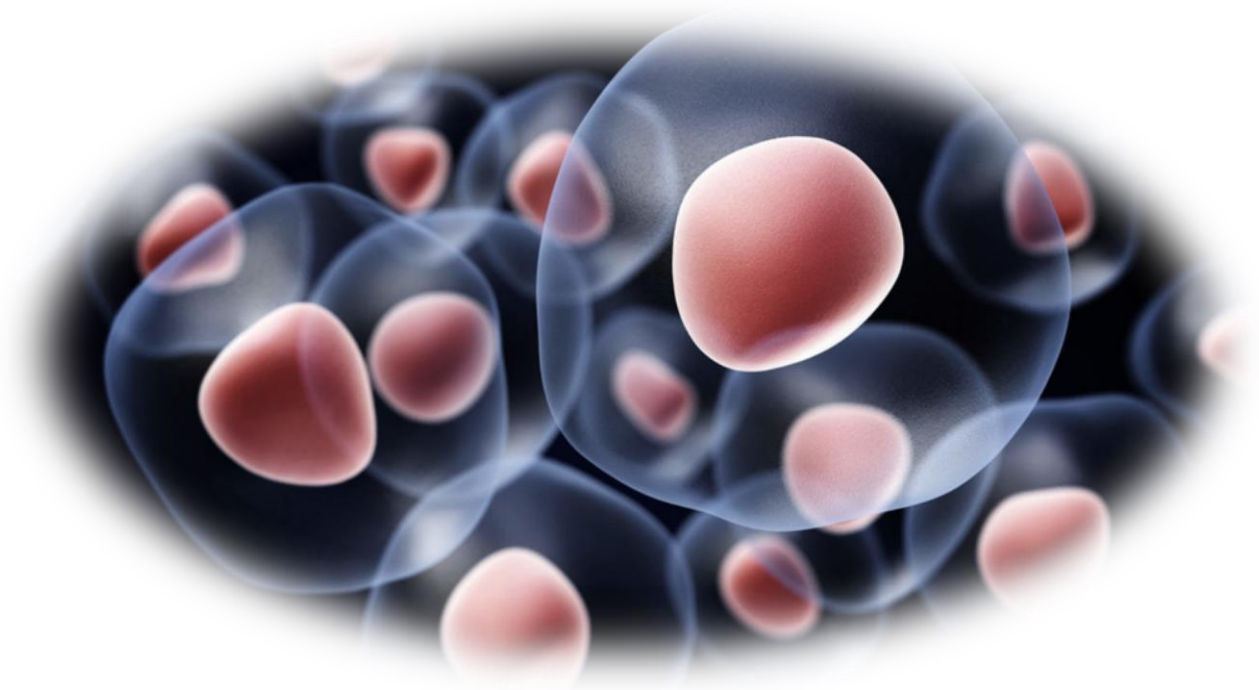


ISTITUTO DI ISTRUZIONE SUPERIORE
DA VINCI – PASCOLI GALLARATE

ESAME DI STATO a.s. 2017/2018

Martinelli Sara

Liceo scientifico opzione scienze applicate Classe V A



LE CELLULE STAMINALI

INDICE

Introduzione	4
Differenziamento cellulare	5
Che cosa si intende per cellula staminale?	5
Cellule staminali totipotenti	7
Cellule staminali pluripotenti	8
Cellule staminali multipotenti	9
Cellule staminali unipotenti	10
Quanti tipi di staminali esistono?	11
Cellule staminali embrionali e iPS	11
Cellule staminali adulte	13
Cellule staminali fetali	13
Ma perché le staminali sono così importanti?	
Medicina rigenerativa e terapia genica	14
Applicazioni già in uso nella pratica clinica	14
Leucemie e linfomi	15
Lesioni dei tessuti epiteliali di rivestimento: epidermide e cornea	16
Possibili applicazioni future	17
Patologie cardiache	17
Patologie degenerative del sistema nervoso	18
Disturbi metabolici: diabete mellito di tipo 1	20
Patologie del muscolo scheletrico	21
Rischio tumori: cellule staminali tumorali	22
Ricerca sui trapianti: l'ingegneria tissutale	23
Aspetti etici e normative in Italia	25
Sitografia	26

Introduzione

Le cellule staminali (Stem Cells) costituiscono una delle frontiere più promettenti della medicina moderna. Per molti secoli l'unica soluzione per ovviare alla degenerazione e al danneggiamento di organi e tessuti è stata quella di rimuovere le componenti malate, senza tuttavia poter esimersi dagli effetti debilitanti dovuti alla perdita di tessuti. I successivi studi sul funzionamento degli organi hanno portato a capire che, nella maggior parte dei casi, un sostituto sintetico potesse essere una valida terapia alternativa; innumerevoli strutture come protesi articolari, stent cardiovascolari e valvole cardiache hanno infatti salvato e migliorato la qualità della vita di milioni di pazienti. Tuttavia, la sopravvivenza dei pazienti dovuta all'applicazione clinica di questi impianti è spesso messa in discussione dalla durata limitata degli stessi. E' sorta quindi la necessità di passare dalla sostituzione alla rigenerazione dei tessuti, in modo da procedere con approcci più biologici che garantiscano una migliore adesione cellulare e limitino le reazioni infiammatorie. Tra i problemi degli impianti sintetici vi è infatti il mancato adattamento al tessuto locale e di conseguenza la loro incapacità a rispondere adeguatamente alle condizioni locali. La possibilità di rigetto e di infiammazione, che possono essere due delle cause principali del fallimento di un impianto, potrebbero essere superate dalla terapia cellulare offerta dalle cellule staminali, cellule ad uno stato primigenio e temporaneo in cui le cellule non si sono ancora completamente specializzate in una determinata funzione da ricoprire all'interno dell'organismo, preservando quindi la caratteristica di essere indifferenziate. Grazie a questa proprietà possono essere utilizzate per produrre impianti di tessuto vivente in grado di agire da sistema riparatore interno dell'organismo, rimpiazzando tessuti di cellule morte o danneggiate con una durata media molto più lunga di quella degli attuali impianti. Secondo molti medici l'applicazione di queste cellule in medicina rigenerativa potrebbe rappresentare la cura di malattie ritenute al momento incurabili o per le quali gli impianti e le terapie disponibili registrano un successo limitato; queste sono ad esempio le malattie degenerative tra cui il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer e la Sclerosi Multipla. L'uso di cellule staminali, tuttavia, non rappresenta solamente una rivoluzione a livello scientifico, bensì anche a livello etico: la ricerca di queste cellule ha infatti sollevato e continua a sollevare notevoli problemi etici perché il loro prelievo comporta, in alcuni casi, la distruzione di embrioni umani.

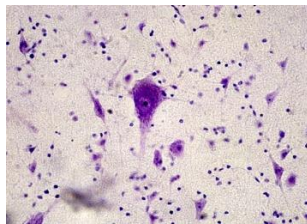
Differenziamento cellulare

Prima di parlare di cellule staminali è bene accennare brevemente i concetti di **cellula** e di **differenziamento cellulare**, all'interno dei quali è inserita la questione relativa alle cellule staminali.

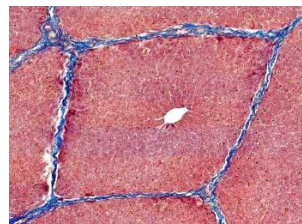
Per cellula si intende l'unità strutturale e funzionale di ciascun organismo vivente. Per svolgere la loro funzione biologica esse si raggruppano in tessuti per giungere a formare strutture sempre più complesse come organi e apparati. Questo avviene tramite un processo di differenziamento, processo attraverso il quale le cellule non modificano il proprio patrimonio genetico né rinunciano alle attività metaboliche necessarie alla propria sopravvivenza (come la respirazione cellulare o la riproduzione), ma si limitano a specializzarsi, ossia a potenziare una determinata proprietà utile alla loro funzione. Oltre che a livello funzionale il differenziamento avviene anche a livello morfologico: tutte le cellule assumono infatti la forma che meglio si adatta alla funzione che devono svolgere all'interno dell'organismo.



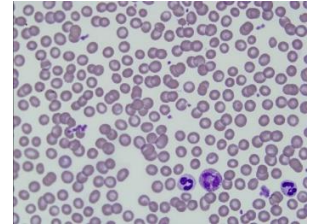
Cellule muscolari



Cellule neuronali



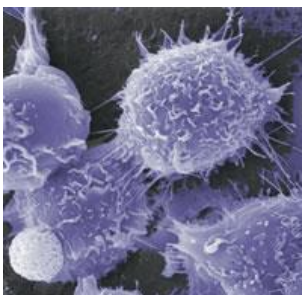
Cellule epatiche



Cellule del sangue

Che cosa si intende per cellula staminale?

Dal momento che nel corso della vita dell'organismo le cellule subiscono un inevitabile processo di



invecchiamento che si conclude con la morte cellulare, ogni essere vivente necessita dell'aiuto di cellule staminali al fine di garantire il continuo rinnovamento dei tessuti. L'etimologia del termine deriva dal greco *stamis* o dal latino *stamen*, due termini usati per indicare un'unità strutturale fondamentale. La loro grande importanza è dovuta alla loro caratteristica di essere cellule non ancora specializzate, in grado di dare origine a più di

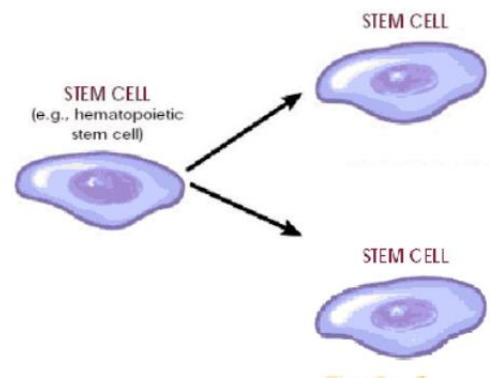
200 tipi di cellule diverse tramite un processo chiamato **differenziamento o differenziazione**. Grazie

a questa capacità, oltre a rappresentare l'origine della complessa varietà di tutte le cellule differenziate che compongono il nostro organismo, esse sono anche lo strumento per la rigenerazione e la riparazione di organi e tessuti di individui adulti.

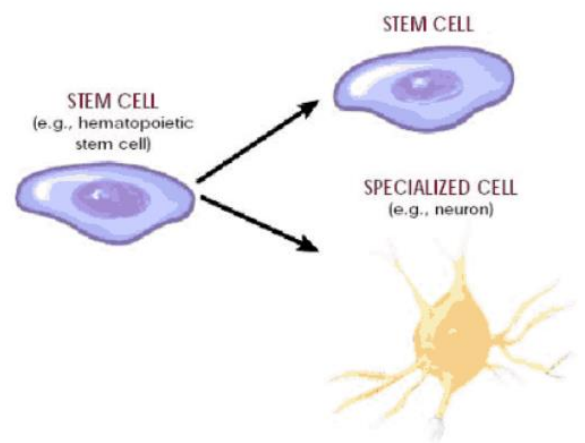
Le cellule staminali hanno due caratteristiche fondamentali:

- L'**autorinnovamento** (o **self-renewal**), ossia la capacità di replicarsi indefinitamente mantenendo il medesimo grado differenziativo. Infatti, dal momento che la nostra sopravvivenza è garantita da queste cellule, questo processo implica che almeno una delle due cellule che si originano dalla divisione mitotica conservi la caratteristica di essere staminale. Se questo non accadesse, infatti, ben presto la quantità di staminali presenti nel nostro organismo diminuirebbe fino a scomparire. L'automantenimento delle staminali è garantito da due tipi di divisioni cellulari: la **divisione simmetrica** e la **divisione asimmetrica**.

Per **divisione simmetrica** si intende il processo di duplicazione attraverso il quale da una cellula staminale madre si originano due cellule staminali figlie identiche alla genitrice. Questo meccanismo in realtà è comune anche a tutte le cellule specializzate del nostro corpo, con la differenza che il numero di divisioni mitotiche di queste ultime è limitato (20-40 divisioni per cellula). Questo è dovuto al progressivo accorciamento dei telomeri, tratti di DNA essenziali per la replicazione, presenti all'estremità terminali di ciascun cromosoma che vengono tagliati ad ogni divisione cellulare. Le cellule staminali risolvono questa problematica grazie all'enzima telomerasi che, ricostituendo i telomeri, permette un numero infinito di cicli replicativi.



Durante la **divisione asimmetrica**, invece, una cellula staminale madre origina due cellule diverse, una staminale ad essa identica ed un'altra cellula destinata ad intraprendere un processo di differenziazione, che passando dallo stadio di progenitore e di precursore, porta alla formazione di una cellula specializzata adulta, detta **cellula somatica**.



- La **potenza**, ossia la **capacità di specializzarsi** in qualsiasi categoria cellulare, di diventare cioè cellule di tessuti e organi specifici con funzioni particolari.

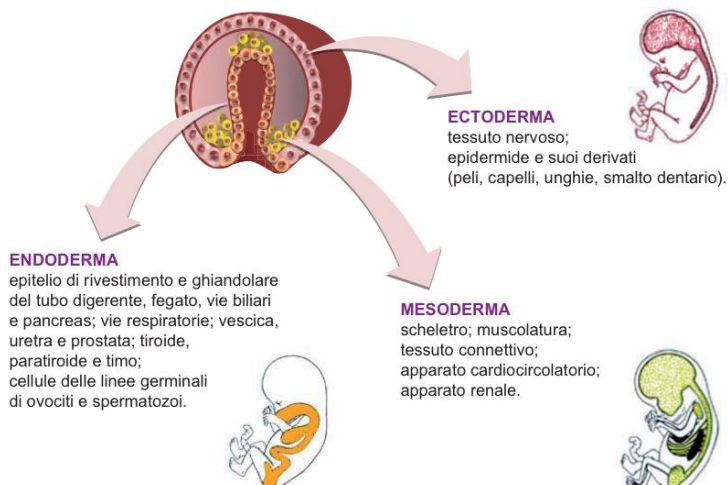
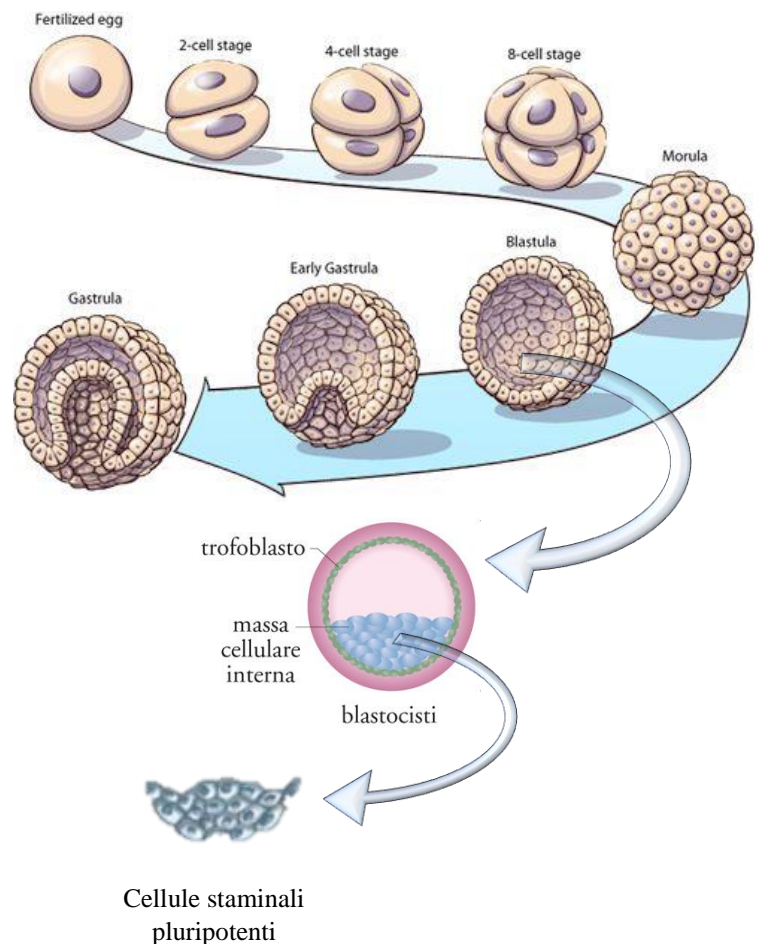
Dalla loro capacità di differenziazione deriva la loro classificazione in base al grado di specializzazione e al potenziale proliferativo. Esse si distinguono in cellule staminali **totipotenti**, **pluripotenti**, **multipotenti** e **unipotenti**. Il passaggio dalla totipotenza, ossia il livello di potenza massima, alla unipotenza, il livello minimo, è caratterizzato da un progressivo aumento del grado di specializzazione e dalla diminuzione del potenziale proliferativo.

Cellule staminali totipotenti

Sono le cellule staminali per eccellenza in quanto possono dare origine ad un organismo completo, in quanto in grado di differenziarsi in qualsiasi tessuto embrionale ed extraembrionale (placenta, corion, amnios, sacco vitellino e cordone ombelicale). Esse si trovano a livello dell'embrione durante i primissimi stadi del suo sviluppo. Dopo la formazione dello zigote dovuta alla fecondazione della cellula uovo da parte dello spermatozoo, esso va incontro a diverse divisioni cellulari che portano alla formazione di un embrione di otto cellule dette blastomeri. A questo stadio i **blastomeri** conservano la loro totipotenza, ciò significa che dividendosi potrebbero dare origine ad otto organismi indipendenti, fenomeno che spiega la gemellarità omozigote. Successivamente seguono altre divisioni che portano alla formazione della **morula**, struttura composta da sedici cellule dalla tipica forma di mora che, tuttavia, non può più dare origine ad un individuo completo poiché le cellule che la compongono sono già indirizzate ad un successivo processo di differenziamento.

Cellule staminali pluripotenti

Ad una settimana dalla fecondazione, in seguito all'inserimento della morula nella cavità uterina, all'interno della morula stessa viene a crearsi una cavità detta **blastocoele**: le cellule più esterne della morula, che vanno a formare il trofoblasto, si allontanano da quelle più interne che vanno a costituire la massa cellulare interna, fino a creare una struttura particolare che nei mammiferi viene detta **blastocisti** (blastula negli altri animali). Le cellule della massa interna della blastocisti sono staminali pluripotenti, dal momento che, dalla gastrula formatasi dal processo di gastrulazione della blastocisti, sono in grado di originare i tre tipi di foglietti germinativi embrionali che provvederanno allo sviluppo dell'embrione.



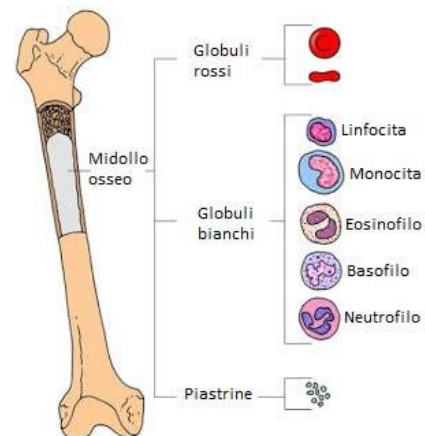
Tuttavia, esse non hanno più la capacità di generare individui se prese singolarmente poiché non sono in grado di dare origine ai tessuti extraembrionali. Le cellule che costituiscono i tre foglietti embrionali sono già infatti destinate a divenire cellule caratteristiche di un determinato gruppo di tessuti. Una cellula del mesoderma, una volta differenziata,

potrebbe dare origine ad una cellula del sangue piuttosto che ad una del tessuto muscolare, ma non potrebbe mai specializzarsi in cellula epidermica o nervosa. Questa capacità differenziativa più ristretta è denominata **multipotenza**.

Cellule staminali multipotenti

Un esempio di cellule staminali multipotenti è dato dalle **cellule ematopoietiche** (HSC, Hematopoietic Stem Cells) presenti negli organi ematopoietici e in particolare nel midollo osseo, un tessuto presente nella cavità interna delle ossa e sede dell'emopoiesi, il processo di formazione delle cellule del sangue. Esse si presentano sottoforma di progenitori che, come previsto dalla multipotenza, possono dare origine solo ed esclusivamente a tutti i tipi di cellule che costituiscono il sangue. I progenitori della linea linfoide sono i responsabili della linfopoiesi, quindi della formazione dei linfociti T, B e NK (Natural killer), mentre quelli della linea mieloide originano granulociti, monociti, megacariociti, eritrociti e piastrine.

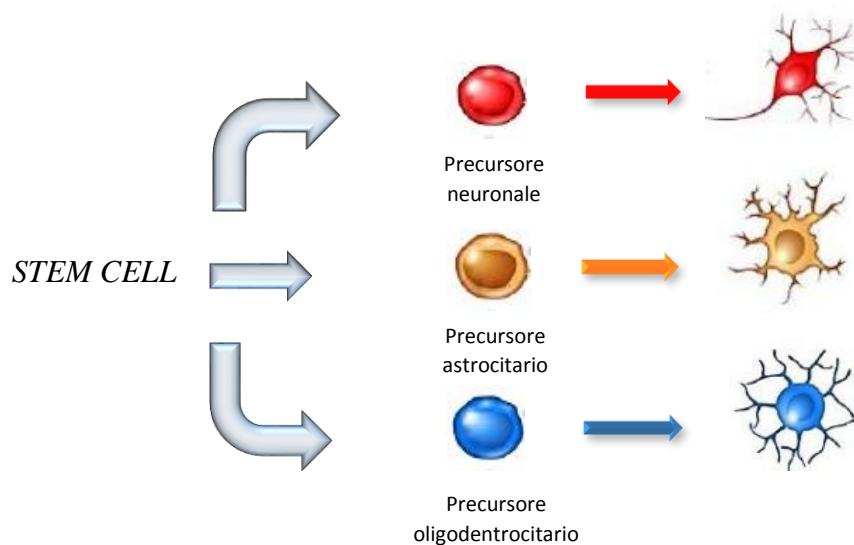
Oltre che nel midollo osseo, le HSC possono trovarsi nel sangue placentare e nel sangue del cordone ombelicale, da cui il nome di **cellule staminali cordonali**. Il sangue proveniente dal cordone ombelicale reciso del bambino può infatti essere raccolto ed essere impiegato nella cura di leucemie o altre gravi malattie, in quanto sede di cellule staminali in grado di sostituire le cellule malate e dar vita ad un nuovo sistema ematopoietico. Esse sono molto simili alle cellule prelevate dal sangue di un organismo adulto, ma possono essere usate in alternativa ad esse dal momento che, provenendo da un organismo più giovane, sono più efficienti nel produrre le cellule del sangue.



Il sangue del cordone contiene inoltre una piccola quantità di **cellule staminali mesenchimali** (MSC, Mesenchymal stem cells), cellule multipotenti contenute per la maggior parte nel tessuto stromale del

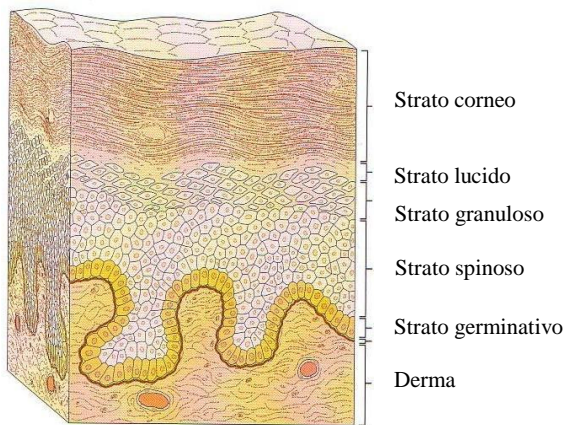
midollo osseo (midollo giallo), l'altro importante sistema tissutale del midollo dopo quello ematopoietico (midollo rosso). Dal momento che le cellule contenute nello stroma possono differenziarsi in osteoblasti, condrociti, adipociti, cartilagine e cellule muscolari scheletriche, in caso di trapianto hanno la capacità di rigenerare un'ampia varietà di tessuti connettivi differenziati, ovviando al danneggiamento dei tessuti stessi.

Un altro esempio di multipotenza è fornito dalle **cellule staminali neurali** (NSC, Neural Stem Cells) cellule responsabili della formazione dei componenti del cervello umano: neuroni, astrociti e oligodendrociti. Il processo di formazione di cellule nervose è molto attivo durante lo sviluppo embrionale e per questo prende il nome di neurogenesi embrionale, per distinguerlo da quella post-natale e adulta che interessa la plasticità funzionale di determinate aree cerebrali. La genesi del cervello umano prevede diversi stadi in cui le cellule presentano un grado via via sempre più differenziato e una più limitata potenzialità e capacità di autorinnovamento.



Cellule staminali unipotenti

Si tratta di cellule tessuto-specifiche, dette anche cellule precursori, in grado di differenziarsi in un'unica tipologia cellulare. Nonostante l'elevato grado di specializzazione, conservano la capacità di autorinnovamento, perciò possono replicarsi all'infinito per rinnovare un tessuto. Un esempio di unipotenza è garantito dagli epatociti del fegato e dalle cellule dello strato basale dell'epidermide.



La cute è l'organo più esteso del corpo umano ed è composta da uno strato superficiale esterno di tessuto epiteliale squamoso, detto epidermide, e da uno strato sottostante di connettivo fibroso su cui l'epidermide poggia, detto derma. Gli strati superiori dell'epidermide sono il risultato di un processo di differenziazione delle cellule indifferenziate dello strato basale, una sorta di nicchia delle cellule staminali epiteliali. La differenziazione avviene lentamente attraverso la formazione di una popolazione di progenitori epiteliali di transizione dalla grande capacità proliferativa.

Quanti tipi di staminali esistono?

Cellule staminali embrionali

Le prime cellule ad essere state conosciute sono le **cellule staminali embrionali** (ESC, Embryonic Stem Cells), cellule pluripotenti contenute nella massa interna dell'embrione allo stadio di blastocisti. Le basi della biologia delle cellule pluripotenti risalgono a degli studi svolti negli anni '50, quando il biologo Leroy Stevens condusse degli esperimenti sui topi e si rese conto che cellule prelevate dai teratocarcinomi di questi animali contenevano cellule in grado di dare origine a diversi tipi di linee cellulari se iniettate in embrioni di topo. Nel 1981 due genetisti dell'Università di Cardiff in Inghilterra, Martin Evans e Matthew Kaufman, misero in coltura cellule isolate da blastocisti murine, ottenendo così migliaia di staminali embrionali.

Lo studio sulle staminali di topo ha portato, nel 1998, alla scoperta di un criterio di isolamento di cellule staminali di embrioni umani, pubblicato da James Thomson nell'articolo "Linee di cellule staminali embrionali derivate da blastocisti umane" della rivista *Science*. Dal momento che il prelievo di queste cellule comporta la soppressione dell'embrione da cui vengono estratte, questo fatto generò

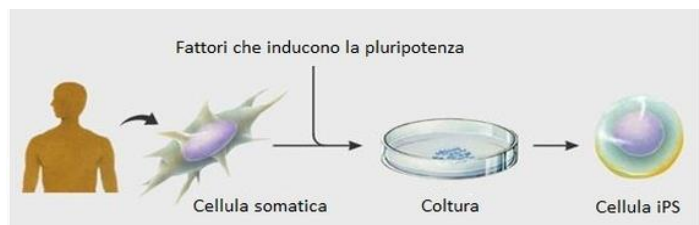
grandi polemiche e accese dibattiti nel campo della bioetica che durano tutt'oggi. Per superare questi problemi di natura etica sono stati sperimentati dei metodi per indurre la pluripotenza in cellule staminali adulte differenziate, costringendole dunque a diventare cellule simili alle staminali embrionali. Questo successo è stato raggiunto nel 2006 dal ricercatore Shinya Yamanaka dell'Università di Kyoto, il quale riuscì a riprogrammare cellule somatiche di un topo facendole regredire ad uno stadio di pluripotenza simile a quello delle ESC, e le battezzò **cellule staminali pluripotenti** indotte (iPSC, induced Pluripotent Stem Cells). Questo è stato reso possibile grazie all'utilizzo di geni iniettati nelle cellule per mezzo di retrovirus.



Un'altra possibilità sarebbe rappresentata dalle staminali embrionali autologhe, ottenute trasferendo il DNA di una cellula somatica adulta all'interno di una cellula uovo privata del suo nucleo. Essendo il risultato una sorta di clonazione terapeutica, esse presentano lo stesso

patrimonio genetico del donatore e, allo stesso tempo, possiedono la pluripotenza di un ovocita ai primi stadi del suo sviluppo.

Il trasferimento nucleare si presenta come metodo di produzione di cellule staminali pluripotenti alternativo alle iPSC, più sicuro in quanto è minore la probabilità che si



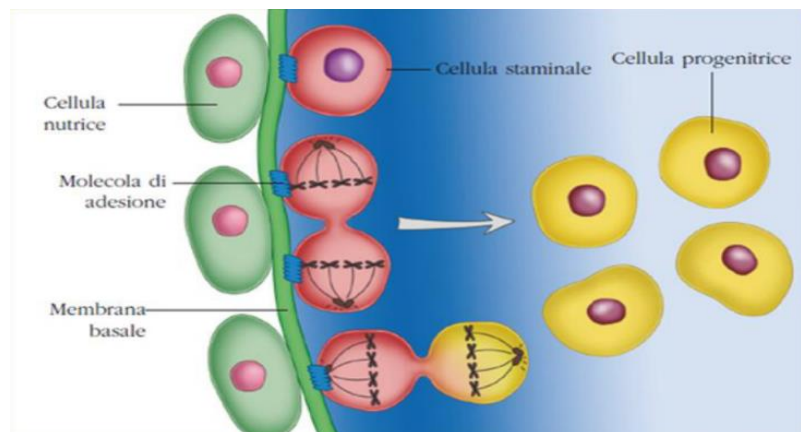
verifichino mutazioni indesiderate durante la produzione. In quest'ultimo campo, tuttavia, i successi non furono elevati: la maggior parte dei tentativi realizzati su cellule umane aveva portato allo sviluppo solo di embrioni di non più otto cellule, ossia ad uno stadio precedente a quello di blastocisti da cui è possibile ricavare le staminali embrionali. Questi insuccessi vennero spiegati ipotizzando che ciò fosse dovuto all'asportazione, durante il processo di enucleazione dell'ovocita, di alcuni fattori essenziali per lo sviluppo dell'embrione. Raffinato il protocollo di prelievo, infatti, molti ricercatori sono riusciti a ottenere numerose linee cellulari embrionali. Per quanto riguarda le iPSC, invece, è stato recentemente chiarito come non siano del tutto identiche alle ESC, per quanto abbiano caratteristiche in comune con le stesse: una cellula riprogrammata, infatti, mantiene una memoria epigenetica che, una volta convertita in iPSC, la induce a differenziarsi preferenzialmente in determinati elementi cellulari. Inoltre queste cellule, come tutte le staminali embrionali, hanno

un'elevata probabilità di trasformarsi in cellule cancerose e formare teratomi, proprio a causa della loro importante potenzialità differenziativa.

Cellule staminali adulte

Le cellule staminali adulte, tessuto-specifiche o cellule somatiche (SSC, Somatic Stem Cells) sono cellule ad un grado di specializzazione avanzato rispetto alle ESC responsabili della sostituzione e della rigenerazione tissutale per garantire l'equilibrio fisiologico del tessuto o dell'organo danneggiato. Sono in genere multipotenti, poiché possono dare origine a poche tipologie di cellule e in quantità limitata, e spesso la potenzialità differenziativa è ancor più ristretta, tanto da trattarsi di unipotenza. Inoltre, a differenza delle embrionali, le SSC sono rilevabili a livello del feto, del bambino e dell'organismo adulto e si ritrovano confinate in regioni chiamate nicchie, microambienti specifici che garantiscono il mantenimento delle SC attraverso il continuo processo di divisione cellulare, e indirizzano il loro sviluppo differenziativo. Le diverse nicchie staminali presentano dei caratteri comuni, ossia la presenza di vari fattori fra cui la membrana basale e di molecole della matrice extracellulare che influiscono sull'attività delle SC. Nicchie staminali si trovano nel cervello, nel cuore, nella cornea, nell'intestino, nel fegato, nella pelle, nei muscoli e nel midollo osseo.

Nonostante le SSC abbiano una potenzialità limitata rispetto alle



ESC, presentano numerosi vantaggi in quanto possono essere estratte da una persona adulta ed essere reimpiantate nella stessa ovviando a problemi di incompatibilità e rigetto, e non sollevano problemi dal punto di vista etico poiché per ottenerle non è necessaria la distruzione di embrioni. Un limite, tuttavia, è rappresentato dalla difficoltà di isolamento di questo tipo di cellule.

Cellule staminali fetali

Si tratta di cellule riscontrabili nel feto a partire dall'ottava settimana di gestazione che possono essere prelevate a seguito di aborti spontanei o volontari. Diversi studi hanno dimostrato l'ambiguità di

queste cellule, dal momento che presentano caratteristiche intermedie tra le staminali embrionali e le staminali adulte essendo parzialmente differenziate e potendo originare solo determinati tipi di cellule. A differenza delle SSC le staminali fetali presentano una plasticità maggiore e di conseguenza un più efficace potenziale terapeutico.

Ma perché le cellule staminali sono così importanti?

Esse hanno un grande rilievo in quanto, a partire dall'embriogenesi, costituiscono il presupposto per l'esistenza di qualsiasi altra cellula dell'organismo. Inoltre, grazie alla loro capacità di auto-rinnovamento, rivestono un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi, affrontando l'invecchiamento cellulare con la continua sostituzione di cellule danneggiate o al termine del loro ciclo vitale con nuove cellule dello stesso tipo. Per queste importanti caratteristiche esse vengono utilizzate in medicina rigenerativa e nella terapia genica.

Medicina rigenerativa e terapia genica

La medicina rigenerativa è la branca della medicina che impiega cellule staminali per riparare tessuti ed organi danneggiati da malattie o da traumi, oppure deteriorati semplicemente dall'invecchiamento delle cellule che li compongono. Nonostante le innumerevoli prospettive mediche rappresentate dalle staminali, attualmente l'impiego di queste cellule nella pratica clinica è ancora limitato. Questo è dovuto al fatto che cellule come le ESC oltre a sollevare problemi etici, che tuttavia potrebbero essere evitati utilizzando staminali embrionali pluripotenti indotte o ottenute artificialmente per trasferimento nucleare, hanno ancora un'alta probabilità di trasformarsi in cellule cancerose. I limiti che ostacolano tutt'ora l'utilizzo delle staminali adulte riguardano invece la difficoltà di estrazione dai tessuti e la loro limitata capacità proliferativa per cui, se isolate in laboratorio, producono una popolazione di cellule insufficiente per curare un paziente, o spesso muoiono dopo essersi differenziate.

Attualmente sono due le strategie di intervento della medicina in questo campo: il primo prevede l'approccio in vivo che si basa sulla stimolazione farmacologica delle SC residenti nei tessuti di interesse al fine di stimolarne il potenziale rigenerativo. Il secondo approccio, invece, mira al

trapianto di cellule staminali, o progenitrici di staminali, precedentemente coltivate e modificate geneticamente in vitro. A quest'ultimo approccio, che prevede l'utilizzo di tecniche di ingegneria genetica, si dà il nome di terapia genica.

La ricerca di oggi si sta muovendo in questa direzione allo scopo di ovviare a queste notevoli problematiche e fare in modo che molti procedimenti terapeutici che impiegano staminali non restino solamente delle prospettive teoriche, ma acquistino anche valenza pratica. In questo modo risulterà possibile trovare una cura a molte malattie ritenute attualmente incurabili, come le malattie degenerative, fra cui la Sclerosi Multipla, il Morbo di Parkinson e la Distrofia di Duchenne.

Applicazioni di SC già in uso nella pratica clinica

Leucemie e linfomi

L'utilizzo delle staminali in ambito clinico risale agli anni '60 e '70 quando Edward Donald Thomas condusse diversi studi riguardo il trapianto di midollo osseo. Grazie ai risultati delle sue ricerche, i quali dimostrarono che le cellule del midollo osseo una volta infuse per via endovenosa sono in grado di produrre nuove cellule del sangue, attualmente è possibile

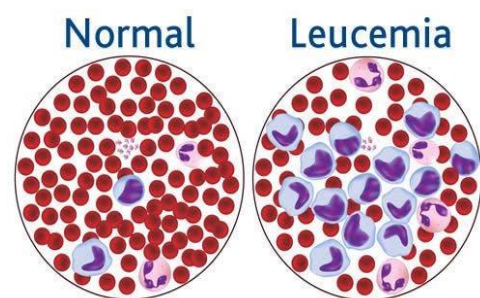
curare migliaia di malati di leucemie grazie al trapianto di midollo. La leucemia è un tumore del sangue causato dalla proliferazione incontrollata di cellule staminali ematopoietiche, caratterizzata dall'eccessiva presenza di globuli bianchi anomali che prendono il nome di cellule leucemiche.

Dal momento che anche le cellule staminali cordonali sono cellule ematopoietiche, anch'esse possono



venire impiegate nella cura delle patologie del sangue. Il limitato uso di queste cellule, per quanto concerne il trapianto di midollo, è dovuto alla loro quantità relativamente bassa all'interno del cordone ombelicale. Per questa ragione vengono solitamente utilizzate per trapiantare i bambini, sebbene recentemente abbia cominciato a diffondersi il doppio trapianto di cordone, pratica che permette di

usare le staminali provenienti da due cordoni ombelicali differenti per il trapianto di pazienti adulti. Nel caso delle leucemie non possono essere usate per il trapianto SC provenienti dal paziente stesso perché è probabile che esse presentino alcuni dei difetti responsabili della malattia. Oltre a

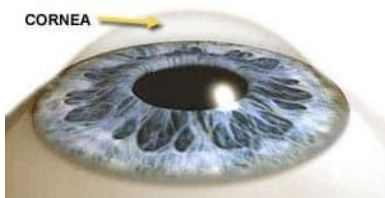


rappresentare un'arma importantissima nella lotta alla leucemia, le cellule staminali ematopoietiche e le staminali cordonali sono efficaci anche nella cura di malattie ereditarie del sangue, del sistema immunitario e dei linfomi.

Lesioni dei tessuti epiteliali di rivestimento: epidermide e cornea

Uno degli ambiti che già da diversi anni offre applicazioni cliniche sicure ed efficaci è quello della riparazione degli epitelii squamati. Il nuovo tessuto di pelle autologa viene generato in vitro su matrici di collagene e matrigel, a partire da staminali cutanee prelevate dalla cute del paziente. Questa tecnica risale al ricercatore di Boston Howard Green, il primo ad eseguire nel 1983 un trapianto di pelle coltivata su tre bambini con ustioni gravi. Attualmente il metodo Green viene ampiamente utilizzato nella pratica clinica e applicato a pazienti con ustioni di terzo grado. Tuttavia, nonostante l'efficacia del trattamento, i malati trapiantati vivono dei disagi. Infatti, il tessuto così rigenerato, non è ottimale in quanto secco e privo di ghiandole sudoripare e di bulbi piliferi. Dei ricercatori della Tokyo University of Science hanno acceso le speranze per una possibile soluzione al problema, in quanto sono stati in grado di ricreare una pelle correttamente strutturata in un modello sperimentale murino.

Un altro epitelio che è possibile rigenerare completamente in vitro è l'epitelio corneale. Le lesioni



apportate alla cornea da ustioni, sostanze chimiche o da patologie dell'occhio causano la formazione del pannus, l'opacamento che copre tutto il bulbo oculare causando cecità. La cornea, membrana trasparente che costituisce parte della superficie esterna dell'occhio,

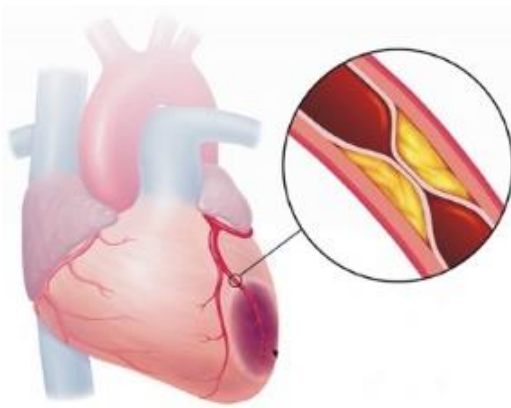
è separata dalla sottostante sclera dalla giunzione sclerocorneale che forma con essa un lieve solco detto limbus. Grazie alle cellule staminali presenti al livello del limbus è possibile ricostruire in vitro la cornea nuova per poi sostituirla al disco corneale danneggiato. I ricercatori Michele De Luca e Graziella Pellegrini dell'Università di Modena furono i primi a pubblicare nel 1997 uno studio sulla coltivazione della cornea a partire da staminali. Attualmente la loro collaborazione con il San Raffaele di Milano ha permesso di perfezionare ulteriormente la tecnica.

Future possibili applicazioni di SC nella pratica clinica

Patologie cardiache

Una delle cause di morte più frequenti è l'infarto miocardico, consistente nella necrosi del tessuto muscolare cardiaco conseguente a inadeguata perfusione del miocardio, spesso dovuta ad un'occlusione coronarica. Recenti studi hanno dimostrato la possibilità di rigenerare le aree del cuore necrotizzate attraverso l'uso di cellule staminali, una terapia che risulterebbe molto più efficace rispetto al trapianto di cuore, in quanto ridurrebbe al minimo la probabilità di rigetto.

Da anni si è alla ricerca della cellula staminale "ideale", ossia quella maggiormente in grado di

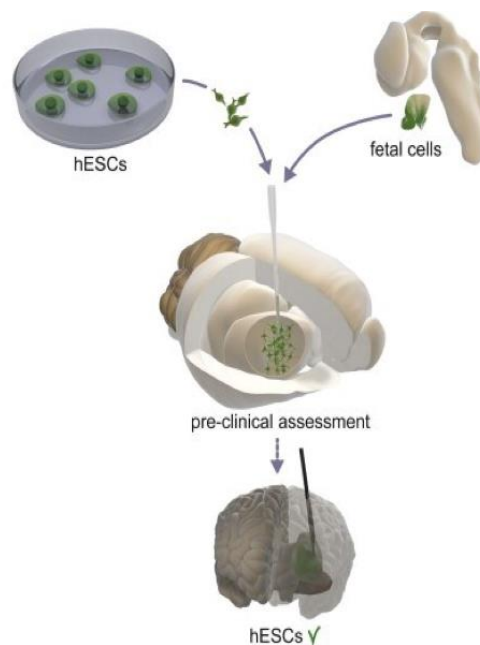


ricostruire i miocardiociti del cuore. La difficoltà, infatti, non è solo nel ricreare i miliardi di cellule distrutte dall'infarto, ma anche nel far sì che queste ricostituiscano correttamente l'ambiente cardiaco originario in modo da battere in sincronia. Inoltre i miocardiociti non sono tutti uguali, ma differiscono tra loro a seconda della zona del muscolo cardiaco in cui si trovano e della loro specifica funzione, quindi risulta ancora difficile comprendere come

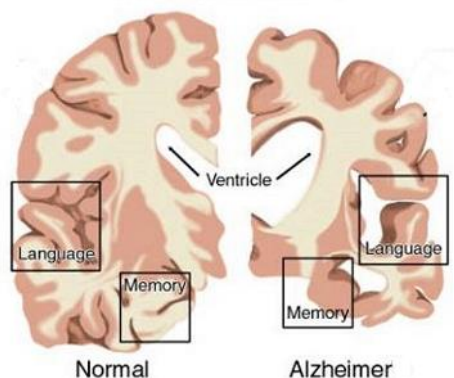
creare cellule il più possibile simili a quelle della zona lesionata. Attualmente i risultati più esaurienti sono stati ottenuti dall'impiego di staminali fetali e pluripotenti (ES e iPSC), ma l'utilizzo di queste cellule è ancora limitato a studi preclinici sugli animali per motivi di sicurezza. Tuttavia, ricerche condotte al Centro Cardiologico Monzino e da un team condotto da Massimiliano Gnechi, docente dell'università di Pavia, hanno dimostrato che, sebbene non siano ancora state trovate staminali che rimpiazzano le cellule morte in totale sicurezza, la sola presenza di queste cellule contribuisce ad aiutare i miocardiociti sopravvissuti, dal momento che sono in grado di produrre sostanze che proteggono il cuore e favoriscono l'angiogenesi, ossia la formazione di vasi sanguigni necessari per nutrire il tessuto in sofferenza. Le staminali potrebbero quindi essere somministrate anche solo per ridurre il danno in corso e migliorare la funzione del cuore, ed è per questa ragione che ad oggi, molti ospedali effettuano trapianti di staminali post-infarto.

Patologie degenerative

Una malattia degenerativa molto diffusa è il cosiddetto **Morbo di Parkinson**. Si tratta di una patologia determinata dalla morte di neuroni che sintetizzano e rilasciano la dopamina, un neurotrasmettitore che riveste un ruolo fondamentale nel comportamento motorio. Infatti, i sintomi più comuni di chi è affetto da questa malattia sono tremori involontari, difficoltà di movimento e rigidità. Tuttavia, diversi studiosi hanno avanzato l'ipotesi di una possibile cura basata sull'uso di cellule staminali che andrebbero a riprodurre i neuroni dopaminergici in modo da ripristinare la produzione di dopamina nelle aree del cervello in cui vengono trapiantate. A causa dei problemi etici legati alle ESC, in Giappone sono stati effettuati esperimenti in cui sono state utilizzate le iPSC riprogrammate ed indirizzate a differenziarsi in neuroni che sintetizzano dopamina. Queste cellule sono poi state trapiantate in macachi affetti da un morbo simile e, nell'arco di un paio d'anni, sono stati riscontrati miglioramenti nei movimenti senza troppi effetti collaterali, come tumori conseguenti alla proliferazione incontrollata di queste cellule, uno dei maggiori rischi che ancora vincolano l'intervento clinico delle staminali sull'uomo. Questo successo ha diffuso speranze per il futuro.

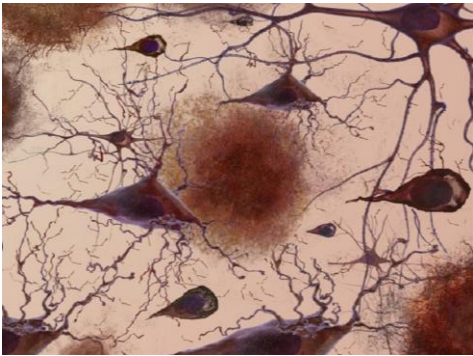


La forma più comune di demenza degenerativa, tuttavia, è il **Morbo di Alzheimer** o demenza senile, patologia che solitamente colpisce intorno ai 65 anni di vita. Essa consiste nella morte di cellule neuronali a seguito di depositi anomali di proteine tra i neuroni stessi, fattore che altera la comunicazione tra le sinapsi provocando la morte cellulare. Questa proteina, detta amiloide, è contenuta nelle placche amiloidi, formazioni extracellulari che contengono anche le cellule neuronali morte.



La malattia si caratterizza per la presenza di un disturbo che interessa diverse funzioni di origine cerebrale, quali la memoria, il pensiero, il linguaggio, il giudizio e molte altre capacità cognitive, deficit che sono spesso accompagnati dalla perdita del controllo sulle emozioni.

Inoltre i cervelli affetti da questa malattia producono meno neurotrofine, proteine che aiutano i



neuroni a crescere e sopravvivere. Non vi sono, attualmente, cure specifiche efficaci che possono arrestare la progressione della malattia, ma solo approcci farmacologici che permettono al paziente di condurre una vita dignitosa in attesa di una terapia risolutiva. Ad oggi non esistono neanche trattamenti approvati con cellule staminali anche se sono stati osservati effetti positivi in seguito a trapianto di cellule staminali neurali

in topi affetti da una malattia simile. I ricercatori stanno attualmente usando le iPS per produrre neuroni con lo stesso patrimonio genetico delle persone affette da Alzheimer, in modo da poter studiare la malattia.

La **sclerosi multipla** (SM) è comunemente considerata una malattia autoimmune in cui il sistema immunitario per errore attacca, danneggiando, gli assoni dei neuroni composti da mielina. Questo provoca la distorsione e l'interruzione della comunicazione dei messaggi, le cosiddette "ricadute" della SM. Nel tempo, le fibre nervose subiscono progressivi danni fino alla loro completa distruzione che porta ad una progressione della malattia e ad un aumento della disabilità. Dagli studi oggi condotti emerge che le cellule staminali potrebbero essere utilizzate nella cura di questa patologia dal momento che sembrano essere capaci di prevenire l'autolesione del sistema nervoso, proprietà che viene definita immunomodulazione, e di riparare il danno alla mielina danneggiata (rimielinizzazione). La speranza sarebbe quella di poter ricostruire le fibre nervose andate perse a partire dalle SC, ma attualmente non ci sono ancora prove riguardo questa capacità. Diversi tipi di SC si sono dimostrate potenzialmente utili nella cura della SM, tuttavia la sperimentazione è pressoché limitata agli animali, e solo alcuni tipi di cellule sono già in fase di sperimentazione sull'uomo, in primo luogo per verificare la sicurezza d'uso delle SC in tale patologia. Al San Raffaele di Milano, sotto la supervisione del Prof. Gianvito Martino, ha preso il via la prima sperimentazione al mondo che valuterà la sicurezza di utilizzo di cellule staminali neurali in pazienti affetti da Sclerosi Multipla progressiva. I risultati ottenuti in modelli animali sono molto incoraggianti

e hanno evidenziato che le cellule utilizzate, una volta iniettate tramite puntura lombare e raggiunta la regione lesionata, non solo combattono l'infiammazione alla base di tale patologia, bensì sono in grado di stimolare la produzione di sostanze neuroprotettive in grado di ridurre i danni causati dalla malattia.

Questi sono soltanto pochi esempi di malattie ipoteticamente curabili con le SC, ma gli studi si rivolgono anche a molte altre malattie degenerative.

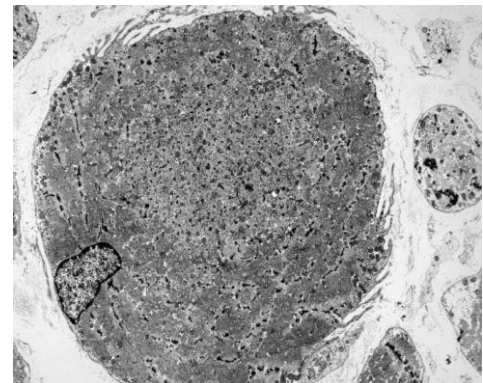
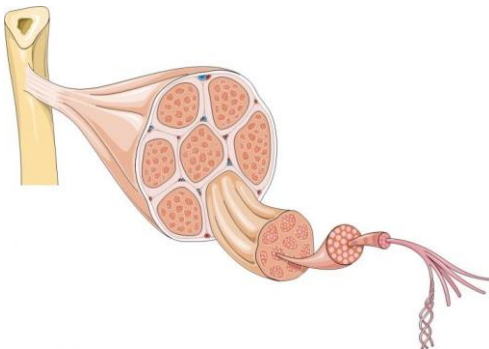
Disturbi metabolici: diabete mellito di tipo 1

Un altro tipo di malattia autoimmune è il diabete. In particolare il diabete di tipo 1 è una patologia causata dalla distruzione delle cellule beta del pancreas da parte dei linfociti T. L'assenza di queste cellule provoca uno squilibrio del livello glicemico del sangue, in quanto viene a mancare da parte di queste cellule la produzione di insulina, un ormone fondamentale per il metabolismo degli zuccheri. Studi recenti condotti dall'Università degli Studi di Milano in collaborazione con il Boston Children's Hospital e la Harvard Medical School, ha aperto la strada ad una possibile cura del diabete grazie all'uso delle staminali: lo studio condotto su modelli murini ha portato ad una regressione della malattia grazie all'uso di cellule staminali ematopoietiche geneticamente modificate. In quest'ultime è stato infatti inserito il gene responsabile della sintesi della PD-L1, una proteina che è risultata assente in pazienti diabetici e la cui carenza sembra favorisca l'insorgenza della risposta autoimmunitaria. Sottoporre le cellule staminali a ingegneria genetica al fine di ovviare alla mancanza di PD-L1 potrebbe dunque rappresentare una nuova cura contro il diabete, anche se saranno necessari ulteriori studi per determinare la durata degli effetti di questa strategia terapeutica.

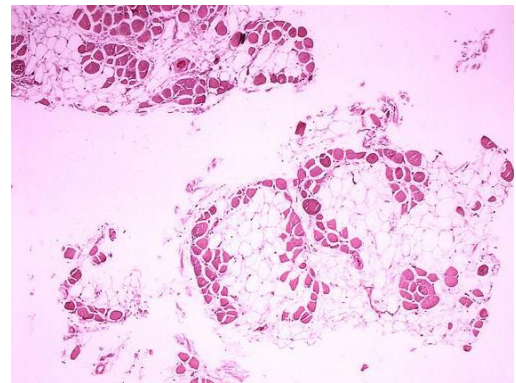
Patologie del muscolo scheletrico

La terapia cellulare è impiegata anche nella lotta alla distrofia muscolare. Le distrofie sono malattie genetiche che colpiscono la muscolatura scheletrica portando ad una degenerazione dei muscoli con conseguente invalidità dei pazienti. La patologia più nota e più grave tra queste è la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) che colpisce mediamente un bambino maschio ogni 3.500 nati. È causata dal malfunzionamento del gene incaricato della produzione di distrofina, una proteina indispensabile per il mantenimento dei muscoli. Senza di essa i muscoli diventano fragili e si danneggiano facilmente. I sintomi si manifestano nell'età infantile e con il passare del tempo i danni si accumulano al punto tale che il corpo non è più in grado di ripararli. Una speranza sembra essere rappresentata dall'uso di cellule staminali associate ai vasi sanguigni, i mesoangioblasti, che in vitro possono differenziare in nuove fibre muscolari scheletriche in grado di rigenerare i tessuti colpiti.

La scoperta di queste cellule si deve ad un gruppo di ricercatori del San Raffaele di Milano che, dopo il successo di uno studio effettuato sui topi, replicarono la sperimentazione su cani distrofici, animali che rappresentano un modello migliore dei topi per verificare gli effetti di una terapia, in quanto presentano tutti i segni della DMD presenti anche nell'uomo. Cellule staminali prelevate dai vasi sanguigni di cani sani sono state quindi iniettate per via arteriosa in Golden Retriever colpiti da questa patologia: dopo cinque iniezioni si è riscontrato un miglioramento nella deambulazione e nella forza muscolare. Questi risultati permettono di iniziare a pianificare la futura sperimentazione sull'uomo.



In questo muscolo normale le fibre muscolari sono rappresentate da piccoli puntini neri



In un muscolo malato le fibre muscolari sono rimpiazzate da tessuto adiposo

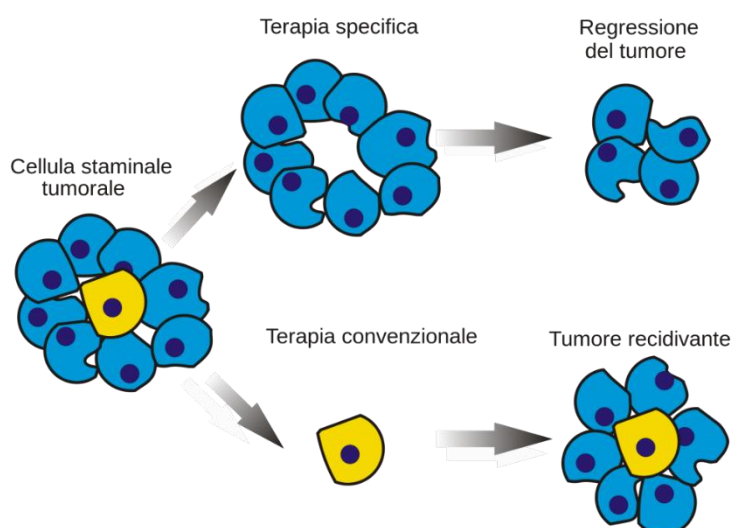
Rischio tumori: le cellule staminali tumorali

L'ipotesi riguardante l'esistenza di cellule staminali tumorali (Cancer Stem Cells, CSC) è stata avanzata negli anni '90, quando, associata la capacità delle cellule staminali di rigenerare i tessuti, si ipotizzò la presenza di staminali anche nei tumori come responsabili della loro formazione e del loro mantenimento nel tempo. L'idea è nata conseguentemente alla ricomparsa della malattia in pazienti in cui il tumore era stato precedentemente estirpato. Generalmente, infatti, ai pazienti affetti da tumore vengono somministrati dei farmaci che permettono di eliminare le cellule malate, in modo da ridurre al minimo la massa tumorale, fino quasi a farla scomparire. Purtroppo capita spesso che dopo un certo periodo di tempo si assiste alla recidiva della malattia. Nel tentativo di dare una spiegazione a questo fatto molti ricercatori si sono aggrappati alla teoria delle staminali tumorali, secondo la quale esisterebbe una piccola quantità di cellule, molto simile alle cellule staminali normali, in grado di dare origine a tutte le altre cellule cancerose, di generare metastasi, ovvero di masse tumorali nate dalla disseminazione del tumore in altre zone del corpo, e di essere immuni all'attacco dei farmaci antitumorali, come chemioterapia e radioterapia, in quanto capaci di espellere le sostanze chimiche e di riparare il danno da esse provocato alle cellule tumorali.

Il processo che trasforma una cellula sana in cellula tumorale consiste in una serie di modifiche del codice genetico, dette mutazioni, dovute a fattori genetici interni, ma molto spesso alimentate da agenti esterni quali il fumo, l'eccessiva esposizione al sole o sostanze dannose riscontrabili in alcuni alimenti. Dal momento che le cellule staminali vivono più a lungo delle altre cellule, è più frequente che la mutazione avvenga in esse, poiché hanno più tempo per accumulare un numero di mutazioni tali da divenire cellule staminali tumorali.

Per verificare questa teoria sono state sperimentate delle tecniche di prelievo di staminali tumorali che risultano essere particolarmente difficili data la grande somiglianza tra le cellule staminali sane e le cellule staminali

tumorali. Inoltre lo studio di CSC in vitro non riproduce fedelmente il processo di formazione del tumore, in quanto all'interno di un organismo le cellule cancerose iniziano a produrre molecole e



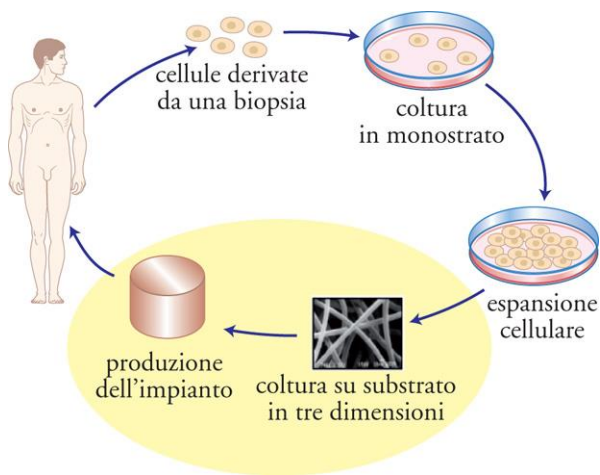
fattori di crescita che favoriscono lo sviluppo del tumore influenzando anche le cellule dei tessuti adiacenti, le quali finiscono così per sostenere l'accrescimento del tumore. Nella riproduzione del processo in laboratorio viene dunque a mancare il microambiente tumorale. Per ovviare a questo problema si è passati alla marcatura genetica delle cellule in modo da seguire la formazione del tumore, e le prime prove a favore della teoria delle staminali tumorali vennero riscontrate in soggetti murini, in tre tipologie di tumore: adenoma intestinali, glioblastoma e tumori della pelle. Successivamente diversi studi sulla leucemia hanno portato alla scoperta di CSC nella leucemia mieloide acuta (1997). Nel 2003 sono state rilevate queste cellule a livello mammario e celebrale, e solo successivamente la loro presenza è stata riscontrata negli altri organi fondamentali.

Tra presente e futuro...

L'obiettivo è quindi quello di ideare terapie specifiche che distruggano le cellule staminali tumorali in modo da bloccare il tumore all'inizio del suo sviluppo e di evitare possibili recidive. Tuttavia, la grande difficoltà risulta ancora essere la somiglianza fra le cellule staminali normali e quelle tumorali. Se si sviluppasse una terapia mirata contro le CSC è molto probabile che andrebbe ad attaccare anche le cellule staminali sane. Il primo traguardo sarà quindi quello di sviluppare tecniche che permettano di distinguere le CSC, sebbene queste siano anche difficili da trovare in quanto spesso si raccolgono in nicchie insieme alle staminali sane.

Il futuro della ricerca sui trapianti: l'ingegneria tissutale

Nella maggior parte dei casi il trapianto di organi risulta l'unica e l'ultima possibilità di ripresa del paziente affetto da gravi patologie, sebbene il successo di un trapianto sia vincolato all'assunzione di farmaci antirigetto. Questi sono combinazioni di immunosoppressori che se da una parte prevengono il rigetto, dall'altra, non disponendo di un'azione specifica, non escludono rischi di infezioni, tumori o danneggiamenti dell'organo trapiantato a causa della loro tossicità. Per questo motivo, l'obiettivo della medicina di oggi è quello di ridurre al minimo l'intolleranza dell'organo estraneo attraverso l'ingegneria dei tessuti, ovvero la costruzione in vitro di interi organi a partire da cellule staminali prelevate dallo stesso paziente. Un traguardo di questo genere provocherebbe una rivoluzione della metodologia terapeutica, rappresentando la soluzione al problema del numero limitato di organi



donati a disposizione e alle complicanze del rigetto. A questo scopo vengono utilizzati dei biomateriali che fungono da supporto alla semina delle cellule staminali. Sebbene molti degli approcci in questo campo siano ancora di natura sperimentale alcuni traguardi sono stati raggiunti e sono diventati una “prassi” comune: i trapianti di midollo osseo ed applicazioni più recenti per la rigenerazione della pelle e della cornea. Le ricerche si stanno ora

focalizzando sulla ricostruzione in vitro di vasi sanguigni e di organi complessi come fegato, pancreas, cuore e rene. Solo pochi anni fa, ad esempio, un gruppo di ricercatori giapponesi è riuscito a generare un fegato da iPSC umane: l'organo successivamente testato in soggetti murini è risultato essere vascolarizzato e in parte funzionale nella produzione di specifiche proteine. Un altro successo è stato registrato negli USA quando sette bambini che soffrivano di incontinenza a causa di vesciche non elastiche sono stati curati tramite trapianto di vesciche artificiali create a partire da cellule staminali del tratto urinario di ciascun paziente. Si tratta del primo esperimento di questo genere ad essere stato effettuato sull'uomo, condotto da Anthony Atala presso l'Istituto di medicina rigenerativa della Wake Forest University School of Medicine. Le ricerche si stanno muovendo in direzioni ambiziose al fine di ottenere in vitro anche la trachea e l'intestino.

Tuttavia, attualmente, la sfida più ambiziosa sembrerebbe essere la ricostruzione del rene, a causa dell'ampia varietà di cellule di cui è costituito. Il progetto a cui sta lavorando l'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Bergamo consiste nel trattare il rene malato con la rimozione delle cellule mal funzionanti, in modo da preservarne la struttura tridimensionale che fungerà da supporto alla semina delle staminali utili alla creazione del nuovo rene. La scelta della fonte cellulare da utilizzare è ancora oggetto di dibattito, sebbene si sia orientati verso la riprogrammazione di cellule staminali adulte. L'ingegneria tissutale, dunque, attraverso l'uso di cellule staminali e tecniche di terapia genica, rappresenta la frontiera del futuro in ambito biomedico.

Aspetti etici e normative per la ricerca sulle cellule staminali

Sebbene le SC rappresentino una strategia terapeutica importantissima, non di rado sono sorti diversi problemi e dibattiti riguardo al loro utilizzo, motivo per cui tutt'oggi la ricerca risulta essere contenuta entro certi limiti. Primo fra tutti è il dibattito etico che riguarda l'uso delle staminali embrionali nella cura delle patologie. Prima dell'avvento delle cellule staminali nessuno si era posto il problema di che cosa fosse una blastocisti e se dovesse essere considerata una vita umana o una semplice e piccolissima struttura di cellule. Con la scoperta delle ESC, tuttavia, l'opinione pubblica si è divisa fra coloro che considerano l'utilizzo di queste cellule, e quindi la distruzione di embrioni, un omicidio a tutti gli effetti, e coloro che nelle blastocisti soprannumerarie non vedono degli individui, ma solo una fonte preziosa di SC che aumenterebbe la speranza per numerosi pazienti. Le posizioni a riguardo sono molteplici e differenti, tant'è che questa pluralità di idee si riflette anche a livello legislativo, in cui ciascuno Stato ha preso la propria posizione riguardo la derivazione di ESC da blastocisti umane soprannumerarie. Alcune nazioni come la Gran Bretagna, il Belgio, la Spagna sono molto orientate verso la sperimentazione; altri Paesi come la Francia e gli Stati Uniti hanno posto delle condizioni in merito; altri ancora come l'Italia si sono opposti fermamente all'utilizzo degli embrioni soprannumerari nella ricerca.

Diversa è la questione per le SSC, che non implicando la distruzione di embrioni in via di sviluppo, sono socialmente ed eticamente più accettabili: in questo caso è il donatore stesso a dare il consenso per il prelievo dei propri tessuti. Un altro caso è rappresentato dalle cellule staminali del cordone ombelicale, che possono essere prelevate al momento della nascita e crioconservate per chiunque abbia necessità di trapianto e risulti compatibile con il sangue del donatore. A questo proposito in Italia è vietata la conservazione esclusiva per l'utilizzo futuro da parte del nascituro o dei suoi parenti, salvo la presenza di patologie che necessitano come cura l'autotrapianto delle proprie staminali cordonali.

Sitografia

Introduzione

<https://www.docsity.com/it/46-jc-cellule-staminali-9-12/638112/#>

http://www.treccani.it/enciclopedia/cellule-staminali_%28XXI-Secolo%29/

http://www.treccani.it/enciclopedia/cellule-staminali_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/

http://www.treccani.it/enciclopedia/cellule-staminali_res-b74a7ac5-0417-11e7-b5f4-00271042e8d9_%28Enciclopedia-Italiana%29/

http://www.treccani.it/enciclopedia/cellule-staminali_%28Enciclopedia-del-Novecento%29/

http://www.treccani.it/enciclopedia/terapia-genica_%28Enciclopedia-Italiana%29/

Che cos'è una cellula staminale?

Cellule staminali totipotenti, pluripotenti, multipotenti e unipotenti

<https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=zLcqB5gPJi0C&oi=fnd&pg=PA5&dq=storia+cellule+staminali&ots=R4Ctdyb2HQ&sig=-YZr1HdLwHGqL93Q5EZWMgs34-w#v=onepage&q=storia%20cellule%20staminali&f=false>

http://users.unimi.it/unistem/wp/wp-content/uploads/Dispensa_11_1_web.pdf

<https://www.docsity.com/it/46-jc-cellule-staminali-9-12/638112/#>

Quanti tipi di staminali esistono?

http://users.unimi.it/unistem/wp/wp-content/uploads/Dispensa_11_1_web.pdf

http://www.agorascienza.it/application/files/4714/9821/0773/A_stam_generale_bonfanti.pdf

http://www.agorascienza.it/application/files/8014/9908/3961/B_-stam_embriionali_adulte_Conti.pdf

<http://www.cinquantamila.it/storyTellerArticolo.php?storyId=000000054914>

http://www.lescienze.it/news/2013/05/16/news/trasefimento_nucleare_staminali_embriionali-1656107/

http://www.webalice.it/prati_50/Cstaminali.PDF

https://www.unifi.it/upload/sub/news/unistem_day_2015/gabriella_vannelli_vita_morte_miracoli_della_cellula_staminale.pdf

<http://www.cinquantamila.it/storyTellerArticolo.php?storyId=000000054914>

http://www.lescienze.it/news/2013/05/16/news/trasefimento_nucleare_staminali_embriionali-1656107/

Medicina rigenerativa e terapia genica

http://www.cattaneolab.it/wp-content/uploads/BOOKLET04_11_WEB.pdf

Applicazioni di SC già in uso nella pratica clinica

http://users.unimi.it/unistem/wp/wp-content/uploads/Dispensa_11_1_web.pdf
http://www.cattaneolab.it/wp-content/uploads/BOOKLET04_11_WEB.pdf
http://www.agorascienza.it/application/files/4714/9821/0773/A_stam_generale_bonfanti.pdf
http://www.lescienze.it/news/2016/04/04/news/crescita_pelle_laboratorio_annessi_cutanei-3037752/

Possibili applicazioni future

<http://www.bgbunict.it/html/DiPietro/LezioniSito/Medicina/Slide%20studenti/Studenti15/cellule%20staminali/Presentazione%20Sipione-Tricomi-Valenti.pdf>
<https://www.cardiologicomonzino.it/it/news/2017/02/16/staminali-per-riparare-il-cuore/678/>
<https://www.focus.it/scienza/salute/neuroni-da-cellule-staminali-efficaci-contro-il-parkinson>
<http://trapianti.net/news-letteratura/trapianto-cellule-nervose-nei-pazienti-affetti-parkinson/>
<https://www.eurostemcell.org/it/morbo-di-alzheimer-come-possano-essere-di-aiuto-le-cellule-staminali>
https://www.aism.it/index.aspx?codpage=2017_05_ricerca_fism_staminali_neurali_sclerosi
<http://www.mesems.org/PDFs/Terapie%20cellule%20staminali.pdf>
<http://www.unimi.it/lastatalenews/terapia-genica-cellule-staminali-passo-avanti-cura-diabete-tipo-1>
http://www.lescienze.it/news/2017/11/16/news/diabete_tipo_1_staminali_proteina_pd-11-3756329/
<https://www.focus.it/scienza/scienze/cellule-staminali-per-curare-la-distrofia>
http://www.affaritaliani.it/milano/cellulestaminalicani1611.html?refresh_cens
http://www.cattaneolab.it/wp-content/uploads/BOOKLET04_11_WEB.pdf

Rischio tumori: le cellule staminali tumorali

<http://archivoscienze.scuola.zanichelli.it/2012/09/19/allorigine-dei-tumori/>
http://users.unimi.it/unistem/wp/wp-content/uploads/Dispensa_11_1_web.pdf

Il futuro della ricerca sui trapianti: l'ingegneria tissutale

http://www.lescienze.it/news/2013/07/04/news/fegato_funzionale_cellule_staminali-1727387/
http://www.marionegri.it/media/archivio_bg/images/downloads/staminali_e_trapianto.pdf
https://www.corriere.it/Rubriche/Salute/Medicina/2006/04_Aprile/04/vescica.shtml

Aspetti etici e normative per la ricerca sulle cellule staminali

http://www.agorascienza.it/application/files/9214/9908/3962/B_stam_normativa_Conti.pdf
http://users.unimi.it/unistem/wp/wp-content/uploads/Dispensa_11_1_web.pdf

