

Indice

Autori	v
Prefazione	xi

■ 1. Le cellule staminali 1

Francesco Alviano, Laura Bonsi

1.1. Cenni storici	2
1.2. Definizione di cellula staminale	5
Lecture consigliate	6

■ 2. Cellule staminali pluripotenti e riprogrammazione 7

Valentina Fossati, Silvia Velasco, Kriti Kalpana, Chandrika Rao, Nicolette Pirjanian, Jimena Zulueta

2.1. Cellule staminali embrionali	7
2.1.1. Ottimizzazione delle condizioni di coltura	9
2.2. Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC)	9
2.3. Applicazioni delle cellule staminali pluripotenti	11
2.4. Il trasferimento nucleare di cellule somatiche - SCNT	19
2.5. Il differenziamento diretto da cellula somatica adulta	19
2.5.1. Organoidi tridimensionali	20
2.5.2. Bioreattori, microfluidica e organi su chip	24
2.6. Applicazioni delle iPSC nello spazio e in microgravità	24
Lecture consigliate	25

■ 3. Le cellule staminali “adulte” 27

Pasquale Marrazzo, Francesco Alviano, Laura Bonsi

3.1. Caratteristiche biologiche delle cellule staminali adulte	27
3.2. Le cellule staminali adulte e il concetto di “plasticità”	29
3.3. Cellule staminali mesenchimali	30
3.3.1. Cenni storici	30
3.3.2. Identità delle MSC	32

3.3.3. Eterogeneità delle Cellule Staminali Mesenchimali	33
3.3.4. Proprietà immunomodulatorie delle Cellule Staminali Mesenchimali	33
3.3.5. Le microvescicole e gli esosomi delle MSC	34
3.4. Le cellule <i>multilineage-differentiating stress-enduring</i> (Muse)	34
3.5. Potenziali utilizzi delle cellule staminali adulte	35
3.5.1. Plasticità Immunologica delle MSC	35
Lettere consigliate	37

■ 4. L'emopoiesi ed il trapianto di cellule staminali emopoietiche39

Laura Bonisi, Francesco Alviano, Francesca Bonifazi, Enrico Maffini

4.1. La cellula staminale emopoietica	40
4.2. Studio della proliferazione/differenziazione della HSC	44
4.3. La nicchia emopoietica: struttura cellulare e meccanismi molecolari	45
4.4. Fattori solubili che agiscono all'interno della nicchia	47
4.5. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	48
4.5.1. HSCT autologo	49
4.5.2. HSCT allogenico	49
4.5.3. Regimi di condizionamento	50
4.5.4. Malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD)	52
Lettere consigliate	54

■ 5. Cellule staminali del sistema vascolare57

Gianandrea Pasquinelli, Sabrina Valente, Annalisa Astolfi

5.1. Origine embriologica del sistema vascolare	57
5.2. Controllo trascrizionale della specificazione vascolare	59
5.2.1. La specificazione endoteliale	59
5.2.2. La specificazione artero-venosa	61
5.2.3. La specificazione linfatica	61
5.3. Controllo molecolare dell'angiogenesi	63
5.4. Struttura del sistema vascolare adulto	65
5.4.1. Sistema vascolare	65
5.4.2. Il sistema vascolare linfatico	66
5.5. La cellula endoteliale	67
5.5.1. Morfologia	67
5.5.2. Eterogeneità	69
5.5.3. Funzioni	70
5.5.4. Marcatori fenotipici	72
5.6. Progenitori endoteliali circolanti dell'adulto	72
5.6.1. Metodi di isolamento EPC	75
5.6.2. Terminologia EPC aggiornata	76
5.7. Progenitori vascolari e cellule staminali residenti	76
5.7.1. La nicchia staminale della parete vascolare	76
5.7.2. Progenitori e cellule staminali residenti nella parete vascolare	78
5.7.3. Il ruolo delle cellule staminali nelle malattie vascolari umane	78
5.7.4. Il ruolo delle cellule staminali / progenitori vascolari nel cancro	79

5.8. Le cellule muscolari lisce.....	80
5.8.1. Eterogeneità embriologica	81
5.8.2. Eterogeneità fenotipica	81
5.8.3. Progenitori delle cellule muscolari lisce	81
5.8.4. Fenotipi patologici delle SMC.....	82
5.9. Altri citotipi vascolari	82
5.9.1. Periciti.....	83
5.10. Transizione endotelio-mesenchimale	83
5.11. Cellule staminali vascolari derivate da tecniche di riprogrammazione	84
5.12. Corpi multivescicolari, esosomi e nanotubi	85
Lettere consigliate	87

■ 6. Cellule staminali e cuore 89

Carlo Ventura, Claudia Cavallini, Elena Olivi, Riccardo Tassinari

6.1. Introduzione	89
6.2. Basi molecolari della determinazione cardiaca.....	90
6.3. Cuore, malattie cardiovascolari e cellule staminali	93
6.3.1. Cellule staminali pluripotenti	94
6.3.2. Organoidi cardiaci umani: una recente rivoluzione nella modellizzazione delle malattie e nella medicina rigenerativa.....	98
6.3.3. Cellule staminali adulte	100
6.4. Questioni aperte sul trapianto di cellule staminali nella cardiopatia ischemica.....	109
6.5. Un altro punto di vista	111
Lettere consigliate.....	112

■ 7. Cellule Staminali e sistema muscolare scheletrico..... 115

Maurilio Sampaioles

7.1. Miogenesi	115
7.1.1. Segnali molecolari della miogenesi	117
7.1.2. Precursori muscolari prenatali e onde differenziative	119
7.1.3. Prima fase della miogenesi	120
7.1.4. Seconda fase della miogenesi	121
7.1.5. Somitogenesi	121
7.1.6. Miogenesi del tronco e della testa	122
7.1.7. Miogenesi adulta	122
7.2. Cellule staminali nella rigenerazione muscolare.....	123
7.2.1. MicroRNA e sviluppo miogenico	124
7.3. Terapia genica e cellulare nelle patologie muscolari	125
7.3.1. Modelli animali	126
7.3.2. Modelli cellulari per la rigenerazione del muscolo scheletrico	127
7.4. Conclusioni e prospettive.....	133
Ringraziamenti	135
Lettere consigliate.....	135

■ 8. Cellule mesenchimali staminali: cartilagine.....139

Livia Roseti, Brunella Grigolo

8.1. Tessuto cartilagineo.....	139
8.2. Cartilagine articolare.....	139
8.3. Patologie della cartilagine	142
8.4. Medicina rigenerativa: un approccio innovativo permette di nel trattamento delle malattie della cartilagine.....	143
8.5. Rigenerazione della cartilagine: passato, presente e futuro	145
8.6. Cellule staminali mesenchimali per la rigenerazione della cartilagine	145
8.7. Secretoma di cellule staminali mesenchimali	148
8.8. Cellule staminali e terapia genica.....	149
8.9. Conclusione	150
Lettere consigliate	151

■ 9. Cellule staminali e rigenerazione ossea.....153

Nicola Baldini, Gemma Di Pompo

9.1. Il tessuto osseo	153
9.2. La scoperta di una nuova popolazione di cellule staminali del midollo osseo: le cellule staminali dello stroma	154
9.2.1. Eterogeneità delle MSC: limiti della selezione e caratterizzazione della componente staminale mesenchimale	155
9.2.2. Marcatori fenotipici in vitro.....	156
9.2.3. Marcatori fenotipici in vivo	157
9.3. La nicchia staminale del midollo osseo: una definizione più approfondita	158
9.4. Le cellule stromali del midollo osseo come cellule della parete vascolare: la teoria dei periciti	159
9.5. La rigenerazione ossea	160
9.5.1. Utilizzo delle MSC ai fini della rigenerazione ossea.....	161
9.5.2. Fonti di MSC per la rigenerazione ossea	162
9.5.3. Fattori di regolazione delle MSC durante la rigenerazione ossea	163
9.5.4. Meccanismi di riparazione ossea messi in atto dalle MSC	164
9.5.5. Terapia cellulare con MSC.....	165
9.5.6. Applicazioni terapeutiche delle MSC nella pratica clinica	165
Lettere consigliate	166

■ 10. Cellule staminali dentali.....167

Giovanna Orsini, Thimios Mitsiadis

10.1. Sviluppo del dente e rigenerazione dentale	167
10.2. Il dente come fonte di cellule staminali	168
10.3. Riparazione e rigenerazione dentale	170
10.4. Applicazioni nanotecnologiche in odontoiatria rigenerativa.....	171
Lettere consigliate	171

■ 11. Rigenerazione della cute

173

Davide Melandri, Valeria Purpura, Catuscia Orlandi, Paola Minghetti, Elena Bondioli

11.1. La cute come organo: istologia e ruolo.....	173
11.1.1. Derma.....	174

11.1.2. Giunzione dermo-epidermica.....	175
11.1.3. Epidermide	176
11.2. Cellule staminali cutanee	178
11.2.1. Componente staminale nel derma	178
11.2.2. Cellule staminali epidermiche.....	178
11.3. Meccanismi di riparazione tissutale	182
11.3.1. Alterazioni del processo di guarigione	184
11.3.2. Riparazione e rigenerazione.....	184
11.4. Applicazione clinica dell'ingegneria tissutale per la cura della cute.....	186
11.4.1. Inquadramento normativo	188
11.4.2. Le cellule come farmaci e l'evoluzione delle colture cellulari.....	189
11.4.3. Derma ingegnerizzato.....	191
11.4.4. Epidermide ingegnerizzata	192
Lettere consigliate.....	198

■ 12. Rigenerazione della cornea: dalla scoperta all'approvazione di un prodotto
medicinale di terapia avanzata contenente cellule staminali in Europa.....201

*Graziella Pellegrini, Alessandro Lambiase, Claudio Macaluso, Augusto Pocobelli,
Paolo Vinciguerra, Gian Maria Cavallini, Pietro Ducange, Giulia Galaverni,
Davide Adamo, Vincenzo Giuseppe Genna, Paolo Rama*

12.1. Introduzione	201
12.2. Terapia della cornea	202
12.3. Localizzazione/identificazione delle cellule staminali.....	202
12.4. Predittività della efficacia clinica (<i>potency marker</i>)	203
12.5. Selezione del carrier/supporto.....	205
12.6. Razionale terapeutico.....	207
12.7. Tecniche alternative	208
12.8. Selezione dei pazienti.....	209
12.9. Protocollo Clinico e Studi Retrospettivi	211
12.10. Controlli di Processo.....	211
12.11. Risk-Based Approach	212
12.12. La necessità di associazione tra pubblico e privato.....	213
12.13. Conclusioni.....	215
12.14. Ringraziamenti	215
Lettere consigliate.....	216

■ 13. Cellule staminali e microambiente-intestinale.....219

Roberta Costa, Elisa Boschetti, Giacomo Lanzoni

13.1. Organizzazione strutturale dei tessuti intestinali	219
13.2. Cellule staminali intestinali.....	221
13.2.1. Organizzazione strutturale e cellulare dell'asse cripta-villo	221
13.2.2. Origine dell'epitelio intestinale	223
13.2.3. Identificazione e localizzazione delle cellule staminali intestinali	224
13.3. Cellule staminali intestinali e nicchia di staminalità	227
13.4. Marcatori molecolari e meccanismi di regolazione delle cellule staminali intestinali.....	229

13.4.1. Via di segnalazione di WNT	229
13.4.2. Via di segnalazione di Notch	232
13.4.3. Via di segnalazione di BMP	234
13.4.4. La via di segnalazione di Hedgehog	236
13.4.5. La via di segnalazione dell'Epidermal growth factor (EGF).....	236
13.4.6. La via di segnalazione di Hippo.....	237
13.4.7. Interazione tra vie di segnalazione molecolare e determinazione della nicchia di staminalità.....	237
13.5. Altri fattori che influenzano la regolazione delle cellule staminali.....	238
13.5.1. Fattori insolubili	238
13.5.2. Interleuchine (IL).....	238
13.5.3. Microbioma	239
13.6. Colture di cellule staminali intestinali in vitro	241
13.7. Organoidi intestinali.....	243
Lettere consigliate.....	245

■ 14. Cellule staminali, progenitori pancreatici e terapie rigenerative per il diabete.....247

Francesca Paris, Giacomo Lanzoni

14.1. Riepilogo.....	247
14.2. Introduzione	247
14.3. Glossario.....	248
14.4. Sviluppo embrionale del pancreas.....	249
14.5. Trapianto di isole nel diabete di tipo 1.....	258
14.6. Cellule staminali, progenitori ed altre sorgenti di cellule β per la terapia del diabete	258
14.6.1. Differenziamento di ESC ed iPSC verso cellule β	259
14.6.2. Generazione di cellule β	262
14.6.3. Generazione di cellule β a partire da cellule insulari.....	262
14.6.4. Generazione di cellule β a partire da cellule pancreatiche acinari e duttali	263
14.6.5. Generazione di cellule β a partire da cellule progenitrici del pancreas adulto.....	264
14.7. Conclusioni e prospettive future	266
Lettere consigliate.....	266

■ 15. Cellule Staminali e Fegato.....269

Fabio Marongiu

15.1. Caratteristiche morfologiche e funzionali del fegato	269
15.2. Sviluppo embrionale del fegato.....	270
15.3. Rigenerazione epatica e cellule progenitrici	272
15.3.1. Turnover fisiologico	272
15.3.2. Rigenerazione in seguito a danno acuto.....	272
15.3.3. Rigenerazione in seguito a danno cronico.....	273
15.4. Trapianto di cellule staminali per la rigenerazione del fegato.....	274
15.4.1. Utilizzo di cellule staminali per la riduzione della fibrosi.....	275
15.4.2. Differenziamento di cellule staminali in epatociti e possibili applicazioni	275
15.4.3. Differenziamento in altri tipi cellulari epatici	279
Lettere consigliate.....	280

■ 16. Cellule staminali nel danno renale281

*Valeria Pizzuti, Giorgia Comai, Valeria Corradetti, Francesca Bianchi,
Andrea Angeletti, Gaetano La Manna*

16.1. Cellule progenitrici renali	283
16.1.1. Cellule progenitrici renali nel danno renale	284
16.2. MSCs nel trattamento di patologie renali.....	285
16.2.1. Meccanismo di azione delle MSCs.....	289
Conclusioni	291
Lettere consigliate	292

■ 17. La neurogenesi nel cervello adulto.....295

Corinne Quadalti, Vito Antonio Baldassarro, Luciana Giardino, Laura Calzà

17.1. La fine di un dogma: non solo neuroni “permanententi” nel cervello	295
17.2. La cellula staminale neurale: dallo sviluppo al SNC adulto	296
17.3. Neurogenesi costitutiva nel cervello adulto	299
17.3.1. La nicchia neurovascolare	300
17.3.2. Sistema SVZ-BO	301
17.3.3. Sistema SGZ-GD	303
17.3.4. L'ipotalamo	305
17.3.5. Altre aree cerebrali: neurogenesi indotta da lesione	305
17.3.6. “Omica” per la neurogenesi adulta.....	306
17.4. Significato funzionale e regolazione	307
17.5. Dalle neurosfere agli organoidi cerebrali: possibilità e limiti	310
Lettere consigliate	312

■ 18. Cellule staminali placentari.....315

Marta Magatti, Anna Cargnoni, Antonietta Silini, Laura Bonsi, Francesco Alviano, Ornella Parolini

18.1. Struttura e cellule isolate dalla placenta umana a termine.....	315
18.1.1. Struttura	315
18.1.2. Cellule isolate dalla placenta umana	317
18.2. Differenziazione cellulare.....	318
18.3. Proprietà immunologiche	319
18.3.1. Immunogenicità.....	319
18.3.2. Immunomodulazione.....	320
18.3.3. Meccanismo di azione	321
18.4. Potenziali effetti terapeutici: studi preclinici e trial clinici	322
18.4.1. Studi preclinici.....	322
18.4.2. Trial clinici	324
Lettere consigliate	326

■ 19. Utilizzo delle cellule mesenchimali stromali nel controllo del rigetto dei trapianti329

Roberta Rizzo, Diana Campioni, Daria Bortolotti, Francesco Lanza

19.1. Cellule mesenchimali stromali: caratteristiche funzionali ed immunofenotipiche	329
19.2. Funzioni immunologiche delle MSC.....	331

19.3. Indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO)	332
19.4. L'antigene HLA-G.....	333
19.5. Impiego clinico delle MSC.....	334
19.6. Le infezioni microbiologiche nelle MSC.....	336
Lettere consigliate	337

■ 20. Le cellule staminali del cancro.....339

Massimiliano Bonafè

20.1. Premessa	339
20.2. CSC: dalla teoria alla identificazione della cellula.....	340
20.3. CSC: dall'isolamento della cellula al modello <i>in vitro</i>	343
20.4. CSC: una anomalia del programma staminale.....	343
20.5. Ruolo della transizione epitelio-mesenchima e della ipossia nella eterogeneità intra-tumorale	345
20.6. La dipendenza infiammatoria delle CSC.....	347
20.7. Concetti finali	350
Lettere consigliate.....	350