



**Università degli Studi di Milano**

**IL RUOLO DEL CLINICO NELL'ERA DELLA  
GENETICA E DELLE CELLULE STAMINALI:  
ATTUALITA' E PROSPETTIVE**



**ATTI**

**Editors:  
Salvatore Smirne  
Sergio Angeletti**

**Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente  
Supplemento n. 128**

## La terapia cellulare in dermatologia

**M. Ghislanzoni, D. Fanoni**

Istituto di Scienze Dermatologiche dell'Università degli Studi di Milano – IRCCS Fondazione Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano.

### Riassunto

Numerosi studi effettuati sulle cellule staminali hanno dimostrato come queste abbiano la capacità di rigenerare molti tessuti, compresa la cute. Sono infatti in grado di migrare verso il tessuto danneggiato e, attraverso meccanismi di replicazione e differenziamento, di dare origine a qualsiasi tipo cellulare presente in quel tessuto.

Si aprono quindi nuove prospettive terapeutiche in campo dermatologico basate sull'utilizzo delle cellule staminali.

Saranno molteplici le applicazioni di queste cellule nella terapia di patologie dermatologiche, anche se per ora gli studi si sono incentrati soprattutto sulla riparazione tissutale della cute danneggiata, come per esempio nelle ustioni cutanee e nel trattamento dell'alopecia, attraverso la possibilità di rigenerare nuovi follicoli piliferi e quindi nuovi capelli. Anche il trattamento della vitiligine potrebbe trarre giovamento dall'utilizzo delle cellule staminali. Un altro gruppo di patologie in cui questo approccio potrebbe rivelarsi determinante è quello delle genodermatosi, ossia le patologie dermatologiche geneticamente determinate.

Molti altri studi dovranno tuttavia essere condotti per comprendere in che modo le cellule staminali possano essere utilizzate a scopo terapeutico.

### Abstract

*Many studies performed on stem cells showed they can contribute to tissue repair, including skin. Stem cells can home to injured tissue and, by replication and differentiation mechanisms, are able to originate every cell of that tissue.*

*In the near future new dermatological therapies about stem cells will be developed.*

*These cells will have many applications in the therapy of dermatological diseases, even if at the moment most studies are focused on damaged skin repair (i.e. in skin burns) and on treatment of alopecia by the possible regeneration of hair follicles. Also vitiligo and genodermatosis, a group of genetical diseases, could be efficiently treated with stem cells.*

*However many other studies will be necessary to understand how stem cells could be used for therapy.*

Negli ultimi anni molti sforzi nel campo della ricerca si sono incentrati sull'utilizzo di cellule staminali per nuovi possibili approcci terapeutici in tutti i campi della medicina.

Le cellule staminali sono cellule capaci di attiva replicazione, di generare altre cellule staminali, in grado quindi di auto-rigenerarsi, e di dare origine a cellule più differenziate dette progenitori.

Le cellule staminali possono essere totipotenti se possono dare origine a qualunque tipo cellulare, pluripotenti, quando riescono a formare cellule che derivano da tutti e tre i foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma, endoderma) o multipotenti se sono già parzialmente differenziate ed appartengono ad un gruppo di cellule con una determinata funzione (es. staminali emopoietiche, staminali epiteliali, etc.). La diversa via di differenziamento che queste cellule possono intraprendere dipende strettamente dagli stimoli differenziativi che queste cellule ricevono.

Dopo aver parlato a lungo di cellule staminali embrionali totipotenti, ed aver sollevato innumerevoli questioni etiche, la comunità scientifica mondiale ha rivolto la sua attenzione verso le cellule staminali adulte o somatiche. Queste cellule staminali sono senza dubbio più facili da recuperare e non comportano problemi etici. Inoltre esistono cellule staminali adulte in grado di differenziarsi in tutte, o quasi tutte, le cellule mature. Tra queste le più interessanti sono indubbiamente le staminali mesenchimali e quelle ottenute da midollo osseo.

Anche in dermatologia molte attenzioni si sono volte verso il possibile utilizzo delle cellule staminali. L'interesse maggiore è stato dedicato all'impiego di queste cellule nella riparazione tissutale e nella rigenerazione della cute.

Numerosi studi, infatti, negli ultimi anni, hanno indicato che le cellule staminali derivate da sangue midollare (BMSCs= bone-marrow derived stem cells) così come le staminali mesenchimali (MSCs= mesenchymal stem cells) possono contribuire alla riparazione ed alla rigenerazione di molti tessuti compresa la cute.

Recenti studi hanno dimostrato che le BMSCs possono migrare verso la cute danneggiata e contribuire a rigenerare tutti i tipi cellulari presenti nella cute. E' stato infatti dimostrato che le BMSCs migrano in sede di lesione e si differenziano dando origine a nuovi cheratinociti, a cellule dei follicoli epiteliali e delle ghiandole sebacee, oltre che a nuove cellule dendritiche cutanee (Langerhans cells).

Altri studi hanno evidenziato che le cellule staminali derivate da midollo osseo appartenenti sia al pool emopoietico che a quello mesenchimale mantengono un elevato grado di plasticità e sono capaci di rigenerare cellule progenitrici del tessuto emopoietico e non, compresa la cute.

Borue et al nel 2004 hanno dimostrato che le BMSCs migrano verso la cute in maniera più cospicua nel caso di danno tissutale rispetto alla loro mobilità durante i meccanismi fisiologici.

Altri studi evidenziano che l'iniezione diretta di BM-MSCs (bone-marrow derived mesenchymal stem cells) in sede di lesione cutanea accelera il processo di rigenerazione del tessuto attraverso meccanismi di differenziamento e il rilascio di molecole utili a tale scopo.

Devine et al nel 2003 affermano che anche l'infusione sistemica di BM-MSCs dopo espansione in vitro ha dimostrato un'aumentata presenza di queste cellule nei tessuti danneggiati inclusa la cute.

Questi studi dimostrano che le BMSCs ed in particolare le BM-MSCs hanno la potenzialità di rigenerare la cute e gli annessi cutanei sotto appropriate condizioni. Nonostante si abbia quindi capito che le BMSCs possano giocare un importante ruolo nella rigenerazione della cute danneggiata e nella riparazione tissutale, anche se molti altri studi saranno necessari per comprendere al meglio

tutti i meccanismi che intervengono durante i processi riparativi e per capire come le cellule staminali possano aiutare a migliorare questi meccanismi. Si auspica che l'uso delle cellule staminali possa sviluppare, in un futuro sempre più prossimo, nuove tecniche per riparare la cute danneggiata e per trattare alcune patologie dermatologiche. Riportiamo alcuni esempi di possibili applicazioni pratiche della terapia cellulare in dermatologia.

## **Ustioni cutanee**

Negli ultimi 30 anni si è assistito a un'importante evoluzione delle strategie terapeutiche per la cura delle ustioni cutanee. Inizialmente si è parlato del "trapianto di cute" per riposizionare tessuto sano al posto di quello danneggiato. In seguito si è affermato il concetto di "ricostruzione tissutale", che ha tuttavia portato a ingenuità affermazioni riguardo alla possibilità di sostituire rapidamente e con semplicità la cute compromessa con tessuto ottenuto da colture cellulari; in effetti la cute non è semplicemente un tessuto, sostituibile con l'ingegneria tissutale, ma un organo molto complesso che svolge diverse funzioni ed è costituito da diversi tipi di cellule che originano dai tre differenti foglietti embrionali, ectoderma, mesoderma e cresta neurale integrate all'interno di una matrice. L'idea di sintetizzare una struttura così complessa identificandone i differenti componenti e integrandoli assieme, non è né pratico né tanto meno realistico. Negli ultimi anni invece si sente sempre più parlare di "rigenerazione tissutale" attraverso l'utilizzo delle cellule staminali, cellule dotate di elevata capacità proliferativa, rigenerativa e differenziativa: la grande attrazione dell'uso delle cellule staminali nella ricostruzione di un organo così complesso, è legata al fatto che le parti componenti il tessuto possono essere semplificate e il processo rigenerativo può essere guidato con tecniche di bio-ingegneria. E' essenziale prendere comunque atto che, malgrado le cellule singolarmente non possono generare organi, le cellule staminali giocheranno un ruolo sempre più importante nell'ingegneria tissutale.

## **Genodermatosi**

Le genodermatosi sono patologie dermatologiche geneticamente determinate, caratterizzate dalla perdita di integrità dell'epidermide dovute a mutazioni geniche.

La terapia genica rappresenta un promettente trattamento di questo vasto gruppo di malattie ereditarie.

Cellule staminali epidermiche vengono prelevate dalla cute malata, coltivate ex vivo e transfettate con vettori genici, per consentire la correzione genetica e quindi fenotipica delle cellule, le quali possono riacquistare la propria funzione.

## **Vitiligine**

La vitiligine è un disordine della pigmentazione poco trattato a causa delle limitate possibilità terapeutiche e dei rischi delle attuali terapie mediche, rispetto ai benefici di guarigione di una patologia caratterizzata da implicazioni principalmente estetiche.

In caso di fallimento delle terapie mediche tradizionali è possibile ricorrere alla terapia cellulare, allo scopo di ripopolare di melanociti attivi le aree di cute non pigmentata: alcune tecniche prevedono il trasferimento e l'impianto di campioni di epidermide intatta e senza modificarne l'architettura, altre si basano sul prelievo di micro-campioni di epidermide normopigmentata che viene disaggregata, manipolata, sviluppata in vitro e impiantata nelle aree di cute non pigmentata. Quest'ultima metodica è la procedura più promettente, anche in considerazione di un futuro sviluppo delle cellule staminali.

## **Alopecia**

Il trattamento dell'alopecia include terapie mediche e chirurgiche. Le prime promuovono solo una ricrescita temporanea ed efficace solo nelle forme lievi e richiedono lunghi periodi di trattamento i cui effetti collaterali sono spesso imprevedibili, le seconde comportano la redistribuzione di capelli esistenti da una zona donatrice alla zona alopecica ricevente, senza aumentare il numero dei capelli esistenti. E' un intervento sofisticato, lungo e traumatico per il paziente.

La scoperta della presenza di cellule staminali nel contesto del follicolo pilifero, ha aperto nuovi orizzonti terapeutici, grazie alla capacità delle cellule di essere espanse in vitro e di rigenerare nuovi capelli. Si tratta comunque di ipotesi, di cui va confermata l'applicabilità clinica.

## **Bibliografia**

- 1) Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound rep reg* (2007) 15: S18-S26
- 2) Kataoka K, Medina RJ, Kageyama T, Miyazaki M, Yoshino T, Makino T, Huh Nh. Participation of adult mouse bone marrow cells in reconstitution of skin. *Am J Pathol* (2003) 163: 1227-1231
- 3) Nakagawa H, Akita S, Fukui M, Fujii T, Akino K. Human mesenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing. *Br J Dermatol* (2005) 153: 29-36
- 4) Fathke C, Wilson L, Hutter J, Kapoor V, Smith A, Hocking A, Isik F. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. *Stem Cells* (2004) 22: 812-822
- 5) Deng W, Han Q, Liao L, Li C, Ge W, Zhao Z, You S, Deng H, Murad F, Zhao RC. Engrafted bone marrow-derived flk-(1+) mesenchymal stem cells regenerate skin tissue. *Tissue Eng* (2005) 11: 1-13
- 6) Devine SM, Cobbs C, Jennings M, Bartholomew A, Hoffman R. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* (2003) 101: 2999-3001
- 7) Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga W, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* (2003) 196: 245-250
- 8) Borue X, Lee S, Grove J, Herzog EL, Harris R, Diflo T, Glusac E, Hyman K, Theise ND, Krause DS. Bone marrow-derived cells contribute to epithelial engraftment during wound healing. *Am J Pathol* (2004) 165: 1767-1772

- 9) Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* (2001) 105: 369-377
- 10) Föhn M, Bannasch H. Artificial skin. *Methods Mol Med* (2007) 140: 167-182.
- 11) Burd A, Ahmed K, Lam S, Ayyappan T, Huang L. Stem cell strategies in burn care. *Burns* (2007) 33: 282-291.
- 12) Ferrari S, Pellegrini G, Mavilio F, De Luca M. Gene therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol* (2005) 23: 430-436.
- 13) Pianigiani E, Andreassi A, Andreassi L. Autografts and cultured epidermis in the treatment of vitiligo. *Clin Dermatol* (2005) 23: 424-429.
- 14) Zhao J, Liu LQ, Wang YJ, Yang W, Geng WX, Wei J, Li LW, Chen FL. Treatment of alopecia by transplantation of hair follicle stem cell and dermal papilla cells encapsulated in alginate gels. *Med Hypotheses* (in stampa).
- 15) Raposio E, Guida C, Balzelli I, Curto M, Fiocca R, Kunkl A, Robello G, Santi PL. Characterization of multipotent cells from human hair follicles. *Toxicol in Vitro* (2007) 21: 320-323.

***Stampato da: Tipografia Villa gennaio 2010***

**con il contributo di DICME  
(Istituto per la diffusione della cultura medica)**

***Edizioni KEYWORD Europa  
Via Lodovico Mancini,3 20129 Milano  
ISBN 88-87659-08-7***