

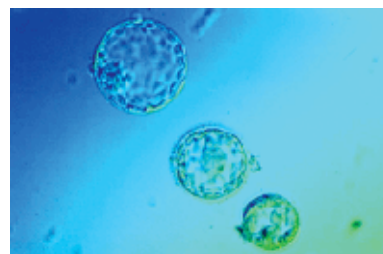
# CELLULE STAMINALI: COSA SONO E PERCHÈ SONO INTERESSANTI

## Indice

<b>1 Cosa sono le cellule staminali?</b>	<b>3</b>
1.1 Quando entrano in gioco le cellule staminali? . . . . .	3
1.2 Come riconosco una cellula staminale? . . . . .	3
1.3 Dove si trovano? . . . . .	4
1.4 Quanti tipi di cellule staminali esistono? . . . . .	4
1.5 Chi decide quando devono moltiplicarsi o differenziare in cellule con un destino più delineato? . . . . .	4
1.6 Ancora un po' di nomenclatura: cellule staminali embrionali, fetali, adulte e da cordone ombelicale . . . . .	5
<b>2 Clonazione e cellule staminali: quale legame?</b>	<b>5</b>
2.1 Perché è interessante studiare le cellule staminali embrionali e la clonazione? . . . . .	6
<b>3 Le cellule staminali e la cura delle malattie: il Morbo di Parkinson</b>	<b>6</b>

## Introduzione

*Lo studio delle cellule staminali è uno degli aspetti più interessanti ed affascinanti della ricerca nel campo delle scienze della vita. Questo dossier racconta chi sono le cellule staminali, come si riconoscono e quali possono essere le loro applicazioni, come quelle relative alla cura del Morbo di Parkinson.*



Le cellule staminali sono un argomento di grande attualità, sia per la ricerca scientifica che per i temi etici che tocca.

La ricerca in questo settore sta facendo passi da giganti: non passa giorno che non vengano pubblicati decine di nuove ricerche su questo argomento. Perché? Per tanti motivi, primo tra i quali la possibilità di accedere a nuove frontiere della terapia, grazie alla proprietà intrinseca di queste *cellule* di generare i tessuti che compongono il nostro organismo.

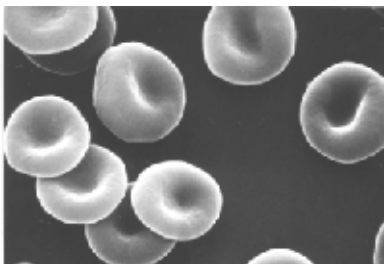
In secondo luogo, ma non meno importante, lo studio delle cellule staminali apre una finestra sulla nostra storia biologica: su come diventiamo quello che siamo e su quali meccanismi determinino che un organismo complesso si sviluppi dall'apparente semplicità di un embrione composto da due cellule.

In questo dossier è presentata una panoramica sulle cellule staminali, su quello che fanno e come possono essere usate, presentando alcune

ricerche di frontiera, come quelle per la cura del  
Morbo di Parkinson.

Altre risorse: giochi *gioco sulle cellule staminali*  
dossier *referendum sulla legge 40/2004*

## 1 Cosa sono le cellule staminali?



Le cellule staminali sono i precursori delle altre *cellule* che compongono gli organi di un individuo. Infatti, il nostro organismo, come quello di tutti gli animali, funziona grazie alla presenza di cellule di tipo diverso che svolgono funzioni diverse.

Per esempio, quelle del fegato sono specializzate nel *metabolizzare* i medicinali, quelle del cuore nel contrarsi per pompare il sangue e quelle dei reni nel selezionare dal sangue le sostanze utili e quelle di scarto. E' esattamente come nella nostra società, in cui le attività lavorative sono distribuite. D'altronde come è impensabile che una stessa persona possa svolgere contemporaneamente il ruolo di medico, meccanico, idraulico, panettiere, insegnante, ingegnere e così via, lo stesso non può accadere per le cellule.

Purtroppo le cellule che abbiamo all'interno del nostro corpo si usurano facilmente e devono essere sostituite, con una frequenza differente a seconda dell'organo. Per esempio, i globuli rossi sono sostituiti ogni 120 giorni, mentre alcuni globuli bianchi durano pochissime ore.

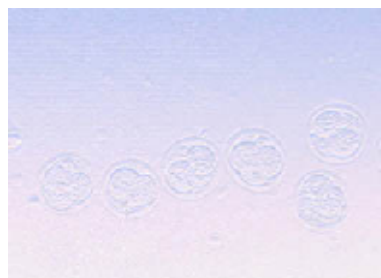
Se avessimo già le cellule di riserva pronte per l'uso, dovremmo essere dotati di un rimorchio di dimensioni notevoli per portarle con noi.... Per nostra fortuna, esistono le cellule staminali, presenti in numero limitato che al momento opportuno ...producono... le cellule che servono. Questo accade sia nell'embrione, quando ancora tutti gli organi sono da formare, che nell'adulto, quando devono produrre le cellule di riserva.

### 1.1 Quando entrano in gioco le cellule staminali?

Entrano in gioco principalmente in due occasioni:

- durante lo sviluppo e l'accrescimento, producendo le cellule che costituiranno l'individuo adulto
- quando le cellule dei tessuti sono danneggiate o usurate, dando luogo alle cellule di sostituzione.

### 1.2 Come riconosco una cellula staminale?



Riconoscere una cellula staminale non è semplice: infatti, proprio perché non ha un'attività specifica è difficile identificarla tra le altre.

Proprio per questo motivo, anche se è nota l'esistenza di determinate cellule staminali nei tessuti adulti, alcune di queste non sono ancora state individuate.

E' un po' come cercare di dedurre dal vestito il lavoro che fa una persona: è più facile se questa ha un abito lavorativo o gli strumenti del lavoro.

Mentre le altre cellule del nostro corpo hanno un aspetto che aderisce alla loro funzione e gli strumenti per eseguirla, le cellule staminali non hanno né l'una né l'altra. O quasi. Una delle frontiere della ricerca riguarda proprio la ricerca delle tecniche per isolare e identificare al meglio queste cellule.

Le caratteristiche fondamentali che accomunano tutte le cellule staminali sono:

- non hanno un'attività specifica all'interno dell'organismo, se non quella di costituirne una riserva - sono in grado di riprodursi molte volte dando origine a cellule identiche a se stesse -

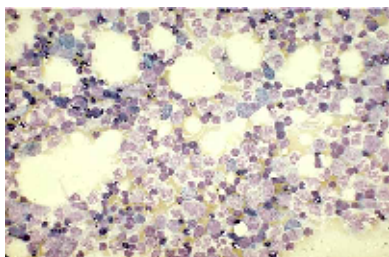
in presenza di appositi stimoli si trasformano in cellule con funzioni specifiche (ad esempio una cellula del muscolo, del cervello o del fegato)

### 1.3 Dove si trovano?

Sono presenti in tutti gli organismi e si dividono in diverse tipologie, a seconda che siano in grado di dare origine ad uno o più tipi di cellule.

Un discorso a parte riguarda le cellule staminali totipotenti, in grado di produrre qualsiasi tipo di tessuto e che sono presenti solo negli embrioni nei primi stadi di vita.

### 1.4 Quanti tipi di cellule staminali esistono?



Le cellule staminali, come già descritto, si dividono in embrionali e da tessuti adulti. In realtà questa è una suddivisione molto grossolana, poiché esistono diversi gradi all'interno di queste due suddivisioni.

Le classi principali sono: - **unipotenti**, quando possono dare origine ad un solo tipo di cellula. Ad esempio, nel midollo osseo esistono cellule staminali che sono in grado di dare origine solo ai globuli rossi e non ai globuli bianchi - **multi-potenti**, quando possono dare origine a più tipi di cellule. Sempre nel midollo osseo, esistono delle staminali da cui originano più tipi di staminali unipotenti (per esempio, quelle che danno origine ai globuli rossi e quelle per i vari tipi di globuli bianchi) - **totipotenti**, quando danno origine a tutte le possibili cellule di un determinato organismo. Attualmente è noto che solo le cellule che compongono l'embrione ai primi stadi di vita (cellule staminali embrionali) possiedono questa capacità.

La differenza tra queste cellule risiede nel grado di specializzazione. Infatti, prima che una cellula diventi adulta e con una funzione diversa, deve passare attraverso fasi diverse di specializzazione, esattamente come un bambino che segue un percorso di studi e di formazione lavoro.

All'inizio non è stabilita in modo univoco la sua professione, potenzialmente potrà fare qualsiasi lavoro, ma con l'avanzare degli studi raggiungerà una maggiore specializzazione fino a determinare la sua area di lavoro. Analogamente, le cellule staminali totipotenti danno origine a più cellule multipotenti, ciascuna delle quale da origine a determinate cellule unipotenti che, infine, producono le cellule adulte.

### 1.5 Chi decide quando devono moltiplicarsi o differenziare in cellule con un destino più delineato?

Le cellule comunicano fra di loro mediante segnali chimici, scambiandosi informazioni e istruzioni.

Sono proprio questi segnali chimici a dire ad una cellula staminale quando attivarsi: vengono prodotti dalle cellule vicine durante lo sviluppo o dal rilascio di sostanze dovute al danneggiamento o alla mancanza di determinate cellule.

Identificare le istruzioni per le cellule staminali è uno dei punti chiave della ricerca per riprodurre in laboratorio questi meccanismi. In questo modo si potranno ottenere in vitro dei tessuti per il trapianto, o, addirittura, sfruttare queste molecole per terapie da somministrare nell'uomo per stimolare la crescita controllata di un organo danneggiato (in modo che non si trasformi in tumore).

Sono obiettivi ancora lontani da raggiungere, ma le conoscenze attuali ci fanno pensare che non sia fantascienza.

approfondimenti *gioco*: *come comunicano le cellule*

## 1.6 Ancora un po' di nomenclatura: cellule staminali embrionali, fetali, adulte e da cordone ombelicale

Le **cellule staminali embrionali** sono le cellule totipotenti che costituiscono l'embrione nelle primissime fasi di sviluppo, fino alla fase precedente all'attacco nell'utero. Nell'uomo sono presenti solo fino al 14° giorno di vita, poi si trasformano in cellule staminali multipotenti: ogni zona dell'embrione acquisisce delle informazioni che ne determinerà il destino e le cellule che lo compongono potranno seguire solo quello.

Le **cellule staminali fetali** sono le cellule multipotenti che costituiscono il feto. A seconda della zona da cui sono state prelevate possono dare origine solo a determinati tipi di cellule. Le cellule staminali adulte sono le cellule multipotenti e unipotenti che si trovano nei tessuti di un organismo già formato e con il compito di accrescerlo o di fornire cellule di sostituzione.

Le **cellule staminali da cordone ombelicale** hanno caratteristiche simili a quelle multipotenti che si trovano in un organismo adulto, con la differenza che mentre in quest'ultimo sono estremamente poche e difficili da individuare e prelevare, nel cordone ombelicale sono abbondanti. Per il momento gli studi indicano che sono in grado di generare solo le cellule che compongono il sangue e non altri tessuti.

Un dossier di Marika De Acetis,  
aggiornato al 30.10.2006

## 2 Clonazione e cellule staminali: quale legame?



In biologia la clonazione è una tecnica che permette di ottenere un individuo geneticamente identico ad un altro.

Questo può essere fatto in due modi: - nelle prime fasi di divisione dell'embrione: separando le cellule che lo compongono, ciascuna di esse sarà in grado di originare embrioni e questi saranno geneticamente identici. E' quello che accade naturalmente con i gemelli monozigoti - come nel caso della pecora Dolly, con la tecnica di trasferimento nucleare: in cui si prende il patrimonio genetico (che si trova nel nucleo) di una cellula di un organismo adulto e lo si mette dentro ad una cellula, privata del suo nucleo, che normalmente diventerebbe un embrione, come la cellula uovo fecondata. Questa cellula non si accorge che è stato sostituito il nucleo e procede per la sua strada dividendosi per formare l'embrione, il cui patrimonio genetico sarà identico a quello dell'organismo donatore.

La tecnica di trasferimento nucleare è necessaria perché la cellula di un tessuto adulto è ormai differenziata, non è in grado di tornare indietro e decidere di fare un'altra professione, ma dal punto di vista genetico ha tutte le carte per poterlo fare. Quello che glielo impedisce è uno stato particolare di modificazioni che sono paragonabili a quelle che subisce un hard disk dopo che è stato inserito in un computer e vi è stato installato sopra un sistema operativo: riconosce tutte le periferiche e non è più possibile

<http://www.torinoscienza.it/>  
© 2002 Provincia di Torino

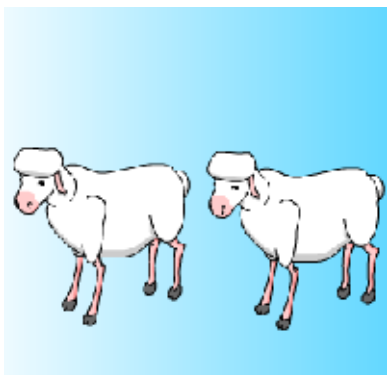
prenderlo e spostarlo in un computer diverso, a meno di non ...formattarlo....

Il trasferimento del nucleo dalla cellula adulta a quella non differenziata equivale proprio ad una ...formattazione... del genoma, che si libera di tutte le modificazioni acquisite ed è pronto a ricominciare da capo.

Perché questa formattazione avvenga, secondo le ricerche attuali, è necessario inserire il nucleo in una cellula uovo fecondata o, secondo recentissime ricerche, in una cellula staminale totipotente.

Quindi, la clonazione e le cellule staminali sono legate per due diversi fattori: - per poter clonare dei tessuti adulti è necessario passare da una cellula staminale embrionale o da un uovo fecondato - con la clonazione il processo di differenziamento ricomincia da zero ed è quindi possibile ottenere in vitro delle cellule staminali totipotenti, che possono essere prodotte in grandi quantità e che hanno la caratteristica di essere geneticamente identici a quelli dell'individuo donatore. Il vantaggio risiede nel poter in futuro generare in vitro tessuti o organi per il trapianto geneticamente identici a quelli che un individuo già possiede, limitando l'uso di pesanti terapie contro il rigetto.

## 2.1 Perché è interessante studiare le cellule staminali embrionali e la clonazione?



I motivi per cui è interessante studiare le cellule staminali embrionali e il processo che permette la clonazione sono molteplici. Tra questi, scoprire quali sono i meccanismi che trasformano

una cellula staminale in una cellula adulta e quali rendono possibile la ...formattazione... del DNA che permette la clonazione.

Questi punti sono d'interesse medico sotto almeno due profili:

- consentono di gettare le basi per capire quali meccanismi utilizzare per ottenere tessuti e organi specifici *in vitro* e *in vivo* per il trapianto agendo a partire dalle cellule staminali Questa prospettiva riguarda sia le staminali totipotenti che pluripotenti con alcune differenze. Una delle più importanti è che nel caso delle cellule staminali totipotenti le possibilità sono più ampie. Inoltre sono tecnicamente più facili da ottenere rispetto a quelle pluripotenti, con eccezione di quelle che formano i tessuti del sangue e il cordone ombelicale.

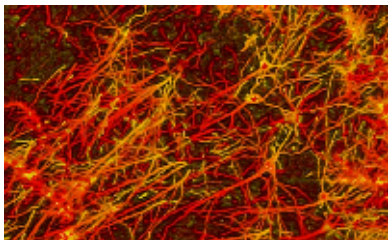
- consentono di capire meglio i meccanismi che permettono la formazione di un tumore: le cellule tumorali presentano alcune caratteristiche in comune con le cellule staminali (sia pluripotenti che totipotenti). Tra queste la capacità di potersi riprodurre molte volte senza differenziarsi, con una profonda differenza: mentre con le staminali è possibile interrompere queste riproduzioni facilmente inducendole a differenziare, questo non avviene con i tumori.

Inoltre, i tempi di riproduzione delle cellule staminali sono mediamente più lenti dei più comuni tumori, in quanto richiedono un numero maggiore di segnali dall'esterno che le cellule tumorali autoproducono.

Capire quali meccanismi fanno la differenza è un traguardo importante per sviluppare nuove strategie di cura dei tumori.

## 3 Le cellule staminali e la cura delle malattie: il Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è una malattia caratterizzata dalla degenerazione del tessuto nervoso, con perdita selettiva di un determinato tipo di *neuroni*.



Nel cervello esistono diversi tipi di neuroni, adetti a funzioni diverse, che si differenziano per le sostanze chimiche che producono e che usano per comunicare fra di loro, chiamate neurotrasmettitori. Nel morbo di Parkinson vanno incontro a morte le cellule che producono un tipo particolare di neurotrasmettitore, chiamato dopamina, e situate in regioni del cervello chiamati gangli basali. Le cellule che costituiscono queste regioni permettono il controllo dei movimenti proprio rilasciando la dopamina.

La mancanza di questa sostanza dovuta al danneggiamento delle cellule è responsabile della perdita di capacità, da parte dei malati di Parkinson, di controllare i propri movimenti. Infatti, la malattia si presenta con tremori, incapacità di controllare i movimenti e paralisi. E' una patologia relativamente diffusa, che si stima colpisca circa il 2% delle persone oltre i settant'anni, ma può insorgere già dai quarant'anni d'età.

Le cause non sono ancora del tutto conosciute, mentre è noto che la malattia è progressiva e si manifesta quando oltre l'80% del tessuto risulta danneggiato. Dal punto di vista farmacologico nel primo periodo è efficace sui sintomi l'utilizzo della LevoDopa (un farmaco sintetico che mima l'azione della dopamina), ma l'effetto si esaurisce dopo un certo periodo di trattamento, variabile a seconda del paziente. Pertanto questa malattia è ancora in attesa di un cura efficace.

Oltre 20 anni fa, il gruppo di Bjorklund in Svezia ha perfezionato le tecniche di trapianto delle cellule nel cervello in modo estremamente preciso e funzionale alla cura della patologia. Nell'esperimento di Bjorklund e collaboratori, i neuroni produttori di dopamina venivano prelevati direttamente da alcune porzioni di feti abortiti e impiantati direttamente nel cervello

dei pazienti (sono stati coinvolti in questo studio 200 persone). I ricercatori hanno osservato una riduzione dei sintomi del 50% e i neuroni impiantati si sono dimostrati funzionanti anche dopo dieci anni dall'impianto, incoraggiando ulteriori studi.

Questo tipo di tecnologia è stato sospeso per vari motivi, tra cui principalmente il fatto che i tessuti per il trapianto erano ottenuti da feti abortiti, per ogni paziente servono circa sei feti per una cura (molti neuroni muoiono durante l'impianto) e i pazienti sono milioni... Quindi, oltre al problema etico legato all'uso dei feti, c'era anche un problema tecnico difficilmente sormontabile: i tessuti di partenza non erano sufficienti.

Gli scienziati hanno iniziato a guardare con interesse alle cellule staminali, grazie al fatto che queste sono facilmente ottenibili anche in grandi quantità. Sostanzialmente, una volta capito come dalle cellule staminali si possono ottenere dei neuroni ...da sostituzione..., si dovrebbe poter ovviare al problema della quantità di cellule necessarie.

Dal punto di vista tecnico, la sperimentazione è facilitata dal fatto che la tecnica del trapianto di cellule nel cervello è ormai una pratica assodata.

Gli studi sull'utilizzo delle cellule staminali embrionali per la cura di questa malattia sono iniziati in modo sistematico dopo il 2002. Fino a quella data si ipotizzava fosse possibile, ma diversi problemi tecnici avevano ostacolato il loro utilizzo, anche solo sperimentale, in terapia. Attualmente sono in corso diversi studi sulle cellule staminali embrionali umane a questo scopo, alcune finanziate proprio in Europa (in Inghilterra e in Spagna) con fondi pubblici. I risultati di queste ricerche saranno disponibili tra qualche anno e la speranza è che siano confortanti come quelli finora ottenuti negli animali.

In uno studio recente, pubblicato nel gennaio di quest'anno sulla rivista scientifica internazionale ...Journal of Clinical Investigation... , il gruppo di ricerca guidato dal Prof. Hashimoto del Dipartimento di Neurochirurgia di Kyoto ha dimostrato che è possibile migliorare i sintomi del Parkinson nei primati usando le cellule staminali

embrionali.

I ricercatori hanno condotto le ricerche in scimmie affette da Parkinson e trapiantate con cellule ottenute da staminali embrionali, valutando l'efficacia e gli effetti collaterali del trattamento.

Nel dettaglio, hanno sviluppato una tecnica innovativa che prevede la coltivazione delle staminali embrionali in presenza di altre cellule che ne inducono la differenziazione verso il tipo di cellula nervosa che produce dopamina.

Quando le cellule in vitro hanno incominciato ad avere un aspetto simile a cellule progenitrici di neuroni sono state attaccate a microscopiche sfere (chiamate neurosfere). In questo contesto l'esposizione ad una sostanza chiamata FGF20 induce le cellule a moltiplicarsi ulteriormente (uno dei problemi maggiori affrontati nella ricerca con le cellule staminali, finora, era ottenerne un numero sufficiente). Le cellule così prodotte sono state trapiantate nell'animale e le analisi mediante risonanza magnetica e PET hanno dimostrato che le nuove cellule sostituivano quelle danneggiate anche dal punto di vista funzionale. Inoltre, anche i sintomi della malattia regredivano.

Il Prof. Langston del Parkinson's Institute, in California, commenta questa scoperta dicendo: ...Nella speranza di poter utilizzare le cellule staminali come una nuova sorgente di neuroni dopaminergici per rimpiazzare le cellule nervose degenerate nei pazienti con Parkinson, un punto importante è quello [...] di raggiungere nuovi traguardi che rendano questa strategia terapeutica una realtà. Uno di questi traguardi, in quanto rappresenta una fase di transizione importante nello sviluppo della tecnologia che usa le cellule staminali, coinvolge il trapianto di linee cellulari dopaminergiche in un modello primate di morbo di Parkinson...

Questo studio, infatti, è solo l'ultimo di una serie di pubblicazioni fatte da diversi autori di tentativi diversi di applicare queste tecniche: ogni autore cita il precedente e apporta alcuni miglioramenti tecnici. In questo caso, già altri ricercatori erano riusciti ad ottenere i precursori dei neuroni in vitro a partire da cellule staminali, ma non era ancora chiaro come ottenerne un nu-

mero sufficiente e in qualità efficace: il carattere innovativo di questo lavoro è relativa alla particolare coltivazione sulle sfere in presenza del fattore FGF20. I ricercatori stanno quindi affinando piano piano, ognuno aggiungendo un tassello, la tecnica per eseguire in modo efficace il trapianto.

Riassumendo, la tecnica prevede che le cellule staminali prelevate dall'embrione siano messe in coltura, quindi si applicano gli stimoli che favoriscono la trasformazioni in cellule pre-neuronali, la riproduzione in grande numero e la trasformazione in cellule neuronali specifiche. Infine vengono trapiantate in sedi specifiche all'interno del cervello.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, in esperimenti analoghi condotti in topi è stato osservato occasionalmente lo sviluppo di tumori, mentre questo non è avvenuto negli esperimenti in scimmie per periodi di osservazione paragonabili. Per stabilire la sicurezza del metodo da questo punto di vista sono tuttavia necessari ulteriori studi che prevedano tempi di sperimentazione più lunghi di quelli usati in questa sede e che sono attualmente in corso.

*Bibliografia* Takagi et al. J Clin Invest. 2005 Jan; 115(1):102-9 Langston, J Clin Invest 2005, 115(1):23-5 Kim et al. Neuropathology. 2004 Sep; 24(3):159-71