



**XX Congresso Nazionale  
Società Italiana di  
Pediatria Preventiva e Sociale  
30 Maggio - 2 Giugno 2008  
Reggia di Caserta - Grand Hotel Vanvitelli**

## CELLULE STAMINALI

- **Cellule Staminali:** da "stamina" = fili, fili della vita
- **Le tre Parche o Moire:**
  - **Cloto:** filava, tesseva lo stame della vita;
  - **Lachesi:** svolgeva il filo e fissava la sorte della vita
  - **Atropo:** con lucide cesoie, inesorabile, recideva lo stame decretando il momento della morte.
  - **Vivevano nell'Ade:** ovvero nell'inferno pagano
  
- **Parcae fatalia nentes et rumpunt stamina - Lucullo**

# LE TRE PARCHE



## CELLULE STAMINALI

**-Biologi e medici:** cellule progenitrici di tutte le cellule il cui destino non è ancora "deciso"

→ "differenziarsi" nei 271 tipi di tessuto e gli oltre centomila miliardi di cellule del corpo umano

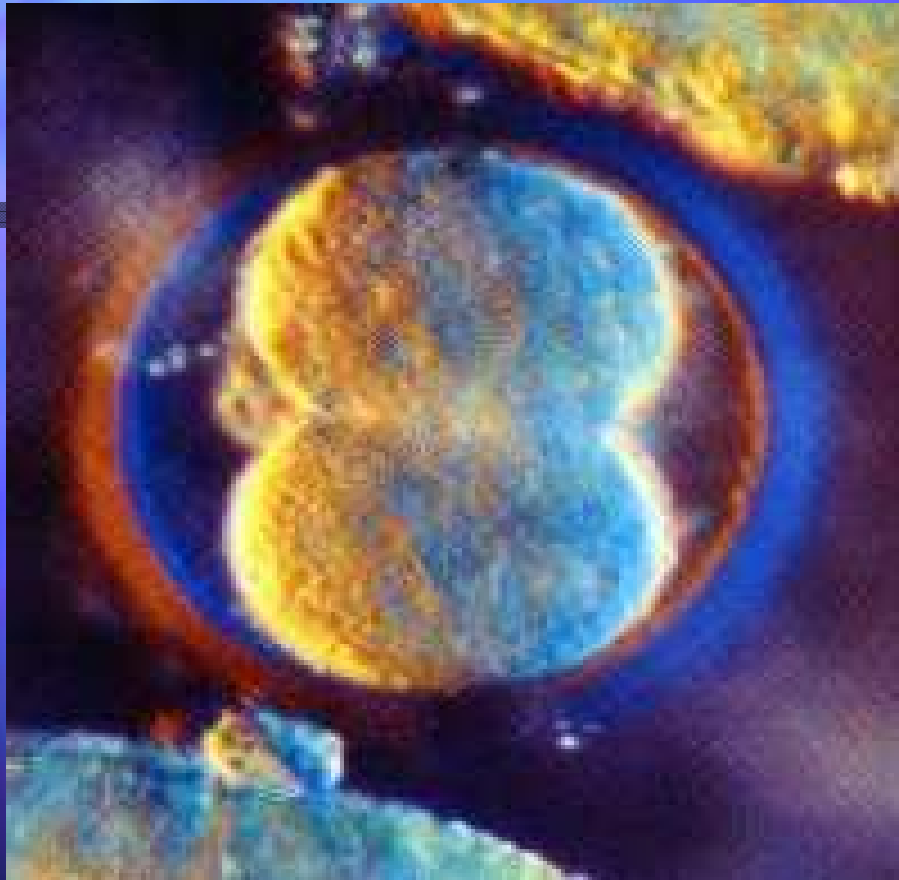
→ cellule totipotenti (**embrionali: Stam. "per eccellenza"**)

→ cellule pluripotenti;

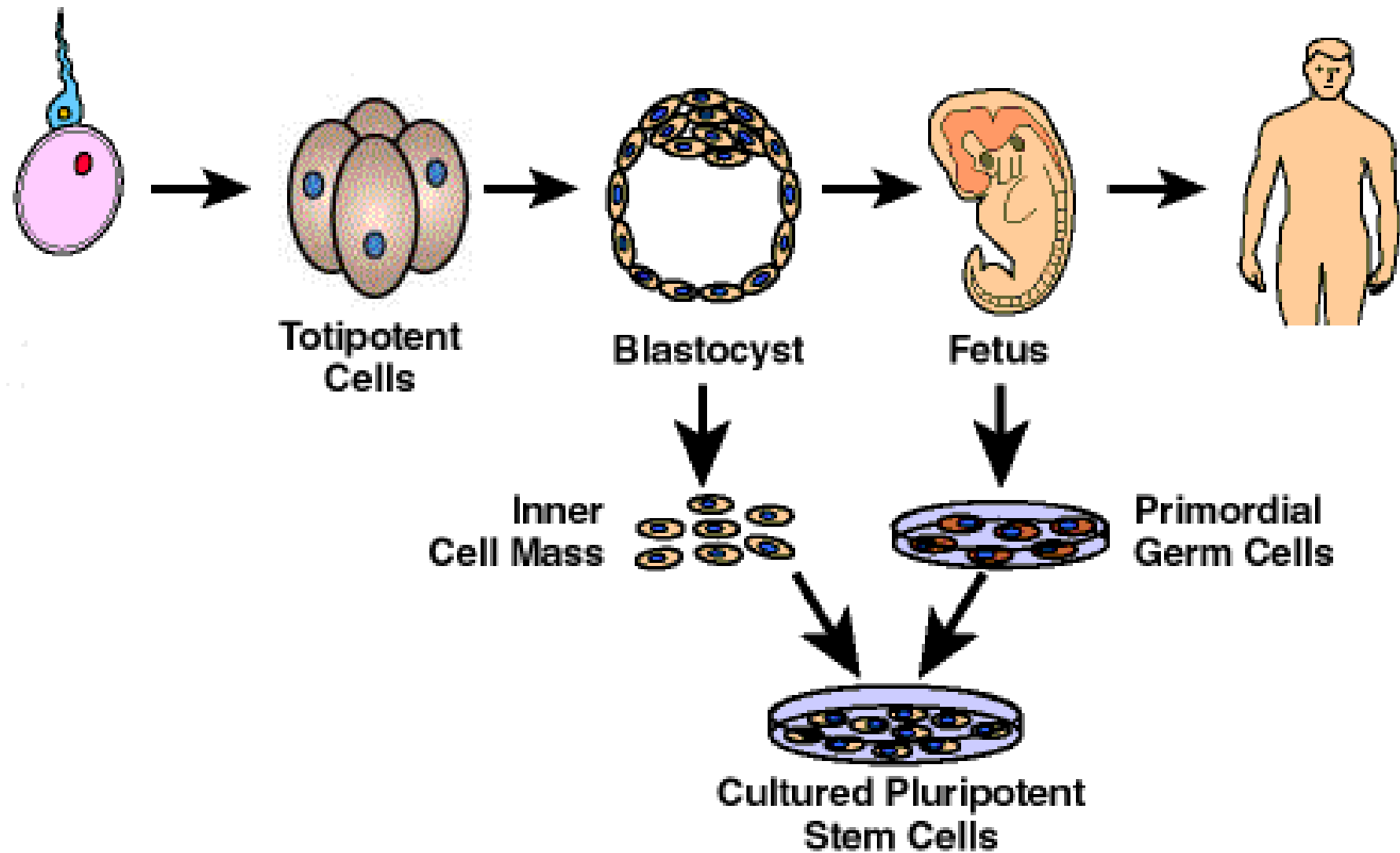
→ cellule adulte o somatiche multipotenti;

→ cellule adulte o somatiche unipotenti.

--- Non c'è sogno che non possa essere sognato purché si sappia sopportarne l'alba. C. Calandra



**Da: Archivio della REWIND BIOTECH Srl  
Repubblica di San Marino**



## CELLULE STAMINALI: CARATTERISTICHE

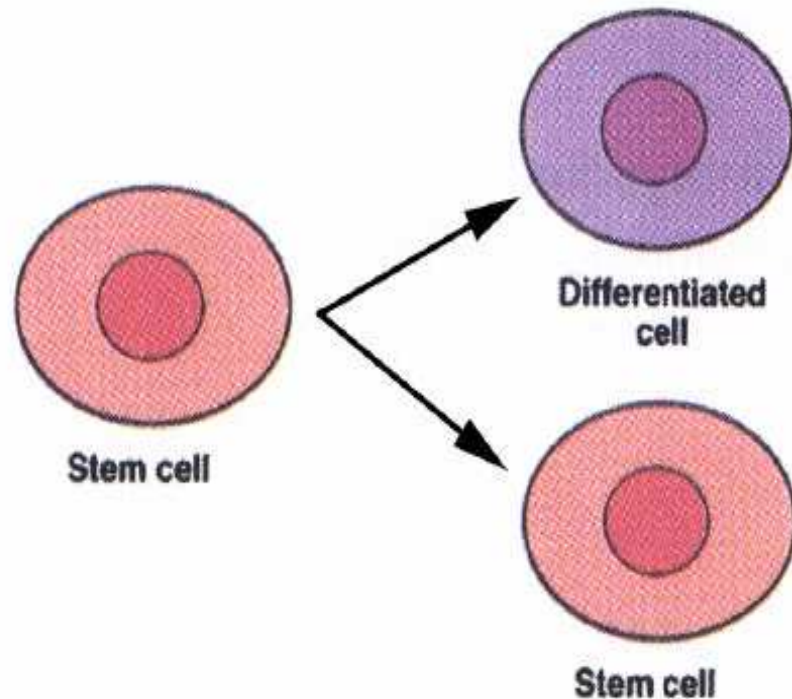
- **Capacità di differenziarsi** → producendo le cellule che costituiranno l'individuo adulto

- **Capacità di rinnovarsi** → sostituire le cellule dei vari tessuti usurate o danneggiate nel corso degli anni con ritmi diversi es. piastrine, globuli bianchi, cellule della cute, globuli rossi, epatociti, miociti, neuroni.

→ **Non hanno attività specifica:** costituiscono una riserva in grado di riprodursi dando origine a cellule identiche a se stesse.

---- La cosa più difficile è vedere quello che abbiamo sempre sotto gli occhi. Goethe

# Self renewal of Stem Cells

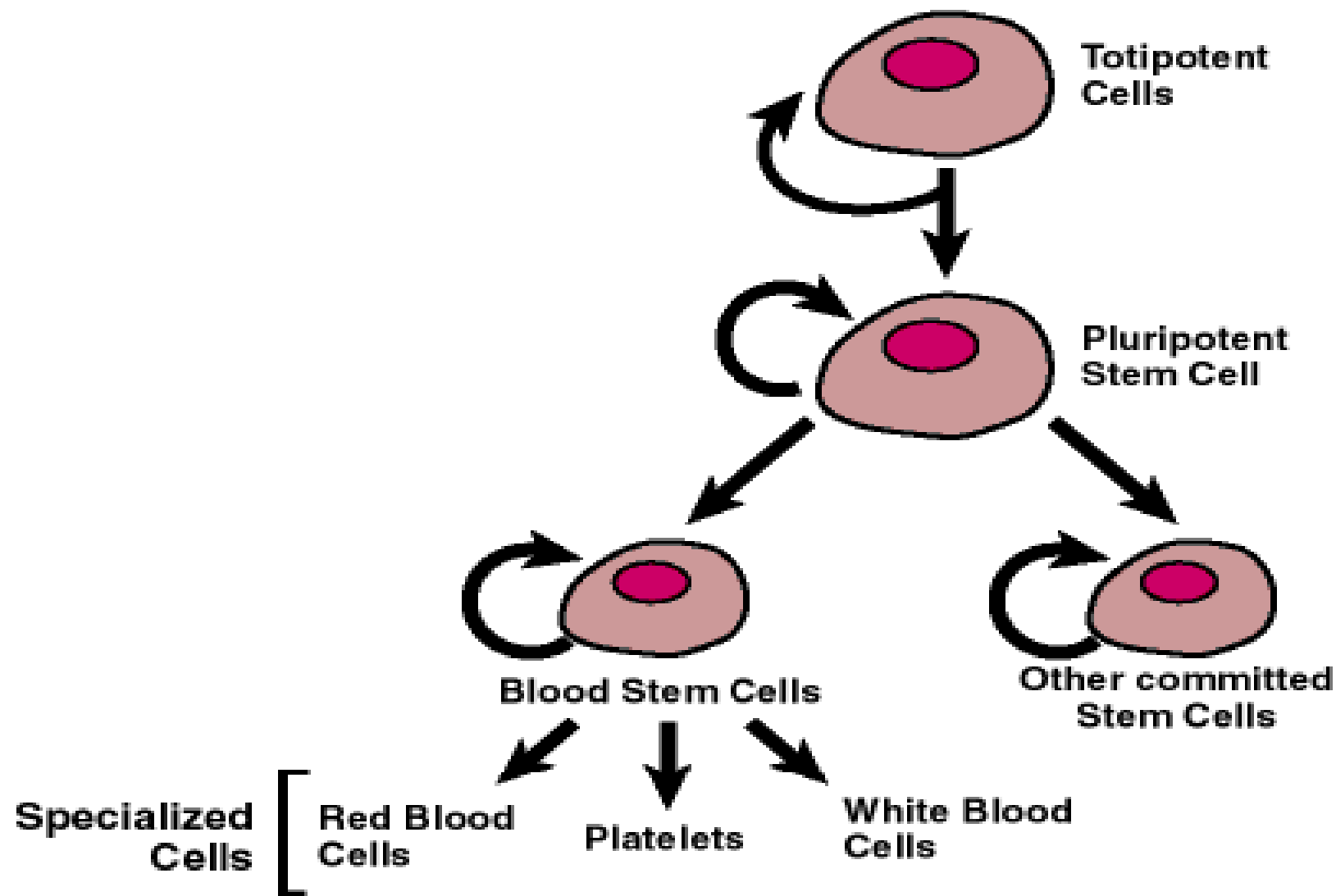


a) Invariant asymmetric cell division yields one stem daughter and one which undergoes differentiation

b) Stem cell gives rise to daughters that have finite probabilities of being either stem cells or committed progenitors

Da: Archivio della REWIND BIOTECH SRL Repubblica di San Marino

----L' intelligenza apre tutte le porte, l' ignoranza le chiude



# MEDICINA RIGENERATIVA

## PIRME SCOPERTE

- **Anni '60 - Altman J. e Das G.:** evidenziano, nel cervello, la neurogenesesi da parte di cellule staminali e quindi formazione di nuovi neuroni.
- **McCulloch E. e Till J.:** presenza di cellule staminali nel midollo osseo → rinnovano elementi figurati del sangue.
- **Cellule staminali emopoietiche:** si sviluppano in globuli rossi, globuli bianchi e piastrine e si replicano all'infinito dopo il trapianto.
- **Considerate inizialmente unipotenti**

*McCulloch E. e Till J. 1964*

# MEDICINA RIGENERATIVA

## PRIMO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

- **1968:** primo trapianto di midollo con successo, tra due fratelli per curare, nel ricevente, una forma congenita grave di immunodeficienza combinata (Severe Combined Immunodeficiency- SCID),
- **Prassi terapeutica:** migliorata nel corso degli anni ma 40-50 per cento dei pazienti non dispone di un donatore compatibile nell'ambito familiare o nei registri internazionali dei donatori volontari di midollo osseo.

*Gatti Lancet 1968*

*Kenny Eur J Pediatr 1979*

## EVOLUZIONE DELLE CONOSCENZE

- **1978:** scoperte cellule staminali ematopoietiche nel cordone ombelicale umano;
- **1992:** coltivazione in vitro di cellule staminali neurali;
- **1997:** dimostrazione che leucemia origina da cellule staminali, prova di un nesso con il cancro;
- **1998:** isolamento e mantenimento in vita di cellule staminali embrionali umani: importante perché contengono nel DNA i programmi genetici di qualsiasi tipo di tessuto per cui può differenziarsi in ogni tessuto (*Thomson JA*) → capire meccanismi di: malformazioni, risposta ai farmaci, espressione dei geni, arresto della corsa delle staminali verso la differenziazione in cellule di tutti i tessuti specifici per i trapianti.
- **2000:** scoperta della plasticità delle staminali adulte.

## EVOLUZIONE DELLE CONOSCENZE

- **2001:** cellule staminali selezionate del midollo osseo ripristinano il 70% del miocardio lesa da infarto (*Orlic*);  
che cellule staminali del midollo osseo iniettate con un catetere nell'arteria coronaria più vicina all'area lesa migliora la capacità del cuore di contrarsi;
- **2003 Cuore:** è dotato di cell.staminali proprie (*Urbanek*)
- **2007 Liquido amniotico:** scoperta di cellule staminali versatili come quelle embrionali → superati i contrasti etici sulle staminali embrionali (*De Coppi*)
- **2008:** i fibroblasti della cute si trasformano in staminali pluripotenti, in grado di curare nei topi di laboratorio e nell'uomo nel morbo di Parkinson (*Takahashi*)
- **15% dei pazienti:** oggi non ha una prospettiva terapeutica valida

## **CELLULE STAMINALI OMBELICALI**

- **Adulte o somatiche multipotenti:** sono simili alle altre staminali adulte del midollo osseo, ma più abbondanti: non sollevano problemi di natura etica; sono compatibili con il neonato, "pezzi di ricambio", e in parte con i familiari (fratelli, sorelle, genitori e nonni): vantaggio di una minore potenzialità di rigetto (anche se le infezioni sembrano essere più frequenti e gravi) = "assicurazione sulla vita" per almeno 25 anni.

- **Epitelio e connettivo cordone ombelicale:** fonte di staminali multipotenti per generare tipi cellulari diversi quali →epatociti, mioblasti, cheratinociti, dendriti, cellule dell'endotelio, cellule del pancreas.

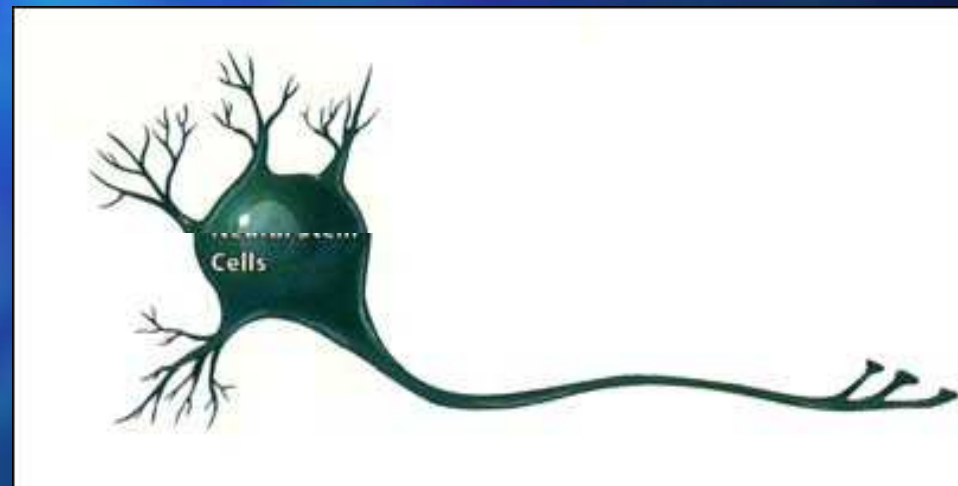
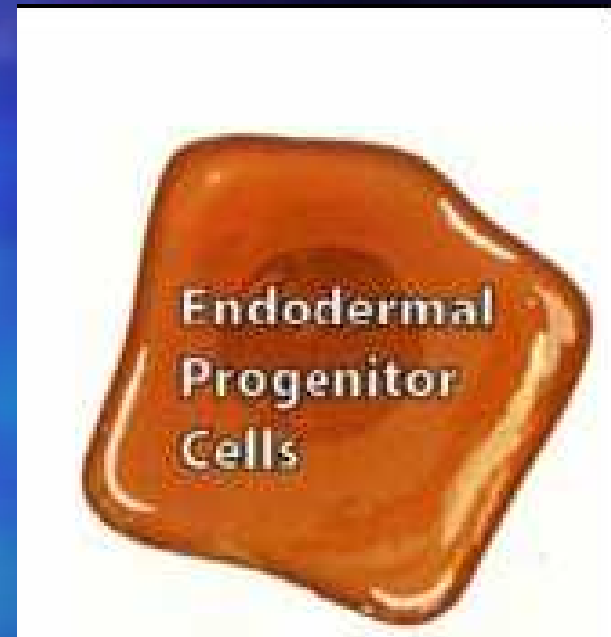
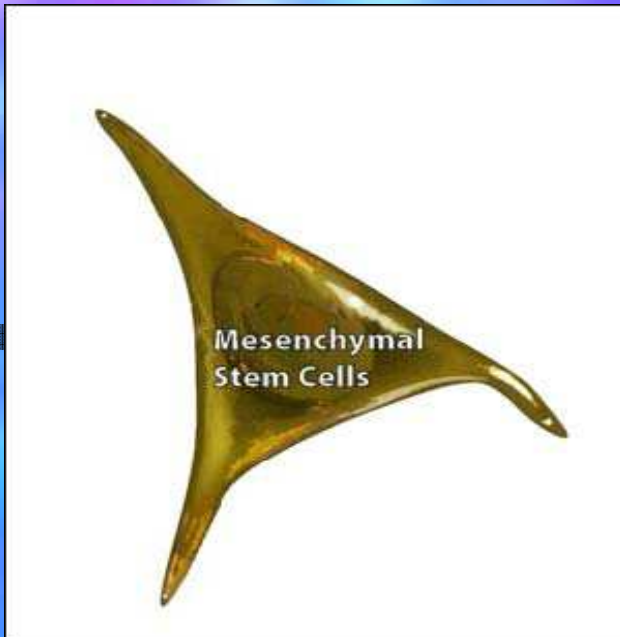
---- **Gli occhi sono ciechi: bisogna cercare con il cuore**  
**Il Piccolo Principe**

## **CELLULE STAMINALI OMBELICALI**

- **2000 - Italia: Sangue cordone** - consentita solo la conservazione in strutture statali, non a pagamento, ma a scopo eterologo, di ricerca o donazione dedicata o allogenica correlata = "donazione forzata"
- **2002 Tar Lazio:** fratelli o consanguinei
- **Legge 31.12.2007 n. 248:** autorizza anche in Italia la raccolta autologa, a pagamento, presso strutture private autorizzate dalle Regioni competenti
- **Vantaggi conservazione autologa:** assenza di rigetti, rischio zero di contrarre malattie, sicura e pronta disponibilità in caso di necessità, ma enorme spreco perché una minima parte dei donatori si ammalerà → spreco di prezioso materiale e costi di ibernazione
- Nulla possono gli Dei contro l'ignoranza degli uomini**

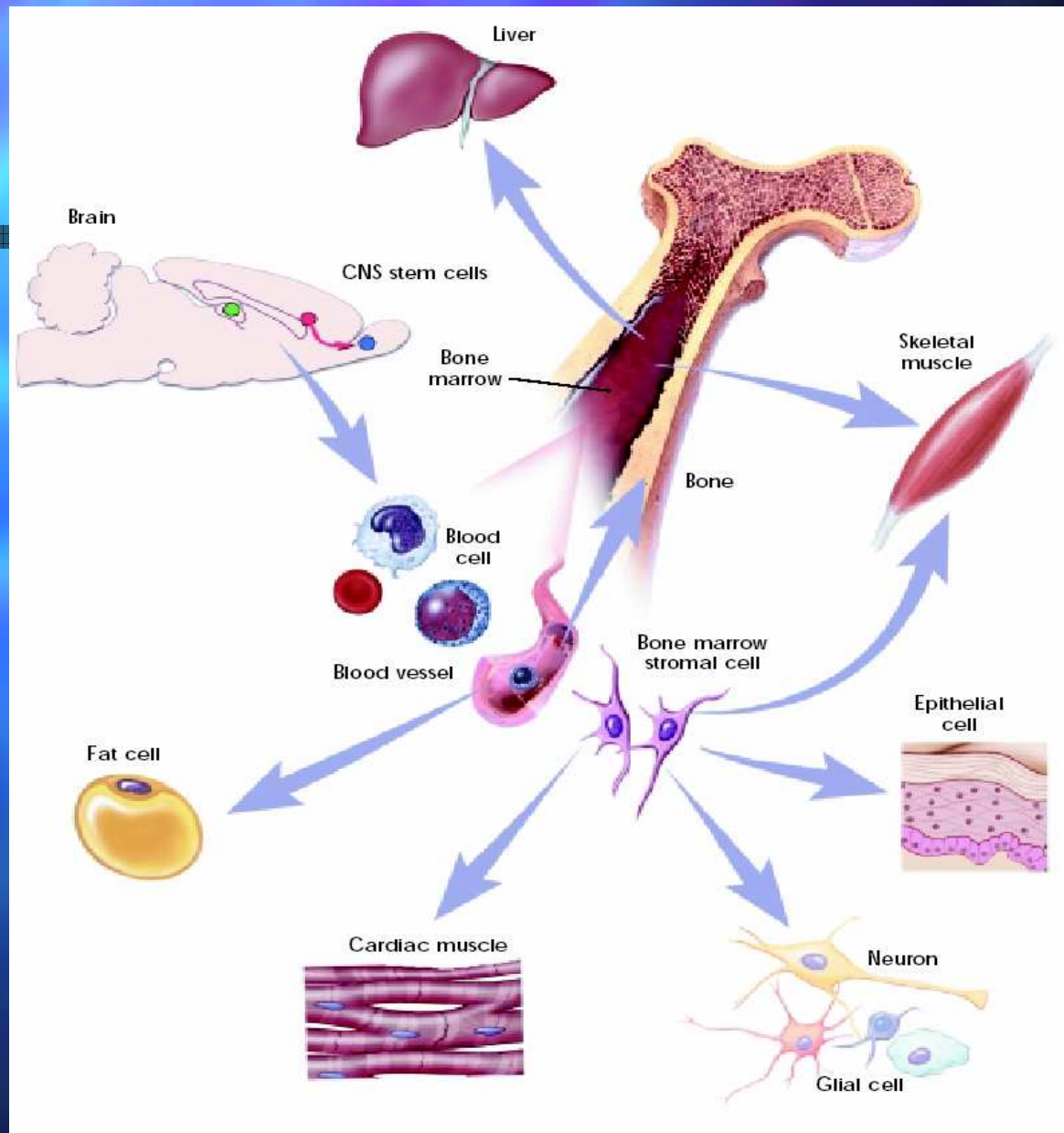
## CELLULE STAMINALI ADULTE

- **Presenti in tutti i tessuti:** = riserva per riprodurre le cellule perdute: "plasticità delle cellule staminali adulte" che è maggiore rispetto all'attesa
  - **Cellule staminali mesenchimali:** capacità differenziarsi in osteoblasti, condrociti, adipociti, mioblasti, neuroni, producono fattori di crescita, citochine regolatrici, intervengono nella angiogenesi, riparazione ferite, attività neuroni, sistema immunitario ecc. favoriscono la proliferazione delle cellule staminali endogene e quindi l'attecchimento, la riduzione dei processi infiammatori e delle reazioni immunitarie (*Phinney DG*).
  - **Intermedie fra:** staminali embrionali e staminali adulte
- L'ignoranza e l'intelligenza hanno una sola cosa in comune: sono senza limite. Anonimo



Da: Archivio della REWIND BIOTECH SRL - Repubblica di San Marino

# Citotipi differenziabili dalle cellule mesenchimali



Da: Archivio della **REWIND BIOTECH SRL** Repubblica di **San Marino**

# Mesenchymal stem cells (in bone marrow) can give rise to a variety of cell types



MSC

cartilage cells

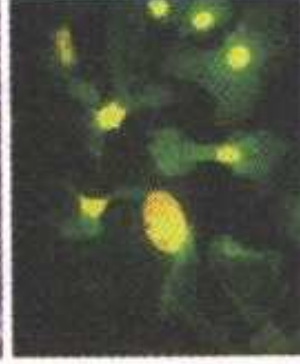
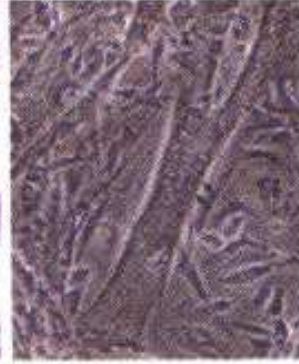
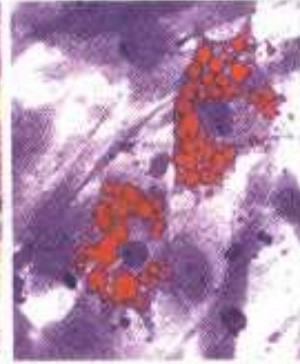
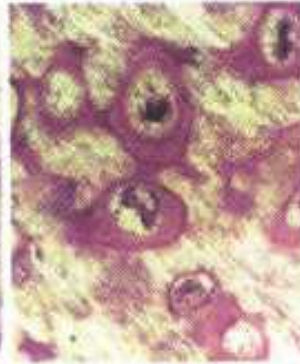
bone cells

fat cells

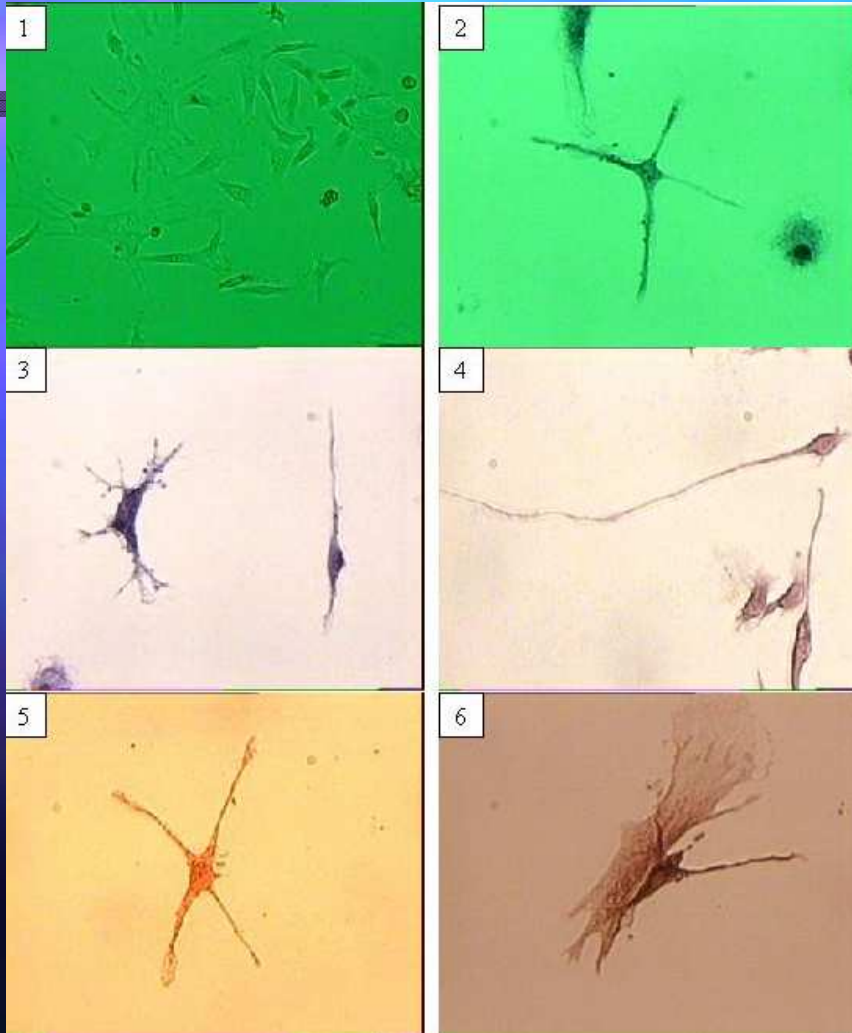
muscle cells

hematopoietic support cells

astrocytes



# Differenziazione della mesenchimali in cellule neuronali



- 1 cellule mesenchimali
- 2 neurone a stella (70%)
- 3 neurone piramidale (I° neurone motorio)
- 4 neurone con assone lungo (II° neurone motorio)
- 5 neurone a stella (70% contras.)
- 6 neurone a canestro (cervelletto per movimenti fini)

# CELLULE STAMINALI NELLA TERAPIA

## Patologia cardiovascolare

- **Somministrazione di miliardi di cellule autologhe:**
- coronaria vicina all'area danneggiata (intracoronarica);
- nel ventricolo (transendocardica);
- nel muscolo cardiaco durante un bypass (intramiocar.) della zona infartuata (*Assmus B; Erbs S*)
- previene la morte delle cellule del miocardio,
- aumenta le cellule staminali endogene,
- rigenera le cellule e dei vasi del miocardio,
- migliora la perfusione,
- migliora la funzionalità cardiaca globale (*Leri A*).

..... Non c'è nulla di più pericoloso di una ignoranza attiva.

Goethe

## Terapia con cellule staminali autologhe

- **Utile, eticamente giustificata:** se compromissione grave muscolo cardiaco o malattie croniche coronarie e diminuita vascolarizzazione e ossigenazione tessuti.

### - **chiarire e definire**

→ ruolo lunghezza dei telomeri, terminali di cromosomi eucarioti (*Spyridopoulos I*),

→ tipo di malati che può trarre maggiori vantaggi e tempo di intervento (infarto-angina) (*Strauer BE*)

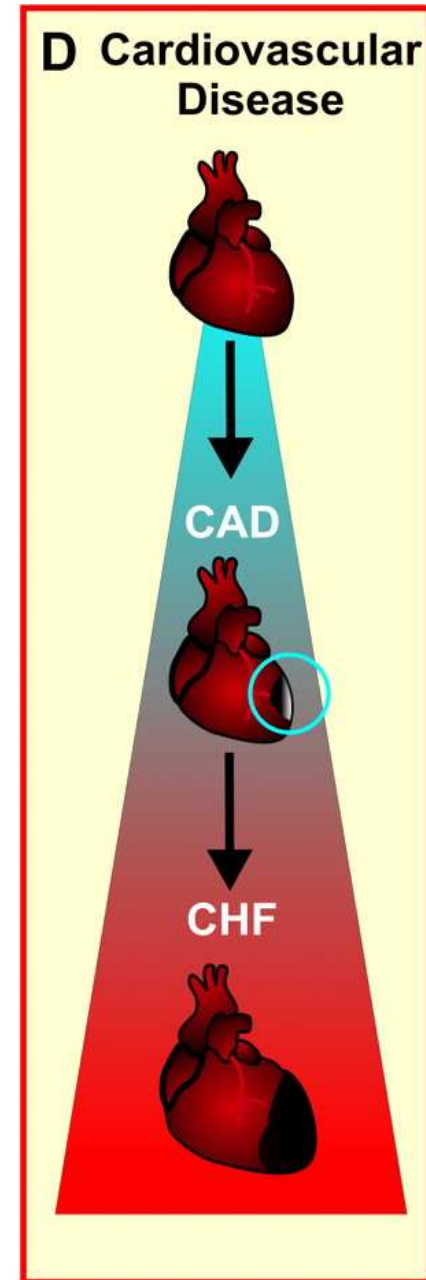
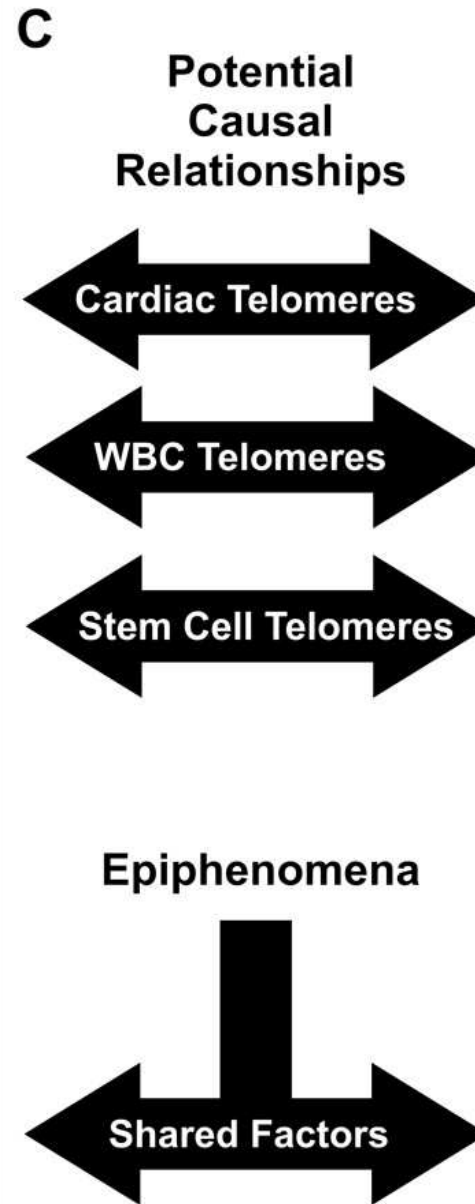
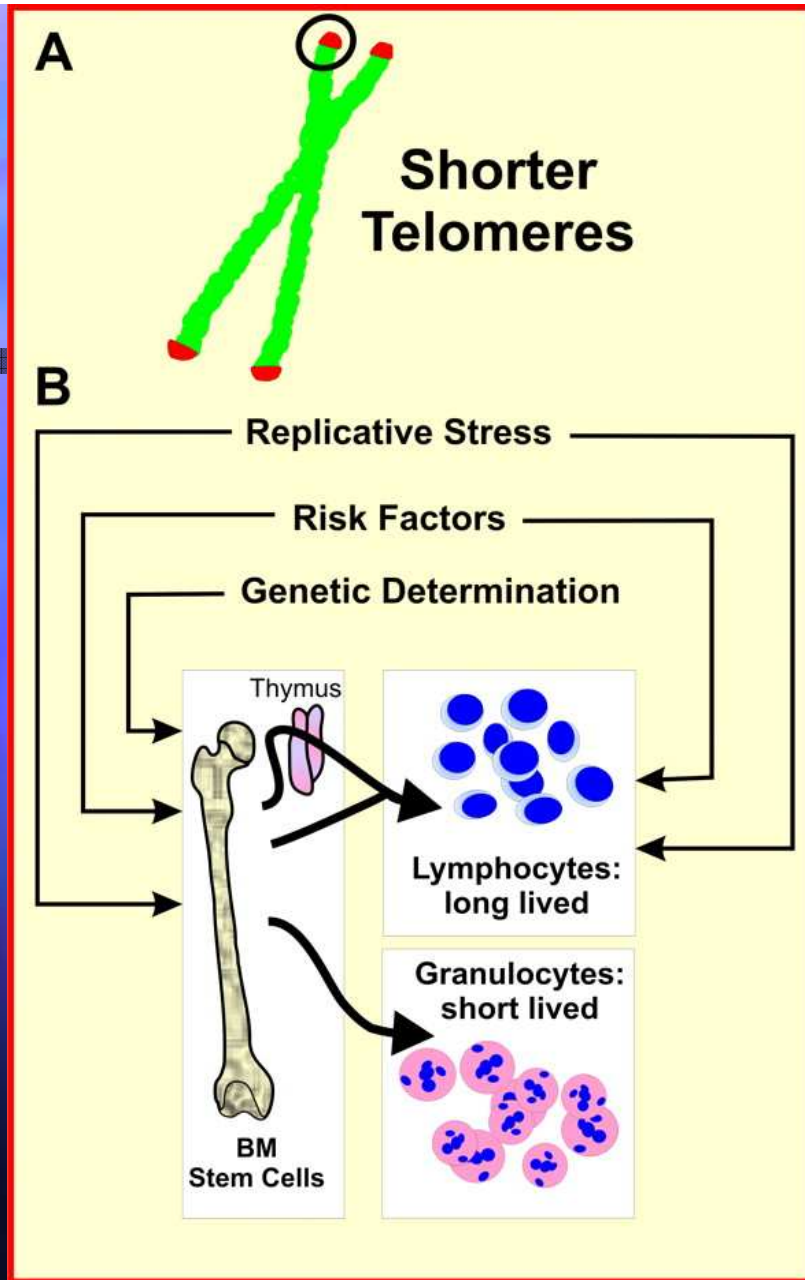
→ la migliore opzione terapeutica (stam.midollo o miocardio),

→ dosaggi terapeutici ottimali di cellule staminali,

→ ruolo delle citochine del midollo osseo.

L'esperienza è un pettine che la vita ti dà quando ..... hai perso i capelli

André Mourois



Markers età biologica del soggetto

## Patologia Endotelio-vascolare

- **1997:** scoperte le staminali "endothelial progenitor cells"
- **EPC:** prevengono formazione, estensione, evoluzione lesioni ateroscler. contribuiscono alla neoangiogenesi → facilitano l'apporto di sangue nei tessuti e la rigenerazione tissutale
- **Trauma cranico, ustioni:** aumentano in circolo con la gravità
- **Attività ridotta:** anziani, diabete, ipertensione, iperlipemia, nelle malattie coronariche per: rigenerazione ridotta in numero e qualità (*Fox A*)
- **EPC:** facilitano formazione vasi sanguigni nei tumori e quindi la crescita tumorale (*Aicher A*)
- **Indice di laboratorio:** prognostico e di indirizzo terapeutico di notevole interesse nelle malattie croniche

---- L'ignoranza e l'intelligenza hanno una sola cosa in comune: sono senza limite. Anonimo

## Patologia Cutanea e Oculare

- **1981:** trapianto autologo di epidermide coltivata in laboratorio in ustionati → ricostituita cute normale
- **Modesti successi:** colture cellulari, numero di cellule staminali, preparazione del tessuto da trapiantare e modalità del trapianto non ottimali
- **Epidermide:** cheratinociti staminali la rinnovano ogni mese: sono multipotenti,
- **Ustioni:** superfici anche enormi
- **Vitiligine:** trattata con cute pigmentata
- **Ulcere venose croniche delle gambe:** (1% degli adulti)

..... Non c'è nulla di più pericoloso di una ignoranza attiva.

Goethe

- **Epidermiolisi bollosa**: cellule staminali geneticamente corrette con un gene sano (**Capecchi**) di vettore retro virale, fatte crescere in laboratorio → lembi di epidermide grandi per coprire zone (gambe) più a rischio di lesioni e infezioni (*Mavilio F. 2006*).

- **Valutare nel tempo**: - **sicurezza** – effetti collaterali,  
- **sopravvivenza** a lungo termine delle cellule modificate,  
- **risposta immunitaria** contro il nuovo gene utilizzato per la “riparazione”,

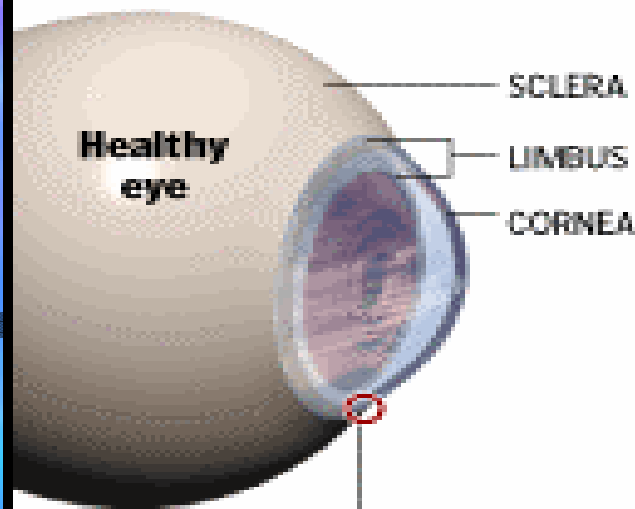
- **la persistenza** dell'espressione del nuovo gene.

- **Cellule staminali cheratinocitiche**: → per riparare o rigenerare epiteli pluristratificati come l'uretra (gravi ipospadie), la vescica (estroflessioni vescicali)

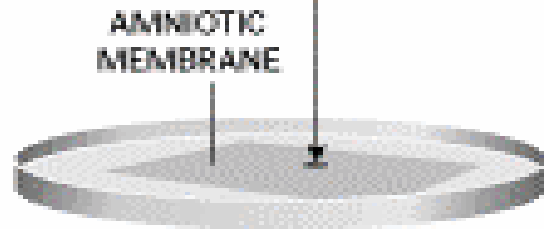
--

- **Ustioni-lesioni chimiche cornea-occhi:** infiammazione, formazione di nuovi vasi sanguigni, → cicatrici → compromissione delle capacità visive
- **Cornea:** trapianti di cornea hanno buon esito se si trapiantano anche le cellule del limbus, zona di transizione della cornea che fornisce le cellule staminali: la cornea non contiene cellule staminali.
- **Cellule epiteliali:** prelevate e cresciute in laboratorio possono ricostruire la parte mancante.
- **Ustioni, Vitiligine, Ulcere cutanee, lesioni Oculari** problemi diffusi di notevole impatto socio-economico dopo circa trent'anni trovano una valida risposta nella medicina rigenerativa.

# Eye Bioengineering



*Two teams of scientists have successfully used bioengineered tissue to treat the eyes of patients with damage to the cornea (a transparent tissue that covers the iris) and limbus (an area surrounding the cornea).*



**1** A few "stem cells," which create new cells to replenish the outer layer of the cornea, are removed from the limbus of a healthy eye.



**2** The cells are placed on an amniotic membrane, which is obtained from a donor mother after her baby is born.



**3** The corneal stem cells grow into a layer much like the outer surface of the cornea.

**4** The damaged part of the cornea and limbus is removed and the bio-engineered tissue is sewn onto the eye in its place.

SOURCE: University of California at Davis Medical Center

## Patologia Neurologica

- **Neurogenesi:** mantiene l'omeostasi tissutale, genera una serie di cellule differenziate per sostituire quelle perse per rinnovamento fisiologico o di lesioni.
- **Ridotta:** rispetto a epidermide, epitelio intestinale, sangue, ecc., avviene nella zona subventricolare dei ventricoli e nell'ippocampo
- **Beneficio delle staminali neuronali:**
  - **sostituire** neuroni persi
  - **favorire** l'angiogenesi e la neurogenesi
  - **svolgere** effetti immunomodulatori
  - **produrre** fattori neurotrofici per recupero e sopravvivenza dei neuroni del ricevente

- **Parkinson:** degenerazione con perdita di neuroni della "substantia nigra" che producono dopamina  
→ trapianto di neuroni di tessuto mesencefalico fetale umano → riattivare liberazione di dopamina con miglioramento variabile in rapporto allo stadio, alla sopravvivenza e sviluppo dei neuroni dopaminergici trapiantati (> 100.000), alla sede della lesione (*Lindvall O*)

- **Parkinson, sclerosi multipla, sclerosi later.amiotrofica, lesioni neuroni motori e midollo spinale:**

- coltivare cellule staminali ottimali,
- definirne la migliore differenziazione,
- evidenziare elementi che possono stimolare le cellule staminali dei pazienti e i meccanismi rigenerativi (*Hess DC*)

--- Nella vita tutto ciò che piace o è immorale o ... fa ingrassare.  
Oscar Wilde

## **RICERCA STAMINALI EMBRIONALI E SOCIETA'**

- **Staminali embrionali:** → Dibattiti appassionati quando ricerca scientifica medico-biologica, bioetica, religione, economia e politica, si sovrappongono

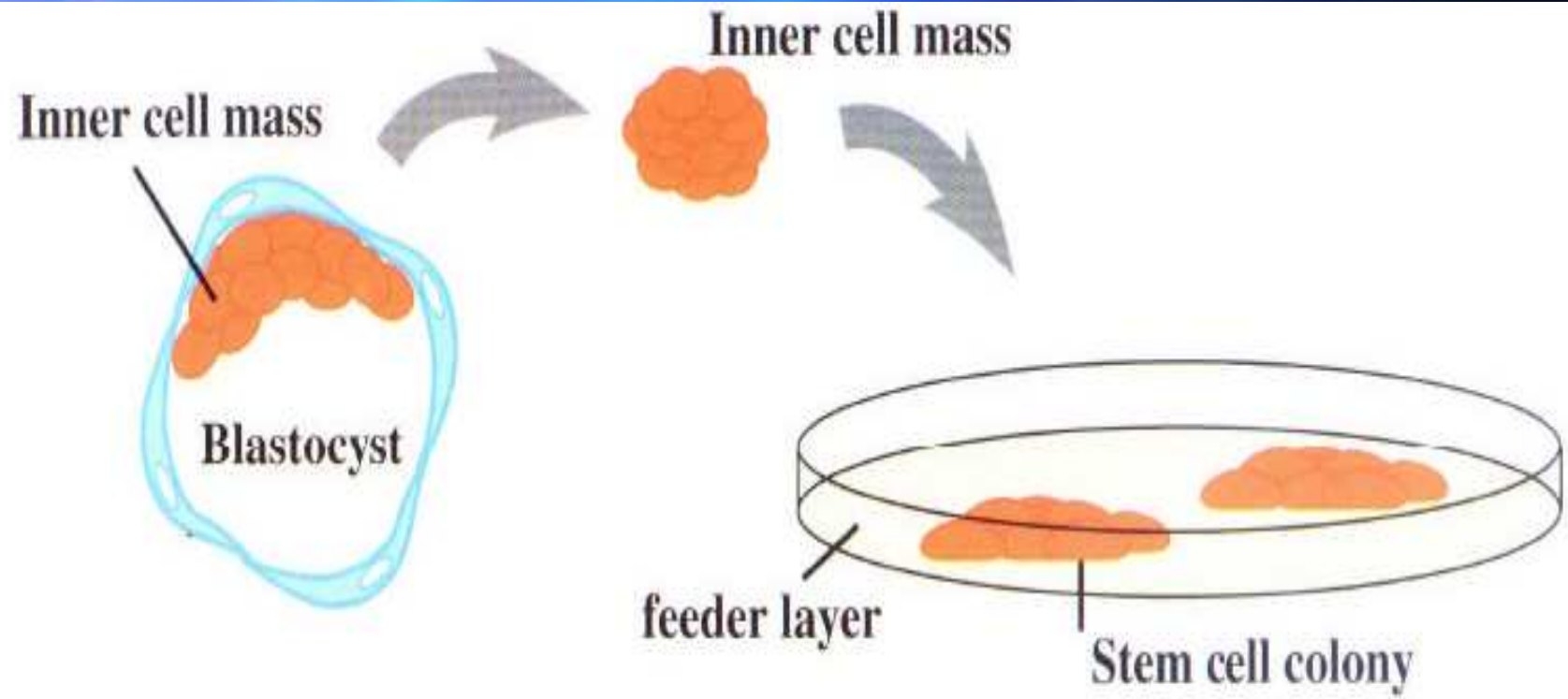
- **Religione cattolica:** la vita ha inizio dall'incontro uovo spermatozoo: interrompere la normale evoluzione significa mettere fine alla vita di un essere umano;

- **Ebraismo e Islamismo:** non considerano l'embrione in vitro una vita potenziale a tutti gli effetti, embrione diventa essere umano alla nascita  
→ ricerca scientifica permessa.

## Coltivazione di Cellule Staminali



- 1** Uovo Fertilizzato In Vitro
- 2** stadio Da Blastociste (5-7 glomi)
- 3** Massa Cellulare Staminate Interna
- 4** Cellule Staminali Indifferenziate da Coltura
- 5** Cellule Specializzate:
  - a. Cellule Del Sangue
  - b. Neuroni
  - c. Cellule Muscolari



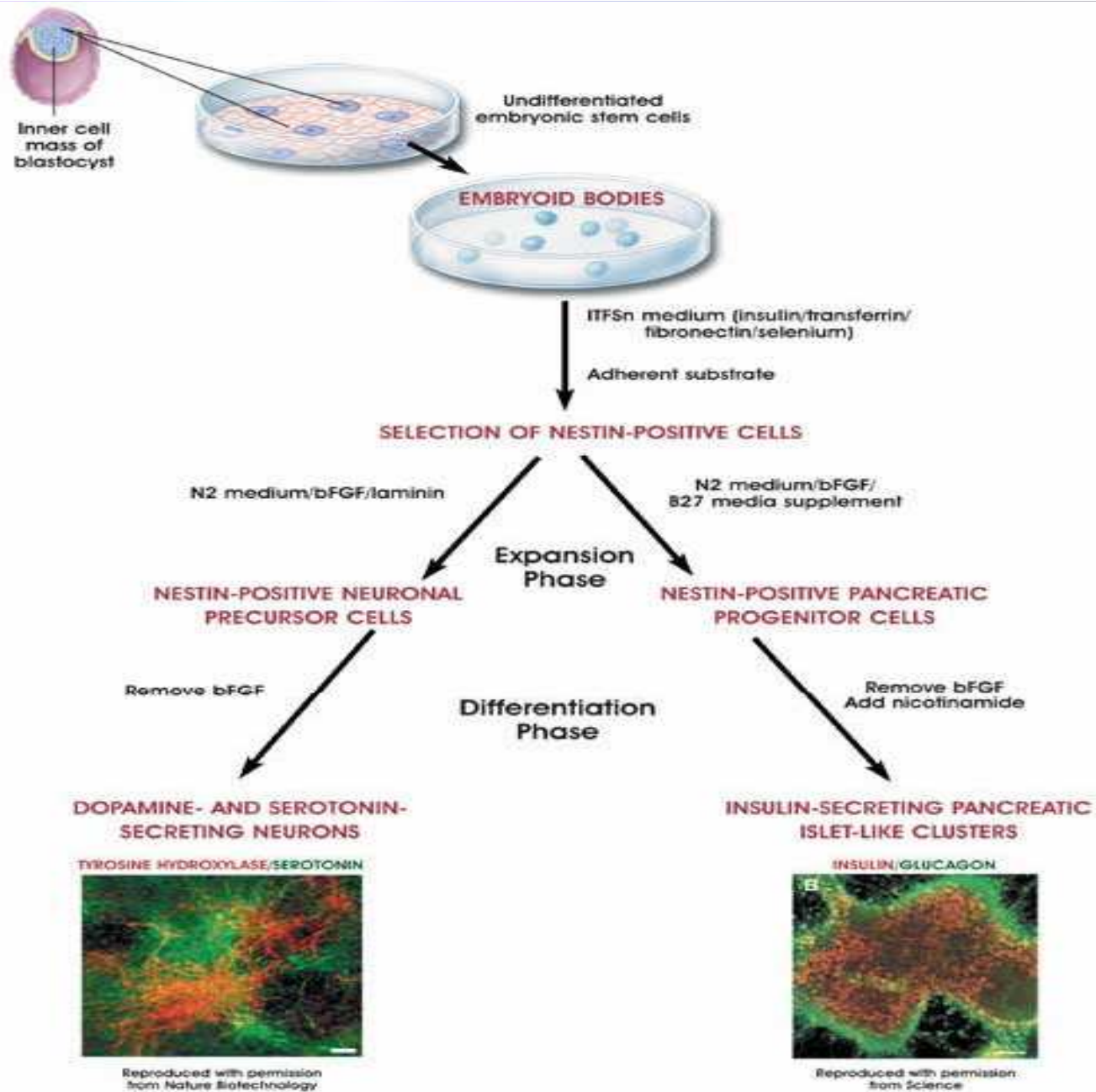
- **Ebraismo:** pone solo tre condizioni alla ricerca:
  - embrione deve essere in vitro, cioè extra corpo donna;
  - deve avere meno di 40 giorni
  - la ricerca deve avere il fine di salvare altre vite umane.
- **Islamismo:** va oltre: la ricerca sulle embrionali è doverosa ed obbligatoria, al fine di acquisire nuove conoscenze utili a salvare vite umane. Studi sono in corso in Iran, Egitto, Singapore, Turchia e Arabia Saudita per un uso responsabile degli embrioni.
- **Dibattiti sugli aspetti etici dell'uso delle staminali:** embrionali sarebbero superati se, come recentemente riportato, si potessero ottenere cellule staminali embrionali umane da fibroblasti del derma (*Nakagawa 2008*).

## **MEDICINA RIGENERATIVA: UP DATE**

- **Italia:** ogni regione ha almeno un centro in grado di eseguire trapianti di staminali ematopoietiche da midollo  
→ guarigione clinica di
- **70%** dei malati di leucemia acuta,
- **100%** delle persone affette da aplasia midollare
- **90%** circa dei bambini talassemici o con altre patologie  
- immuno-ematologiche o metaboliche congenite
- **Vengono usate con successo per curare:**
- Ustioni, Ulcere, Cecità in caso di lesioni alla cornea
- **27-11-2007:** DPR recepisce Normativa Europea →  
Staminali = farmaci e organi = solo i laboratori GMP  
(Good Manufacture Practice) possono trattare e lavorare  
le cellule staminali (in Italia: sono solo 2 laboratori farm.)
- **L'esperienza è un pettine che la vita ti dà quando .....**  
**hai perso i capelli** **André Mourois**

## MEDICINA RIGENERATIVA: UP DATE

- **Nel Mondo:**
- **Ricostruzione:** tessuto cardiaco danneggiato da infarto, valvole cardiache, ossa, cartilagini, muscoli, tendini, legamenti,
- **Riattivazione:** produzione di dopamina dalle cellule della "sostanza nigra" nel morbo di Parkinson
- **Generare:** cellule beta per produrre insulina e vincere il diabete
- **Impiegare:** per studi di tossicità di nuovi farmaci (cellule staminali embrionali); veicolo per far arrivare i farmaci alle cellule dell'organo bersaglio ecc.
- **Capecchi M.:** scoperta del principio di introdurre specifici geni nei topi tramite cell.staminali embrionali
- **Gli occhi sono ciechi: bisogna cercare con il cuore**  
**Il Piccolo Principe**

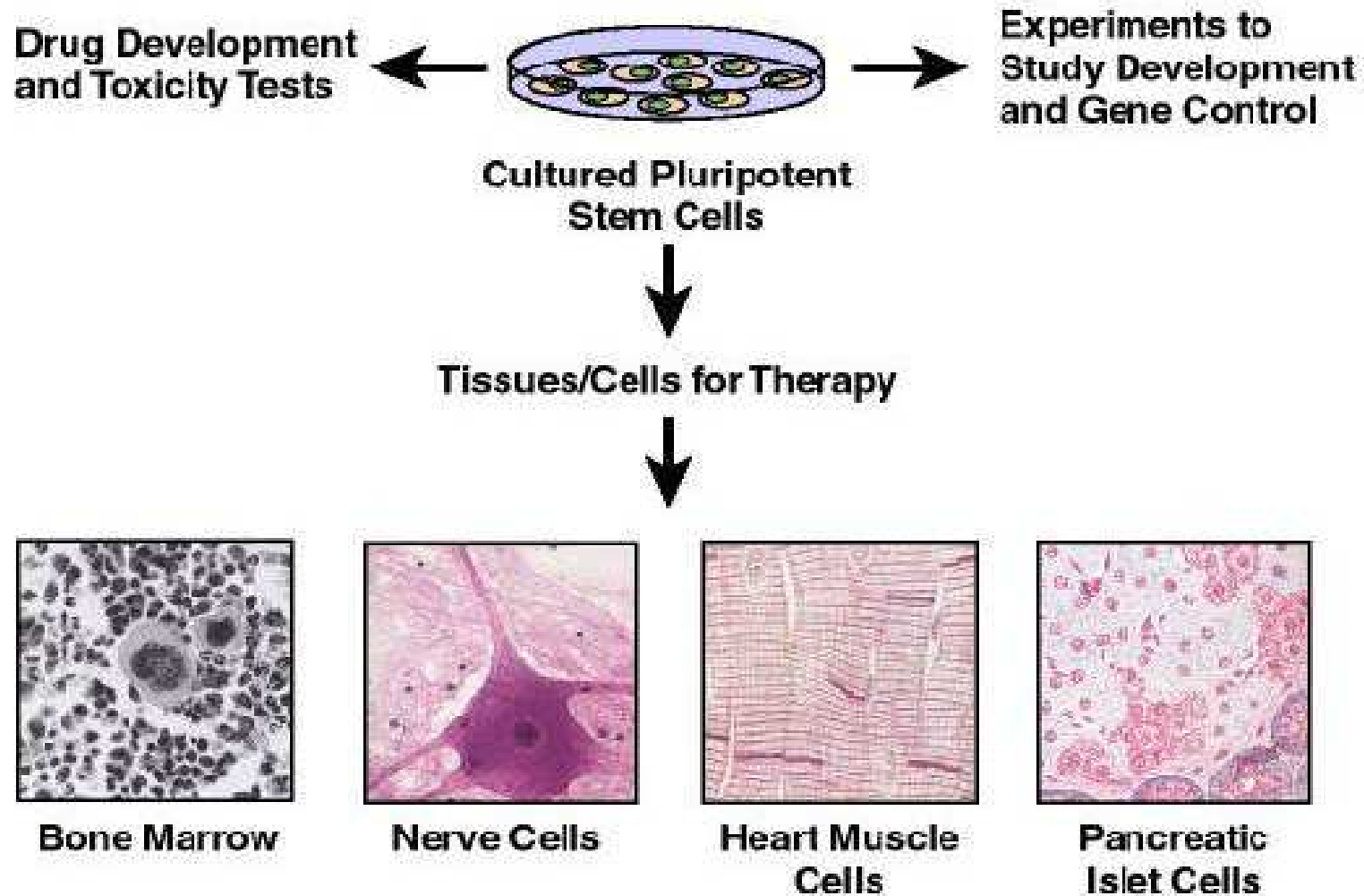


Da: Archivio della RE WIND Srl - Repubblica San Marino



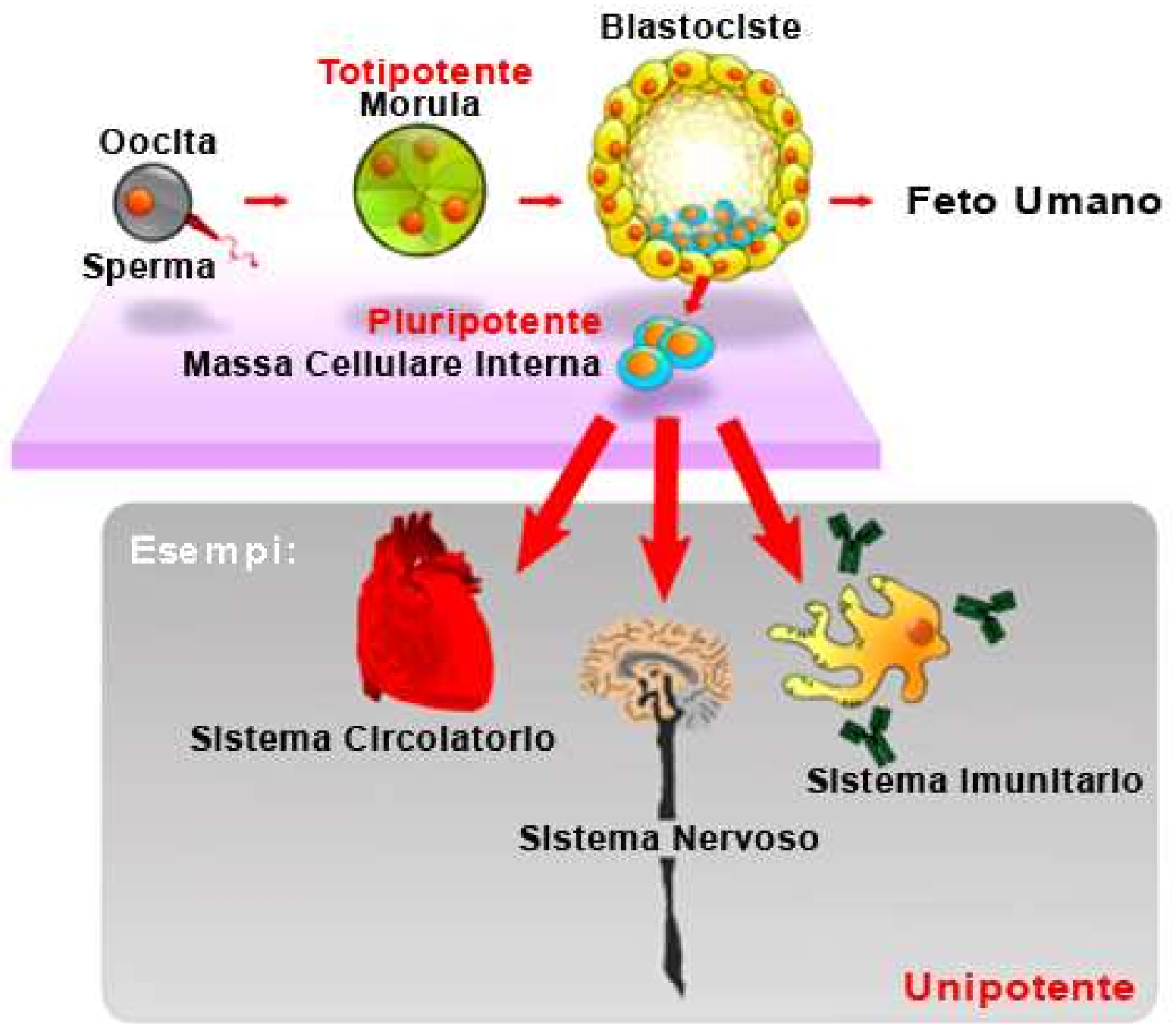
Da: [Archivio della RE WIND Srl](#) - Repubblica San Marino

# The Promise of Stem Cell Research

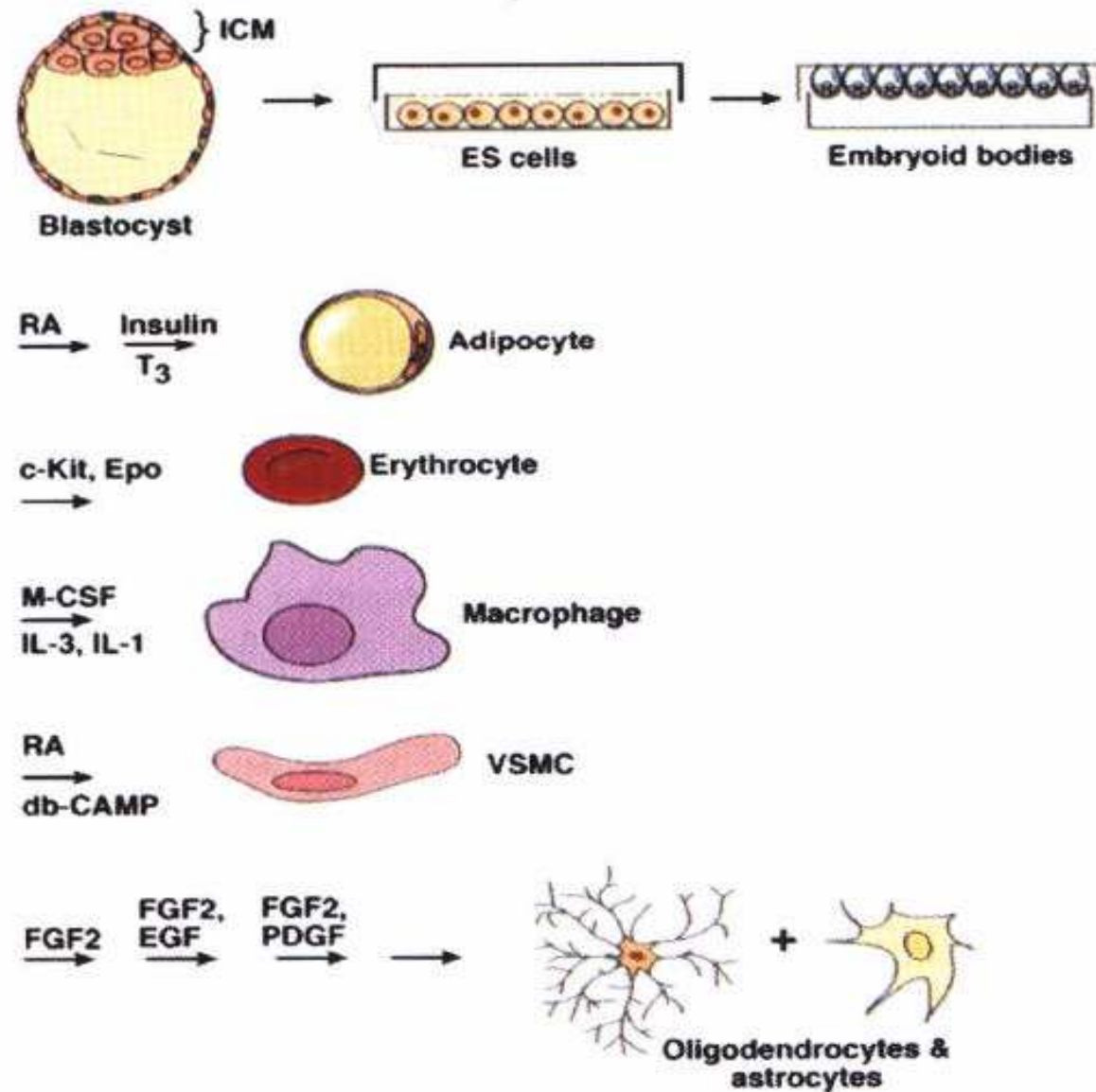


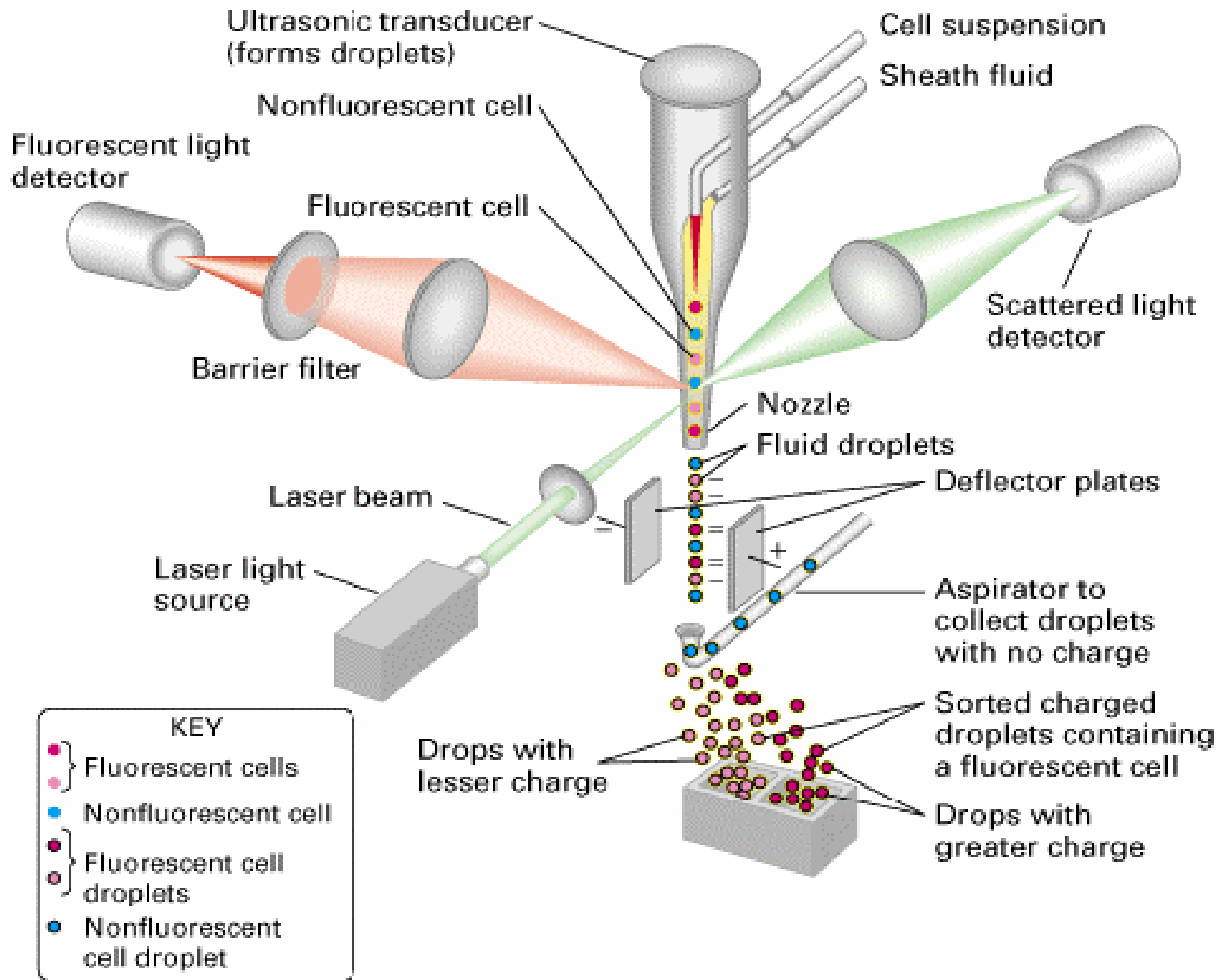
## RE-GENE KNOW HOW

- **Trasformazione nelle seguenti tipologie cellulari:**
- cellule neuronali e sist.nervoso periferico (neuroblasti)
- cellule del fegato (epatociti)
- cellule renali (riduzione dialisi)
- cellule del muscolo cardiaco
- cellule dei vasi sanguigni
- cellule delle isole pancreatiche (produttrici di insulina)
- cellule del grasso bruno (per obesi x modif. metab.)
- cellule ossee e della cartilagine (condrociti)
- cellule riproduttive (spermatozoi)
- cellule muscolari
- cellule epiteliali e bulbi piliferi (capelli)
- cellule della retina (maculopatie) e della cornea
- malattie autoimmuni (Genova 2007)



# Manipulation of ES cell differentiation





Immagini tratte da:

**Archivio della REWIND BIOTECH SRL**

Repubblica di San Marino

Società operante nel settore della Medicina Rigenerativa  
utilizza solo cellule **mesenchimali adulte autologhe**

La Società è operativa dal mese di maggio 2008

**Tel 011/19500150 \ caramiagm@libero.it**

**[www.bambinoprogettosalute.it](http://www.bambinoprogettosalute.it)**

-- Quelli che s'innamoran di pratica senza scienza  
son come'l nocchiero ch'entra in naviglio senza  
timone o bussola, che mai ha certezza dove si  
vada.  
Leonardo da Vinci