UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

Il lungo e affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali
Firenze, 11 marzo 2016
UNISTEM DAY 2016

La Cellula Staminale Adiposa

Michaela Luconi, PhD

Unità di Endocrinologia

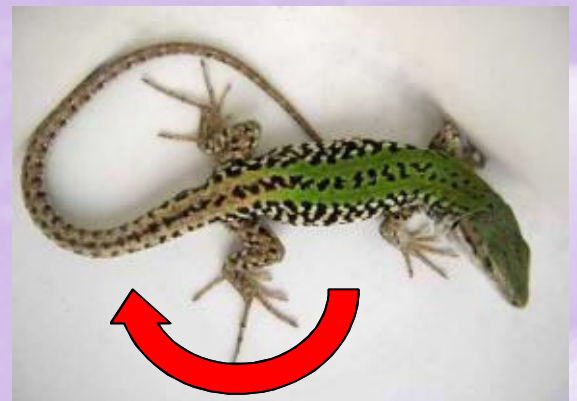
Laboratorio di Biologia Cellulare dell'Organo Adiposo

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali & Cliniche

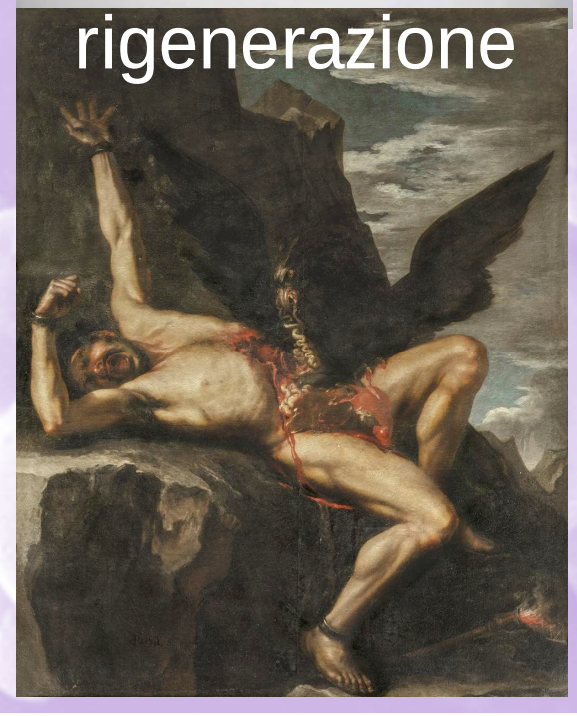
«Mario Serio»

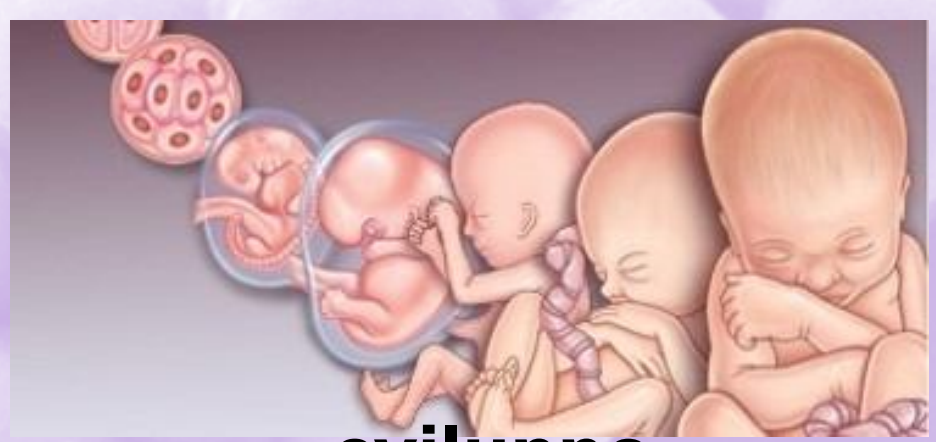
michaela.luconi@unifi.it

COSA IN COMUNE FRA I 2 PROCESSI?



rigenerazione

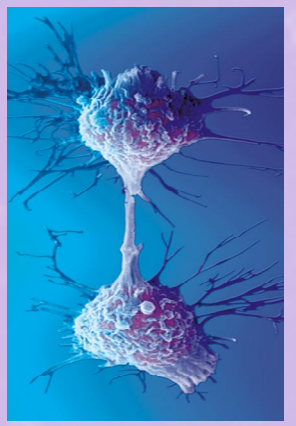




sviluppo

ESPANSIONE+ DIFFERENZIAZIONE

no solo accrescimento per divisione cellulare mitotica

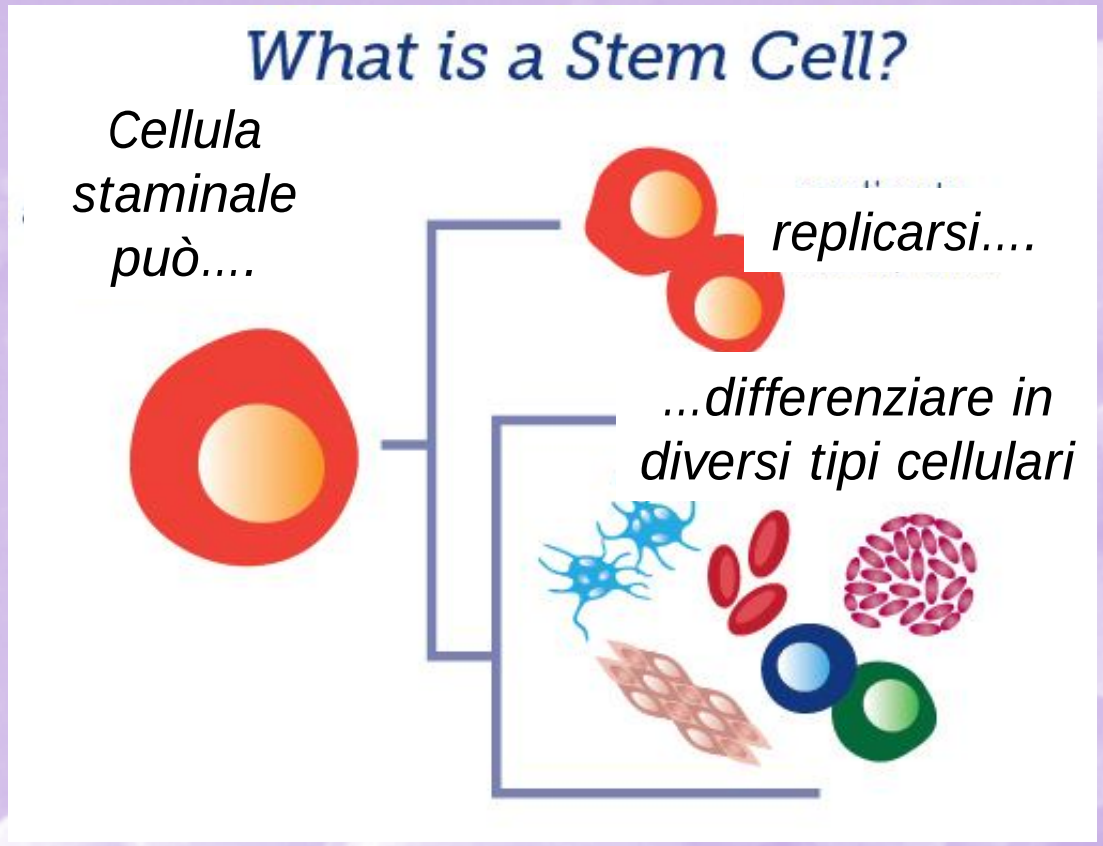


Cellula Staminale plastica, indifferenziata
proiettata nel futuro in divenire
divisione può generare cellule diverse

Cellula Matura differenziata
cellula statica e attiva nel presente
divisione genera cellule uguali

Proprietà staminalità

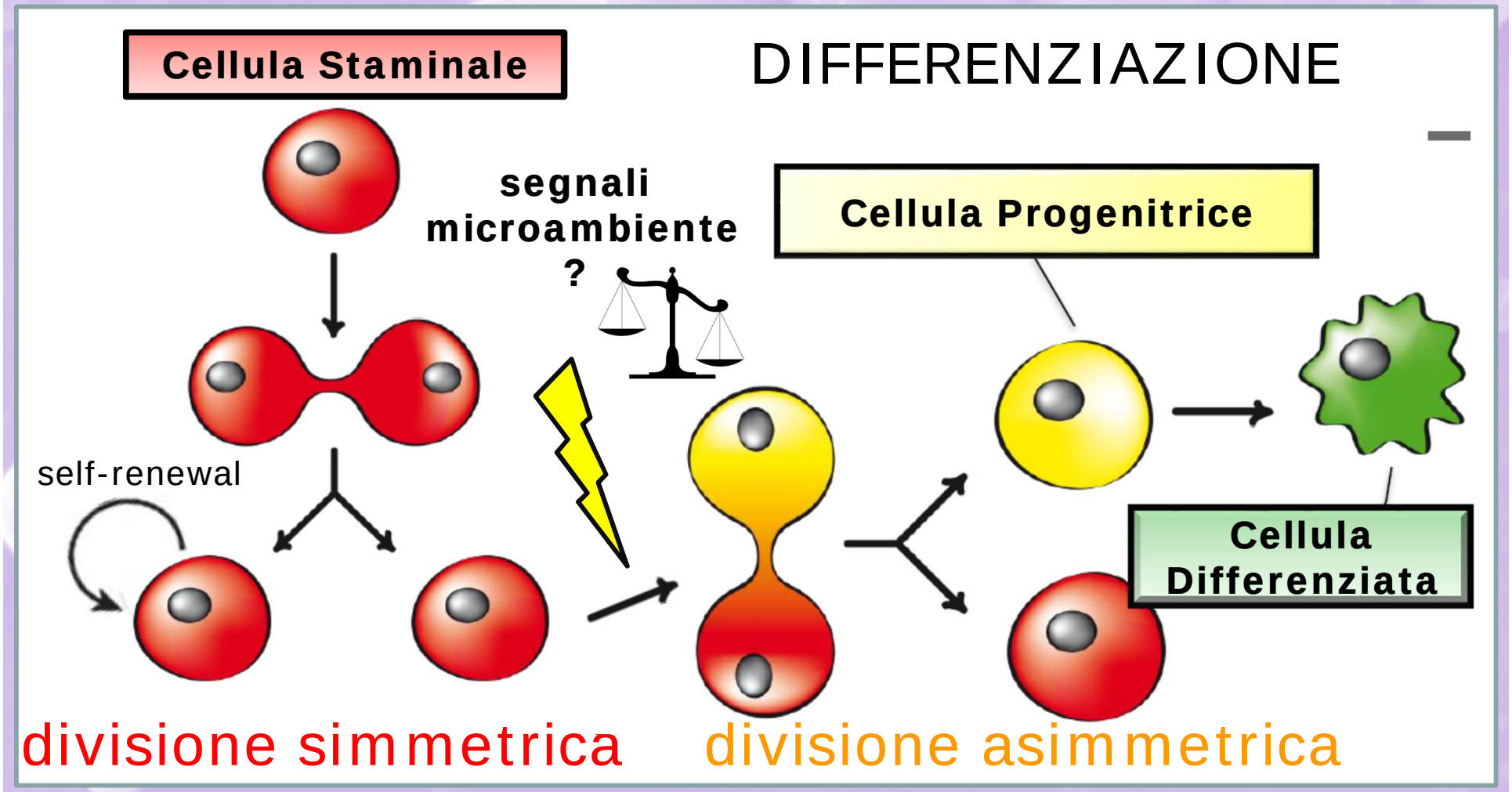
- Autorinnovamento → **DIVISIONE SIMMETRICA**
- Generazione di precursori capaci di differenziare → **ASIMMETRICA**
- Potenza → **TOTI-PLURI-MULTI-UNI POTENZA**
- Influenza microambiente → **NICCHIA**



RINNOVAMENTO & RIGENERAZIONE

DIVISIONE CELLULARE

AUTORINNOVAMENTO



GERARCHIA POTENZA

Restrizione con sviluppo

uovo fecondato

zigote

embrione

morula
8 cells

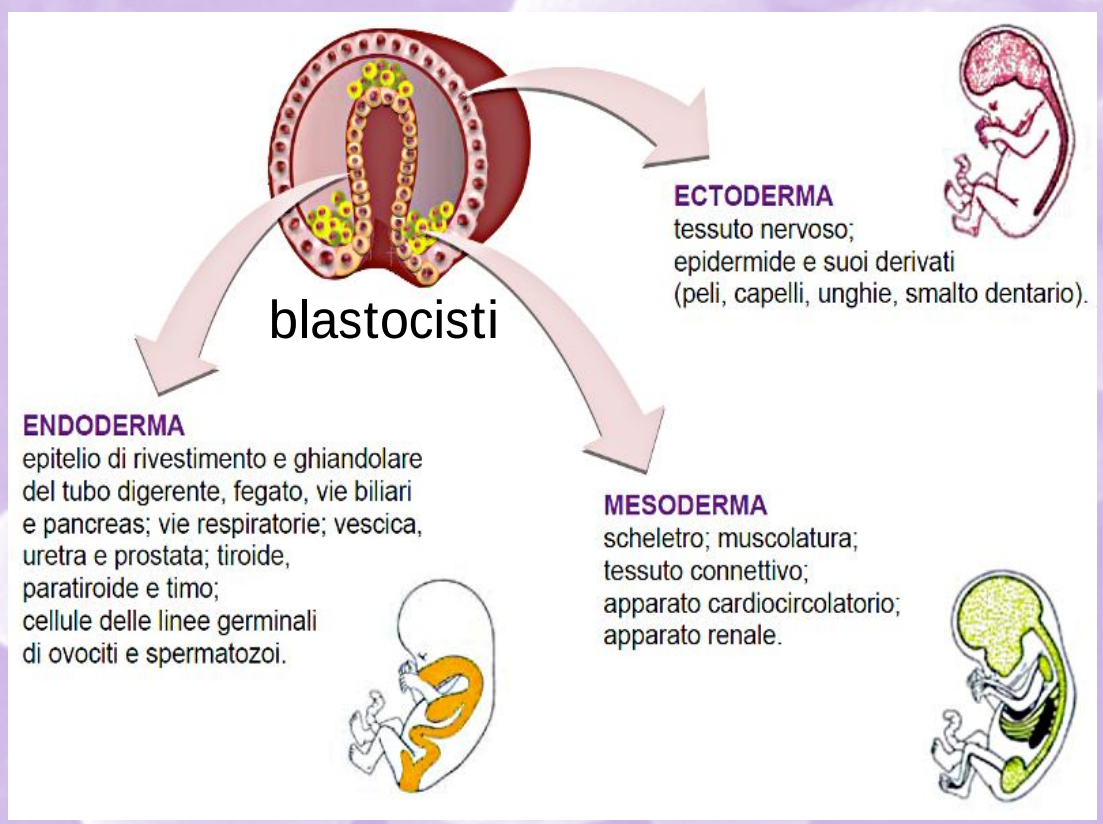
staminali

TOTIPOTENTI
embrione
e annessi embrionali
blastomeri

blastocisti

PLURIPOTENTI
tutte le cellule dell'
embrione ma non annessi
staminali embrionali

Restrizione con sviluppo

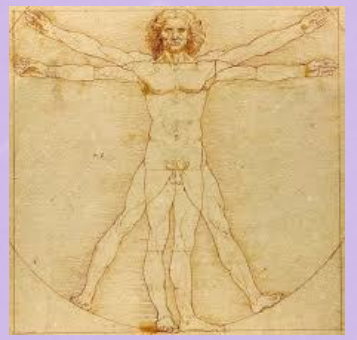


MULTIPOTENTI
differenziano nei tipi cellulari del solo foglietto embrionale di appartenenza

Feto 8 settimane

fetali

cordone ombelicale



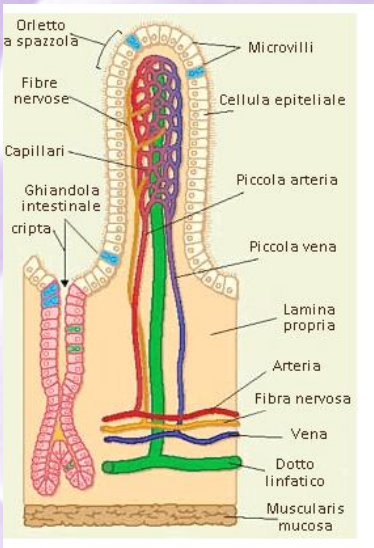
mesenchimali adulte

Restrizione con sviluppo

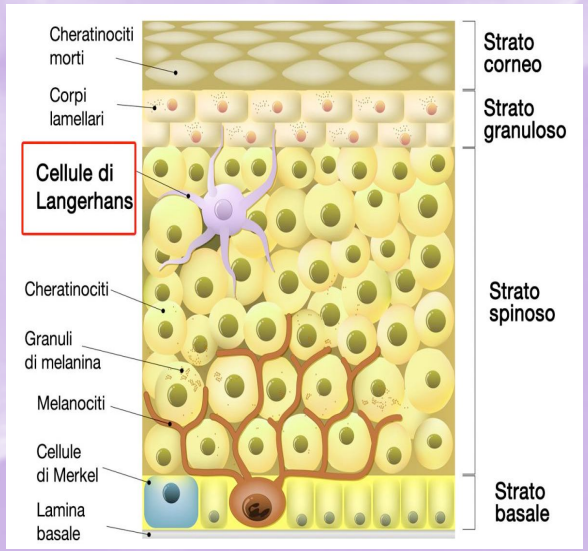
UNIPOTENTI staminali tessuto-specifiche
differenziano in un solo tipo cellulare specializzato appartenente al foglietto embrionale di appartenenza

Es: Tessuti a rapido ricambio

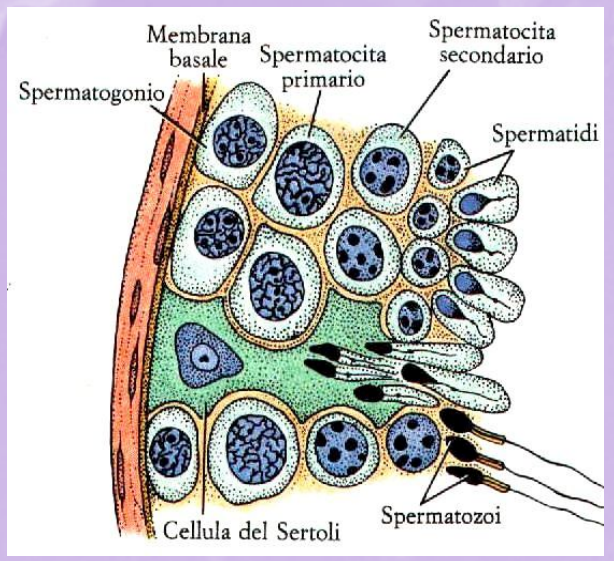
cripte intestinali



epidermide

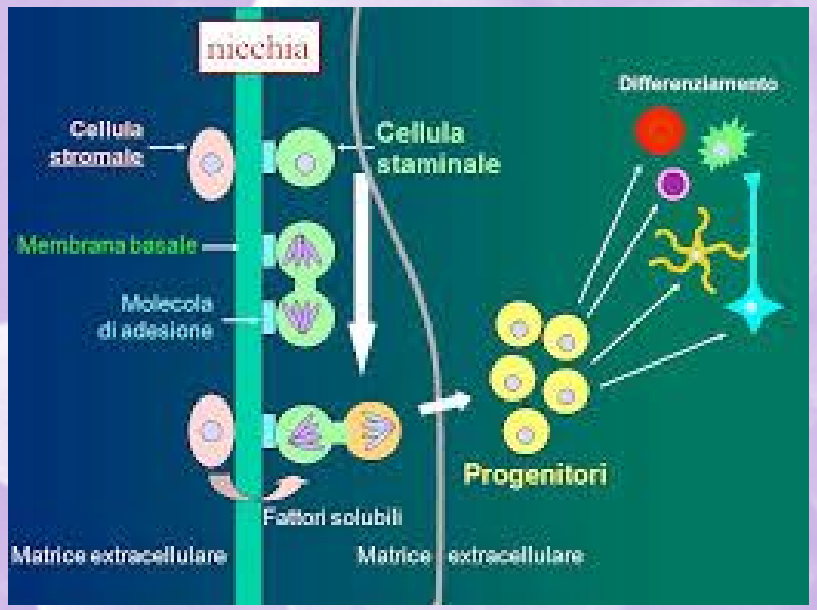


tubuli seminiferi



NICCHIA STAMINALE

microambiente cellulare, umorale e spaziale in cui si sviluppa la cellula staminale



controlla equilibrio fra
quiescenza
proliferazione
differenziazione

Funzione fisiologica: sviluppare (embrione) e mantenere (adulto) integrità funzionale degli organi e dei tessuti

Staminali embrionali

Staminali fetali

Staminali adulte

multipotenti:mesenchimali da midollo, cordone, adiposo

unipotenti/tessuto specifiche: scoperte inizialmente in tessuti adulti ad alto ricambio, ma tutti organi e tessuti hanno *pool staminale*

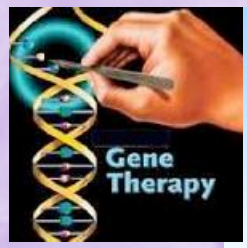
USO STAMINALI IN MEDICINA RIGENERATIVA

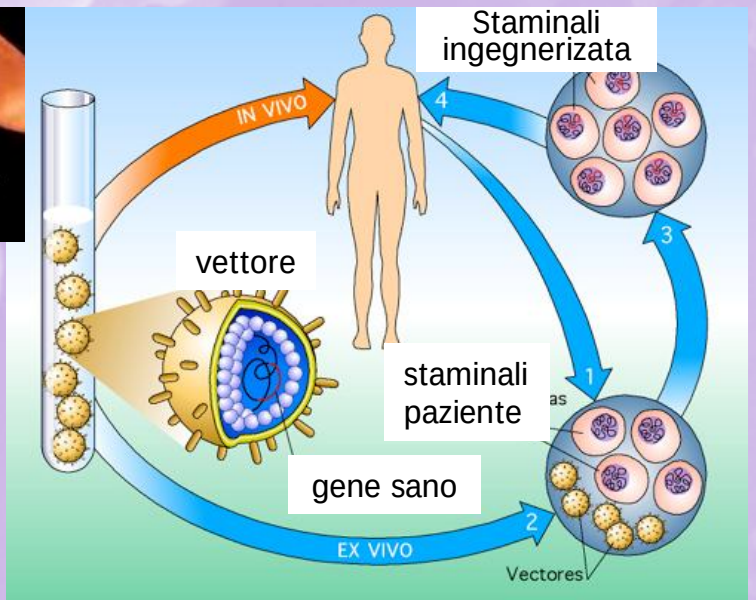
Rigenerare tessuto o organo danneggiato

✓trapianto di cellule staminali
✓cellule staminali espanse/differenziate in vitro e trapianto di tessuto

Correggere difetti genici

trapianto di cellule staminali ingegnerizzate in vitro





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

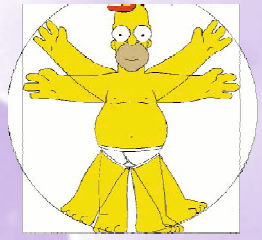
Il lungo e affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali
Firenze, 11 marzo 2016
UNISTEM DAY 2016

Grandi aspettative in Medicina

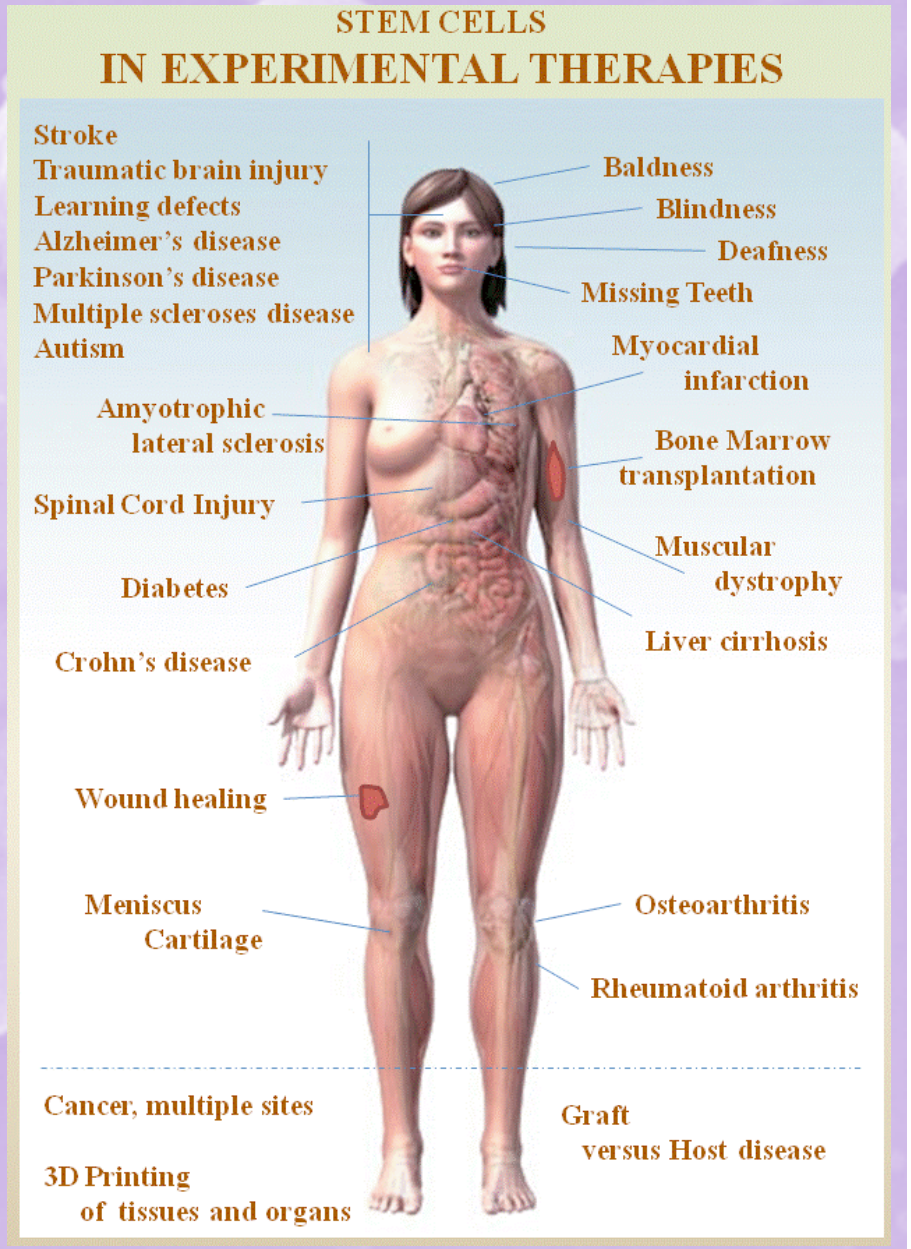
Problematiche

- Non se ne conosce a fondo biologia
- Fonti
- Teratomi
- Corretto differenziamento

✓*Sperimentazione preclinica*

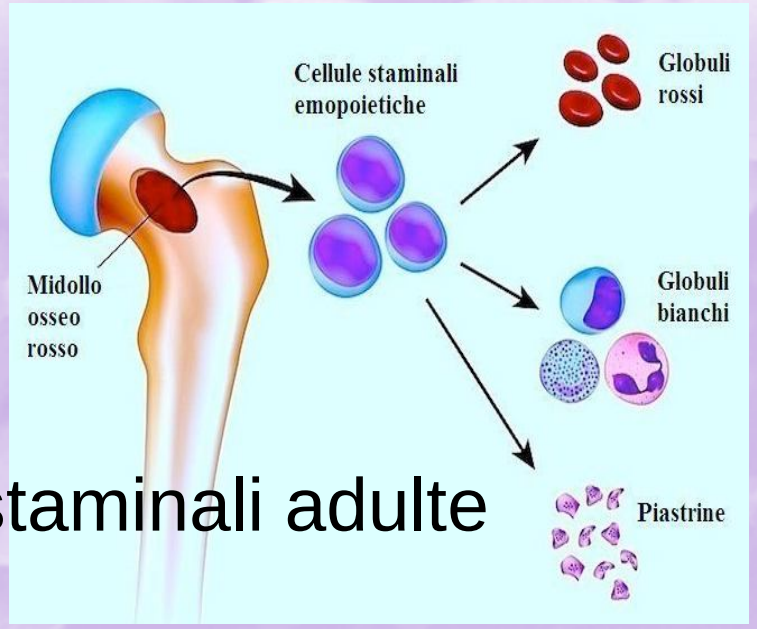


✓*Alcuni protocolli clinici sperimentali con fetali e iPS*

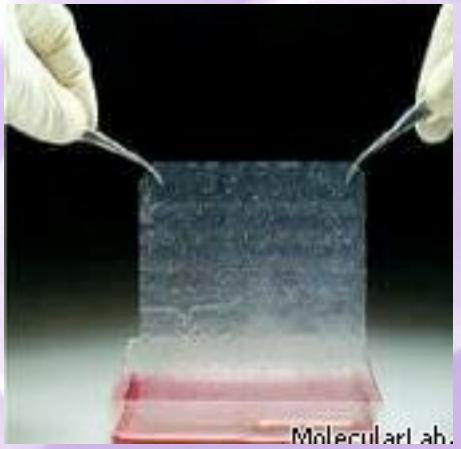


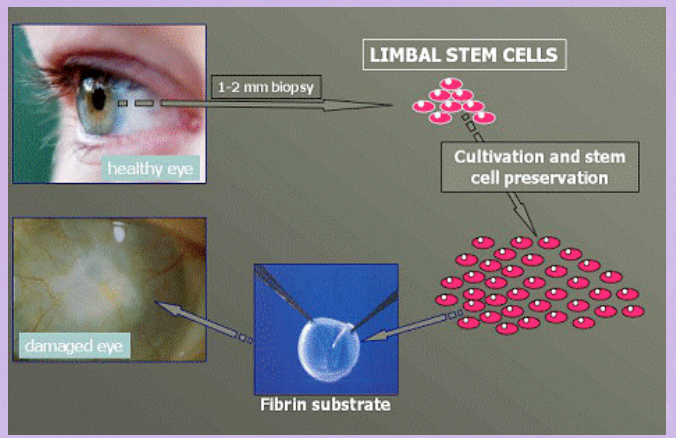
Impiego clinico attuale in medicina rigenerativa

✓Trapianto autologo di cellule midollo per gravi malattie sangue



✓Trapianto autologo di cellule staminali adulte da epiteli (epidermide, cornea)





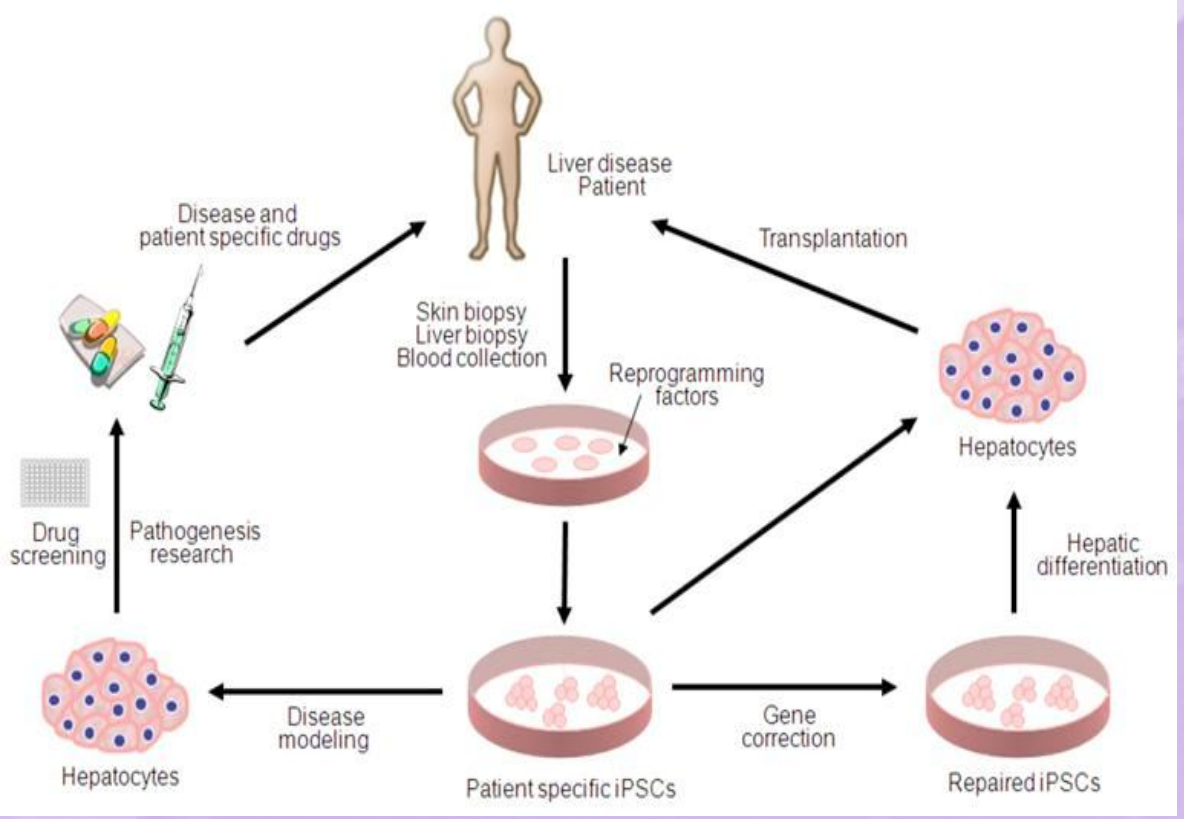
1998 Thomson isola staminale embrionale umana da blastocisti
2006 Yamanaka crea iPS

iPS: cellule staminali adulte pluripotenti indotte

cell adulta differenziata

de-differenziata in vitro

riprogrammata e differenziata vs altro fenotipo



2014 fibroblasti del paziente riprogrammati direttamente a cellula specializzata senza passare da de-differenziamento

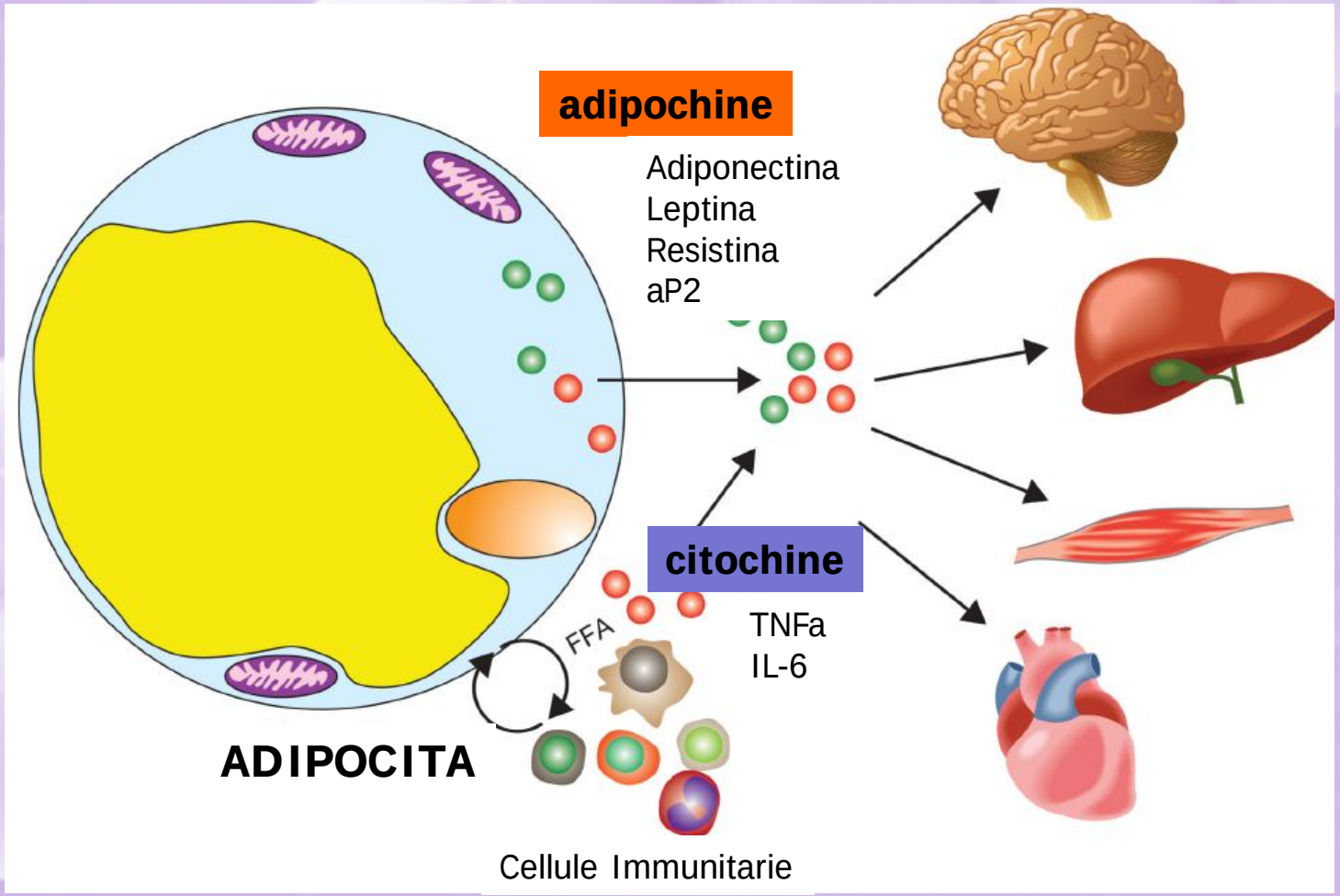
Necessario capire meccanismi di differenziamento e alla base della staminalità per poter applicare con sicurezza e risultati duraturi

la “tecnologia” delle cellule staminali

Funziona allora si utilizza!

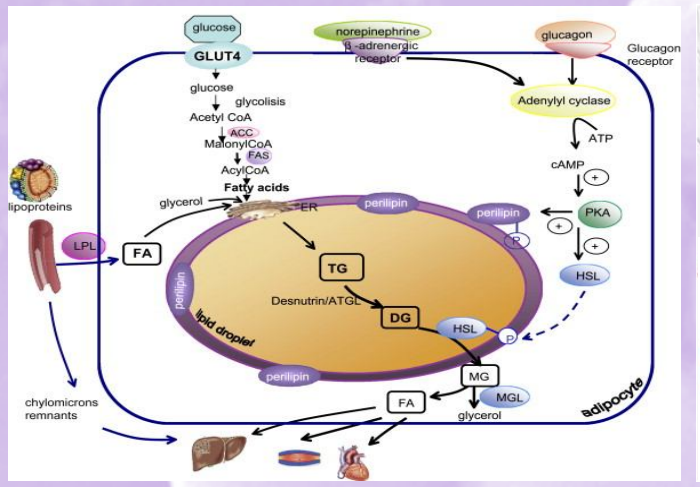
IMPORTANZA DELLA RICERCA!

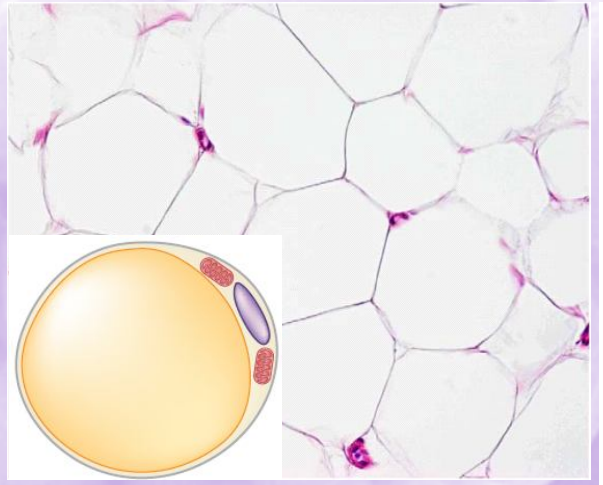
Tessuto adiposo AT: organo endocrino: contollo metabolico



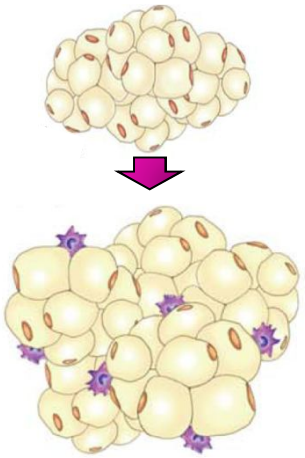
FUNZIONI

Adipocita Bianco: ACCUMULA grasso

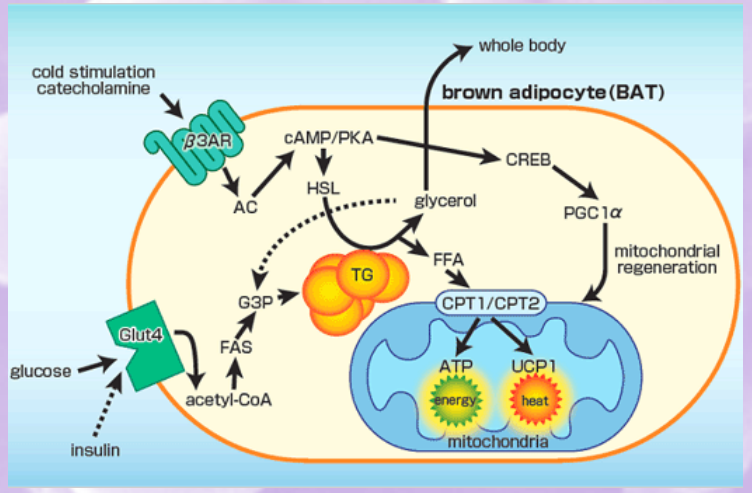


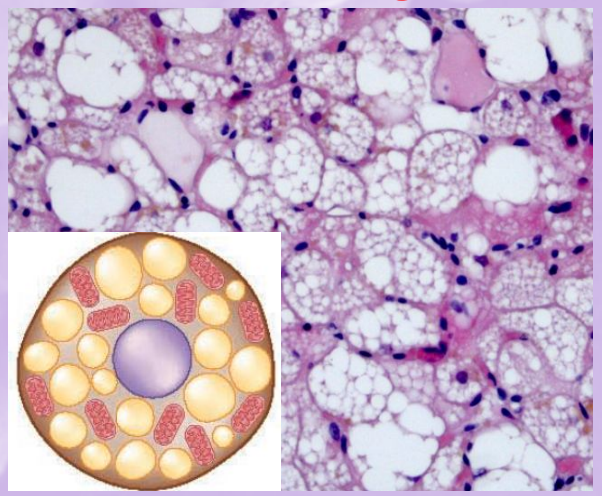


Obesità



Adipocita Bruno: BRUCIA grasso





COMPONENTI CELLULARI AT

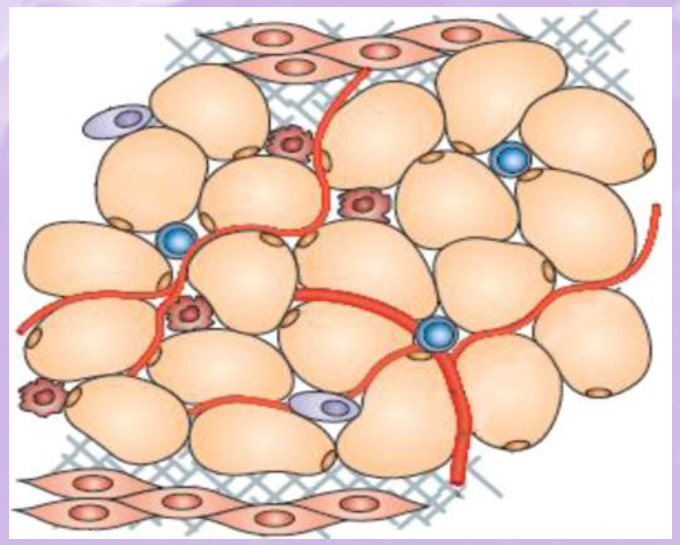
ADIPOCITI 95%

CELLULE STAMINALI ADIPOSE (ASC) 1%

INFILTRATO INFIAMMATORIO 1%

ENDOTELIO E VASI 2%

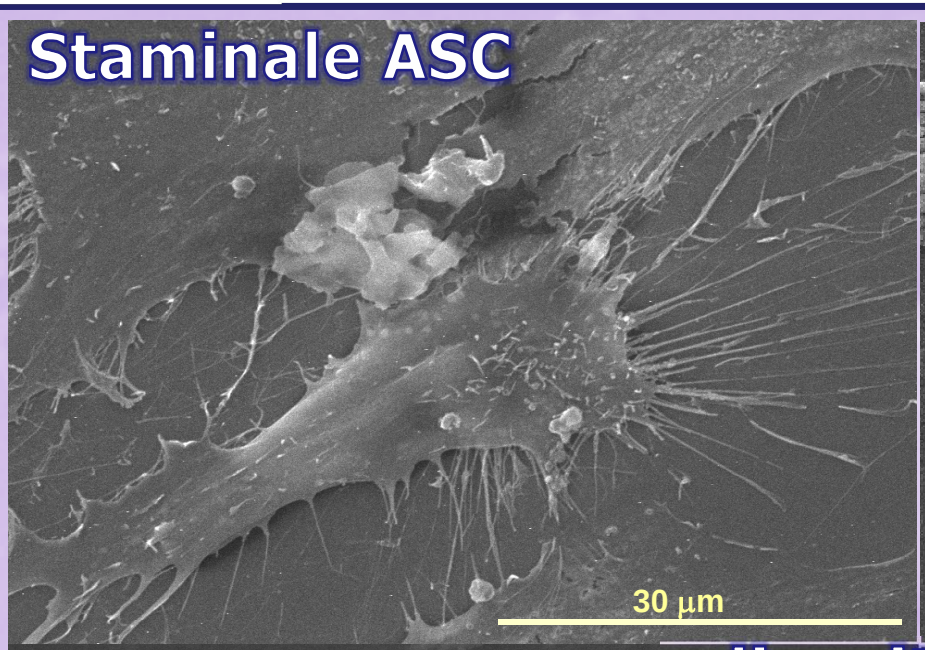
FIBROBLASTI 1%

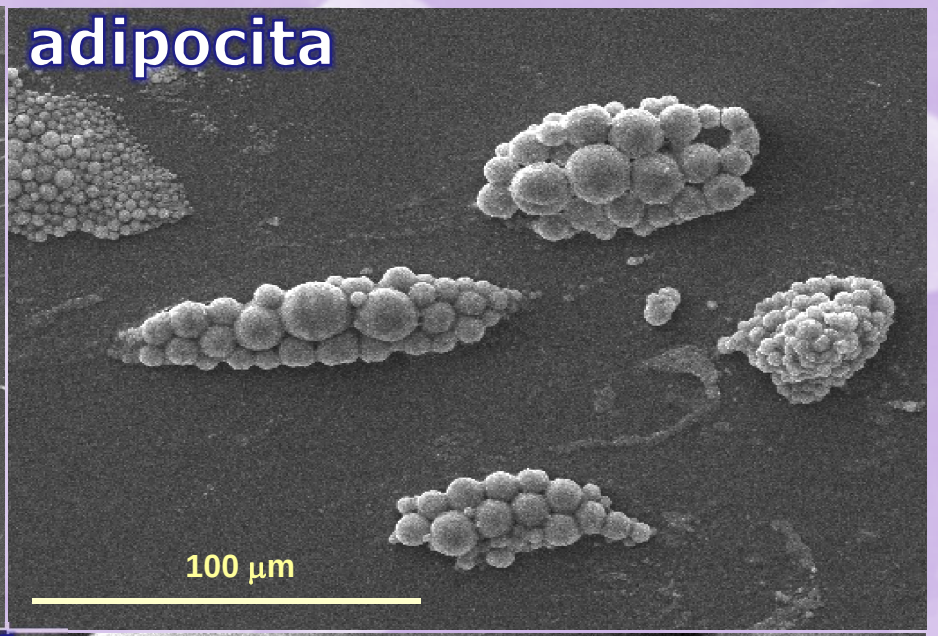


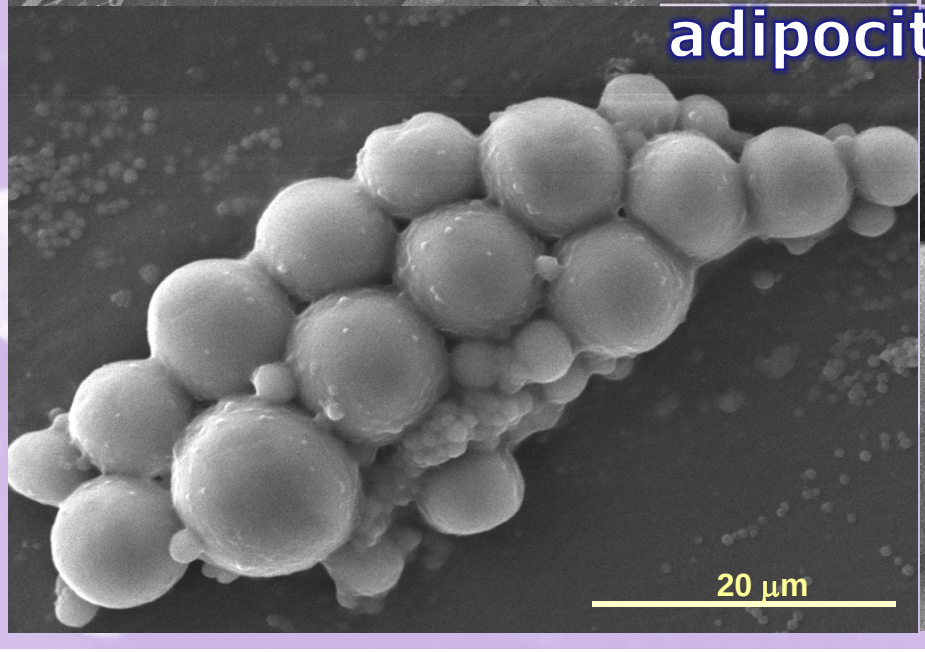
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

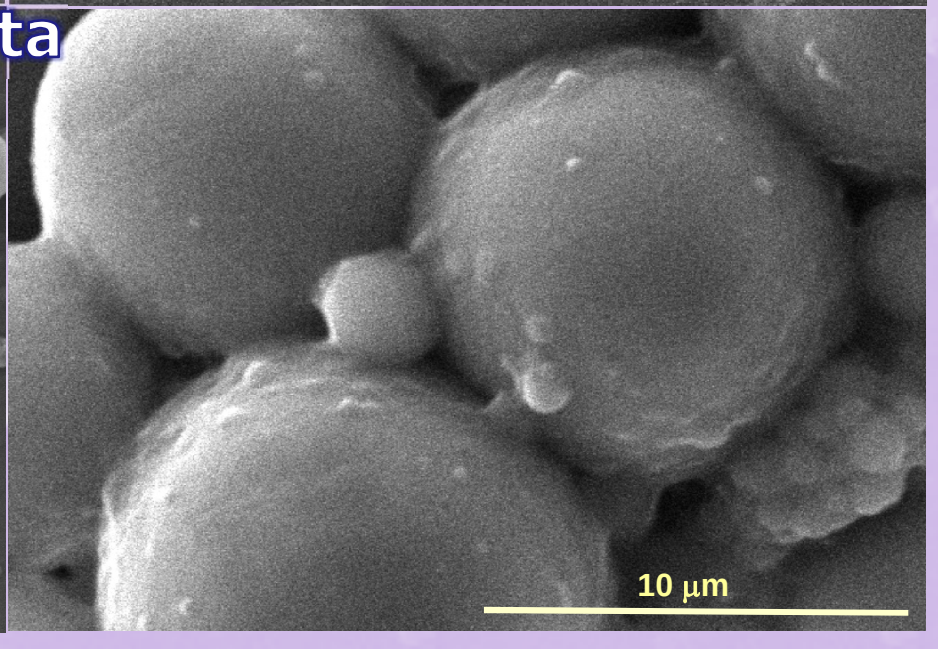
Differenziamento in vitro

Il lungo e affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali
Firenze, 11 marzo 2016
UNISTEM DAY 2016

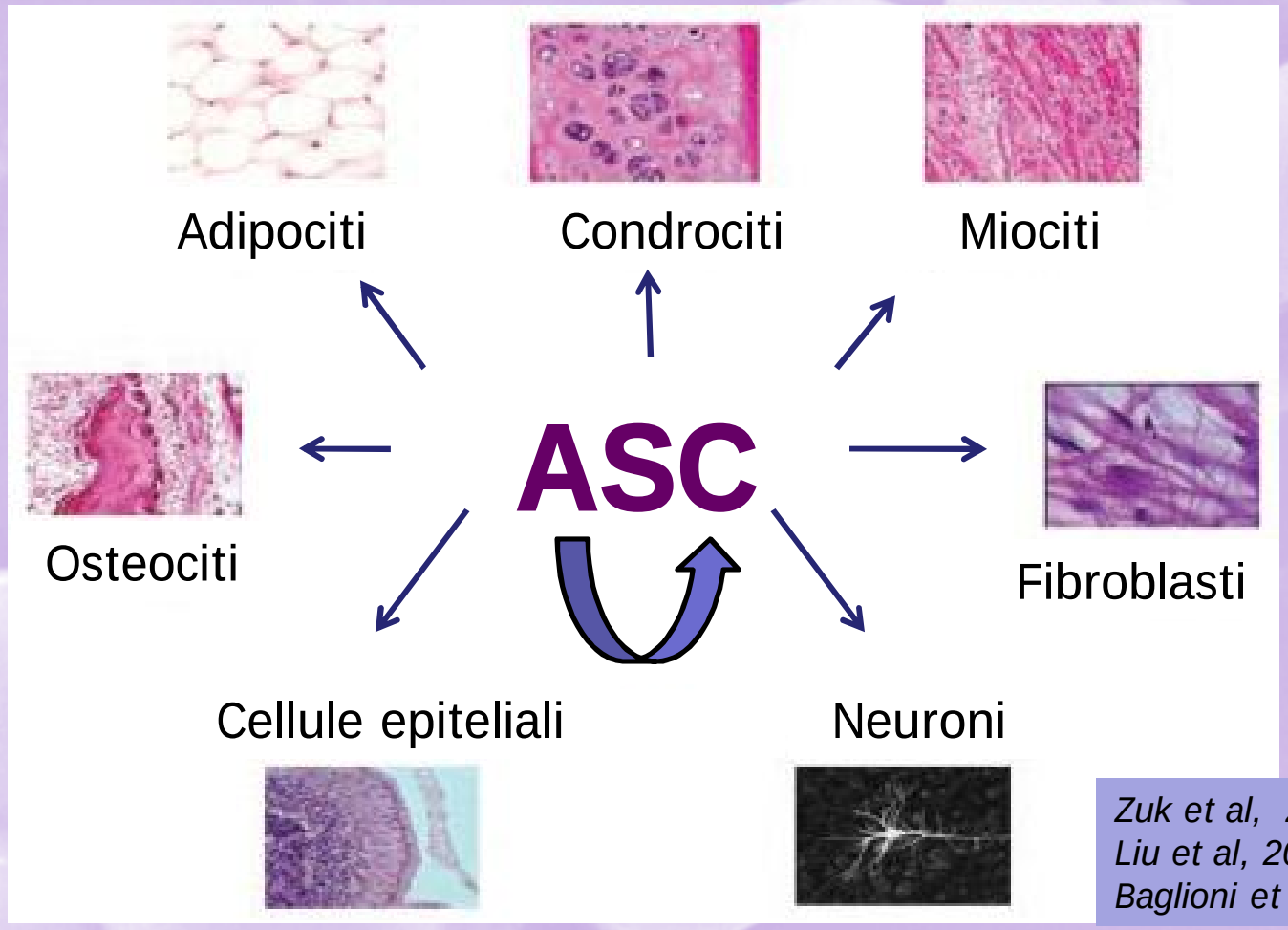








GRADO DI POTENZA



Zuk et al, 2002
Liu et al, 2009
Baglioni et al, 2009

Capacità di differenziare anche a fenotipo di foglietto diverso dal mesoderma

Differenziamento adipocita da staminale bruna

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

Il lungo e affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali
Firenze, 11 marzo 2016
UNISTEM DAY 2016

Trapianto BAT regolarizza dismetabolismo

Diabete: topo db/db

Obesità: topo ob/ob

Reversal of Type 1 Diabetes in Mice by Brown Adipose Tissue Transplant

Subhadra C. Gunawardana and David W. Piston — *Diabetes* 61:674–682, 2012

Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity

Kristin I. Stanford, Roeland J.W. Middelbeek, Kristy L. Townsend, Ding An, Eva B. Nygaard, Kristen M. Hitchcox, Kathleen R. Markan, Kazuhiro Nakano, Michael F. Hirshman, Yu-Hua Tseng, and Laurie J. Goodyear

Section on Integrative Physiology and Metabolism, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

J Clin Invest. 2013;123(1):215–223.

Expression of the Mitochondrial Uncoupling Protein Gene from the aP2 Gene Promoter Prevents Genetic Obesity

Jan Kopecky,* George Clarke,* Sven Enerbäck,*[1] Bruce Spiegelman,‡ and Leslie P. Kozak*

**The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine 04609; and ‡Dana Farber Cancer Institute and the Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115*

J. Clin. Invest. 1995. 96:2914–2923

TRAPIANTO BAT

IMPORTANZA DELLA STAMINALE ADIPOSA BRUNA

MEDICINA RIGENERATIVA

- ✓ Lipofilling, ricostruzione AT dopo chirurgia
- ✓ Fonte di staminali mesenchimali accessibili per rigenerare organi (cuore, pancreas, rene)

TERAPIA MALATTIE DEL METABOLISMO

- ✓ Correzione metabolica: dislipidemia, diabete, obesità

2 aspetti importanti da chiarire delle staminali trapiantate

- azione diretta di rigenerazione: ricostituiscono il comparto e differenziano

- azione indiretta:

  stimolazione delle staminali residenti

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

"Sono fra coloro che pensano che la scienza abbia una grande bellezza. Uno studioso nel suo laboratorio non è solo un tecnico, è anche un bambino messo di fronte a fenomeni naturali che lo impressionano come una fiaba".

Maria Sklodowska Curie