

Cellule Staminali

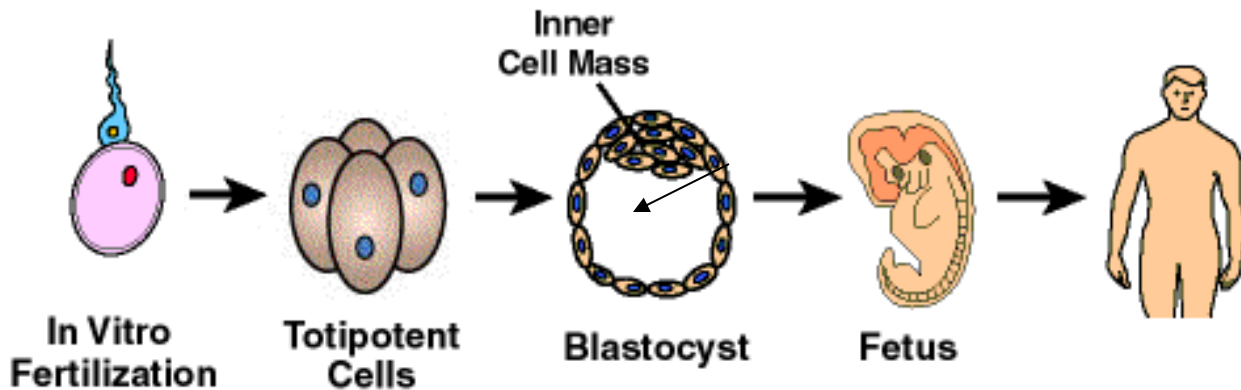
Arti Ahluwalia

Le Proprietà di cellule staminali

- Capacità di auto rinnovarsi (self-renewal)
- Capacità di differenziarsi lungo almeno una linea (potency)

The cell which results from the fertilisation of an egg by a sperm has the capacity to form an entire organism (a person). This cell is **TOTIPOTENT**, and in the first few hours of division can produce other similar totipotent cells (**TWINS TRIPLETS**).

After about 4 days, the cell divides into other cells which are not totipotent, but can become organs. These are known as embryonic stem cells (**PLUIRPOTENT**).



Stem Cells

In teoria possono subire un numero infinito di divisioni (cioè è immortale*) e possono differenziarsi per diventare altre cellule specializzate. Il progenitore non è immortale.

Nell'adulto sono state trovate nella pelle, sangue, cornea, denti, intestini. Anche nel cervello e nel fegato (forse). .

Quindi possono essere

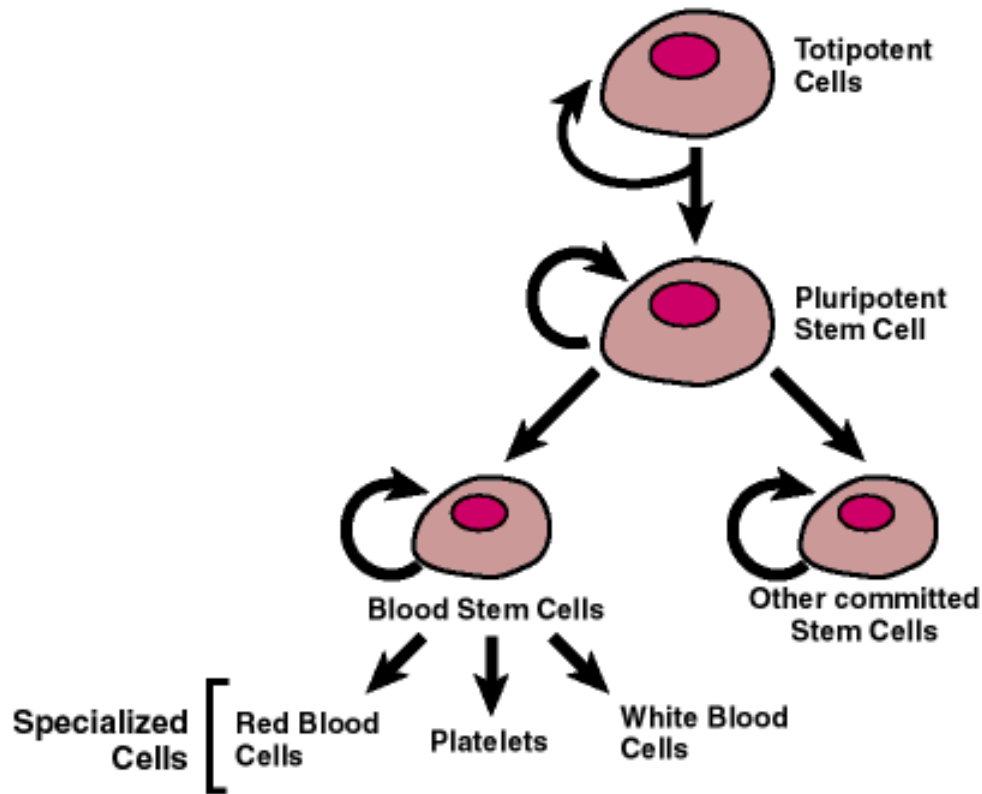
Unipotente

Multipotente

Pluripotente

Totipotente

} Embryonic



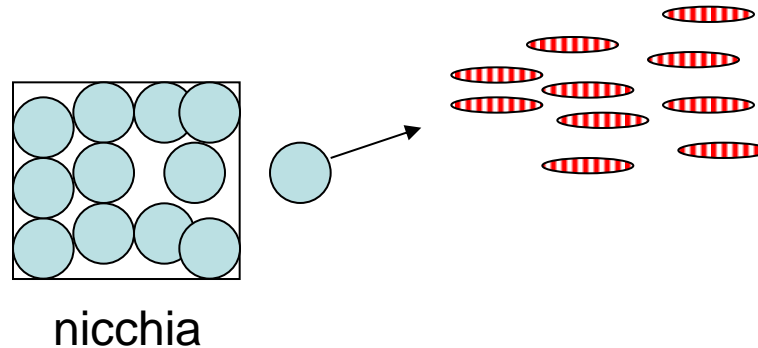
Properties: self renewal,
differentiate

La 'potenza'

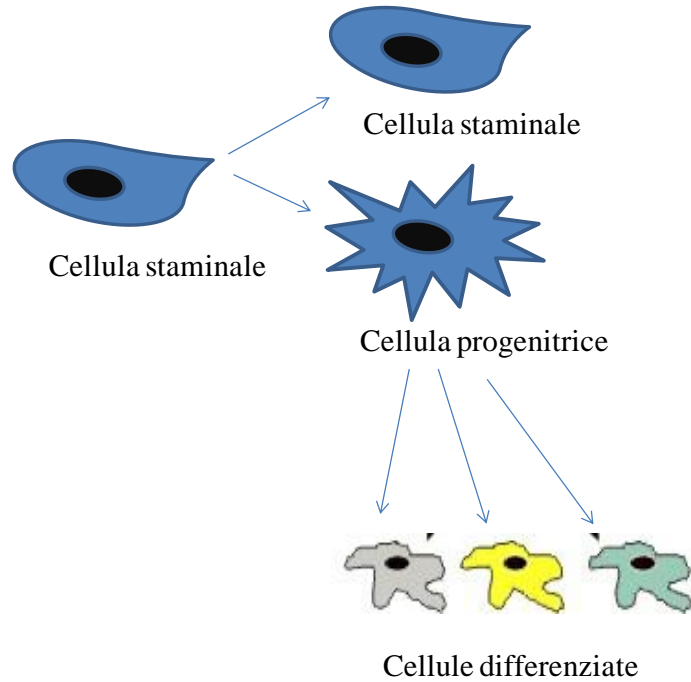
- **Cellula unipotente:** si definisce unipotente una cellula staminale che dà origine ad un progenitore il quale, dopo la sua attività proliferativa, genera un solo tipo cellulare. Il prototipo di questo tipo cellulare è la cellula staminale dell'epidermide, che genera solo i cheratinociti della nostra pelle. (In realtà si è visto che c'è almeno una componente di cellule staminali nella parete del follicolo pilifero, che può dare origine a tutte le componenti del pelo, ma anche alle cellule dell'epidermide)
- **Cellula multipotente:** il prototipo della cellula staminale multipotente o pluripotente è la cellula staminale ematopoietica, che dà origine alla serie linfatica (linfociti T, B e natural killer), ai globuli rossi, alle piastrine, ai granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili). La cellula staminale ematopoietica origina quindi tutte le cellule del sangue e anche cellule con capacità fagocitarie che si trovano ubiquitariamente nei tessuti.
- **Cellula pluripotente:** potenzialmente sono in grado di generare progenitori per tutti i tipi di cellule. Sono di questo tipo le cellule staminali embrionali (nella blastocisti) capaci di formare tutti i tessuti dell'organismo.
- **Cellula totipotente:** sono in grado di formare organismi interi.

Modi di divisione dalla cellule staminali

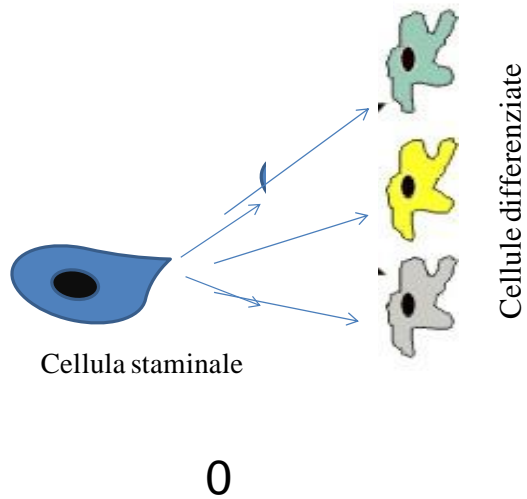
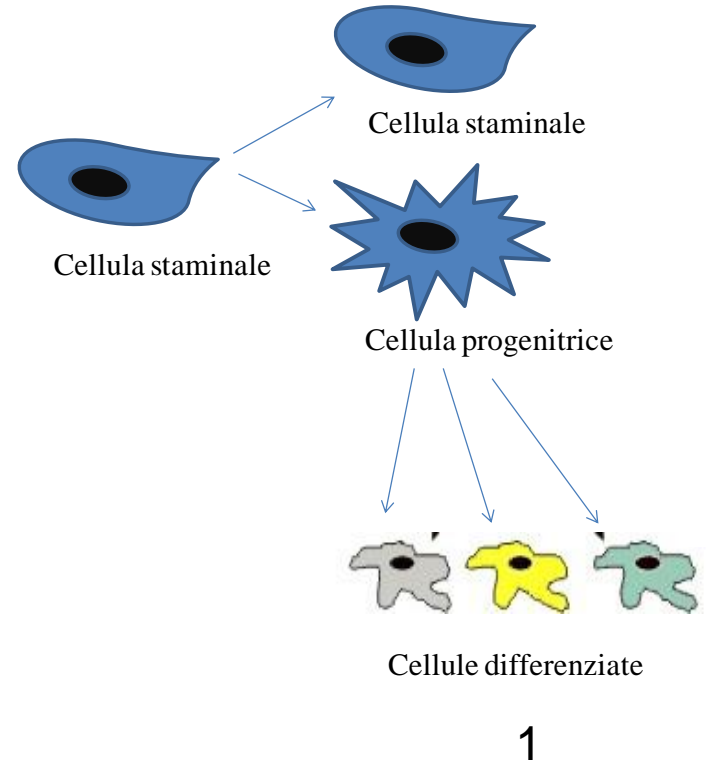
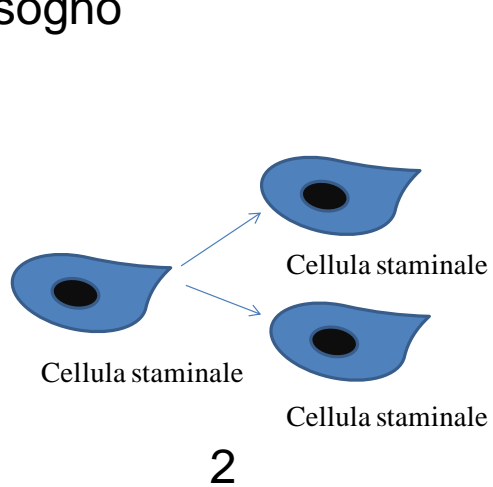
- **Successione clonale:** nella nicchia ci sono cellule quiescenti che vengono svegliate solo in caso di necessità. Quando vengono stimulate (da ferite ecc), alcuni si dividono producendo un numero elevato di cellule differenziate. Però la cellula iniziale non viene rinnovata



Modello deterministico: Quando entra in azione la cellula produce due figlie di cui una rimane staminale



Modello Stocastico: La divisione della cellula staminale puo dare luogo a due figlie staminali, o nessuna, o una, a secondo del bisogno



Immortalità e senescenza

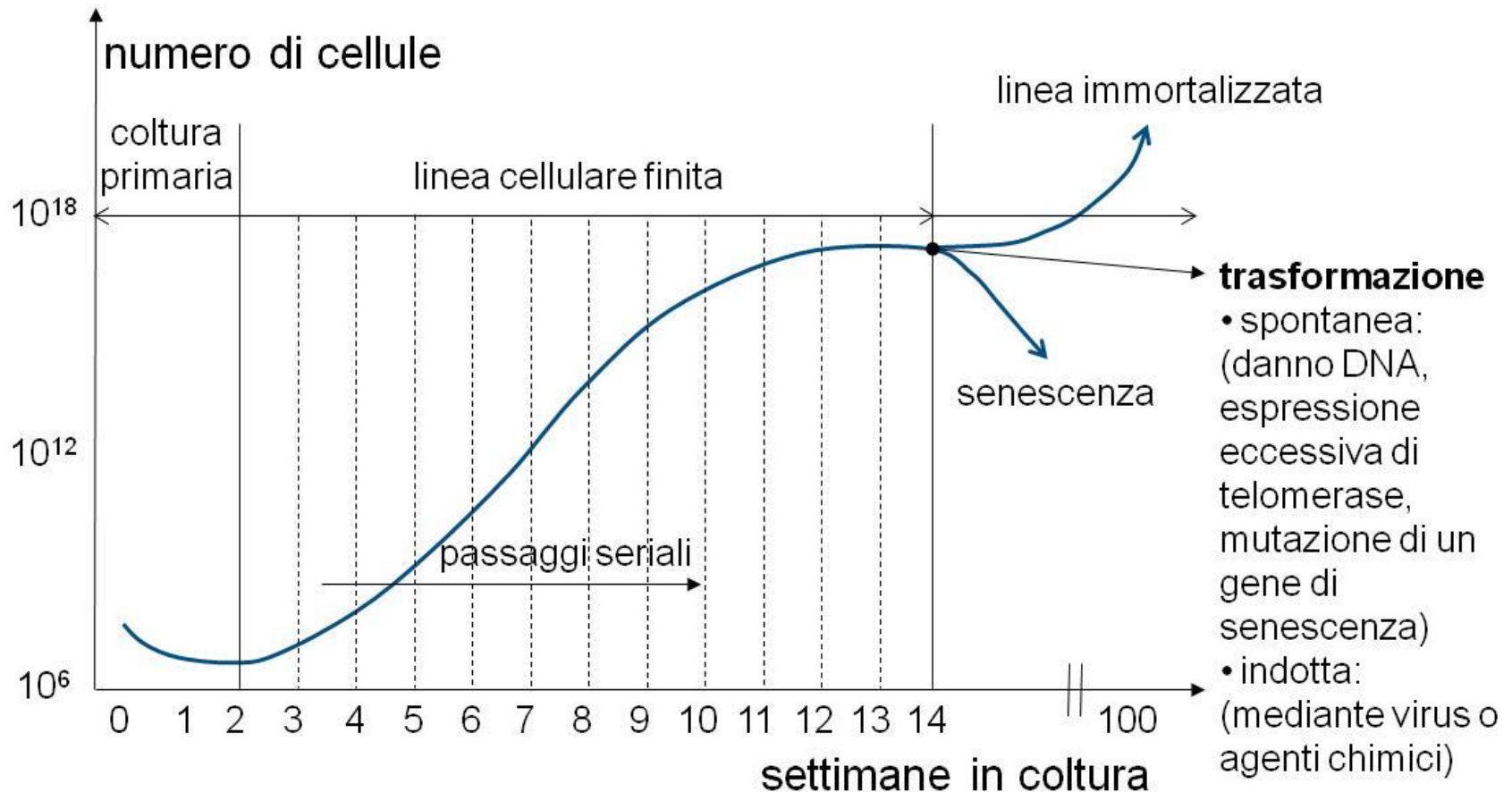
- Sembra comunque che la C. Staminali non può sopravvivere più di 130 anni.

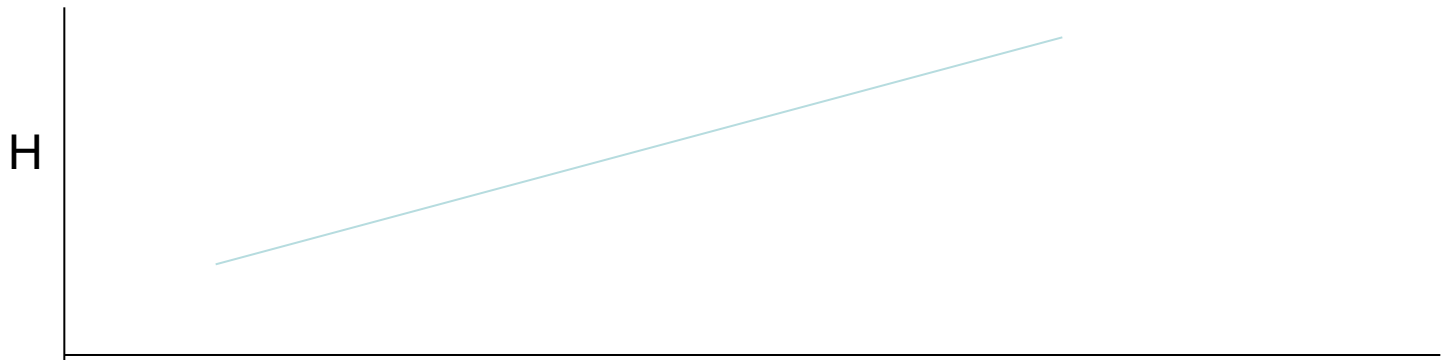
Cose che invecchia, la cellula o il suo microambiente? Che ruolo hanno le C. Staminali nella rigenerazione e riparazione?

C. Staminali da animali vecchi hanno lo stesso effetto di quelli giovani quando impiantati in animali giovani.

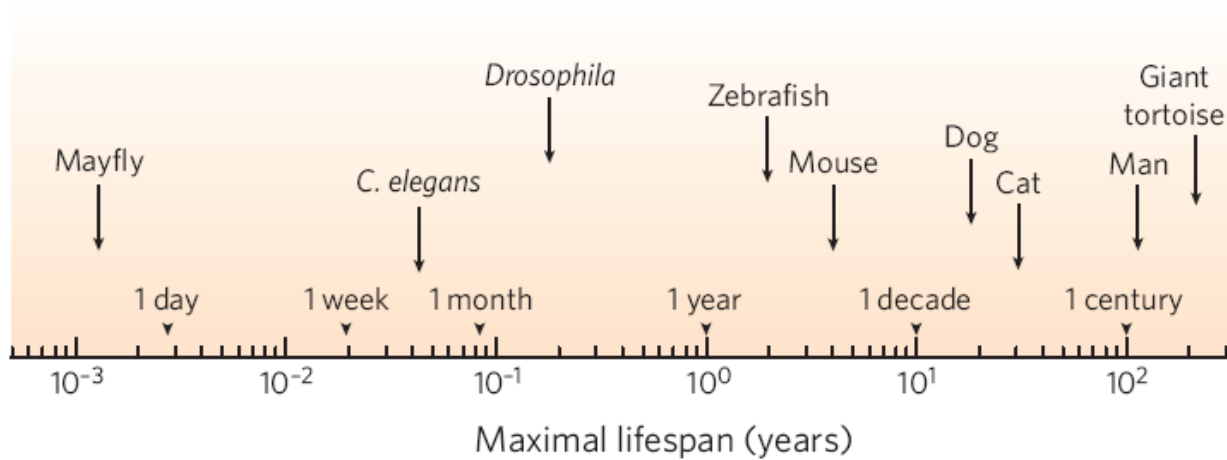
E in animale giovani cosa succede?

Il limite di Hayflick



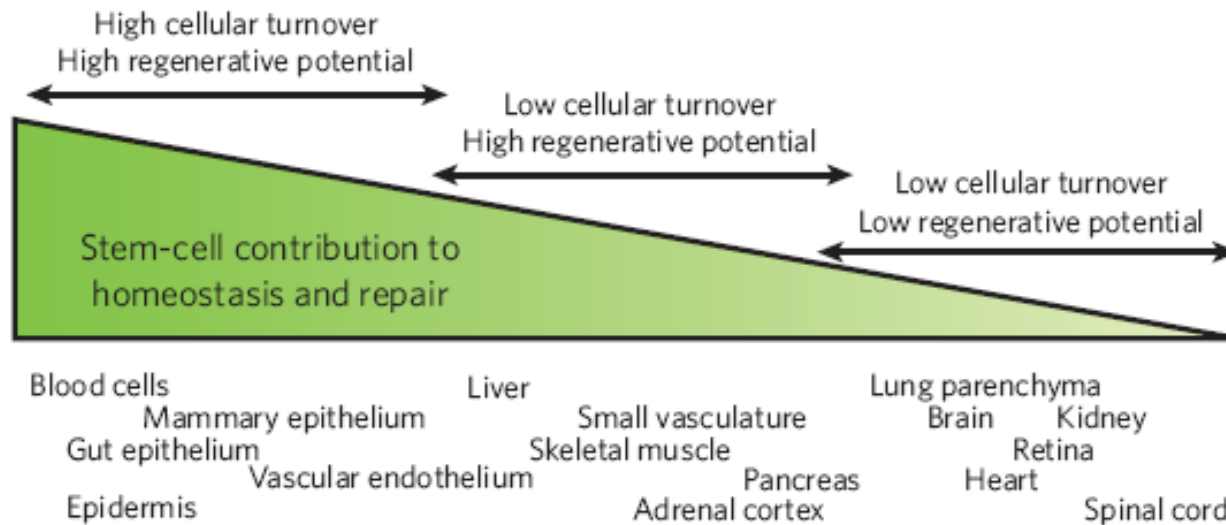


eta



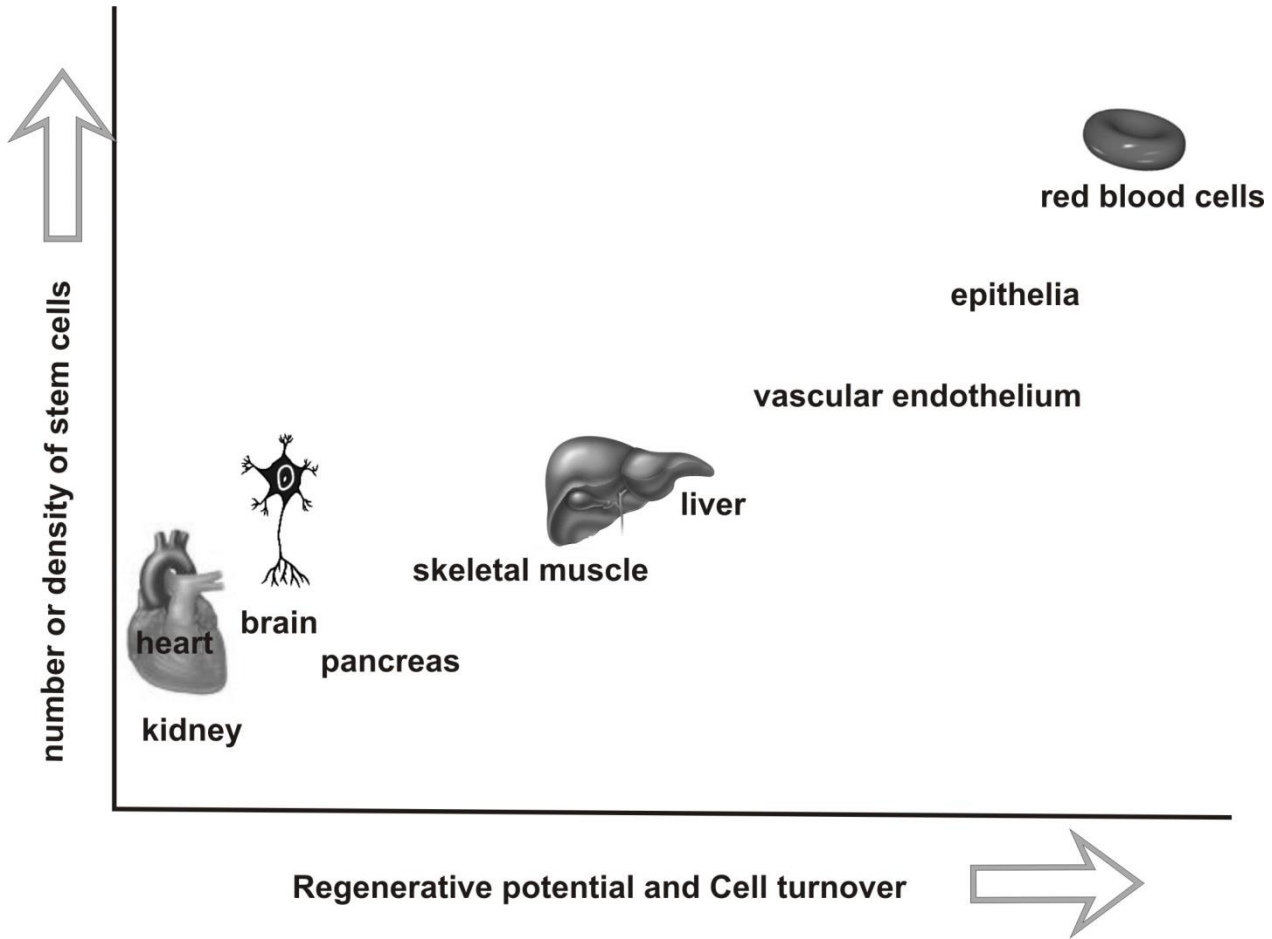
telomeri

- La senescenza è dovuta in grande/piccola parte ai telomeri.
- Parte terminale dei cromosomi, diventa più piccola dopo ogni duplicazione
- Da 9-11 kbp, quando diventa 5-6 kbp la divisione cellulare diventa instabile
- Ci sono enzimi telomerasi che riparano la parte terminale dopo ogni divisione
- Si trovano nelle cellule germinale, nelle cellule tumorali, e anche (ma con bassa attività) nelle cellule staminali ematopoetiche



Vecchie cellule staminali-vecchio tessuto, le cs invecchiano perche sono sempre attive

Invecchiamento dovuto al microambiente (perche le CS non invecchiano)



Il differenziamento

- La diversità tra una cellula staminale e un progenitore da un punto di vista molecolare risiede nell'espressione differenziale di geni. Considerando che il genoma della cellula staminale e del progenitore sono identici tra loro, le due cellule si distinguono solo in modo funzionale, cioè per il loro fenotipo, cioè per la loro espressione
- L'espressione differenziale o meglio la trascrizione differenziale dei geni è regolata da tre meccanismi:
- 1) La localizzazione o segregazione di determinanti citoplasmatici
- 2) L'induzione da parte di segnali provenienti da altre cellule o tra le cellule figlie, o il microambiente, la nicchia*
- 3) L'apoptosi (morte naturale cellulare)

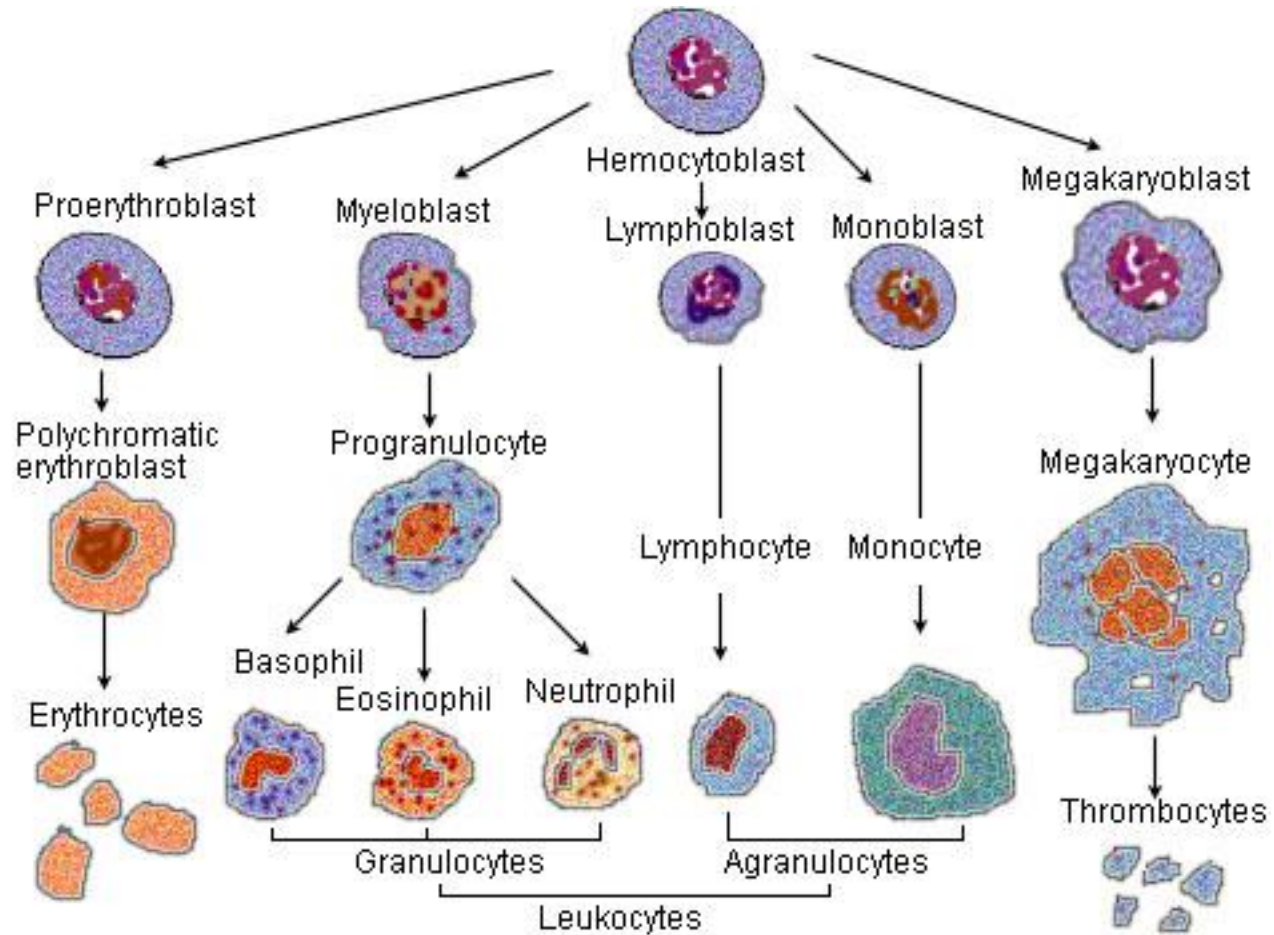
Dove si trovano

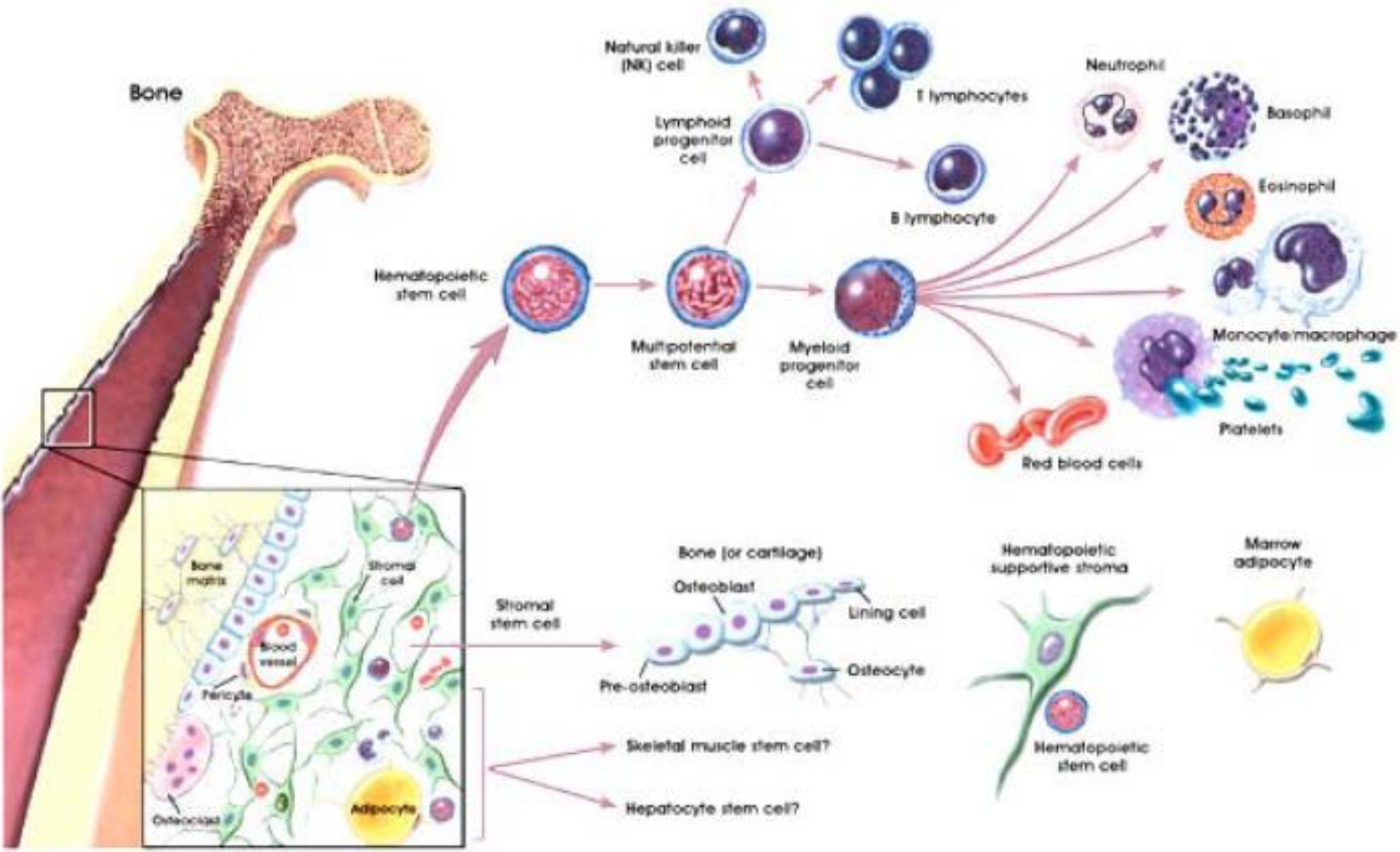
- negli **embrioni nelle prime fasi** di sviluppo (**blastocisti**) ottenuti mediante fecondazione *in vitro* per il trattamento dell'infertilità o specificatamente a scopo di ricerca (cellule staminali embrionali)
- negli **pseudo-embrioni creati** inserendo il nucleo di una cellula somatica adulta (staminale o meno) in una cellula uovo privata del proprio nucleo (cellule staminali embrionali clonate) (cioè Dolly)
- nelle **cellule** derivate da **feti** (cellule staminali fetali)
- nel **sangue dei vasi del cordone ombelicale** (cellule staminali fetali)
- nei **tessuti adulti** (cellule staminali adulte)

Cellule Staminali dal midollo osseo

- Adult stem cells can be obtained from bone marrow (main source: pelvic bone).
- Hematopoietic cells : everything in blood, RBC, etc
- Mesenchymal: bone, cartilage, muscle, stroma, tendon, connective tissue (dermis, adipocytes ets)
- The marrow is seperated by allowing cells to settle

- What do they look like?
- Bone marrow hematopoietic cells Have known surface markers (CD34), small and spherical. High nuclear to cytoplasmic ratio. 1/100000. Rarely divide.



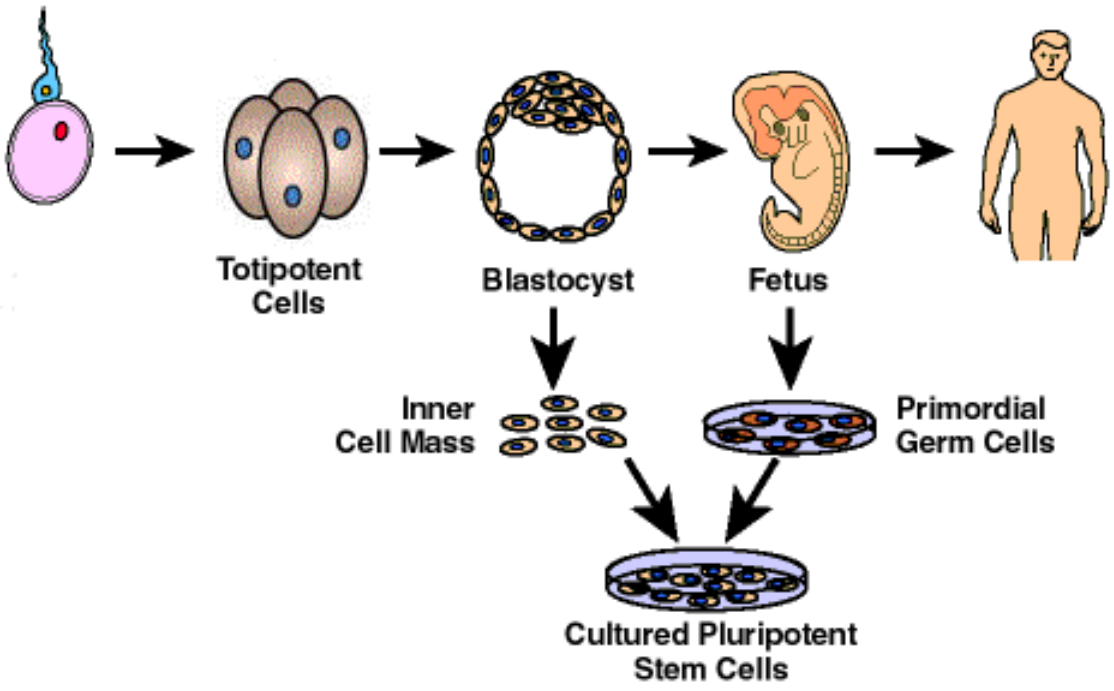


Provenienza e tipi di cellule staminali adulte del midollo osseo.

Cellule Staminali Embrioniche

Cellule Staminali Pluripotenti sono state isolate da embrioni umane (cliniche IVF). Sono in grado di produrre cellule differenziate.

Cellule Pluripotenti sono state derivate da feti abortiti



- Definire «nicchia», «committed»,
- Secondo il paper, quali sono le caratteristiche di una nicchia?
- Dove si trova la nicchia nel midollo osseo?
- E nel Follicolo pilifero?
- Cose una teratoma?
- Quale il ruolo delle integrine e caderine nella nicchia?