Rappresentazione schematica dei cambiamenti morfologici coinvolti nella rigenerazione di un arto amputato negli anfibii



A 48 ore dall'amputazione si osserva il sottile strato epidermico (segmento rosa) che ricopre la regione di amputazione. Successivamente, a circa 14 giorni, comincia a formarsi il blastema caratterizzato dallo sdifferenziamento e dalla proliferazione cellulare. Nelle fasi successive (35-40 giorni dopo l'amputazione) le cellule del blastema cominciano nuovamente a differenziare, generando un'esatta copia dell'arto amputato.

lare e vanno incontro a un nuovo processo di differenziamento per ricostruire una fedele replica della porzione del corpo amputata



figura 10.

L'aspetto straordinario, nella formazione del blastema, è che le cellule che sdifferenziano perdono in parte la memoria di quello che erano prima e diventano cellule con una grande variabilità di sviluppo. In altre parole, una cellula muscolare che sdifferenzia e viene poi indotta a differenziare nuovamente è in grado di formare sia nuovi muscoli sia tipi cellulari diversi da quelli iniziali, come ossa e cartilagini.

Questo dimostra come il blastema rappresenti un sorprendente esempio di plasticità cellulare in cui diversi fattori orchestrano un efficiente processo riparativo.


Risulta quindi affascinante, per la scienza moderna, cercare di mimare nelle specie superiori lo sviluppo di un blastema e identificare le basi molecolari dello sdifferenziamento.



I tessuti adulti dei mammiferi rigenerano?

Nelle specie animali più evolute i processi di riparazione e rigenerazione sembrano avvenire con meccanismi in gran parte diversi da quelli della formazione del blastema.

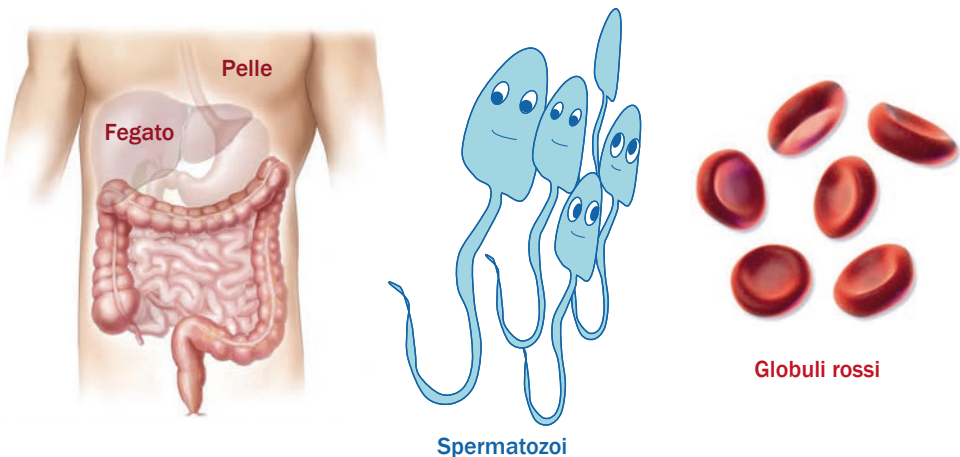
La storia della medicina rigenerativa trova il suo studioso più illustre in Giulio Bizzozero, il più importante istologo e igienista italiano dell'800. È proprio da una sua prima intuizione che si svilupperà, in maniera poi sistematica, lo studio sulle cellule staminali.

Bizzozero aveva notato che alcune cellule dell'organismo, come quelle che costituiscono ad esempio i globuli rossi, gli spermatozoi, i cheratinociti  *figura 11*, venivano rimpiazzate di continuo, ma si pensava che questa facoltà fosse possibile solo per alcune parti dell'organismo e che i muscoli, il cuore e il cervello presentassero delle limitazioni nei meccanismi di riparazione.

Distinse pertanto i tessuti in labili e perenni. Le cellule dei tessuti labili, come pelle e sangue, hanno una vita breve e vengono sostituite da altre cellule non differenziate. Le perenni, invece, durano per tutta




Figura 11. Tessuti con elevato ricambio cellulare



la vita dell'organismo. Secondo Bizzozzero, esempi di elementi perenni sono i muscoli volontari, il cuore e il tessuto nervoso.

Non c'è dubbio che alcuni organi, come il fegato e la pelle, o tipi cellulari come le cellule del sangue, abbiano un elevato potenziale rigenerativo rispetto ad altri come il cuore o il cervello. Tuttavia, oggi è dimostrato che anche i tessuti considerati inizialmente perenni possono rinnovare le loro cellule.

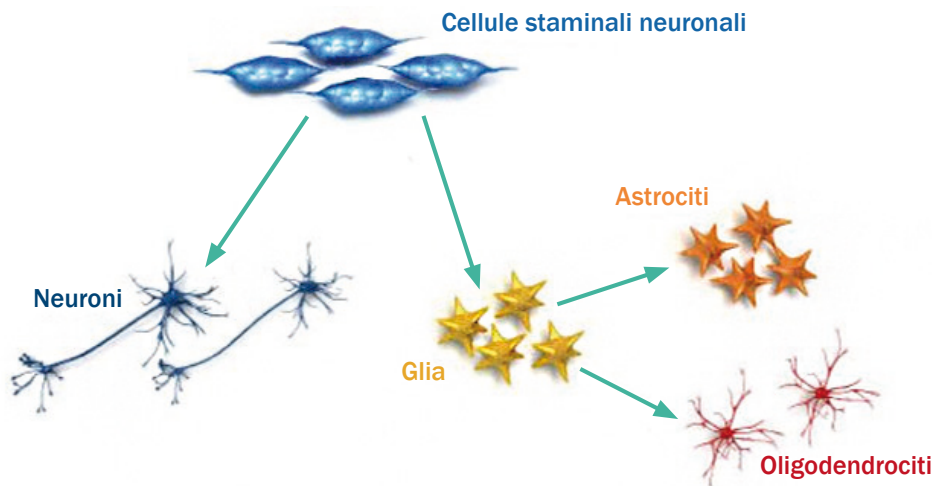
Per decenni, la neurobiologia è stata dominata dal dogma formulato dal premio Nobel Santiago Ramón y Cajal, che, agli inizi del '900, scriveva: "Una volta completato lo sviluppo embrionale le fonti di crescita e rigenerazione si esauriscono irrimediabilmente". In pratica, si pensava che il cervello potesse solo perdere neuroni, ma non produrre di nuovi. Si è dovuto attendere la fine degli anni '90 per dimostrare in modo inequivocabile che anche il cervello adulto contiene le sue riserve di cellule staminali in grado di attivare processi di **neurogenesi**, cioè processi di rigenerazione del tessuto nervoso danneggiato o di rinnovamento cellulare. Infatti, si è visto che le cellule staminali neuronali, isolate dal cervello adulto e coltivate *in vitro*, mantengono la potenzialità di differenziarsi nei tipi cellulari tipici del sistema nervoso, come i neuroni e le cellule della glia (principalmente astrociti e oligodendrociti)  *figura 12*.

Oggi sappiamo, quindi, che tutti i tessuti hanno la capacità di rinnovarsi e hanno una riserva, più o meno ricca, di cellule pronte a entrare in gioco per rimodellare il tessuto o ripararlo in seguito a piccoli traumi. Queste cellule sono le staminali, chiamate anche **precursori**, che rimangono **dormienti** e si attivano in risposta a uno stimolo di rinnovamento e riparazione.

Recenti esperimenti hanno anche dimostrato che il cuore di un mammifero adulto utilizza meccanismi di rigenerazione molto simili a quelli di organismi semplici, come la salamandra o il pesce zebra, capaci di sdifferenziare le cellule cardiache differenziate e farle proliferare. Purtroppo, soltanto una piccola percentuale di cellule cardiache



Figura 12. La differenziazione delle cellule staminali neuronali



adulte ha la possibilità di autorigenerarsi, ma è incoraggiante sapere che queste cellule esistono! Se il cuore adulto è in grado di produrre nuove cellule cardiache, si può provare a migliorare la capacità rigenerativa di un cuore danneggiato.



Il ruolo del microambiente

Molti dei problemi associati all'incapacità di un tessuto di riparare una lesione non sono dovuti tanto alla presenza o meno di cellule staminali ma a un microambiente, la **nicchia staminale**, ostile e alla mancanza di fattori/molecole capaci di risvegliare le cellule dormienti.

La nicchia, infatti, non ha solo la funzione di preservare la capacità di autorinnovamento delle cellule staminali, ma svolge anche un ruolo nel regolarne il differenziamento e nel


Perché non è sempre possibile attivare un efficiente processo rigenerativo?

coordinare l'attività delle cellule staminali con il resto del tessuto e dell'organismo.

Ad esempio, le cellule cardiache dell'adulto, diversamente da quanto accade nel corso dello sviluppo embrionale, perdono quasi totalmente la capacità di dividersi subito dopo la nascita, entrando in uno stato di dormienza dal quale fino a oggi non era possibile risvegliarle.

Studiando proprio le differenze molecolari tra le cellule di un cuore embrionale, capaci di dividersi, e quelle di un cuore adulto, Mauro Giacca con il suo gruppo ha dimostrato che ci sono delle piccole molecole di **RNA non codificante**, dette microRNA (acidi nucleici che non producono alcuna proteina, ma importanti molecole di regolazione dell'attività delle cellule e dei tessuti), le quali sono normalmente attive durante lo sviluppo embrionale (quando cioè il cuore si forma e le sue cellule sono ancora in grado di replicarsi), ma la cui funzionalità si "spegne" immediatamente dopo la nascita.

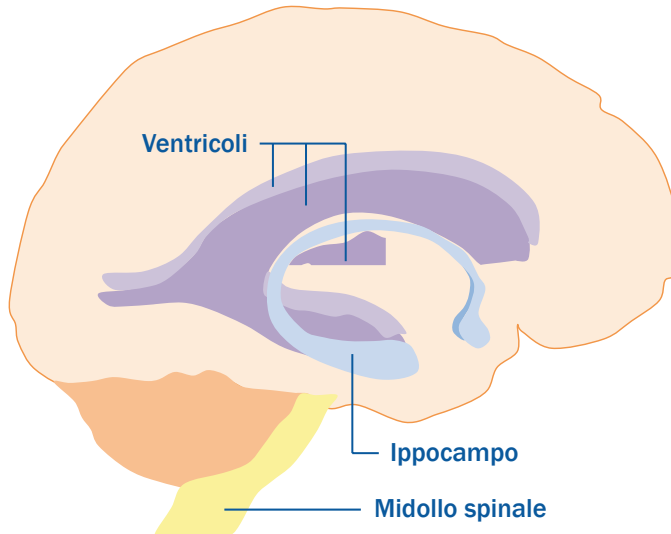
Quindi, somministrando i microRNA a un cuore che ha subito un infarto è possibile riattivare la replicazione dei cardiomiociti residenti e, di conseguenza, stimolare la riparazione del tessuto danneggiato con un miglioramento significativo della capacità del cuore di pompare sangue.

È stato anche dimostrato che alcune regioni del cervello adulto, come l'ippocampo (sede dell'apprendimento) e l'area dei ventricoli (cavità all'interno degli emisferi cerebrali in cui è contenuto il liquido cerebrospinale)  *figura 13* sono più attive, ovvero producono continuamente nuovi neuroni, rispetto ad altre aree come il midollo spinale.

Qual è dunque la differenza tra le diverse regioni del cervello? È la mancanza di cellule staminali nel midollo spinale a rendere tale regione poco neurogenica? O è forse l'assenza di appropriati segnali di nicchia? Purtroppo, queste domande non hanno ancora avuto una risposta definitiva. Va sempre considerato tuttavia che, per poter



Figura 13. Rappresentazione schematica del cervello umano



funzionare al meglio, le cellule staminali devono non solo essere presenti ma ricevere i giusti segnali dal microambiente.

È paradigmatica, al proposito, l'osservazione che muscoli di topi vecchi esposti a un ambiente giovane sono in grado di ripristinare i normali processi rigenerativi, di norma compromessi dall'invecchiamento.

Ciò è stato dimostrato facendo condividere a un topo vecchio e a uno giovane il sistema circolatorio in esperimenti di **parabiosi**, ossia la connessione di due individui della stessa specie realizzata sperimentalmente per studiare l'effetto reciproco di ciascun individuo sull'altro

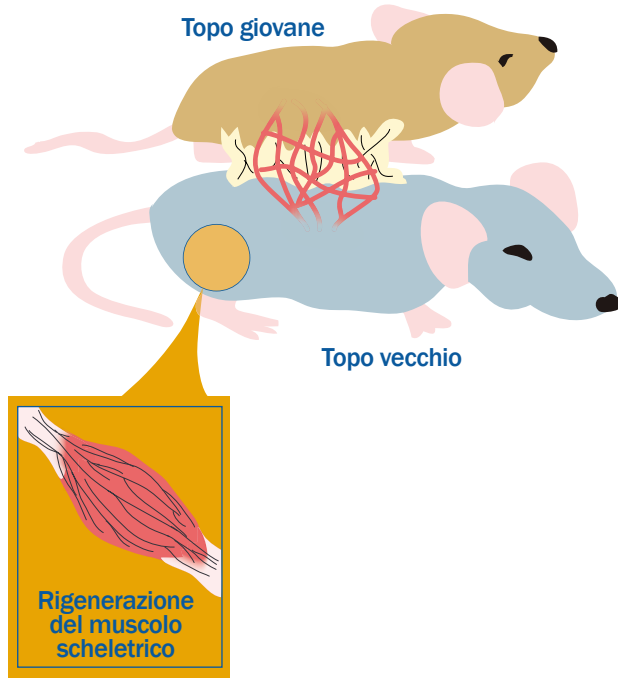


figura 14.

Per molti anni si era pensato che una delle limitazioni alla rigenerazione e alla riparazione di un muscolo vecchio dipendesse esclusivamente dalla progressiva riduzione del numero delle cellule staminali. Risultati recenti, invece, hanno dimostrato che il fattore limitante tra giovane e vecchio non è il numero di cellule staminali muscolari. E, in ogni caso, il numero, seppur ridotto, di cellule staminali del muscolo



Figura 14. Rappresentazione schematica di due topolini in parabiosi



vecchio dovrebbe essere ancora sufficiente per attivare un discreto processo rigenerativo. Perché questo non avviene? Che cosa fornisce dunque un ambiente giovane ai muscoli vecchi?

È ragionevole pensare che nel muscolo senescente siano assenti i **segnali induttivi** necessari a risvegliare le staminali, a farle proliferare e poi differenziare per formare nuove fibre muscolari o farle fondere con le fibre danneggiate per ripararle.

Per contro, se le cellule staminali muscolari di un topolino giovane vengono sottoposte a un microambiente vecchio non formano più muscolo, ma tessuto fibrotico, promuovendo un'alterazione morfologica e funzionale del muscolo stesso.

Questi risultati dimostrano l'importanza della nicchia (microambiente) tissutale in cui le diverse popolazioni staminali si trovano ad agire.

Questo significa che trapiantare cellule staminali in un contesto “sbagliato” non solo è inutile ma può essere anche pericoloso.

È un po' come il lavoro di un contadino che deve seminare il suo campo per far nascere una distesa di tulipani. Prima di seminare dovrà preparare il terreno: rimuovere le erbacce e arare. Solo così otterrà un raccolto ottimale.

Dobbiamo immaginare i tessuti malati come un terreno pieno di erbacce: prima occorre preparare il terreno, garantendo un microambiente qualitativamente vantaggioso, poi si potranno trapiantare le cellule staminali più idonee al recupero morfologico e funzionale del tessuto danneggiato.

Le cellule staminali vengono spesso descritte, per loro natura, come cellule bambine. Volendo usare un'altra similitudine possiamo dire che le cellule staminali sono **cellule ancora non edotte** (non istruite, non informate), ma che hanno diverse potenzialità di apprendimento. A seconda degli stimoli che ricevono, possono diventare dei grandi professionisti o dei pericolosi terroristi.

**Perché una cellula
staminale può
diventare
pericolosa?**



Quando una cellula staminale diventa “cattiva”: il caso dei tumori


Recentemente, diverse evidenze sperimentali hanno ipotizzato un ruolo delle cellule staminali all'origine di molte neoplasie. È stato così introdotto il termine di **cellule staminali coinvolte nei tumori** (in inglese, CSC, cancer stem cell). Da un certo punto di vista, queste cellule sono identiche alle staminali normali: sono clonogeniche (in grado sia di proliferare autonomamente, sia di differenziarsi in varie popolazioni cellulari) e proliferano molto più lentamente rispetto alle altre popolazioni cellulari ciclanti.

Ma è proprio in quest'ultima caratteristica che risiede la loro pericolosità. L'ipotesi corrente è che i trattamenti chemioterapici — oggi ampiamente utilizzati per la cura dei tumori — colpiscano in modo determinante le cellule tumorali, che hanno un'elevata attività proliferativa, ma non hanno alcun effetto sulle cellule staminali, che sono lente, slow cycling. Cellule staminali impazzite possono quindi innescare e alimentare il tumore rimanendo “invulnerabili” di fronte ai trattamenti anticancro tradizionali.

A oggi rimane ancora irrisolta la questione dell'origine delle cellule staminali tumorali e, più in generale, delle cellule tumorali: sono cellule che hanno comunque accumulato mutazioni nel DNA e che, secondo alcuni, originerebbero direttamente dalle cellule staminali normali di un tessuto; secondo altri, le CSC deriverebbero da cellule precursori o da cellule differenziate, che riacquisirebbero parte delle capacità delle cellule staminali normali del tessuto in un processo di differenziamento aberrante.



Che cosa si cura, a oggi, con le cellule staminali?

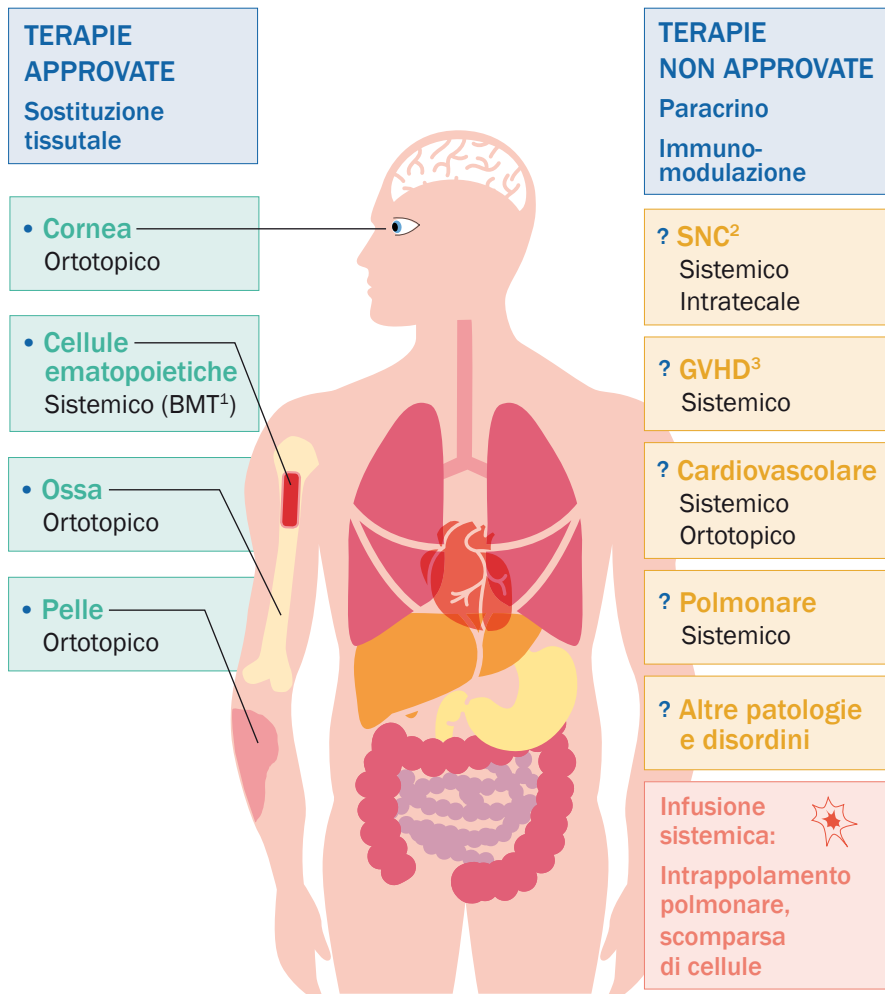
Sono ancora pochissime le terapie con cellule staminali approvate. Tra queste, i trattamenti per alcuni tumori del sangue, per le ustioni della pelle, per alcune patologie della cornea, trapianti di cartilagine e osso  *figura 15*.

Per quanto riguarda la sostituzione tissutale, le cellule staminali dell'**epidermide** vengono prelevate dal paziente, coltivate e moltiplicate in coltura e poi utilizzate per formare dei lembi di epidermide in laboratorio. Questi strati di epidermide possono poi essere trapiantati nel paziente come innesto cutaneo.

È anche possibile trapiantare l'**epitelio corneale** coltivato *in vitro* partendo dalle cellule staminali del limbus corneale, estratte con una piccola biopsia dall'occhio del paziente stesso, per trattare danni




Figura 15. Rappresentazione schematica della realtà terapeutica delle cellule staminali



¹ **BMT:** Bone Marrow Transplantation, trapianto di midollo osseo.

² **SNC:** sistema nervoso centrale.

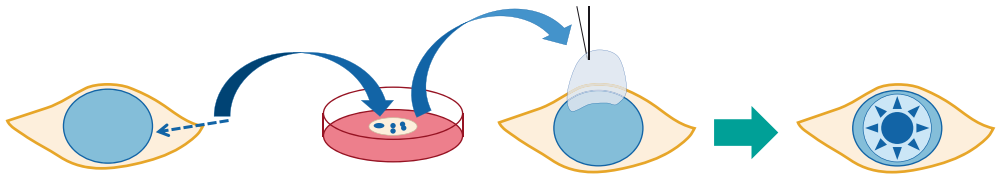
³ **GVHD:** Graft versus Host Disease, malattia del trapianto contro l'ospite.

irreversibili della cornea incurabili con la sola tecnica del trapianto di cornea da donatore  **figura 16.**

Diversi tipi di **tumori del sangue**, come la leucemia mieloide cronica, la leucemia acuta e i linfomi sono da tempo curati con l'impiego delle cellule staminali ematopoietiche, attraverso il trapianto di midollo osseo.



Figura 16. Rappresentazione schematica di rigenerazione di una cornea danneggiata (per esempio da sostanze chimiche)



Le cellule staminali vengono prelevate dalla regione limbale dell'occhio del paziente stesso (freccia tratteggiata), coltivate in vitro su uno scaffold e trapiantate sull'occhio del paziente. I pazienti normalmente recuperano completamente e stabilmente la vista.

Quello che emerge da questi comprovati approcci terapeutici è che le cellule staminali “curano” i tessuti da cui vengono prelevate: le staminali della pelle curano le ustioni della pelle, le staminali del limbus corneale curano i danni alla cornea, le staminali ematopoietiche curano patologie associate alle cellule del sangue.

Quindi, pensare di curare patologie neurodegenerative, come la SLA (sclerosi laterale amiotrofica), la sclerosi multipla o le lesioni al midollo spinale, formando neuroni con cellule staminali mesenchimali (deputate a formare osso, cartilagine e tessuto adiposo), è pura finzione e una pericolosa illusione.

Come evidenziato dal compianto professor Paolo Bianco, massimo esperto di cellule staminali mesenchimali:


“I potenziali effetti miracolistici delle mesenchimali sarebbero ottenuti attraverso l’infusione endovenosa o intratecale delle cellule, ma le cellule mesenchimali infuse in vena non sopravvivono e scompaiono entro 72 ore, dopo aver attivato processi come la coagulazione del sangue, dannosi per il paziente”.

Le cellule staminali mesenchimali, come tante altre staminali adulte, possono essere veicolo di fattori neurotrofici e su questo bisogna lavorare al fine di usare e non abusare delle cellule staminali garantendone l’efficacia terapeutica.



Il futuro della medicina rigenerativa: stampare organi e tessuti utilizzando come inchiostro cellule staminali

Una delle aspirazioni più ambiziose della medicina rigenerativa è la possibilità di disporre di “pezzi di ricambio”, cioè tessuti e organi fatti crescere in laboratorio e pronti per essere trapiantati con sicurezza quando il tessuto danneggiato non è in grado di attivare degli efficienti processi di rigenerazione e riparazione.

Negli ultimi anni, la ricerca di alternative terapeutiche per la riparazione di lesioni ha visto lo sviluppo di metodi di costruzione *ex vivo* di diversi tipi di tessuti. Nel 1988 il National Science Foundation conia il termine **tissue engineering** (ingegneria tissutale) per definire un campo multidisciplinare della medicina rigenerativa, che combina diversi aspetti della medicina, della biologia cellulare e molecolare, della scienza dei materiali e dell'ingegneria allo scopo di costruire in laboratorio “pezzi di tessuto” per riparare, rigenerare o sostituire tessuti malati  *figura 17*.

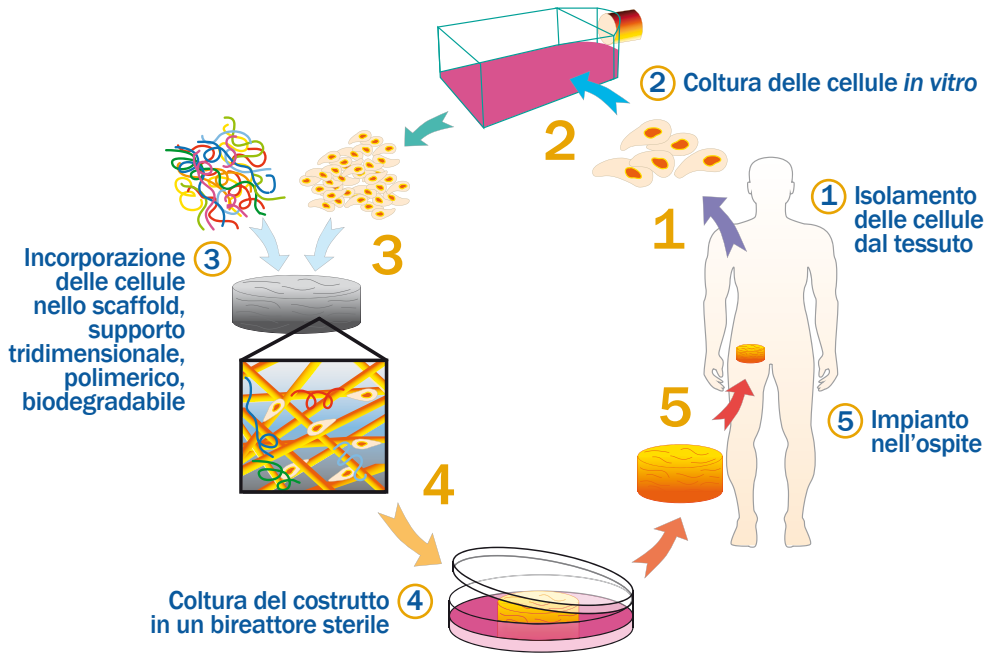
Lo scopo dell'ingegneria tissutale è quello di generare un costrutto tridimensionale (3D) che rispetti la forma, la struttura e la funzione di un tessuto *in vivo*, che possa essere utilizzato come un dispositivo terapeutico da impiantare nel corpo.

Nell'ingegneria tissutale è richiesta l'interazione di tre componenti principali: le **cellule**, la **matrice** che supporta la crescita cellulare, la **diffusione dei nutrienti**, ossia la vascolarizzazione e i segnali meccanici e molecolari affinché si ricrei la nicchia tissutale tipica del sistema *in vivo*.

Le tecniche di ingegneria tissutale convenzionali fanno uso di un'impalcatura artificiale, lo **scaffold**, che mima la matrice extracellulare (ECM) per supportare la proliferazione e il differenziamento dei progenitori cellulari. Lo scaffold infatti favorisce l'organizzazione tridimensionale delle cellule fino alla completa formazione del tessuto.



Figura 17. Le fasi di un processo di ingegneria tissutale



Nel corso degli anni, l'ingegneria tissutale ha sviluppato una serie di scaffold con diverse caratteristiche. Le principali sono la porosità (in modo da consentire la crescita cellulare, il trasporto delle sostanze nutritive e l'eliminazione delle sostanze di scarto), la biocompatibilità (per evitare il rigetto da parte del tessuto ospite), la biodegradabilità controllata e la biorisorbibilità (per ottenere una superficie chimicamente adatta all'adesione, alla proliferazione e alla differenziazione delle cellule), la presenza di proprietà meccaniche simili a quelle dei tessuti da trapiantare, la riproducibilità.

Un aspetto innovativo dell'ingegneria tissutale è fornito dalle moderne tecnologie che usano stampanti 3D, chiamate **bioprinting**, le quali utilizzano, per costruire organi e tessuti, cellule umane al posto di plastiche e polimeri. Questa tecnologia combina insieme scienza dei materiali, tecnologia di manifattura e biologia.

Il pioniere di questa tecnologia è Shaochen Chen, docente all'Università di San Diego in California (USA).

Per realizzare gli organi, l'inchiostro è rappresentato dalle diverse cellule che compongono un determinato tessuto.

Si parte, ad esempio, dalle cellule staminali isolate dal paziente e si caricano, come un inchiostro, nella biostampante. Le biostampanti hanno due testine: una crea il modello di supporto, la matrice, composta da uno speciale idrogel biocompatibile; l'altra stende lo strato di cellule.

I limiti attuali per generare organi complessi, come cuore, reni, fegato e altri, sono due: il primo è la **vascolarizzazione** del tessuto, un aspetto molto critico nella medicina rigenerativa, in quanto senza i vasi sanguigni che forniscono il nutrimento le cellule dell'organo stampato morirebbero; il secondo è la possibilità di produrre **strutture biologiche fatte da cellule differenti**, proprio come i veri organi e tessuti dell'organismo.

Molto ovviamente c'è ancora da fare ma, come diceva Seneca, molto ne resterà ancora e a nessun uomo, nemmeno fra molti secoli, sarà negata l'occasione di aggiungere qualcosa.



Dal mito di Prometeo alla commercializzazione della scienza

Una cura efficace, quindi, passa attraverso la piena conoscenza dei benefici, dei rischi e dei limiti delle cellule staminali. L'interesse dei ricercatori e dei medici è mettere a disposizione dei malati terapie efficaci e sicure e non terapie commerciali.

La ricerca scientifica si basa sul ragionamento logico e questo presuppone che l'uomo si chieda il perché di tutto ciò che osserva. Non ci si può accontentare del mito, della leggenda, dell'opera di un dio per spiegare i fenomeni.

Non c'è dubbio che la terapia cellulare, basata sul trapianto di cellule staminali, rappresenti una **promettente strategia** per curare diverse patologie degenerative. Tuttavia, questo approccio non è ancora risolutivo e molti ostacoli ne precludono l'immediato utilizzo nella pratica clinica. Tra questi, come abbiamo visto, c'è il microambiente ostile che potrebbe interferire con la sopravvivenza delle cellule staminali limitandone la loro efficacia.

L'applicazione terapeutica delle cellule staminali per riparare un tessuto invecchiato o patologico nel contesto della medicina rigenerativa richiede quindi una maggiore comprensione della biologia delle cellule staminali stesse, del microambiente tissutale e dell'interazione tra i due.

Le cellule staminali non devono essere un business, ma devono garantire l'efficacia e la certezza terapeutica prima di essere trapiantate nei malati. Quando possono diventare pericolose non devono entrare in terapia ed essere scartate.

Ricordiamo l'insegnamento di Leonardo da Vinci:

“Studia prima la scienza e poi seguita la pratica, nata da essa scienza. Quelli che s'innamorano di pratica senza scienza son come 'l nocchier ch'entra in navilio senza timone o bussola, che mai ha certezza dove si vada”.

PARTE SECONDA

Il sogno di Amos:
i segreti delle Stami

Testi

A cura degli alunni delle classi terze della Scuola secondaria di I grado dell'Istituto Comprensivo Statale Poggiardo (Lecce)

Angelica Bruno

Maria Grazia Circhetta

Domiziana Coluccia

Sofia Contino

Viviana Contino

Chiara Maggiore

Lucrezia Merico

Martina Picci

Elena Puce

Simone Rizzello

Laura Ruggeri

Paola Settembre

Giada Gabriella Spagnola

Caterina Zacheo

Con il coordinamento delle professoresse

Elisa Accogli (docente di Matematica e Scienze)

Maria Rita Macrì (docente di Matematica e Scienze)

Luigina Petracca (docente di Matematica e Scienze)

Maria Concetta Pizzoleo (docente di Lettere)

Rita Anna Rosaria Pizzoleo (docente di Lettere)

Istituto Comprensivo Statale Poggiardo

Poggiardo (Lecce)

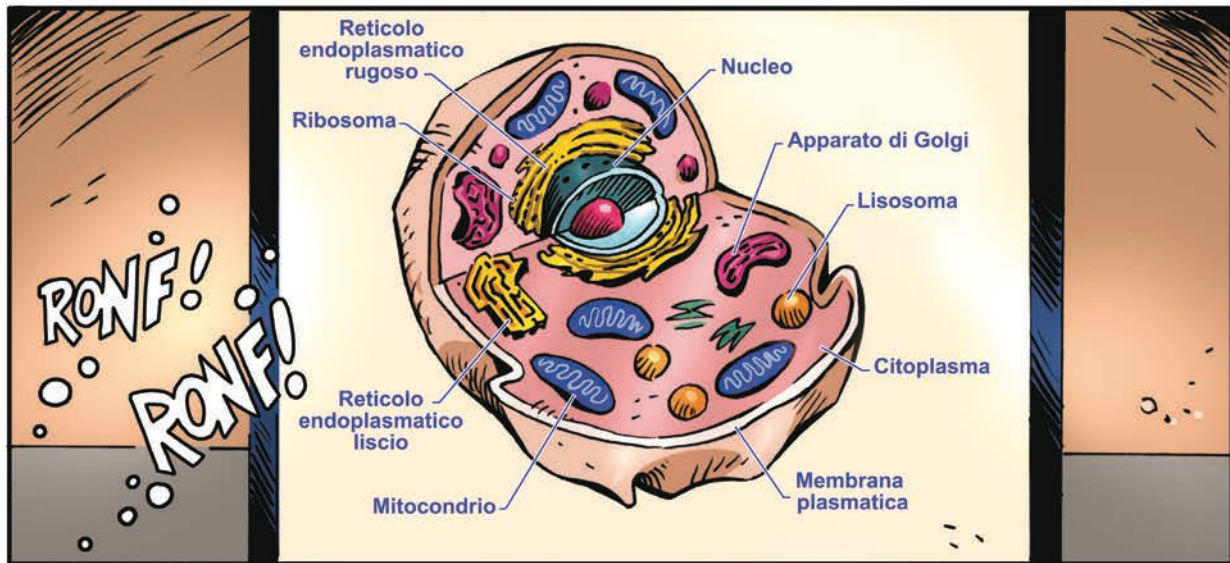
leic88000b@istruzione.it

www.comprensivopoggiardo.gov.it

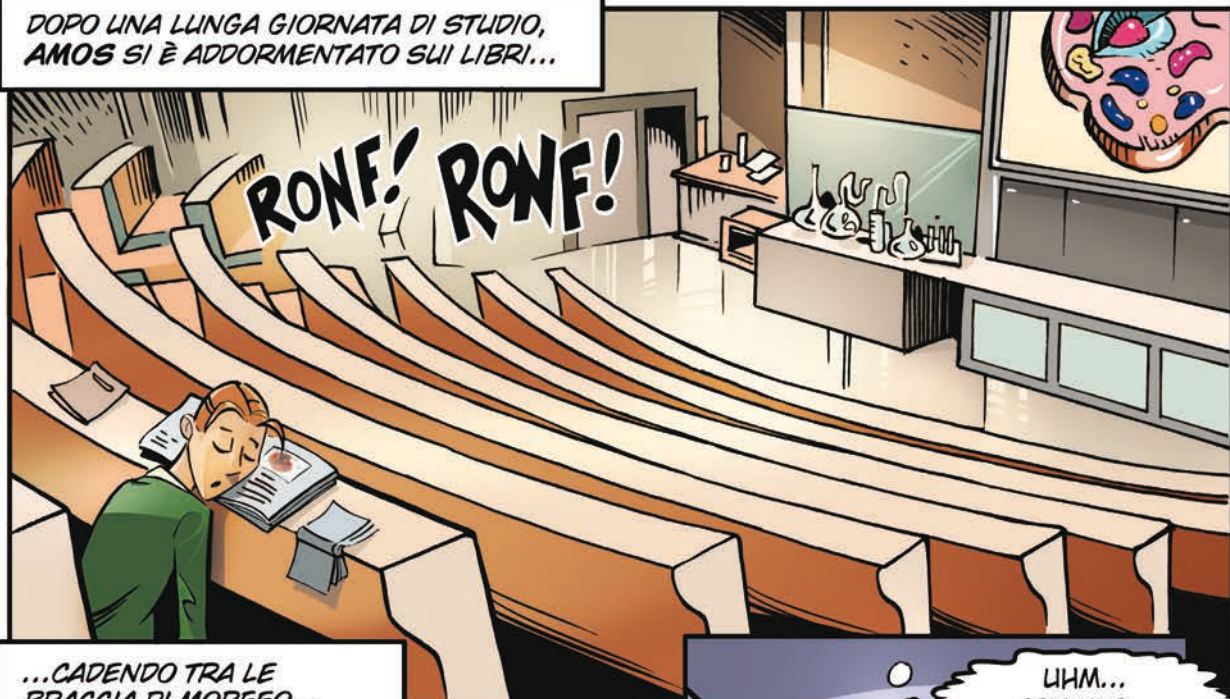
Dirigente scolastico: Prof. Ubaldo Cursano

Disegni

Realizzazione, per la Scuola Romana dei Fumetti, di Fabio Redaelli e Alessandro Telve.



DOPO UNA LUNGA GIORNATA DI STUDIO,
AMOS SI È ADDORMENTATO SUI LIBRI...



...CADENDO TRA LE
BRACCIA DI MORFEO...







IN EFFETTI È
STATO
FACILE!



EHI... CHE
SUCCUDE?



STAI ATTRAVERSANDO IL **RETICOLO
ENDOPLASMATICO RUGOSO**... FAI
ATTENZIONE AI **RIBOSOMI**... SONO
IMPORTANTI... CI Danno LE **PROTEINE**...
I **MATTONI DELLA VITA!**

AH!

TUMP!



QUI SOTTO SI
LAVORA... SMETTILA
DI CALPESTARCI!

MI SCUSI...
NON L'AVEVO
VISTA!



CAMBIA STRADA, AMOS... PRENDI LA VIA
DOVE VENGONO SINTETIZZATI I **GRASSI**
E REGOLATA LA LIBERALIZZAZIONE DEGLI
IONI DI CALCIO... IL **RETICOLO
ENDOPLASMATICO LISCIO!**



BUON VIAGGIO E
BUON DIVERTIMENTO!

Siiii!



BENVENUTO!



E TU CHI SEI?
DOVE
MI TROVO?

QUI TUTTI MI CHIAMANO IL
SAGGIO... E CI TROVIAMO
NEL CORPO UMANO!



...E PIÙ PRECISAMENTE IN UN
OVOCITO NON FECONDATO...
OSSIA NELLA **CELLULA**...

HO
COME LA
SENSAZIONE
DI
CONOSCERTI
...



CAPITA NEI **SOGNI**...
VIENI, FACCIAMO UN GIRO...

SNIFF!
SNIFF!
COS'È
QUESTA
PUZZA?



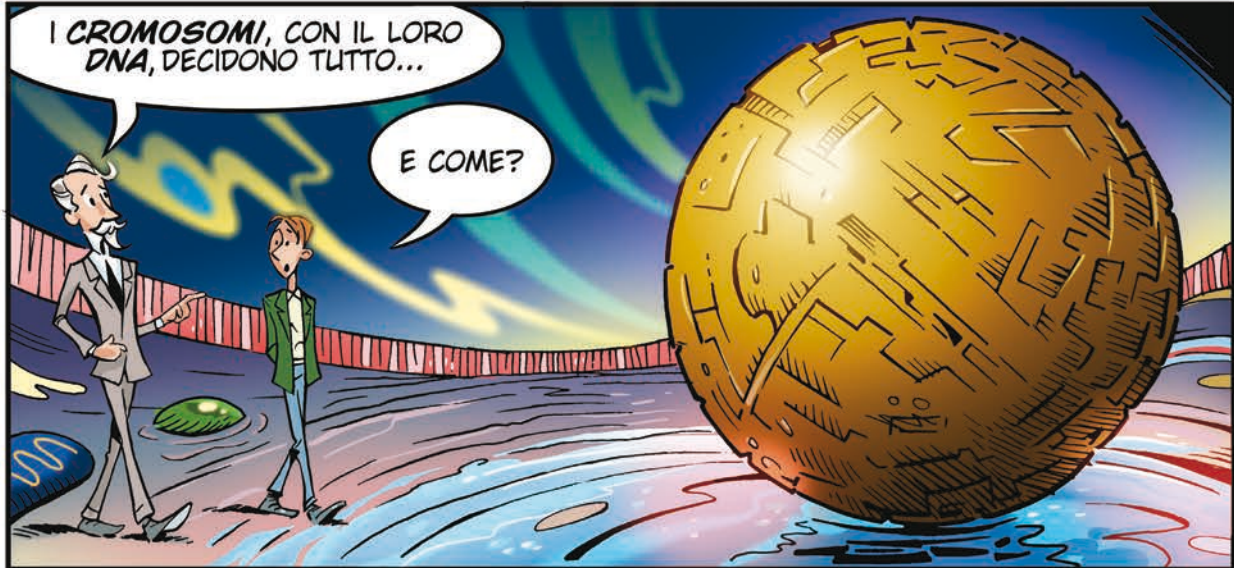
VIENE DA QUEGLI INCENERITORI... SONO
I **LISOSOMI** CHE HANNO IL COMPITO DI
DISTRUGGERE TUTTO CIÒ CHE NON SERVE...

E QUEI
SALSICCIOTTI?



I CROMOSOMI, CON IL LORO
DNA, DECIDONO TUTTO...

E COME?



CON GLI RNA-MESSAGGERI...
CHE TRASPORTANO L'INFORMAZIONE
DEL DNA AL CITOPLASMA...



E SI PUÒ
ENTRARE?

ASSOLUTAMENTE
NO!

...SOLO GLI
RNA-MESSAGGERI
POSSONO USCIRE
ATTRAVERSO I PORI
DELLA MEMBRANA
NUCLEARE...



CHE
PECCATO!

VIENI,
USCIAMO
DA QUESTA
CELLULA E
ANDIAMO A
CONOSCERE
ALTRE CELLULE
SPECIALI!



SPECIALI...
PERCHÉ?

E COSA
CREANO?

VEDRAI... SONO
MOLTO CREATIVE...

CELLULE!



IN REALTÀ È UN **UTERO**...MA È VERO CHE VI SI SVOLGE UNO SPETTACOLO... QUELLO DELLA **VITA**! VIENI, ENTRIAMO...

WOW! SEMBRA UN **TEATRO**!



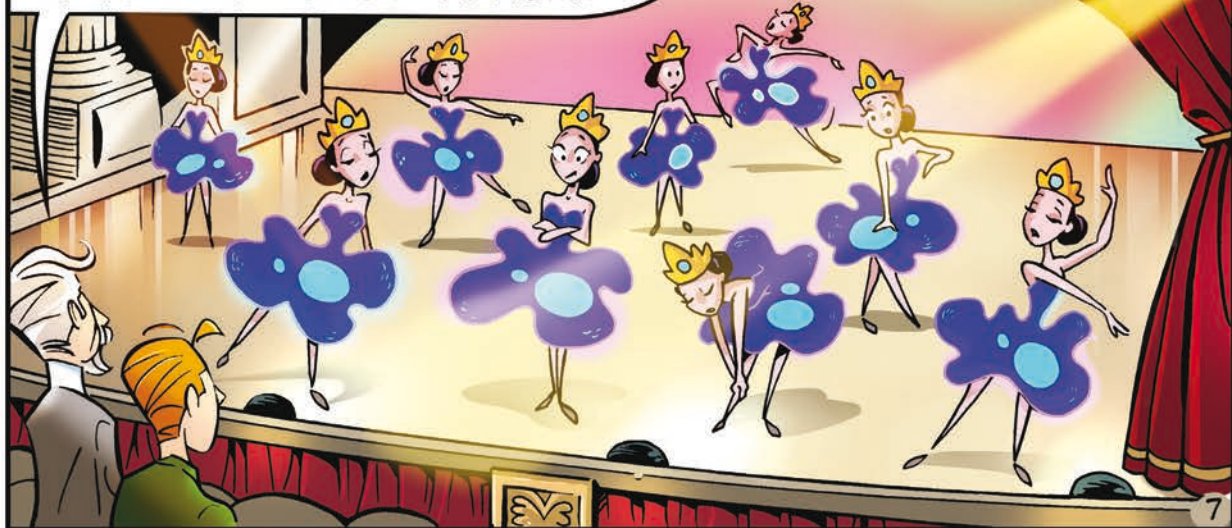
LE CELLULE SPECIALI CHE LAVORANO QUI CREANO CELLULE TUTTE UGUALI?

NO, È COME PER GLI ATTORI CHE SI SPECIALIZZANO NEL **COMICO**, NEL **DRAMMATICO**, NEL **CABARET**...

ACCIDENTI! E COME SI CHIAMANO QUELLE **ATTRICI**?



SONO **BALLERINE**... UN PO' **PRESUNTUOSE** MA **LABORIOSE**... LE **SIGNORE POTENTI**...



... IN ARTE **STAMÌ**...



QUESTA È UNA **STAMÌ** CHE DÀ ORIGINE A UN EMBRIONE INTERO...



...SI CHIAMA **TOTÌ**...



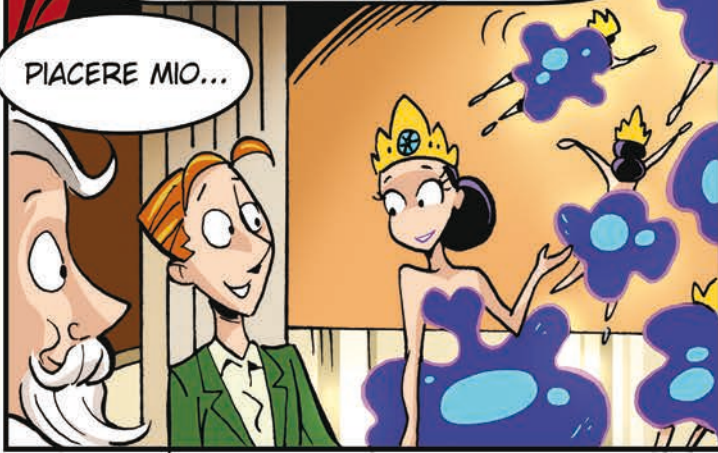
CHE SUCCED E ORA?



SI DIVIDE... 1...
2... 3 VOLTE!

PIACERE... NOI SIAMO LE SORELLE TOTÌ... LE STAMÌ SOVRANE... NOI POSSIAMO DARE VITA A UN EMBRIONE INTERO!

PIACERE MIO...



BENVENITI NELLA MORULA!



VIENI!... ANDIAMO DIETRO LE QUINTE... VOGLIO PRESENTARTI LE SIGNORE PLURI...



QUESTA È LA BLASTOCISTI!



TI PRESENTO LE SIGNORE PLURI...



PIACERE... COME MAI QUESTO NOME?

SIGNIFICA QUELLO CHE POSSIAMO FARE... TANTISSIMO!



PRATICAMENTE SIAMO NELL'EMBRIONE
E POSSIAMO FARE TUTTI I TESSUTI,
GLI ORGANI E GLI APPARATI DI UN
ESSERE VIVENTE!

FANTASTICO!

E VOI CHI SIETE?

SIAMO LE SIGNORE MULTI...
E POSSIAMO FARE
DIVERSE COSE...

ALCUNE DI NOI DIVENTANO CELLULE DEL
SANGUE... GLOBULI ROSSI, BIANCHI,
PIASTRINE... MENTRE ALTRE FORMANO
OSSO, CARTILAGINE E GRASSO...
PER QUESTO CI CHIAMANO MULTI...

E QUESTO POSTO DOVE
LAVORATE, COS'È?

CI TROVIAMO NELL'ADULTO
E, IN PARTICOLARE, NEL
MIDOLLO OSSEO...

ADESSO STIAMO ENTRANDO
NELLA PELLE...

PIACERE... IO SONO UNA STAMI
PARTICOLARE... MI CHIAMO UNI...

E COSA FAI?

NOI SIAMO IN GRADO DI SCEGLIERE UNO O DUE TIPI CELLULARI...

ALLORA VOI SIETE UN TIPO DI STAMI UNI-BI-POTENTE?

SÌ... PER ESEMPIO NOI POSSIAMO SPECIALIZZARCI SOLO NELLE CELLULE DELLA PELLE... ?

CRASH!

IL TETTO DI TISSUT SI È ROTTO... PRESTO... CORRIAMO A RIPARARLO!

SIGNOR AMOS... CREDO CHE IL SUO GIRO NEL CORPO UMANO SIA FINITO...

TUTTE LE STAMI CHE VIVONO LÌ SI IMPEGNANO A RIPARARE I DANNI... FANNO CRESCERE TUTTI I TIPI CELLULARI DI UN ORGANISMO, RINNOVANO I TESSUTI... LI AGGIUSTANO...

LA CODA GLI È RICRESCIUTA! MERITO DELLE STAMI?

PIÙ O MENO... NELLE LUCERTOLE, NEL PUNTO IN CUI VENGONO RECISI GLI ARTI O LA CODA, SI FORMA UN CENTRO DI RIGENERAZIONE CHIAMATO **BLASTEMA**...

Sì, sì... HO STUDIATO CHE LÌ CI SONO CELLULE CHE TORNANO A ESSERE SENZA ALCUNA SPECIALIZZAZIONE... IN SOMMA... TORNANO **BAMBINE**, BEATE LORO!

ALLORA IN UNA PERSONA ADULTA COME LEI... MI PERDONI... I NEURONI SAREBBERO IN ESAURIMENTO!

NO. ANCHE IL **CERVELLO** DI UN ADULTO, ORMAI SI SA, HA LE SUE STAMINALI CHE SOSTITUISCONO LE CELLULE INVECCHiate...

VERO! MA POI RITORNANO **ADULTE** E RIPRENDONO A FARE NON SOLO QUELLO CHE FACEVANO PRIMA, MA ANCORA DI PIÙ... **SI SPECIALIZZANO!**

MA PERCHÉ PUR POTENDO RIPARARE TUTTI I TESSUTI, LE CELLULE STAMINALI, IN ALCUNE CONDIZIONI PATOLOGICHE, NON SONO CAPACI DI RIGENERARE QUELLI MALATI?

ANDREBBERO SVEGLIATE... MA QUESTO PUÒ FARLO SOLO L'AMBIENTE...

LIN TOPO VECCHIO TORNA PIMPANTE SE I SUOI TESSUTI E LE SUE CELLULE ENTRANO IN CONTATTO CON IL MICROAMBIENTE DI UN TOPO GIOVANE... È UN PROCESSO CHIAMATO **PARABIOSI**...

VUOL DIRE CHE TRAPIANTARE LE CELLULE STAMINALI IN UN CONTESTO SBAGLIATO È INUTILE?

INUTILE E ANCHE PERICOLOSO!...

...È COME SE UN GIARDINIERE PIANTASSE DEI TULIPANI IN UN CAMPO PIENO DI ERBACCE!

E OGGI COSA SI CURA CON LE STAMINALI?

MOLTO POCO...

CORNEA... PELLE... CARTILAGINE E ALCUNI **TUMORI DEL SANGUE**... LE STAMINALI VENGONO TIRATE FUORI DAL PAZIENTE, **COLTIVATE E MOLTIPLICATE**...

COSÌ MOLTE **MALATTIE** POSSONO ESSERE **SCONFITTE**?

PIANO, RAGAZZO MIO... NON TUTTO SI PUÒ CURARE CON LE STAMINALI...

LA RICERCA SCIENTIFICA HA FATTO PASSI DA GIGANTE... MA ALCUNE COSE, ATTUALMENTE, SONO POSSIBILI SOLO **IN VITRO**...

ACCIDENTI... DEVO ESSERMI ADDORMENTATO...

LE LEZIONI STANNO PER RIPRENDERE...

CARI RAGAZZI, SPERO CHE ABBIATE STUDIATO BENE LE **STAMINALI**... PERCHÉ OGGI PARLEREMO DI COME SIA POSSIBILE, DA UNA CELLULA SPECIALIZZATA, PRODURRE UNA STAMINALE PLURIPOTENTE... OSSIA L'**IPS**!...

ODDIO... CHE SOGNO HO FATTO!

TEVE+H&S

FINE

Glossario



Adipocita

Cellula del tessuto connettivo deputata a sintetizzare, accumulare e cedere grasso (lipidi).

Apparato di Golgi

Insieme di foglietti membranosi compattati e impilati che, insieme al reticolo endoplasmatico, partecipa alla modificazione e allo smistamento delle proteine.

Automantenimento/autorinnovamento

Capacità di una cellula staminale di perpetuare se stessa attraverso la divisione mitotica. Il termine inglese è *self renewal*.

Blastema

Centro di rigenerazione che si forma dopo l'amputazione di un'appendice in organismi semplici come la lucertola, la salamandra e gli anfibi. Il blastema si forma per sdifferenziamento delle cellule che compongono i vari tessuti (ad esempio, pelle, muscoli, osso, cartilagine, terminazioni nervose), le quali perdono la loro specializzazione di cellule differenziate.

Blastocisti

Embrione di una settimana di vita, costituito da una cavità ripiena di liquido (blastocoele), da cellule esterne (trofoblasto) e da cellule della massa interna (cellule staminali pluripotenti).

Cellula

Unità strutturale e funzionale di tutti gli organismi viventi racchiusa da una doppia membrana lipidica-proteica (membrana plasmatica) che ne regola gli scambi fisiologici con l'ambiente esterno. Negli organismi detti "eucarioti" contiene al suo interno un nucleo che, a sua volta, racchiude il genoma, composto da DNA. Le cellule, in numero molto variabile, si organizzano a formare tessuti e questi a formare organi.

Cellula staminale

Cellula indifferenziata che soddisfa tre caratteristiche funzionali: si divide per mitosi numerose volte mantenendo lo stato indifferenziato; può differenziarsi/specializzarsi in tipi cellulari maturi; si divide molto lentamente.

Ci sono diversi tipi di cellule staminali:

- **ematopoietiche:** cellule staminali residenti nel midollo osseo che generano tutti i tipi di cellule mature del sangue.
- **mesenchimali:** cellule staminali residenti nel midollo osseo che danno origine a vari tipi di cellule del tessuto connettivo, come gli elementi cellulari del tessuto connettivo propriamente detto (fibroblasti e adipociti), i condrociti della cartilagine e gli osteoblasti del tessuto osseo.
- **multipotenti:** cellule staminali dell'adulto che hanno la capacità di dare origine a diversi tipi cellulari ma solo all'interno del tessuto in cui si trovano (ad esempio, le staminali mesenchimali ed ematopoietiche).
- **pluripotenti:** cellule staminali che occupano la parte più interna della blastocisti, cioè l'embrione di una settimana di vita, e danno origine ai 3 foglietti germinativi (l'endoderma, il mesoderma e l'ectoderma).
- **pluripotenti indotte (iPS):** cellule staminali ottenute per riprogrammazione genetica di una cellula somatica adulta (ad esempio, un fibroblasto). Hanno le caratteristiche delle cellule staminali pluripotenti presenti nella blastocisti.
- **totipotenti:** cellule staminali in grado di dare origine a un intero embrione. Le uniche cellule che possono essere considerate staminali totipotenti sono l'ovocito fecondato e i blastomeri, ossia le cellule della morula (embrione di 2-4 giorni di sviluppo).
- **coinvolte nei tumori:** cellule staminali che hanno comunque accumulato mutazioni nel DNA e che possono contribuire all'espansione e all'accrescimento del tumore.
- **unipotenti:** cellule staminali capaci di specializzarsi in un solo tipo di cellula.

Citoplasma

Componente della cellula (racchiusa dalla membrana cellulare esterna e che contiene, negli eucarioti, il nucleo) ove si trovano gli organelli cellulari, quali i mitocondri, l'apparato di Golgi, i ribosomi, il reticolo endoplasmatico e dove sono presenti anche le molecole di RNA, proteine, sali minerali e molti altri corpuscoli citoplasmatici. È la sede del processamento dell'informazione genetica proveniente dal nucleo grazie alla traduzione degli acidi nucleici in proteine.

Condrocita

Cellula della cartilagine.

Differenziazione cellulare

Processo fisiologico mediante il quale una cellula indifferenziata, dopo aver smesso di proliferare, si specializza in un tipo cellulare più maturo.

DNA

L'acido desossiribonucleico (DNA) è il materiale genetico, la sostanza che codifica l'informazione trasmessa ereditariamente. Costituito da una sequenza di basi azotate – adenina (A); timina (T); guanina (G); citosina (C) – rappresenta l'informazione genetica per la sintesi delle proteine. È composto da due filamenti di desossiribonucleotidi avvolti in senso opposto (antiparallelo) l'uno rispetto all'altro a formare una doppia elica unita da legami a idrogeno fra le coppie di basi complementari affrontate: l'appaiamento è possibile solo per le coppie A-T e G-C.

Ectoderma

Uno dei tre foglietti germinativi che si formano in seguito alla gastrulazione (transizione epitelio-mesenchimale) che si realizza dopo l'impianto dell'embrione in utero.

Embrione

Entità biologica che ha inizio con la fecondazione di un ovocito (gamete femminile) da parte dello spermatozoo (gamete maschile).

Endoderma

Uno dei tre foglietti germinativi che si formano in seguito alla gastrulazione (transizione epitelio-mesenchimale) che si realizza dopo l'impianto dell'embrione in utero.

Enzima

Sostanza di natura proteica in grado di degradare, tagliare in maniera specifica e controllata grosse molecole biologiche.

Fattore di trascrizione

Proteina che si lega al DNA e ne regola l'espressione genica.

Fibroblasto

Cellula del tessuto connettivo in grado di produrre collagene, elastina, proteoglicani e glicoproteine.

Ingegneria tissutale (tissue engineering)

Campo multidisciplinare della medicina rigenerativa, che combina diversi aspetti della medicina, della biologia cellulare e molecolare, della scienza dei materiali e dell'ingegneria allo scopo di costruire in laboratorio "pezzi di tessuto" per riparare, rigenerare o sostituire tessuti malati.

Lisosoma

Organello citoplasmatico che funziona come un centro di smaltimento dei componenti cellulari che devono essere eliminati. Appare come un sacchetto membranoso che racchiude speciali proteine, gli enzimi idrolitici, in grado di degradare, tagliare in maniera specifica e controllata grosse molecole, microrganismi e frammenti cellulari e organuli invecchiati.

Membrana plasmatica

Sottile rivestimento, formato da un doppio strato lipidico, che costituisce una barriera semipermeabile tra il citoplasma e l'ambiente extracellulare.

Mesoderma

Uno dei tre foglietti germinativi che si formano in seguito alla gastrulazione (transizione epitelio-mesenchimale) che si realizza dopo l'impianto dell'embrione in utero.

Microambiente staminale

Regione del tessuto ricca di diversi fattori di crescita e altre molecole. Ha la funzione di preservare la capacità di autorinnovamento delle cellule staminali e svolge anche un ruolo nel regolarne il differenzia-

mento e nel coordinare l'attività delle cellule staminali con il resto del tessuto e dell'organismo.

MicroRNA

Piccole molecole di acidi nucleici che non producono alcuna proteina, ma importanti molecole di regolazione dell'attività delle cellule e dei tessuti.

Mitocondrio

Organello citoplasmatico; costituisce la centrale elettrica in quanto produce la molecola di ATP (adenosina trifosfato), cioè l'energia necessaria per tutte le reazioni e le funzioni delle cellule. I mitocondri, inoltre, sono fondamentali per riassorbire al loro interno l'eccesso di ioni calcio (importanti messaggeri), partecipando alla regolazione della concentrazione di questi ioni nel citoplasma cellulare.

Mitosi asimmetrica

Meccanismo di divisione mitotica a carico di alcune cellule staminali (soprattutto quelle adulte) mediante il quale una cellula madre dà origine a due cellule figlie con destino differenziativo diverso: una rimane cellula staminale, mentre l'altra si specializza (differenzia).

Mitosi simmetrica

Meccanismo di divisione mitotica a carico di alcune cellule staminali (soprattutto quelle embrionali) mediante il quale una cellula madre dà origine a due cellule figlie con lo stesso destino differenziativo: possono rimanere entrambe cellule staminali oppure specializzarsi (differenziarsi) entrambe.

Morula

Embrione di 2-4 giorni di sviluppo formato da otto cellule definite blastomeri, cellule staminali totipotenti in grado di dare origine a un intero embrione.

Neurogenesi

Processo mediante il quale si formano nuovi neuroni.

Nicchia staminale

Regione del tessuto ricca di diversi fattori di crescita e altre molecole; ha la funzione di preservare la capacità di autorinnovamento delle

cellule staminali e svolge anche un ruolo nel regolare il differenziamento e nel coordinare l'attività delle cellule staminali con il resto del tessuto e dell'organismo.

Nucleo

Corpuscolo di forma sferica che, nelle cellule degli eucarioti, contiene il materiale genetico, il DNA.

Osteoblasta

Cellula proliferante del tessuto osseo capace di sintetizzare la matrice organica e deporre la matrice inorganica dell'osso.

Parabiosi

Connessione di due individui della stessa specie che condividono il sistema circolatorio. Si realizzava sperimentalmente per studiare l'effetto reciproco di ciascun individuo sull'altro.

Precursore

Cellula non ancora specializzata ma senza capacità di automantenimento.

Reticolo endoplasmatico liscio

Costituito da un sistema di membrane che delimitano un sistema di cisterne e canalicoli. Partecipa alla sintesi dei lipidi che costituiscono le membrane della cellula, del colesterolo e degli ormoni steroidei. Il reticolo endoplasmatico liscio è particolarmente sviluppato nel tessuto muscolare dove svolge la funzione di magazzino degli ioni calcio.

Reticolo endoplasmatico rugoso

Costituito da una serie di membrane ripiegate una sull'altra. È definito rugoso in quanto, al microscopio elettronico, presenta dei rilievi costituiti dai ribosomi adesi alla sua membrana. Insieme ai ribosomi rappresenta una piccola officina dove vengono prodotte e trasformate le proteine.

Ribosoma

Organello cellulare costituito da due subunità composte da RNA ribosomiale e proteine. Partecipa alla sintesi proteica coordinando il legame con gli RNA messaggeri e di trasporto.

Rigenerazione bidirezionale

Meccanismo di rigenerazione tipico di organismi semplici, come la planaria, l'idra e la stella marina mediante il quale, dopo l'amputazione, da ogni metà del corpo amputata si riforma un organismo completo.

RNA

L'acido ribonucleico è un acido nucleico la cui composizione biochimica differisce da quella del DNA (l'RNA possiede ribosio anziché desossiribosio e uracile anziché timina). Si distinguono vari tipi di RNA: RNA messaggero (mRNA), ribosomiale (rRNA) e RNA transfer (tRNA). Questi RNA sono coinvolti nel processo di trascrizione dell'informazione genetica contenuta nel DNA e nel trasporto di questa nel citoplasma (mRNA) ove dirigono la biosintesi delle proteine.

Sdifferenziamento

Processo mediante il quale una cellula differenziata perde la sua specializzazione e ritorna indietro fino a entrare nuovamente in una fase proliferativa. Questo processo è alla base della formazione del blastema, struttura tipica di alcune specie animali, come la lucertola, che si forma dopo amputazione di un arto.

Self renewal vedi **Automantenimento/autorinnovamento**



Ragazzi di Pasteur



Una collana per imparare la scienza divertendosi!

Cosa sono le cellule staminali? E a cosa servono?

A queste e ad altre domande risponde Antonio Musarò, accompagnando i giovani lettori in un affascinante viaggio alla scoperta di queste cellule così speciali.

Con un linguaggio semplice ma scientificamente rigoroso, si raccontano i progressi scientifici che hanno permesso di capire meglio le proprietà biologiche di queste cellule, le attuali potenzialità terapeutiche e i possibili campi di applicazione futuri.

Antonio Musarò Istituto Pasteur Italia. Dipartimento SAIMLAL, Unità di Istologia ed Embriologia Medica, Sapienza Università di Roma.

All'interno il fumetto:

Il sogno di Amos: i segreti delle Stami.

Testi a cura delle classi terze della Scuola secondaria di I grado dell'Istituto Comprensivo Statale Poggiardo (Lecce).

Disegni realizzati, per la Scuola Romana dei Fumetti, da Fabio Redaelli e Alessandro Telve.