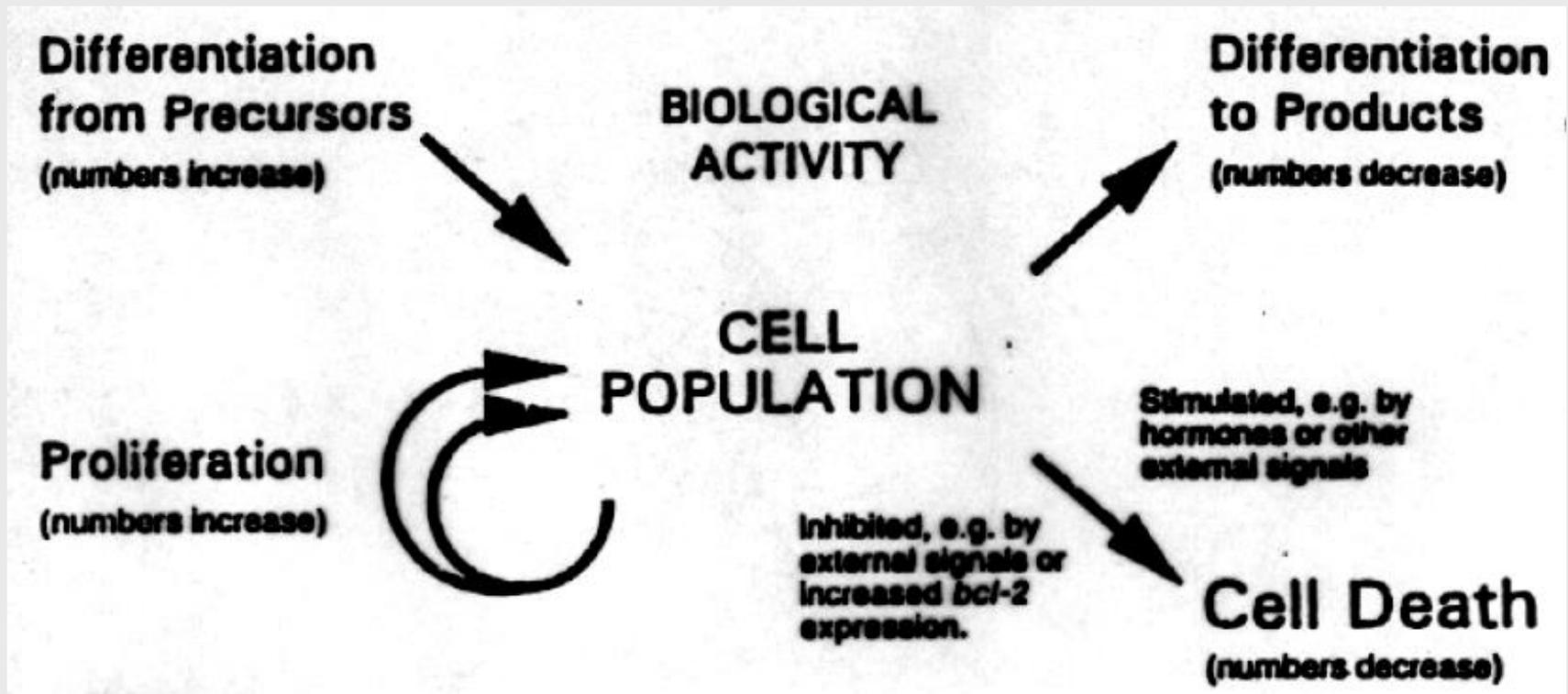


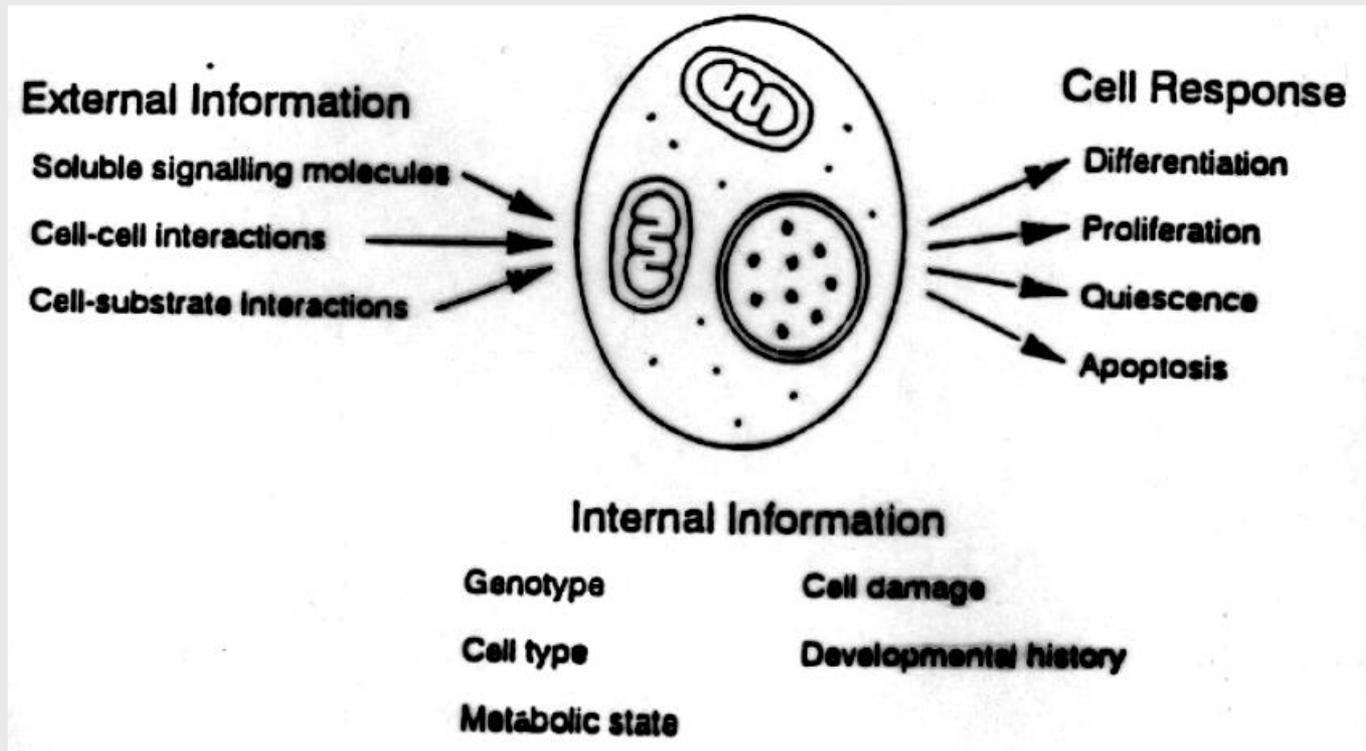
# Omeostasi dell'organismo

---



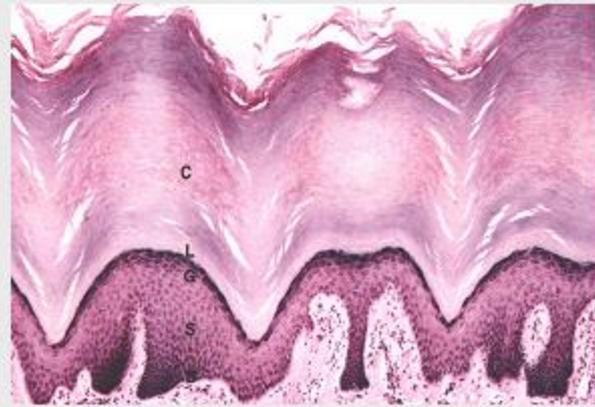
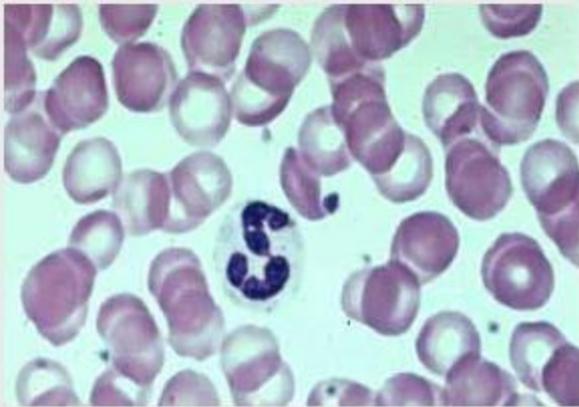
# Le risposte della cellula a stimoli esterni dipendono anche dalla sua storia

---

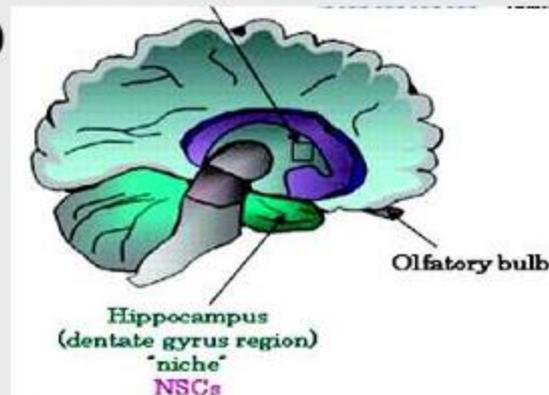


# Omeostasi dei tessuti

- Tessuti **dinamici**: con notevole ricambio cellulare: sangue, epiteli



- Tessuti **statici**: sistema nervoso, muscolo cardiaco



# Cellule/tessuti hanno diverso potenziale proliferativo (cellula staminale)

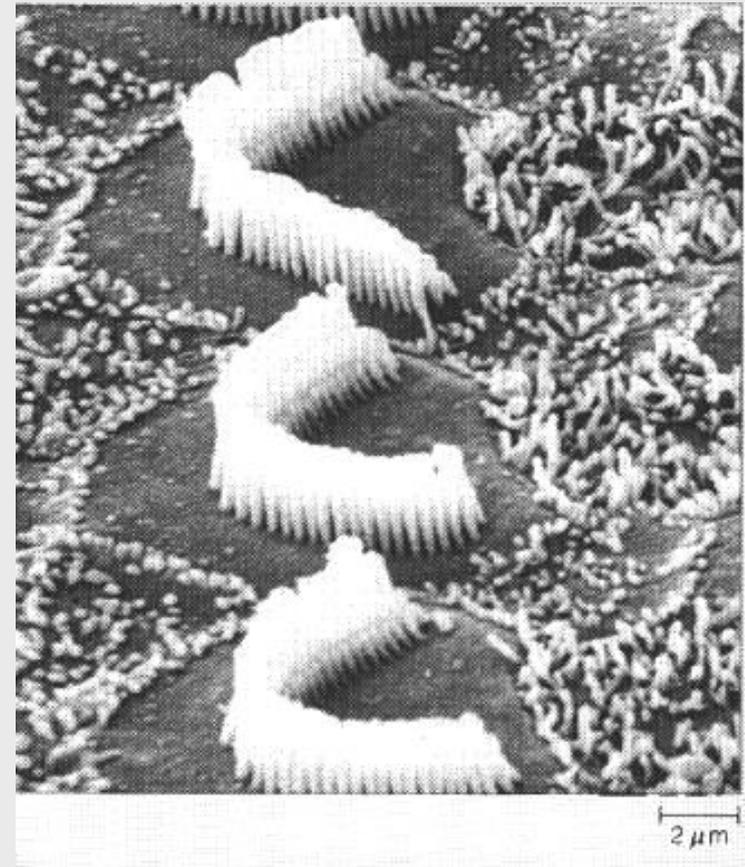
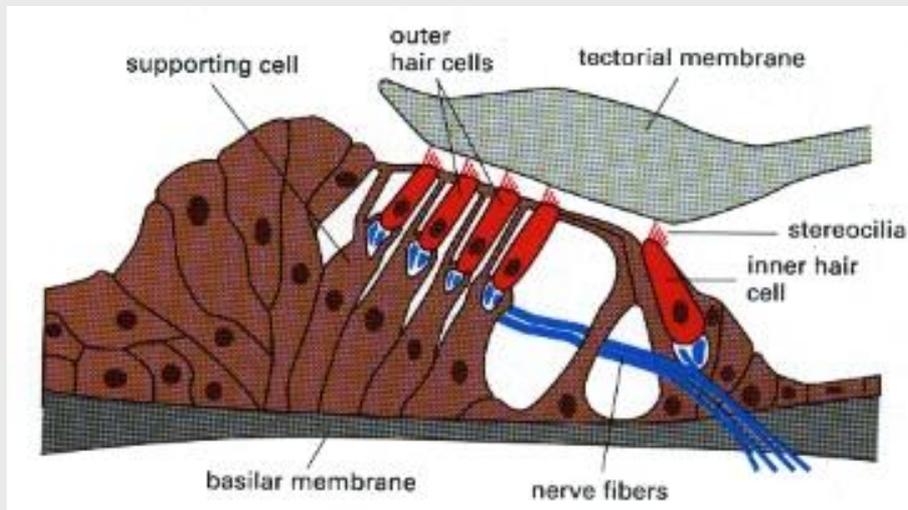
---

- Riparazione delle ferite (fratture ossee, ferite cutanee)
- Una volta i tessuti venivano suddivisi in
  - Tessuti “**labili**”: ex: sangue, epiteli
  - tessuti “**perenni**”: ex: SNC
  - tessuti “**stabili**”: ex: muscolo scheletrico, parenchima epatico

**MA CI SONO ECCEZIONI!!!**

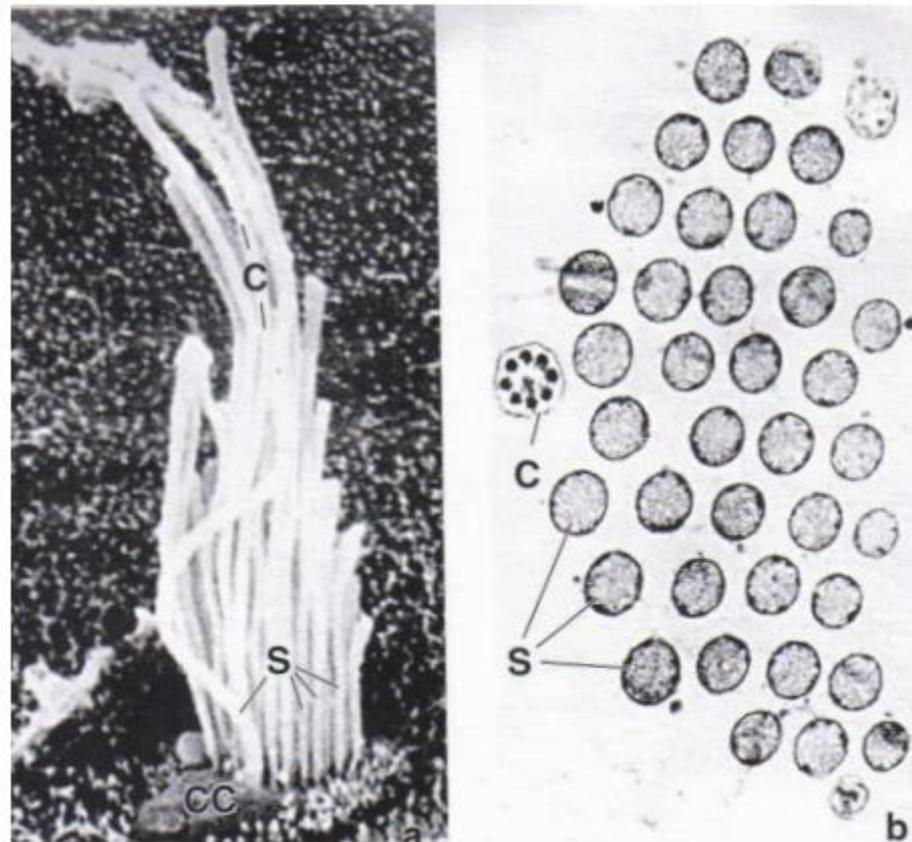
Le cellule capellute (**benchè  
epiteliali**) dell'orecchio non sono  
soggette a ricambio

---

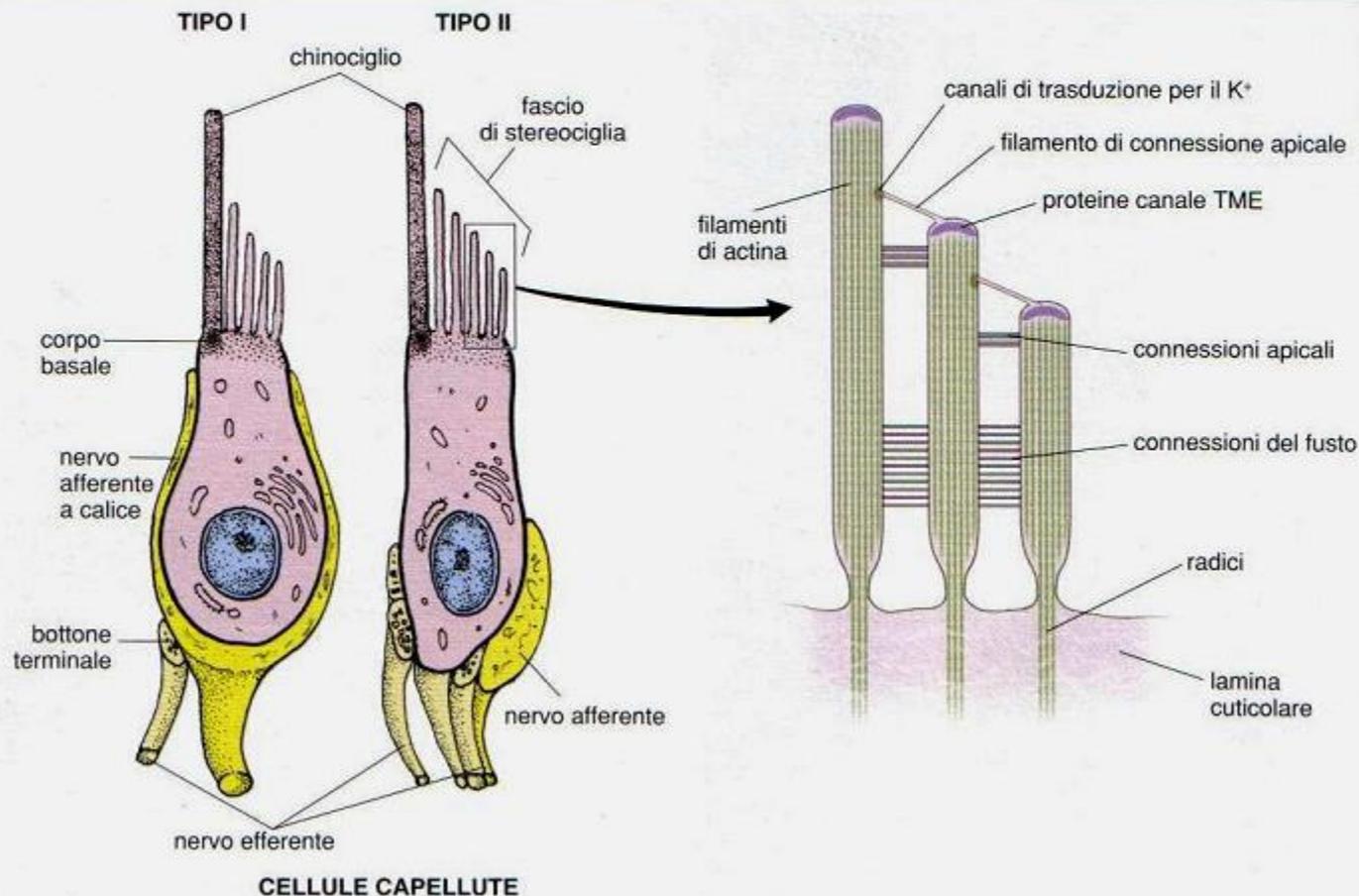


# Ciglia delle cellule capellute dell'orecchio

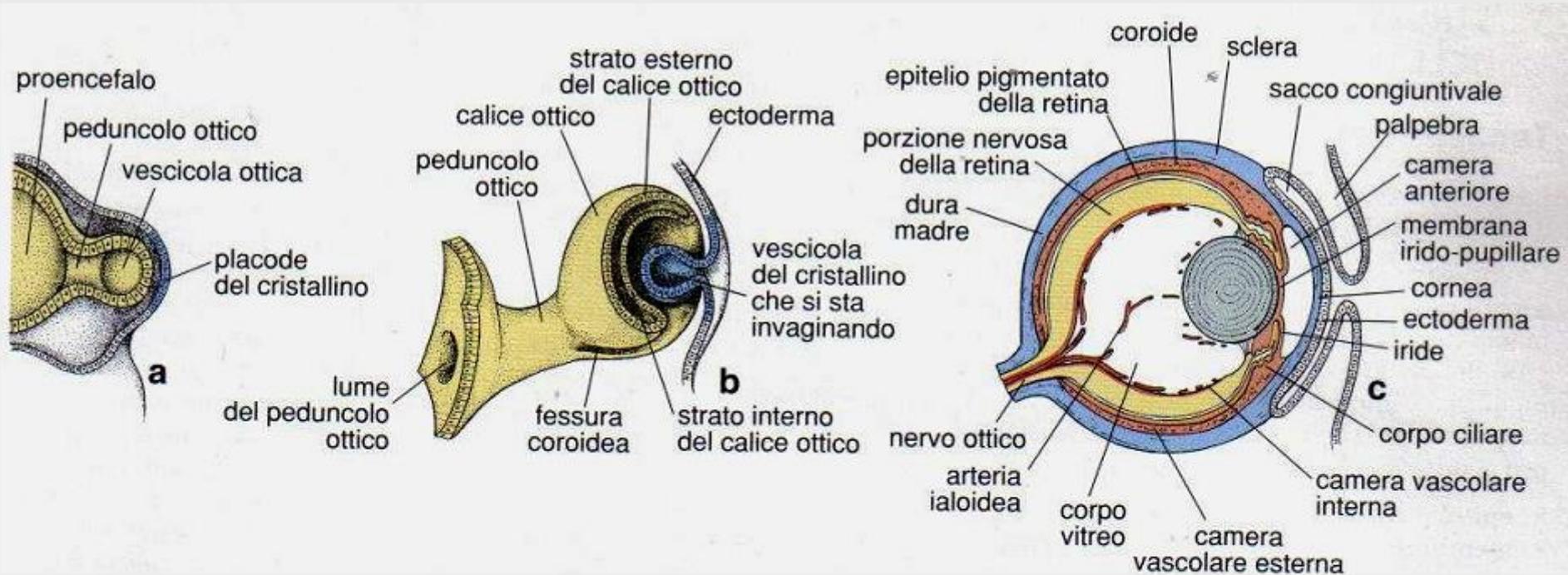
---



# Ciglia delle cellule capellute dell'orecchio

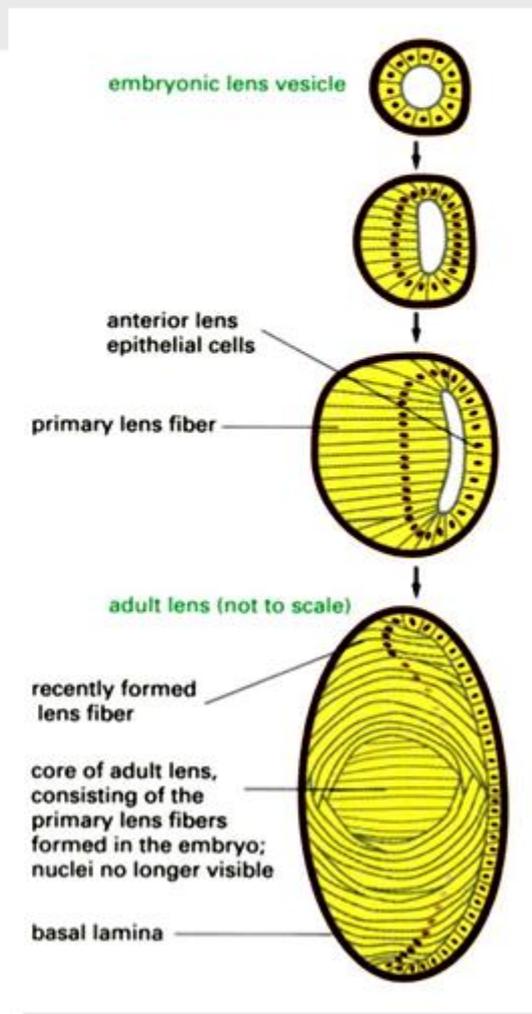
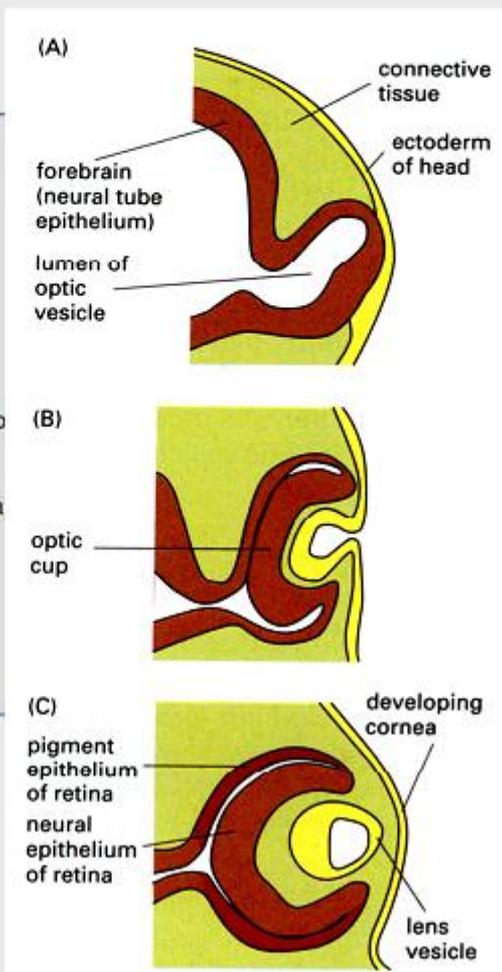
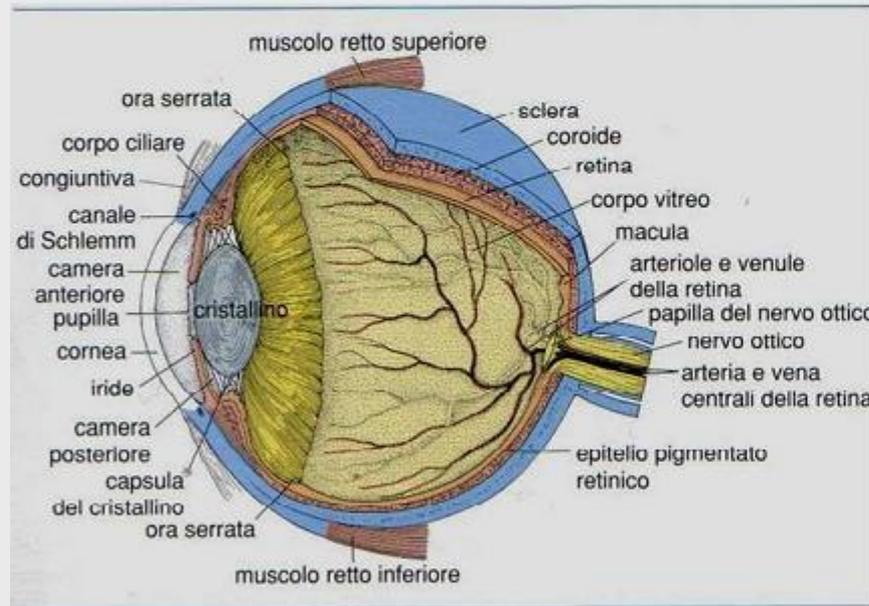


# Il cristallino e la sua formazione

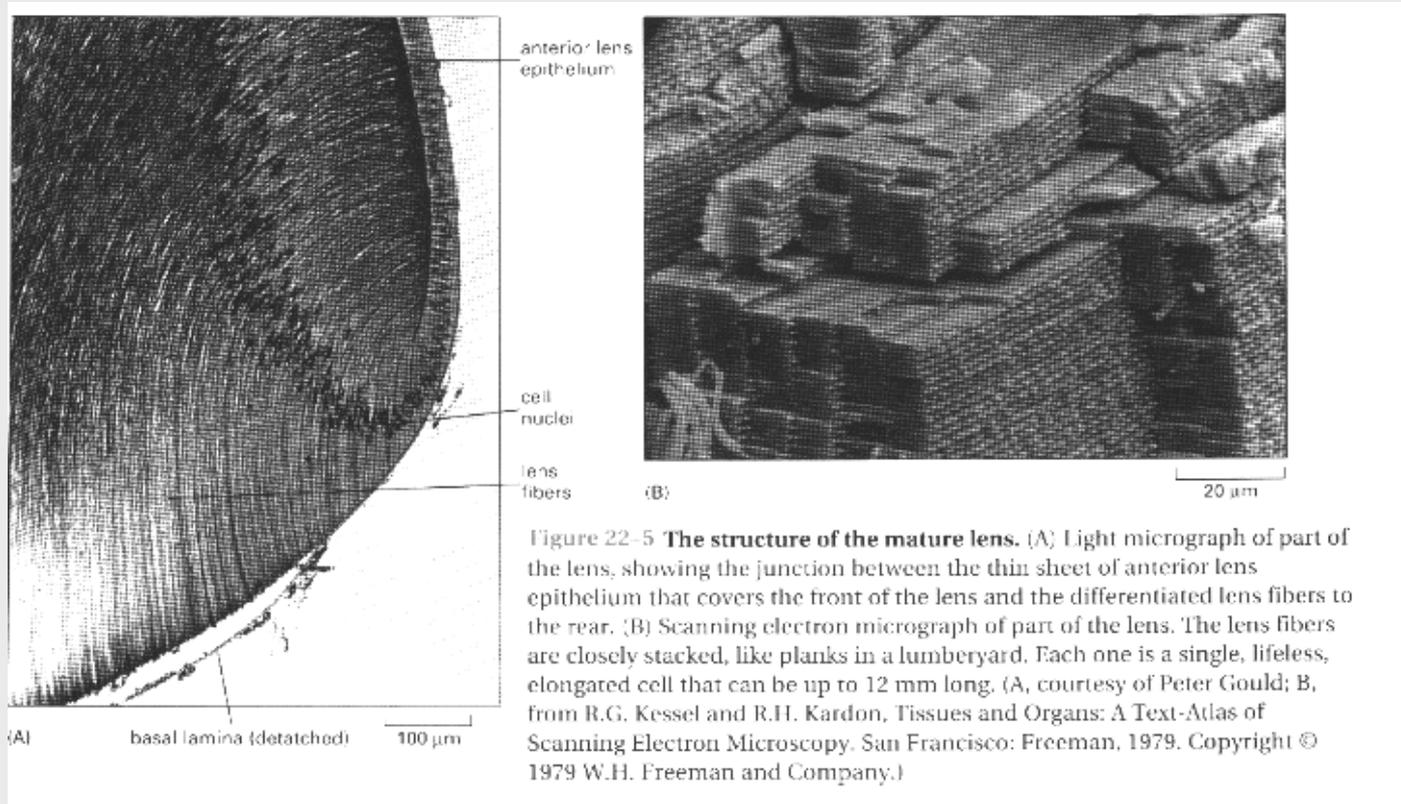




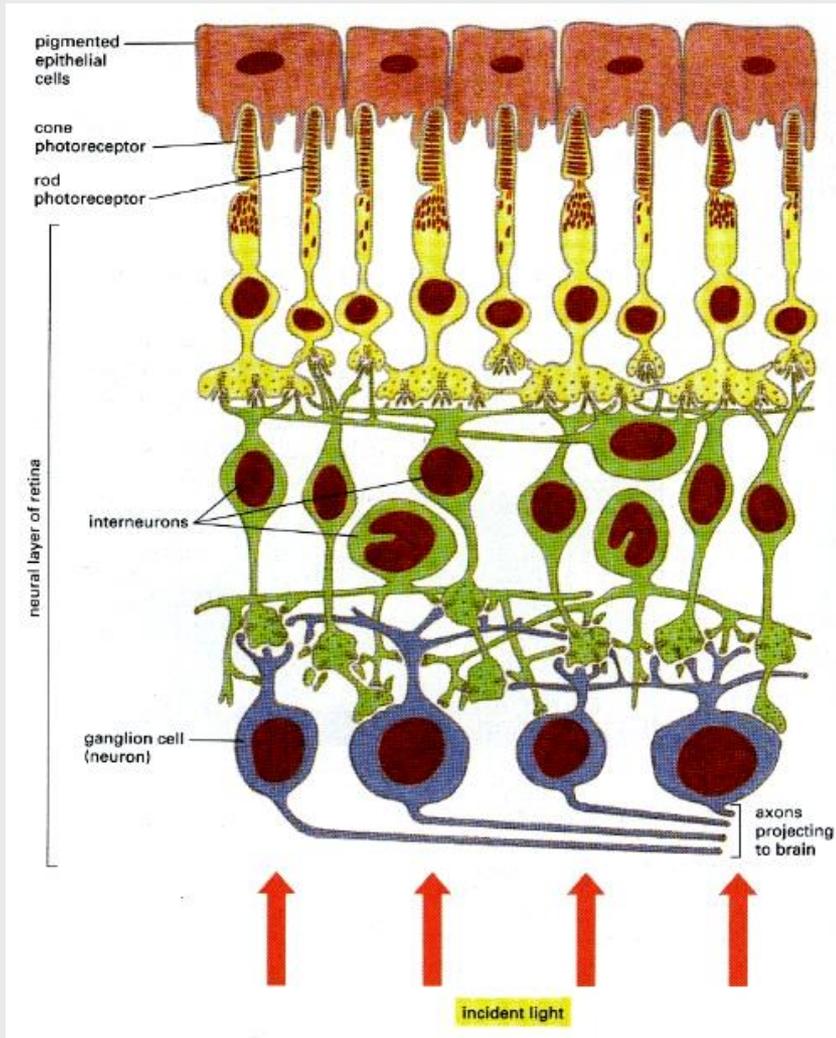
# Il cristallino e sua formazione



# Il cristallino: le fibre sono strutture perenni



# Struttura della retina



Cellule epiteliali pigmentate

Coni e bastoncelli

Cellule orizzontali

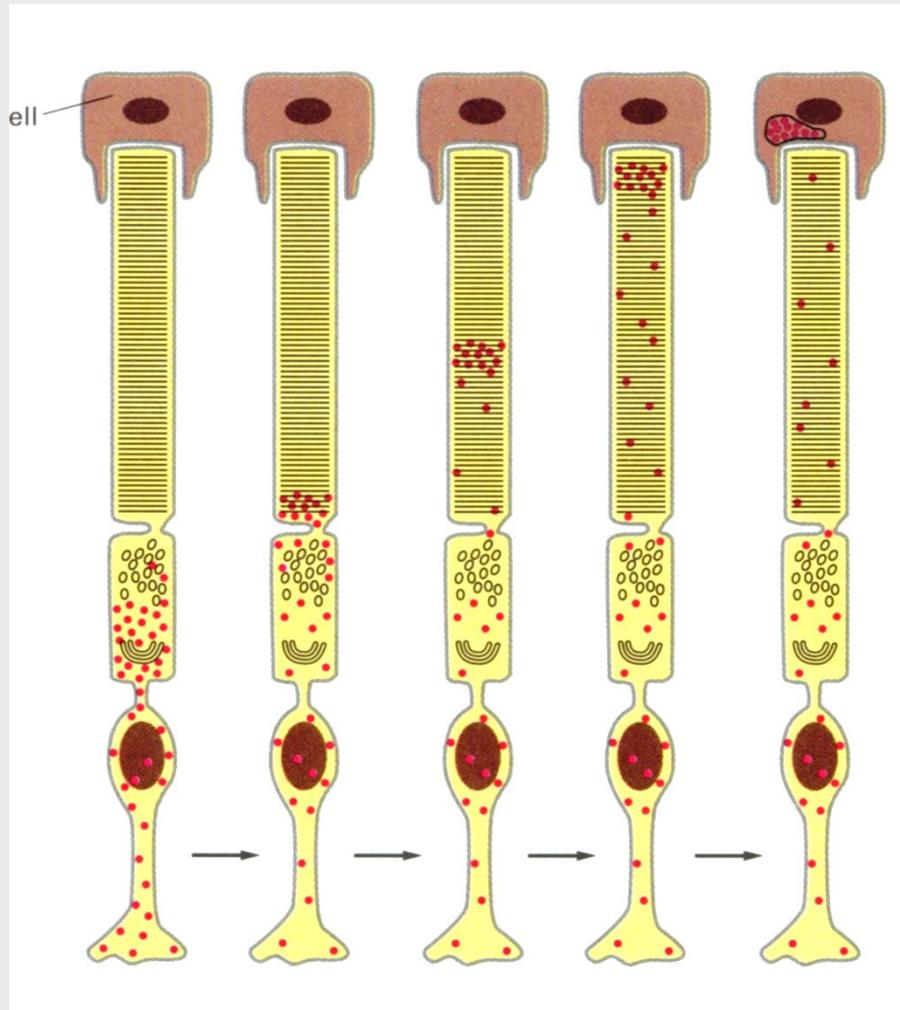
Cellule bipolari (Interneuroni)

Cellule amacrine

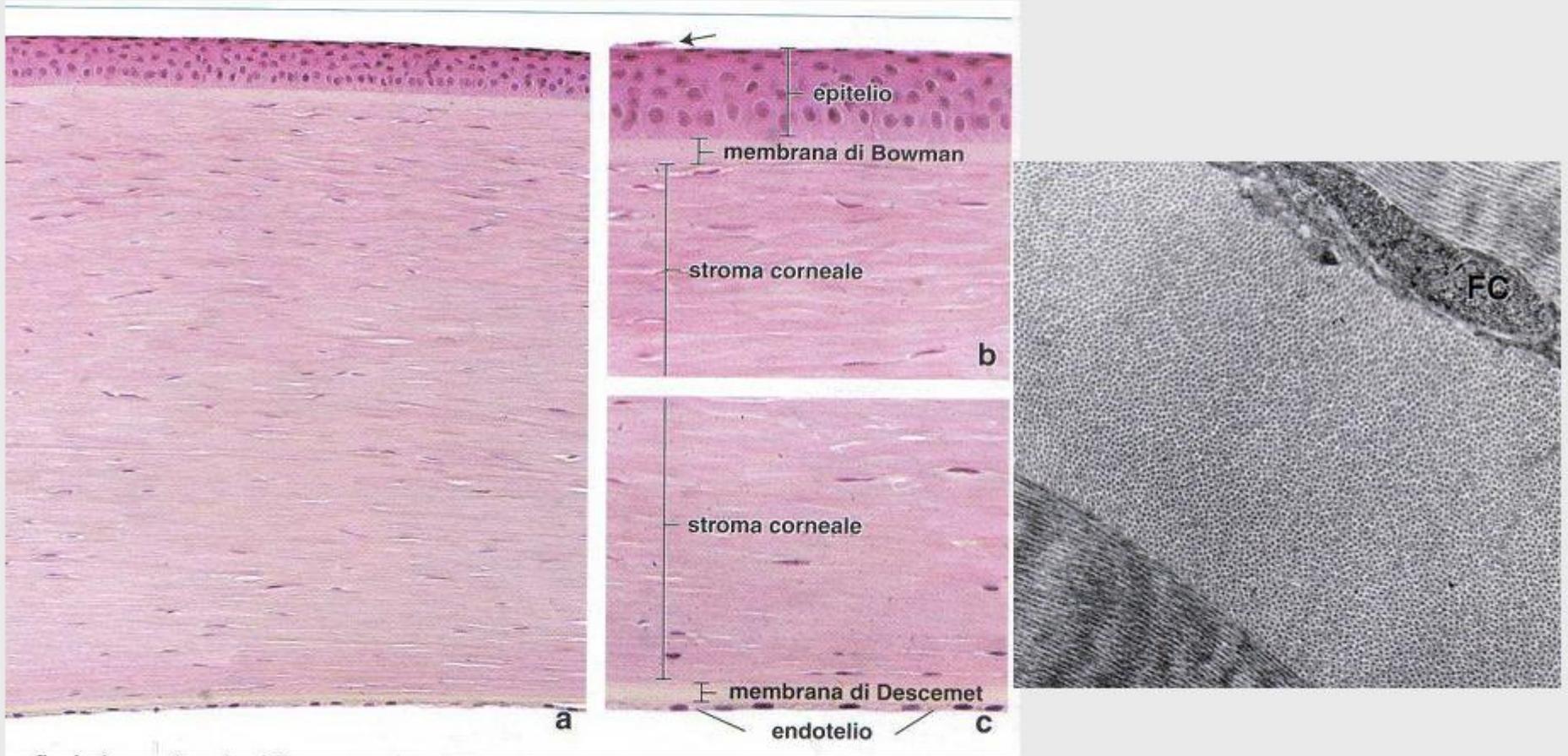
Cellule gangliari (neuroni)

# Metabolismo nei bastoncelli della retina (cellule post-mitotiche)

---



# Cornea

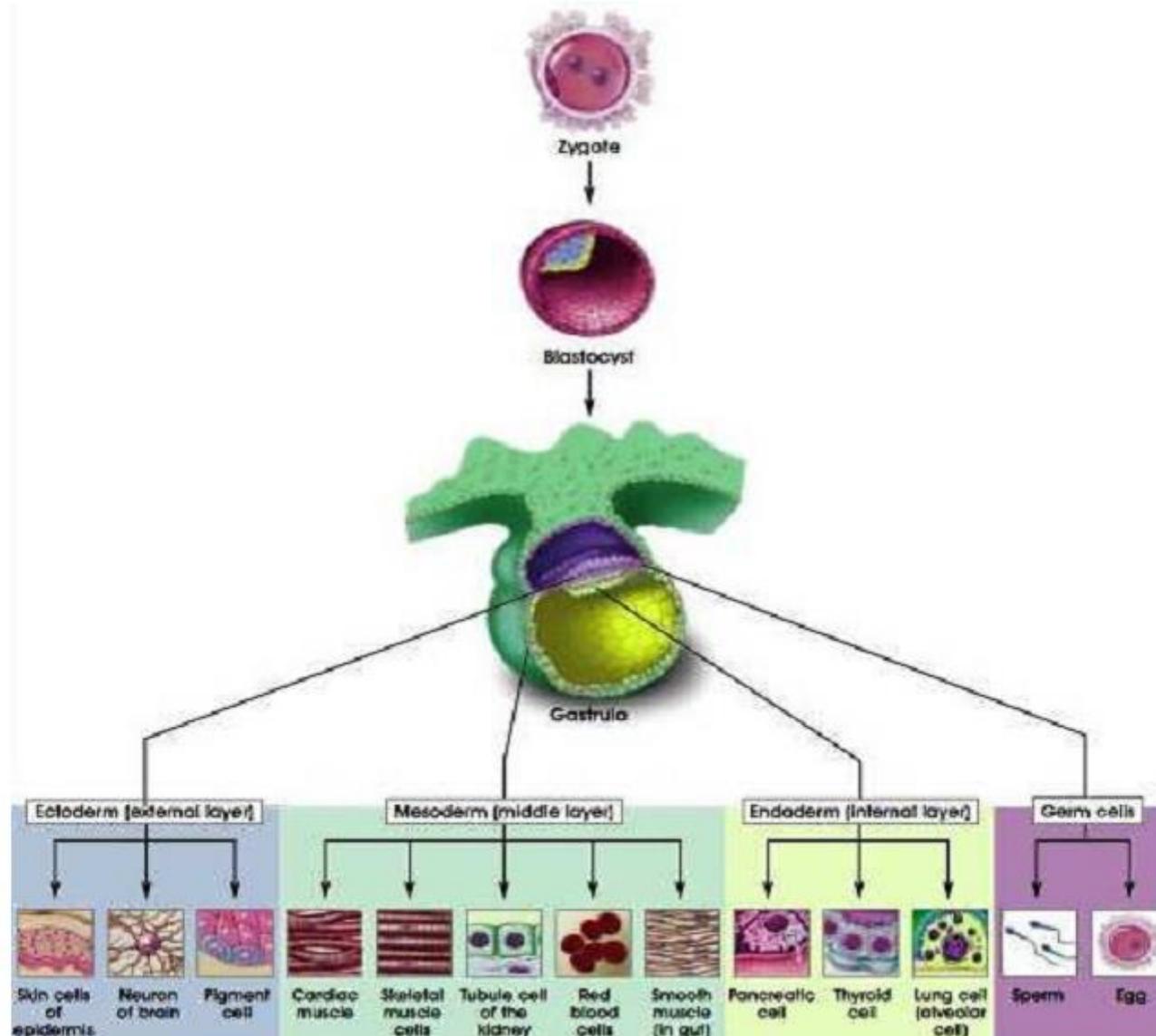


- In genere le cellule che hanno vita media lunga hanno sistemi per controllare la bontà delle proteine e degli organuli.
- Se vecchi o danneggiati, li eliminano con meccanismo di autofagia

# Perchè gli organismi superiori hanno le cellule staminali?

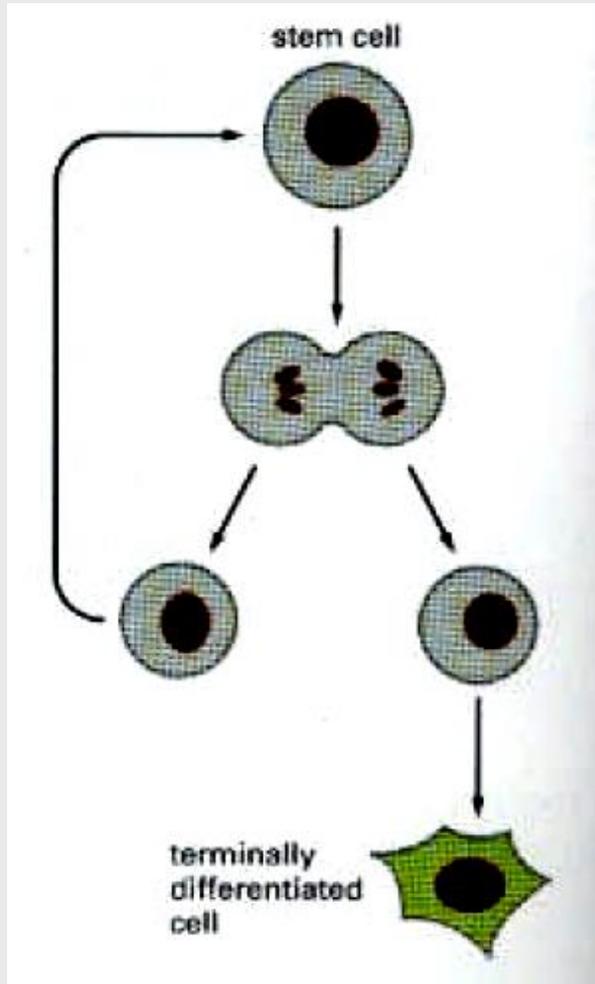
- Gli organismi multicellulari dipendono dalla specializzazione cellulare;
- La specializzazione cellulare porta alla perdita delle capacità delle cellule di riprodurre se stesse;
- Quindi quando una cellula specializzata viene persa, essa deve essere rimpiazzata da una cellula meno specializzata ancora capace di dividersi;
- Le cellule non specializzate che rimpiazzano le cellule perse per tutta la vita di un organismo si chiamano **Cellule Staminali**

# Cellule staminali con potenzialità diversa



# La cellula staminale

---



Una cellula in grado  
di autorinnovarsi e  
di differenziarsi



Viene mantenuta la  
riserva

## EVENTI CHIAVE DELLA RICERCA SULLE CELLULE STAMINALI

**1880s** – Prima definizione di “cellule staminali” ([Wilhem Roux](#))

**1960s** – Esistono cellule staminali nervose ([Joseph Altman](#) e [Gopal Das](#))

**1963** – Dimostrate cellule staminali autorinnovanti nel **midollo osseo** di topo ([McCulloch](#) e [Till](#))

**1968** - Trapianto di midollo osseo tra due fratelli tratta con successo la [SCID](#) (Sever Combined Immunodeficiency)

**1978** - Scoperte cellule staminali ematopoietiche nel **cordone ombelicale** umano

**1981** - Derivate **cellule embrionali staminali di topo** dalla **massa cellulare interna**

**1992** - Coltivate in vitro le **neurosfere**

**1995** - Illegali i fondi federali per la ricerca su cellule staminali ottenute con la distruzione dell'embrione ([Bill Clinton](#) )

**1997** - La leucemia origina da cellule staminali ematopoietiche

## EVENTI CHIAVE DELLA RICERCA SULLE CELLULE STAMINALI

**1998** - Derivata la **prima linea di cellule staminali embrionali umana** ([James Thomson](#))

**'2000** – Dimostrata la **plasticità** delle cellule staminali adulte

**2003** - Cellule staminali adulte nei denti da latte dei bambini ([Songtao Shi](#))

**2004-2005** - [Hwang Woo-Suk](#) asserisce di avere creato numerose linee di cellule staminali embrionali umane da oociti umani non fertilizzati. Si scopre che non era vero

**19 luglio 2006** - vietata la legge che permette l'uso di fondi federali per la ricerca su cellule staminali ottenute dalla distruzione dell'embrione ([George W. Bush](#))

**4 settembre 2007** - Il Regno Unito approva la produzione di embrioni chimera per scopi di ricerca.

**2007** – vengono prodotte le **iPSC** (= Induced Pluripotent Stem Cells) ([S. Yamanaka](#))

# Cellule staminali

---

- Malattie fino ad oggi incurabili, per le quali si può prospettare un terapia con cellule staminali:
- Sclerosi laterale amiotrofica (ALS), morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer
- Infarto miocardico
- Cirrosi epatica
- Diabete
- .....

# Cosa sono le cellule staminali?

- Difficile darne una definizione molecolare precisa
- Definizione funzionale
- Assenza (per ora) di una caratteristica cellulare (una specie di carta di identità molecolare) che corrisponda *inequivocabilmente* alla funzione di cellula staminale

**1. RIPRODURRE  
SE STESSA**



**STAMINALE**

**2. GENERARE  
TIPI CELLULARI  
DIVERSI**

**PER DIFFERENZIAZIONE**



**CELLULA  
DIFFERENZIATA**

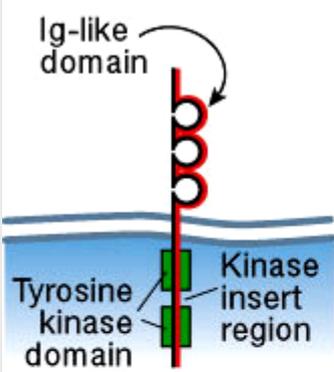
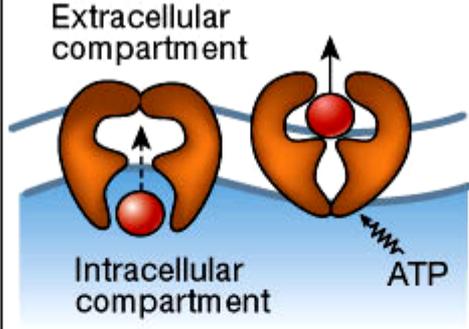
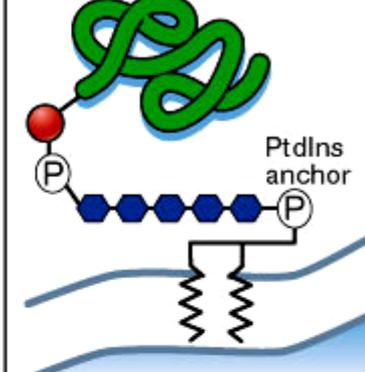
**Dipendono da particolari  
tipi di divisione cellulare**

# Cellula staminale adulta

---

- **Non presenta segni molecolari e morfologici** di differenziazione (problema dei marcatori e della definizione)
- Ha **potenzialita' differenziative illimitate** (forse)
- Si **divide senza limiti** (almeno rispetto alla vita dell'animale)
- Provvede all'automantenimento
- Quando si divide ogni cellula figlia ha la scelta tra automantenimento e differenziazione.
- La divisione puo' essere simmetrica o asimmetrica.
- Le due cellule figlie di solito fanno divisioni simmetriche, ma in termini di popolazione la divisione e' asimmetrica

# Marcatori di cellule staminali

<p><b>c-kit</b></p>  <p>Ig-like domain</p> <p>Tyrosine kinase domain</p> <p>Kinase insert region</p>	<p><b>P-glycoprotein or MRD1</b></p>  <p>Extracellular compartment</p> <p>Intracellular compartment</p> <p>ATP</p>	<p><b>Sca-1</b></p>  <p>PtdIns anchor</p>
<p><b>Distribution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanocytes</li> <li>• Mast cells</li> <li>• Germ cells</li> <li>• Stem cells</li> </ul>	<p><b>Distribution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatocytes–cholangiocytes</li> <li>• Brush border cells</li> <li>• Renal tubular cells</li> <li>• Endothelial cells (brain)</li> <li>• Cancer cells</li> <li>• Stem cells</li> </ul>	<p><b>Distribution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vessel wall</li> <li>• Kidney cortical tubules</li> <li>• Thymus, spleen</li> <li>• T lymphocytes</li> <li>• Stem cells</li> </ul>
<p><b>Functions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferation</li> <li>• Migration</li> <li>• Differentiation</li> <li>• Secretion</li> </ul>	<p><b>Functions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmembrane efflux pump</li> <li>• Inhibition of apoptosis</li> </ul>	<p><b>Functions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cell adhesion</li> <li>• Cell signalling</li> <li>• T-cell activation</li> </ul>



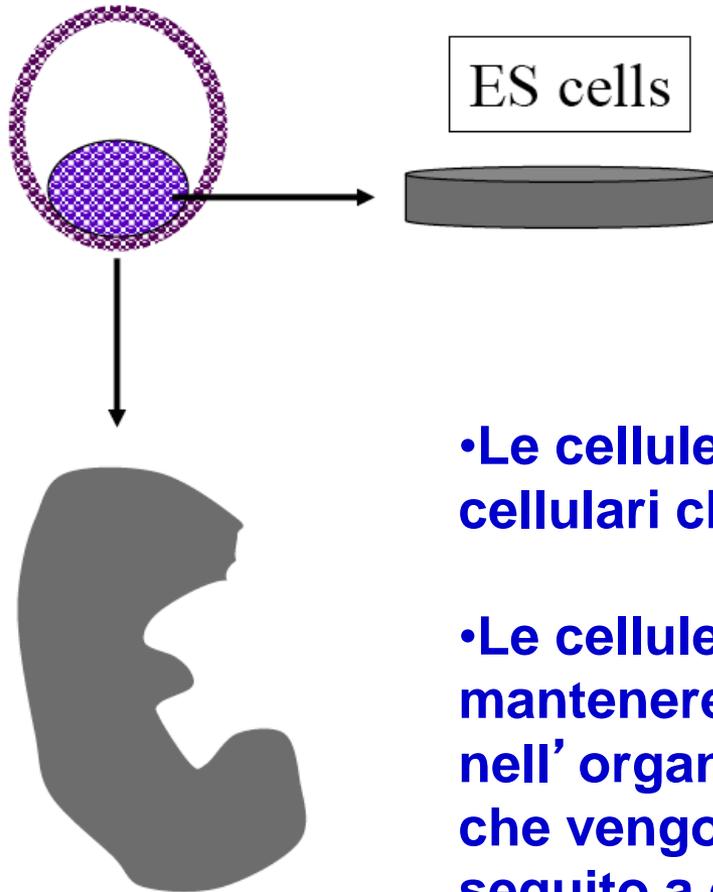
# In base all'origine: due tipi di cellule staminali

- **Cellule Staminali Embrionali** (spesso chiamate “pluripotenti”) capaci di differenziare in tutti i tipi cellulari dell'organismo.

- **Cellule staminali adulte o tessuto-specifiche** (difficili da identificare, isolare, e purificare).

Ad oggi, le uniche cellule staminali usabili in terapia.

# Relazioni tra cellule staminali



- Embrionali (cellule ES)
- Fetali
- Adulte (tessuto specifiche)

•Le cellule ES devono produrre tutti i tipi cellulari che formeranno l' organismo;

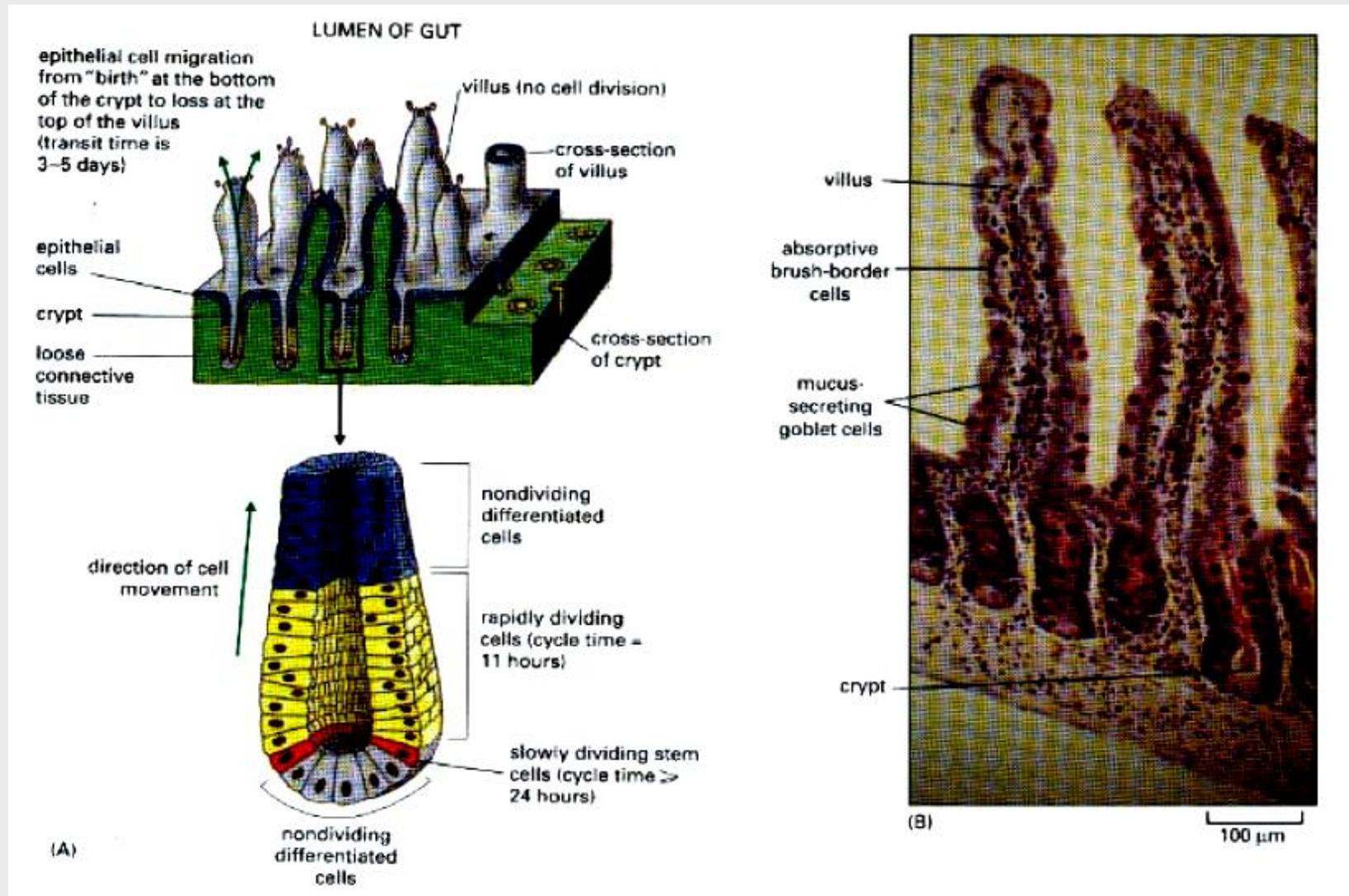
•Le cellule Staminali Adulte devono mantenere costanti le cellule nell' organismo, cioe' rimpiazzare quelle che vengono perse "naturalmente", o in seguito a danni

# Dove si trovano le SC nell'adulto?

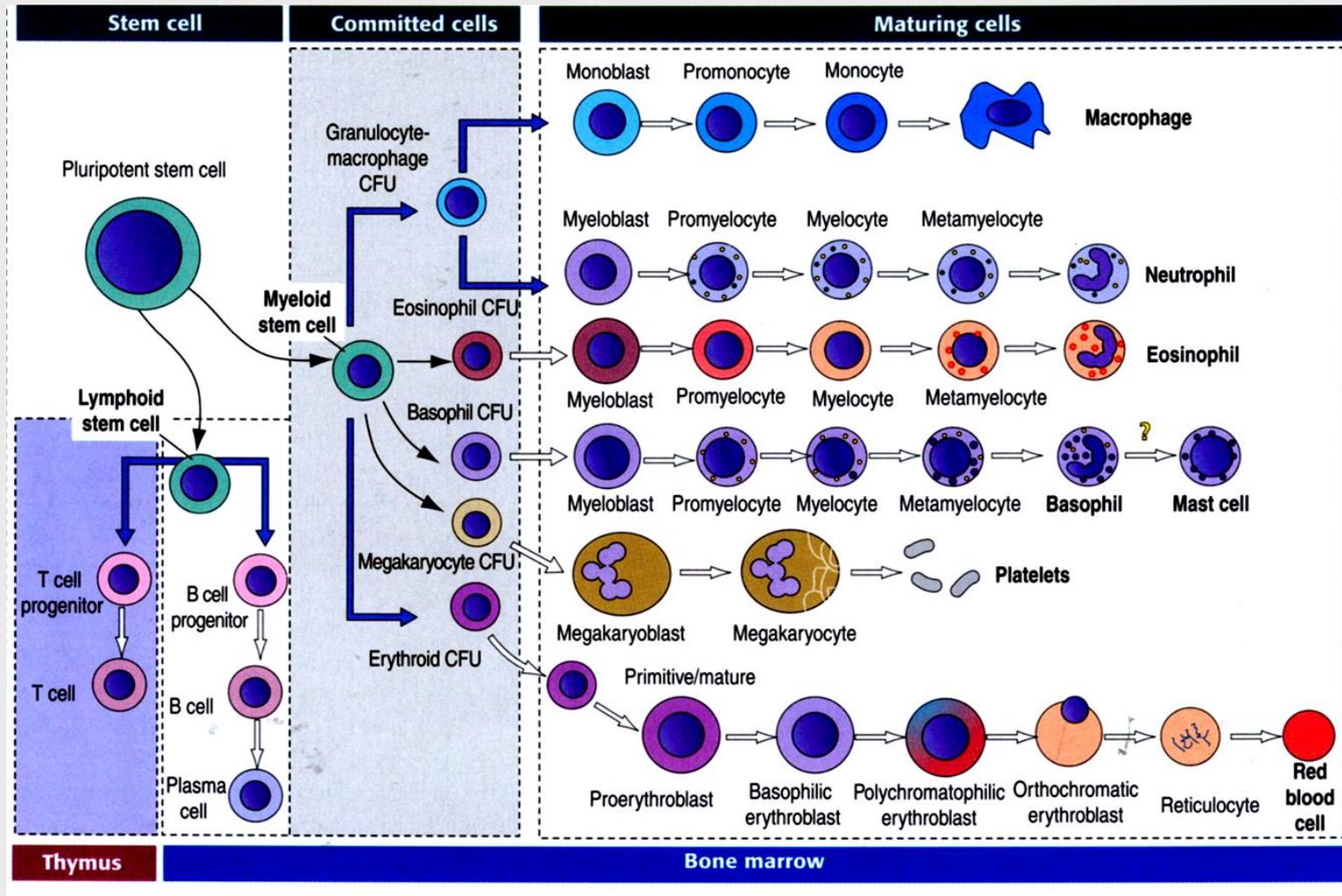
---

- Concetto di nicchia come microambiente
- Interazioni cosiddette “ecologiche” sono centrali alla biologia della cellula staminale

# Cellule staminali dell'apparato GI

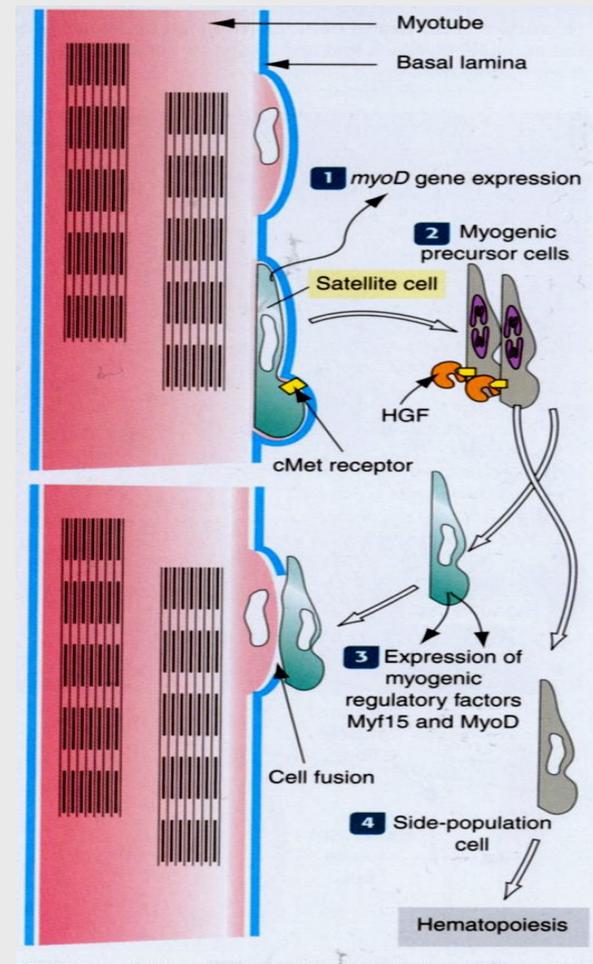
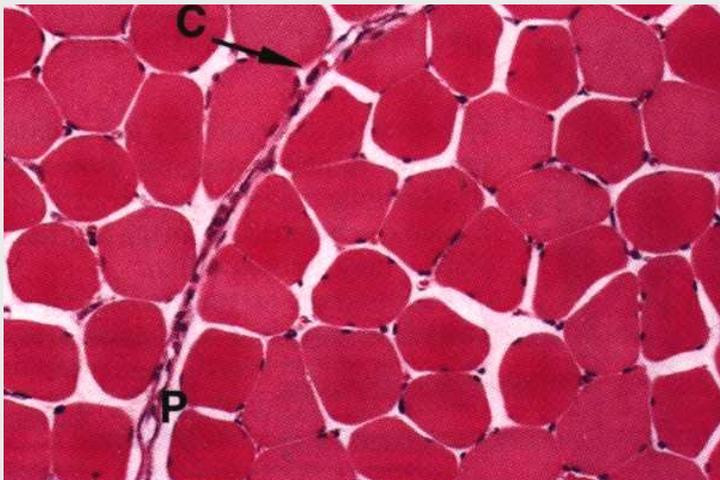
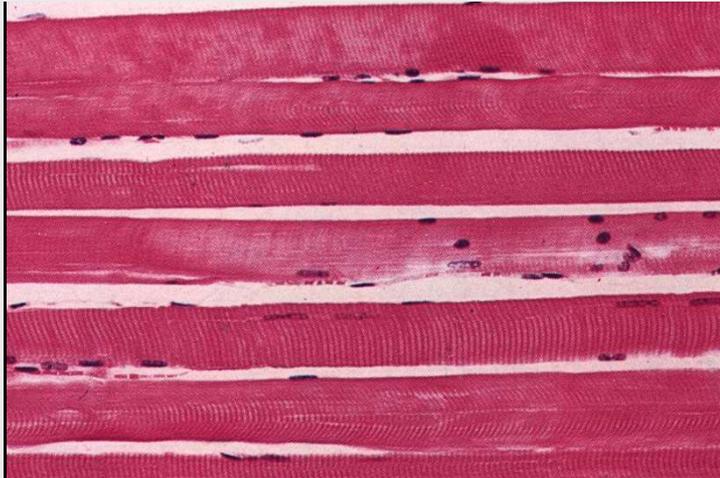


# La cellula emopoietica staminale



CFU = Colony Forming Unit

# La cellula staminale del muscolo scheletrico (cellula satellite)



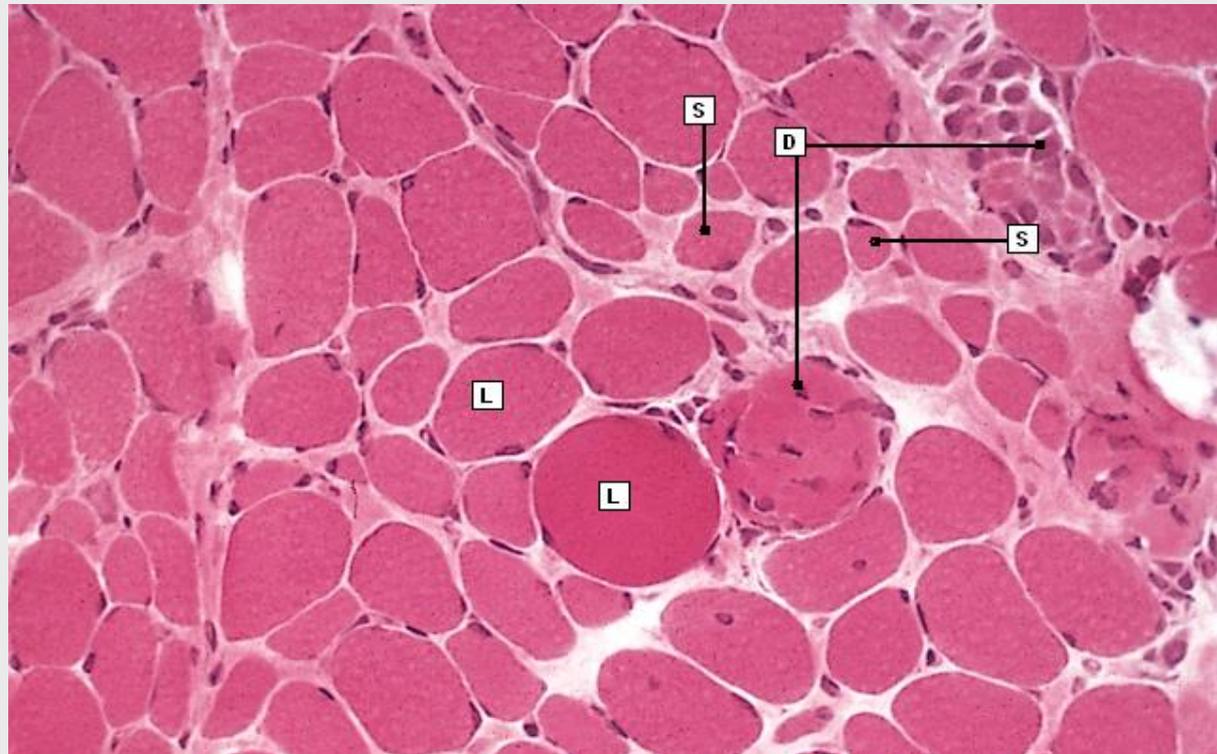
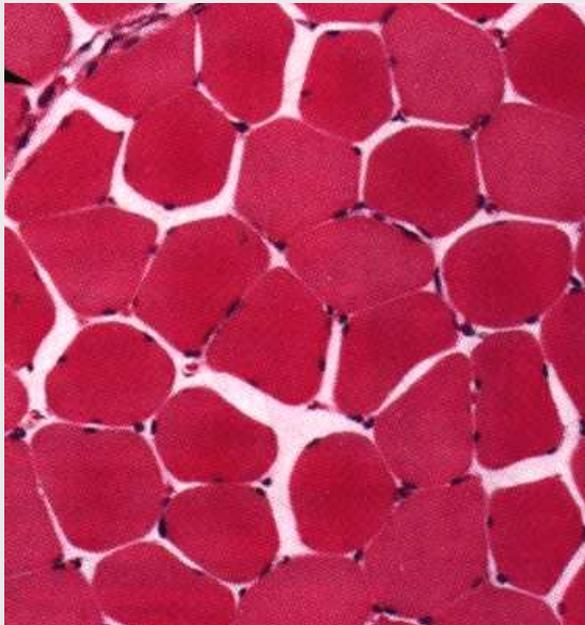
# Distrofia muscolare di Duchenne: difetto del gene della distrofina

Le fibre malate degenerano e, per compensare, vengono reclutate nuove cellule satelliti  
finchè la riserva non è consumata

---

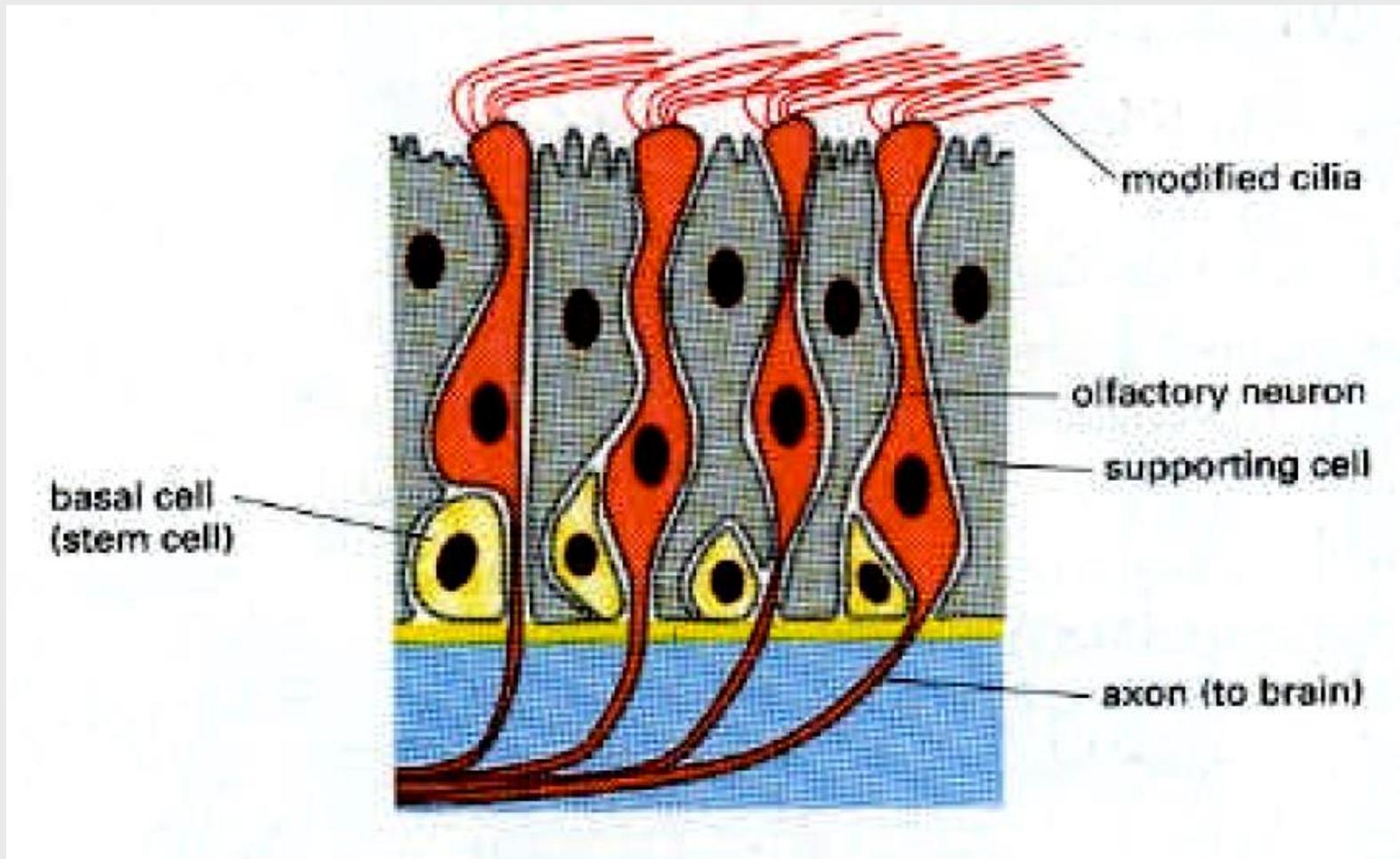


tessuto  
sano

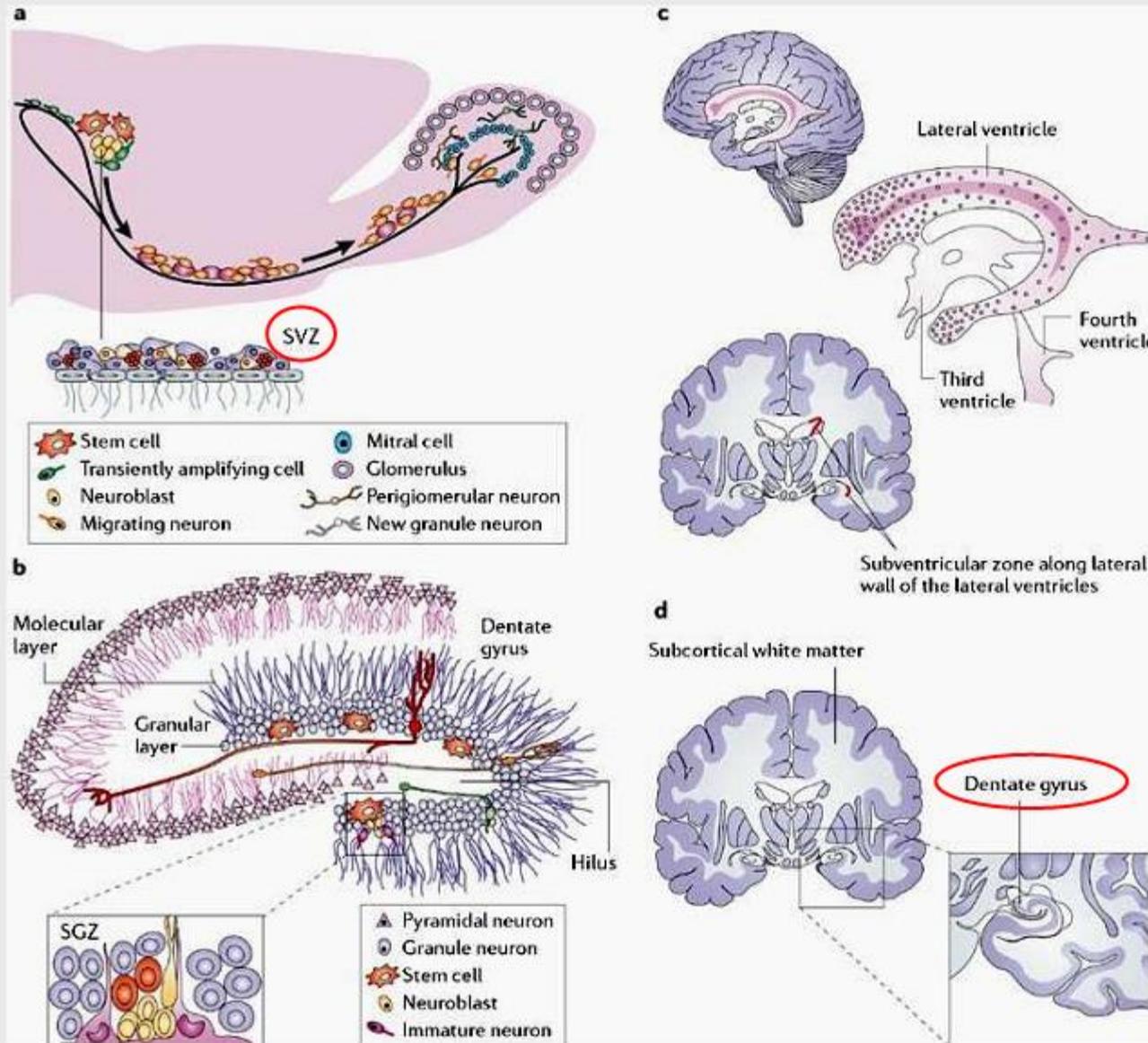


# Il neurone olfattivo (ZSV) è una cellula con potenziale staminale

---



# Cellule Staminali nervose

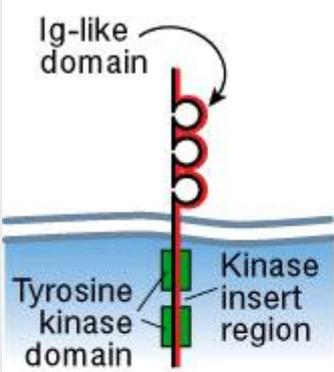
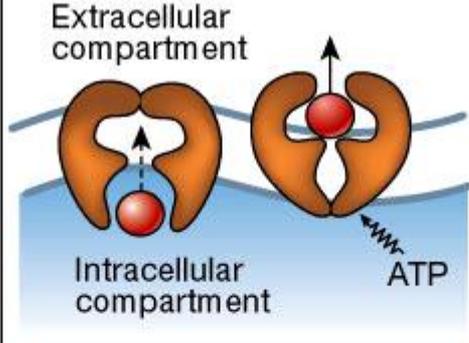
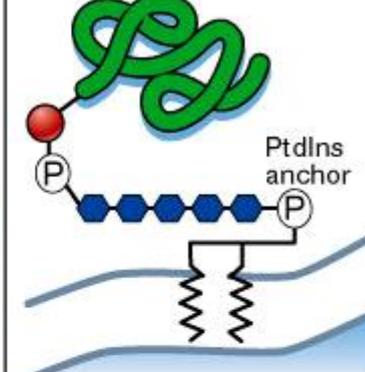


# Cellule staminali nel cervello adulto

---

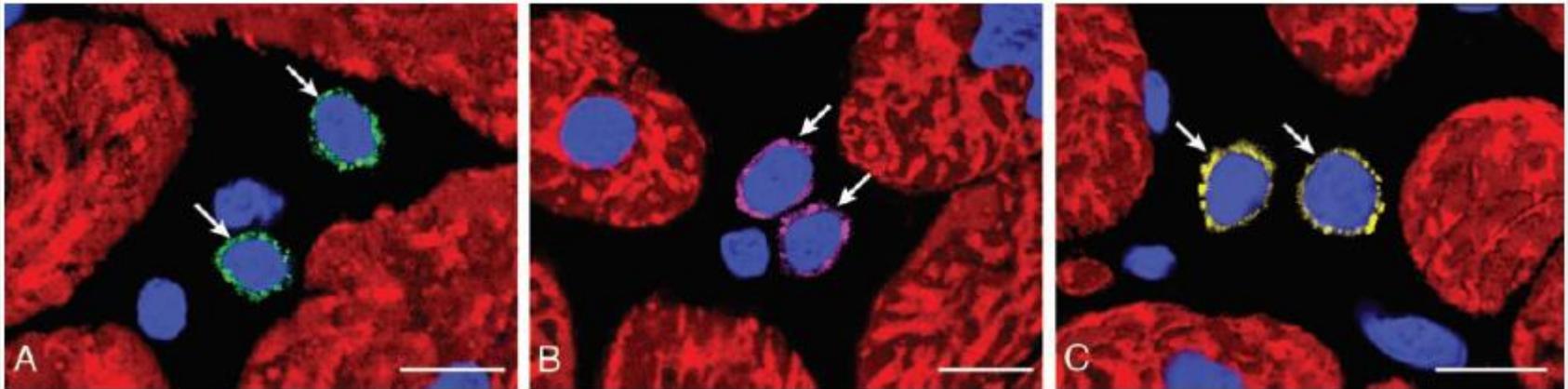
- Si trovano in due zone:
- Zona sottoventricolare dei ventricoli laterali (dove originano i neuroni olfattivi)
- Zona sottogranulare del giro dentato (integrate con ippocampo)
- Aumentano di numero in caso di danno di organo (exp: neuroni neocorticali che proiettano al talamo). Origine?

# Marcatori di cellule staminali

<p><b>c-kit</b></p>  <p>Distribution</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanocytes</li> <li>• Mast cells</li> <li>• Germ cells</li> <li>• Stem cells</li> </ul> <p>Functions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferation</li> <li>• Migration</li> <li>• Differentiation</li> <li>• Secretion</li> </ul>	<p><b>P-glycoprotein or MRD1</b></p>  <p>Distribution</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatocytes–cholangiocytes</li> <li>• Brush border cells</li> <li>• Renal tubular cells</li> <li>• Endothelial cells (brain)</li> <li>• Cancer cells</li> <li>• Stem cells</li> </ul> <p>Functions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmembrane efflux pump</li> <li>• Inhibition of apoptosis</li> </ul>	<p><b>Sca-1</b></p>  <p>Distribution</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vessel wall</li> <li>• Kidney cortical tubules</li> <li>• Thymus, spleen</li> <li>• T lymphocytes</li> <li>• Stem cells</li> </ul> <p>Functions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cell adhesion</li> <li>• Cell signalling</li> <li>• T-cell activation</li> </ul>
---	--	--

# Cellule staminali nel miocardio adulto

---



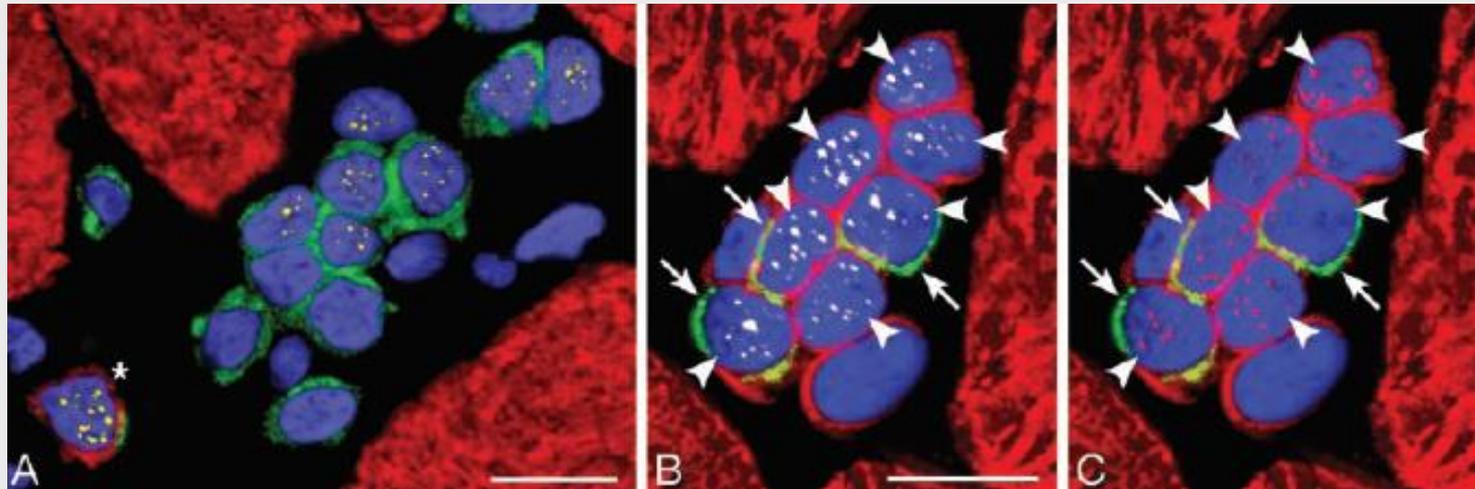
c-kit+

MDR+

Sca1+

# Cellule staminali nel miocardio adulto che ha subito danno

---



c-kit+ (verde)

telomerasi+ (bianco)  
miosina (rosso)

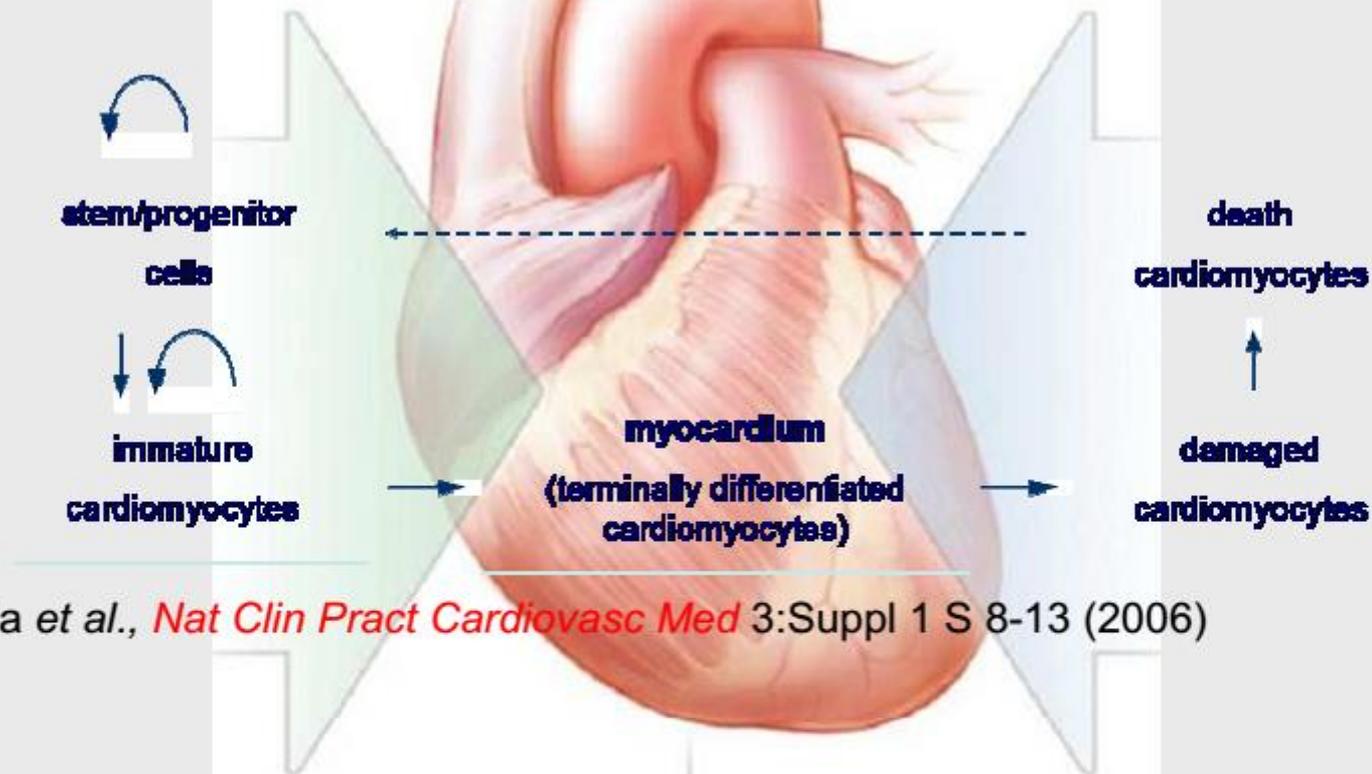
Gata4+ (giallo)  
miosina (rosso)

In seguito a danno d'organo proliferano (telomerasi+) e poi si differenziano, acquisendo l'espressione di marcatori miocardio-specifici (GATA4, MEF-2c, alpha-cardiac MHC, laminina)

# Accrescimento miocardio

- Vita fetale: notevole proliferazione
- Da neonato a adulto: la massa aumenta di circa 30-50x, soprattutto per **ipertrofia** (nella prima decade generate cellule binucleate e poliploidi)
- La duplicazione cellulare generalmente studiata con marcatura del DNA a breve termine mostra livelli bassissimi

# Omeostasi dei cardiomiociti



Torella et al., *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:Suppl 1 S 8-13 (2006)

- I cardiomiociti si rinnovano, con un ritmo che va dal **1%** annuale all'età di **25** anni all'**0.45%** all'età di **75** anni.
- Meno del **50%** dei cardiomiociti sono sostituiti durante la vita.

Bergmann et al., *Science* 324: 98 (2009)

# Definizioni delle cellule staminali ES, EG, EC o da adulto

---

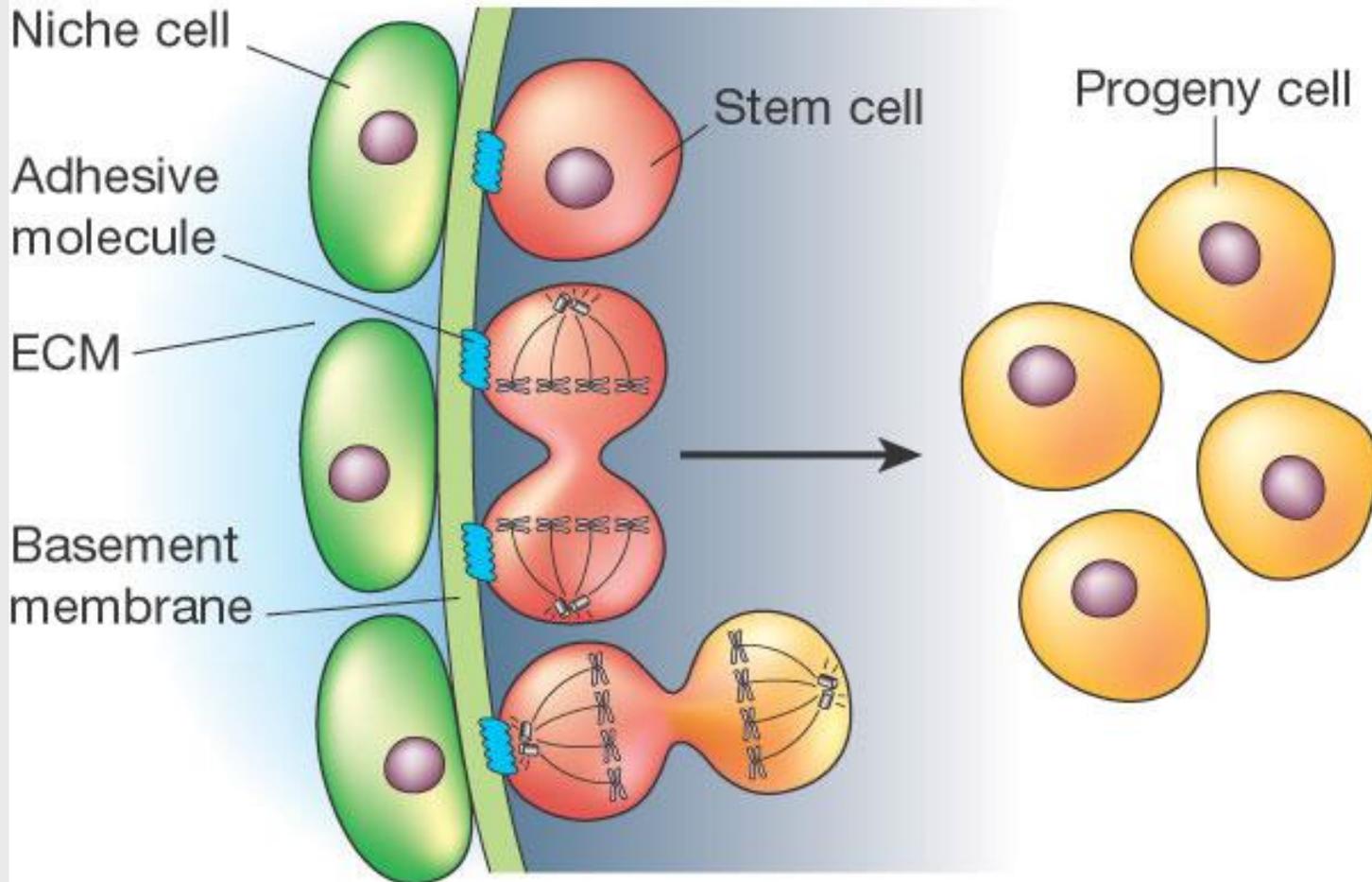
- **Totipotente**: zigote e primi blastomeri (da' origine anche al trofoblasto)
- **Pluripotente**: non toti-potenti perche'non producono tess. extraembrionari)
  - ES Embryonic stem (dall'epiblasto della blastocisti)
  - EG (embryonic germ cell, dalle cellule germinali primordiali)
  - EC (embryonal carcinoma o terarocarcinoma cells)
- **Multipotente** danno origine a molte ma non a tutte le linee maturative (esempi: HSC o MSC) di solito lo sono le **cell. Stam. adulte**
- **Unipotente** danno origine a tutte le tappe (soprattutto prolifer. illimitata) di una linea maturativa
- **Progenitore** (telomerasi inattiva, ma non nei topi): numero di divisioni limitate ma potenzialita' differenziative illimitate per un certa linea maturativa
- **Precursore** (per molti sinonimo di progenitore): numero di divisioni limitate e potenzialita' differenziative molteplici ma non illimitate

# Cellule staminali dell'adulto

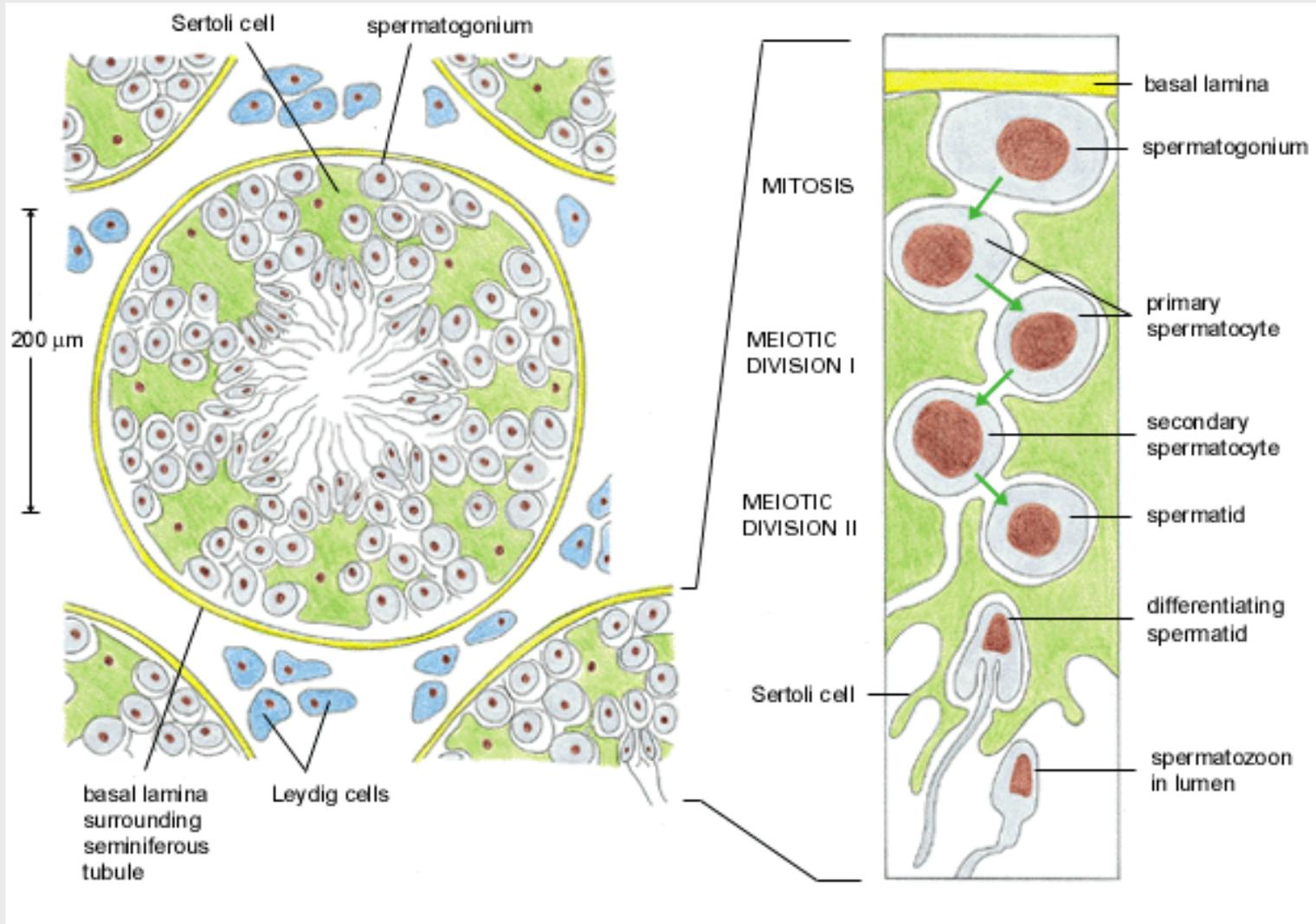
---

- Tessuti diversi ne contengono livelli diversi
- Queste cellule staminali hanno generalmente una potenzialità limitata al tipo cellulare maturo che compone il tessuto/organo
- → il microambiente (nicchia) dà indicazioni sul destino della cellula staminale
- → specificazione/determinazione

# Differenziazione: la nicchia ambientale



# Differenziazione : la nicchia ambientale del testicolo



# Omeostasi dei tessuti



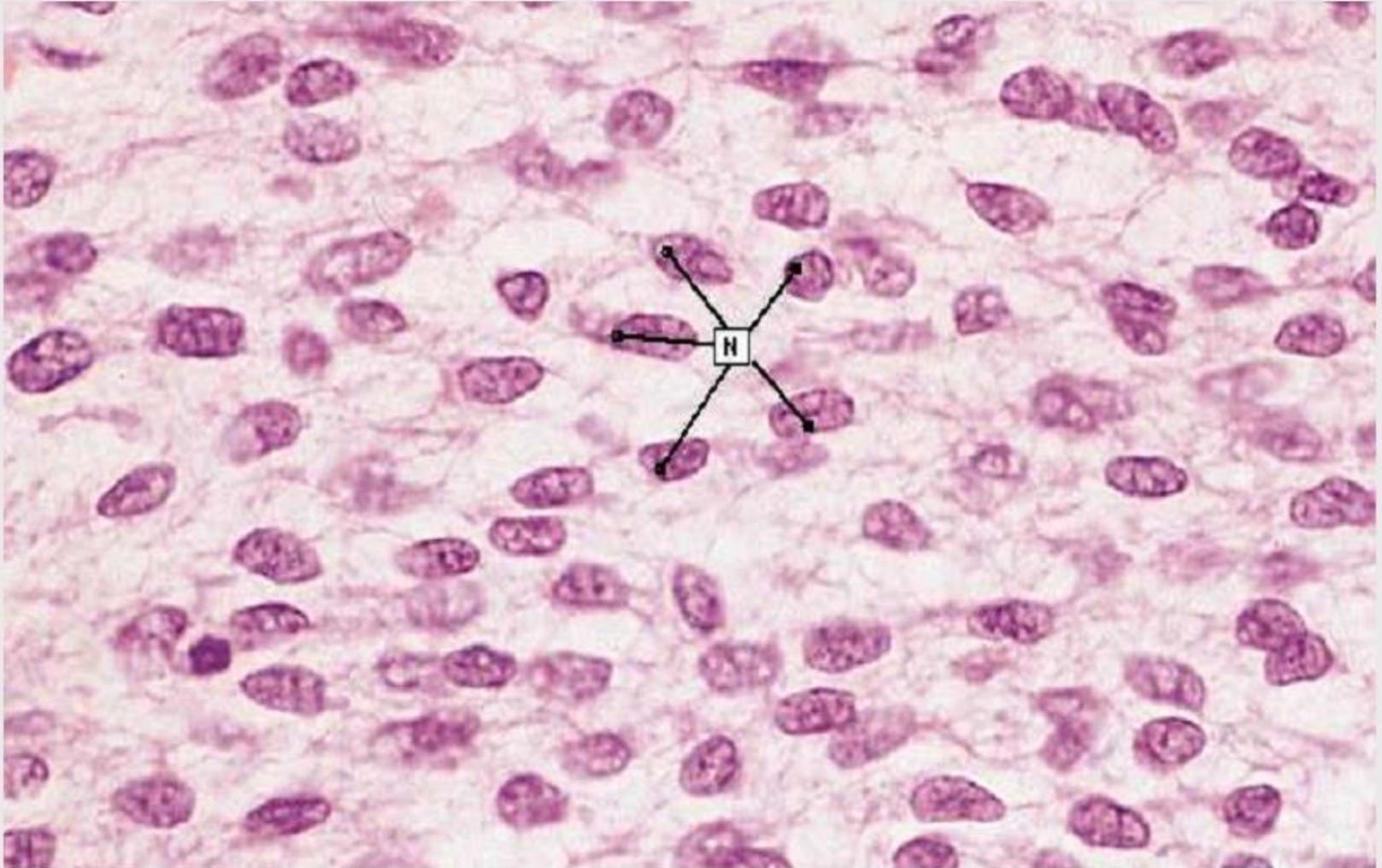
- Queste cellule servono per il mantenimento del tessuto e in condizioni normali sono sufficienti
- Ma alcuni tessuti sono al limite, soprattutto ora che la vita si è allungata
- → trovare altre riserve di cellule staminali
- Identificazione non facile: basata
  - Funzionalità
  - Localizzazione (concetto di nicchia)

# Cellule staminali e medicina rigenerativa

---

- Ogni tessuto/organo ha una riserva di cellule staminali, ma grandi differenze e perciò diversa potenzialità
- Alcuni tessuti/organi contengono una notevole riserva di cellule staminali:
  - Midollo osseo
  - Cordone ombelicale
  - Tessuto adiposo
  - Sangue
  - Placenta, liquido amniotico
- **Concetto di plasticità**
  - epitelio, osso, tess nervoso, emopoietico, endotelio

# Mesenchima embrionale



# Le cellule del midollo osseo hanno maggiori potenzialità

---

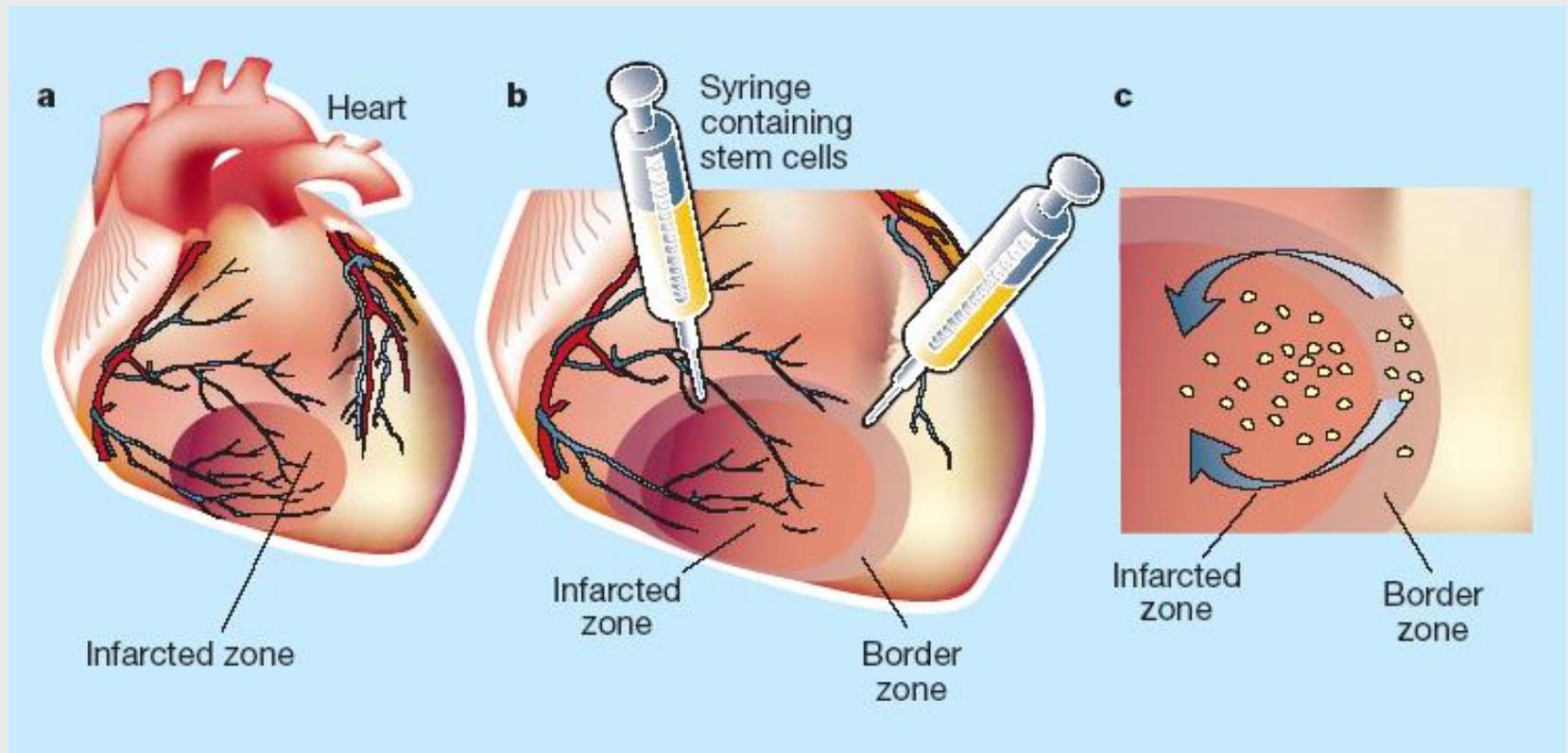
- Cellule staminali emopoietiche
- Cellule staminali/progenitori endoteliali
- Cellule staminali mesenchimali
- Cellule progenitrici multipotenti adulte (MAPC)

**Bone Marrow = as complex as a forest ecosystem**

Nature, 20 may 2005

# Cellule mesenchimali staminali (MSC) riparano il cuore infartuato

---



**Pochi laboratori sono riusciti a confermare il dato!!!** Sussman, Nature 5 aprile 2001

# Differenziamento fisiologico

---

- Espressione di pochi dei 30-40,000 geni umani
- Assunzione di un fenotipo specifico (200 tipi di cellule)
- Nessuna alterazione o delezione del DNA (nella gran maggioranza delle cellule)
- Meccanismi **epigenetici ereditabili** (metilazione del DNA, imprinting)
- Memoria molecolare ereditabile attraverso meccanismi epigenetici
- Stabilità del fenotipo
- **NOVITA': Possibilità di riprogrammazione**



# Differenze tra cellule staminali embrionali e adulte

---

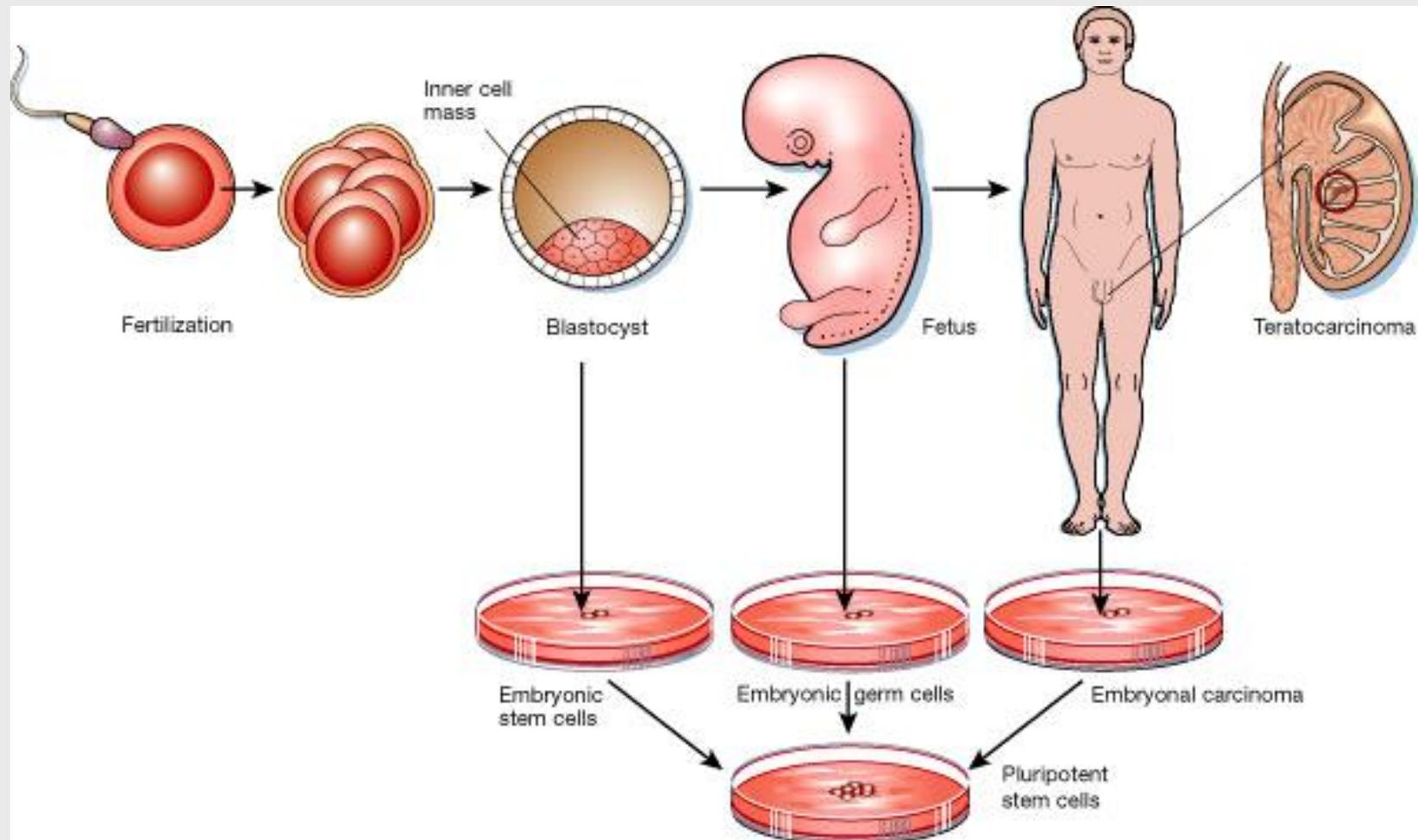
- Pros per le adulte
- Identita' genica, quando possibile
- Le cellule staminali embrionali di topo talvolta danno teratocarcinomi in topi istocompatibili
- Le cellule staminali embrionali umane proliferano meno e si differenziano di piu' di quelle del topo
- Per essere espanse hanno bisogno di condizioni che sono ancora non controllabili (feeder layer)
- Ragioni etiche

# Differenze tra cellule staminali embrionali e adulte

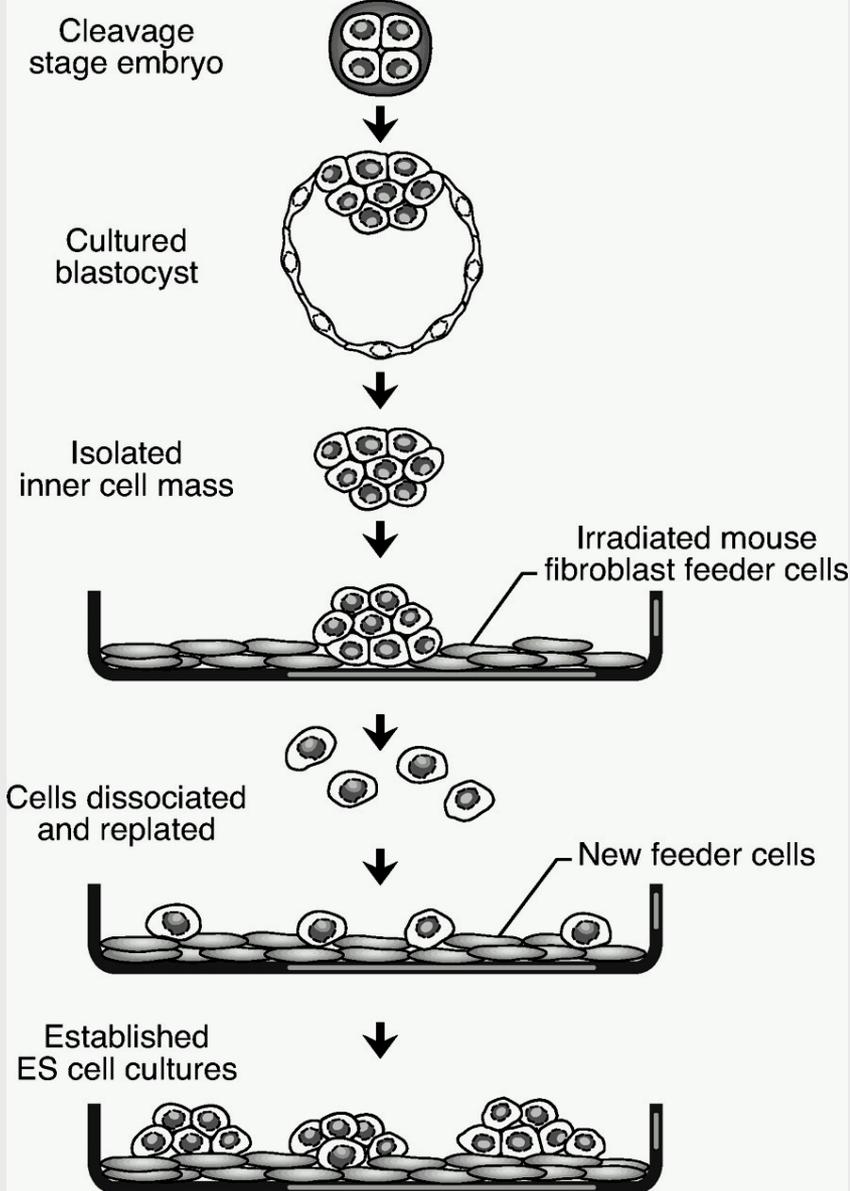
---

- Pros per le embrionali
- Le adulte sono poche. Oligoclonalita'
- Tipi di cellule differenziate che si possono ottenere dalle adulte: molti ma non tutti e non tutti insieme
- Quantita' di cellule differenziate di ogni tipo che si possono ottenere dalle adulte: poche
- Possibilita' e necessita' di manipolazione (rischiosa) le adulte per ora necessitano di pre-espansione in vitro, marcatura, geni suicidi

# Cellule staminali embrionali

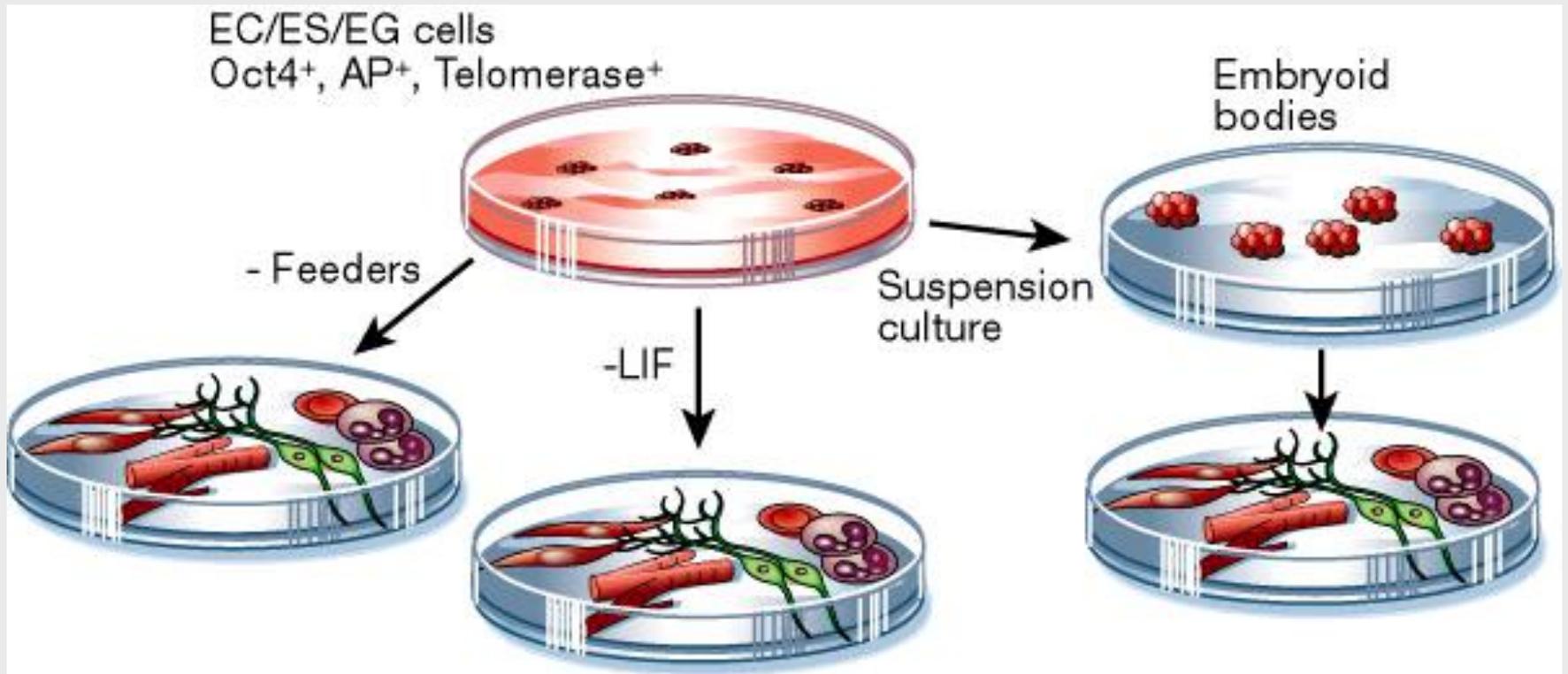


# Cellule staminali embrionali



# Cellule staminali in vitro

---



# Plasticità delle cellule staminali

---

- capacità di una cellula staminale tessuto-specifica di dare origine a cellule di linee eterologhe superando i confini linea-specifici.
- Questa proprietà si chiama anche

**TRANSDIFFERENZIAZIONE**  
(fine anni '90)

# Plasticità delle cellule staminali

---

Sorgente cellula donatrice	Tessuto bersaglio	Referenze
Midollo osseo	Muscolo scheletrico Muscolo cardiaco Fegato Cellule endoteliali Cervello	Ferrari et al., 1998 Bittner et al., 1999 Petersen et al., 1999 Shi et al., 1998 Mezey et al., Brazelton et al., 2000.
Muscolo scheletrico	Midollo osseo	Jackson et al., 1999
Cellula nervosa staminale	Sangue Muscolo scheletrico Tessuti embrionali	Bjornson et al., 1999 Galli et al., 2000 Clarke et al., 2000
Cellula emopoietica staminale/arricchita	Muscolo scheletrico Muscolo cardiaco Cellule endoteliali Epatociti Tessuti embrionali	Gussoni et al., 1999 Orlic et al., 2001 Jackson et al., 2001 Lagasse et al., 2000 Krause et al., 2001

# Plasticità delle cellule

---

- cambio di fenotipo delle cellule differenziate
- rideterminazione del nucleo delle cellule somatiche con cambio di spettro di espressione genica
- Riprogrammazione attraverso meccanismi epigenetici

# Regolazione della differenziazione

---

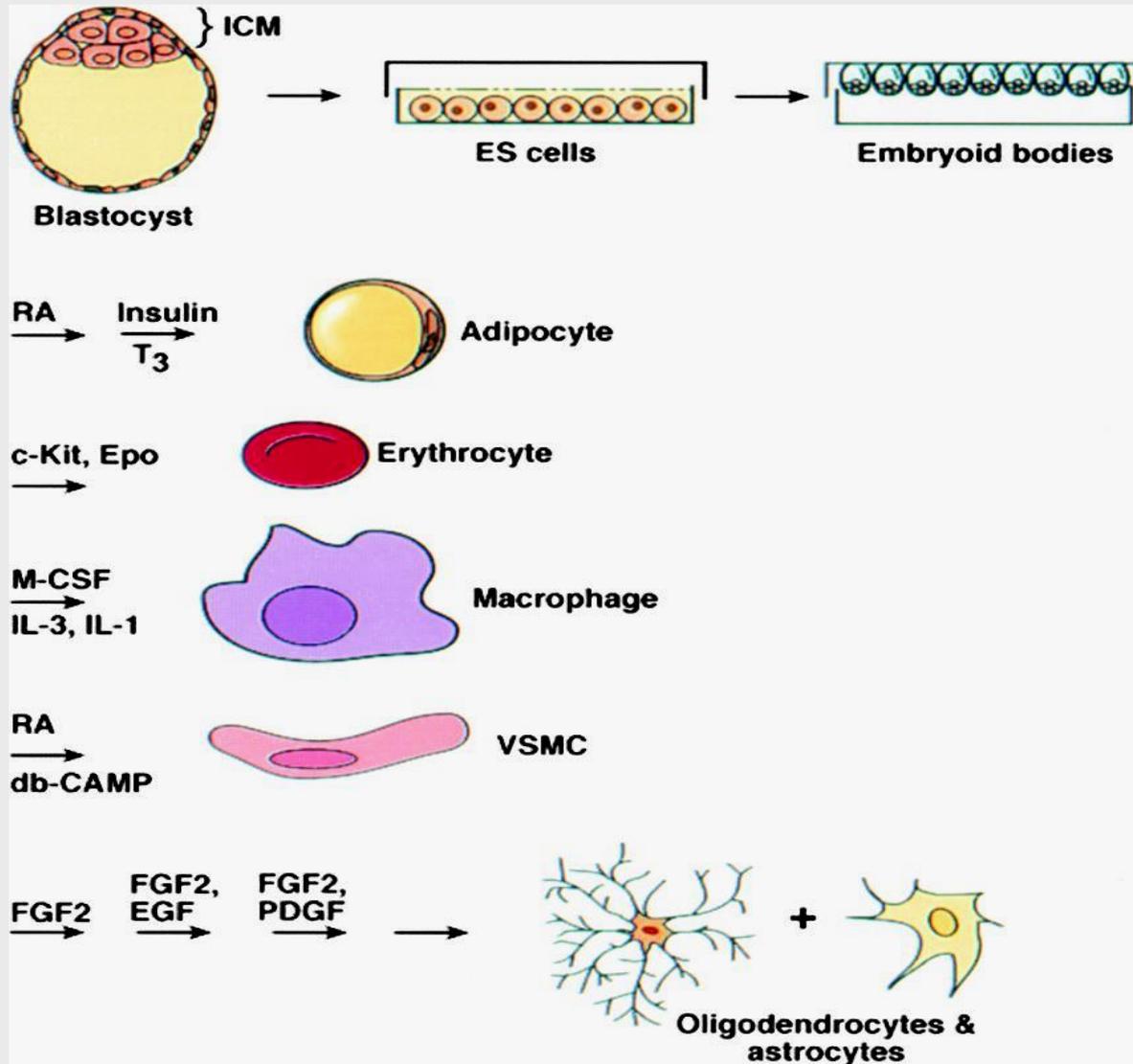
- Memoria molecolare ereditabile attraverso meccanismi epigenetici
- Manipolazione: riprogrammazione del nucleo
  - La “nicchia” ambientale
- Cambio della nicchia, delle proteine di adesione,
- Uso di fattori solubili

# Strategia

---

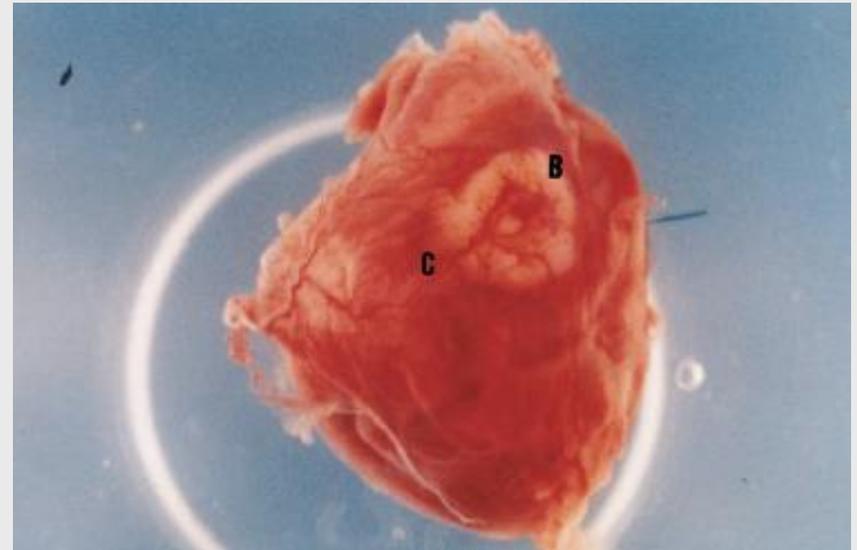
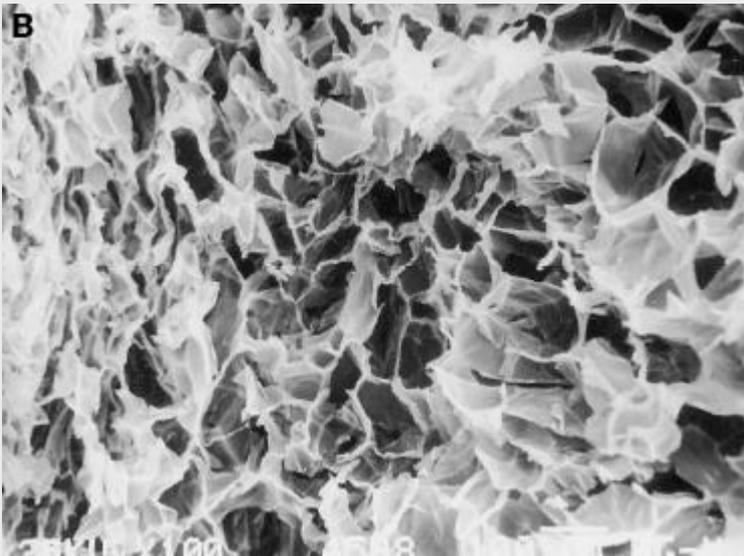
- Prima le cellule vengono espanse in vitro
- Poi vengono “educate” con opportuni stimoli/segnali ad intraprendere la direzione differenziativa voluta
- Ricapitolare i cambiamenti del microambiente, che caratterizzano il lungo transito da cellula embrionale a tessuto adulto.

# Differenziamento delle cellule staminali



# Ingegneria tissutale è il futuro

---



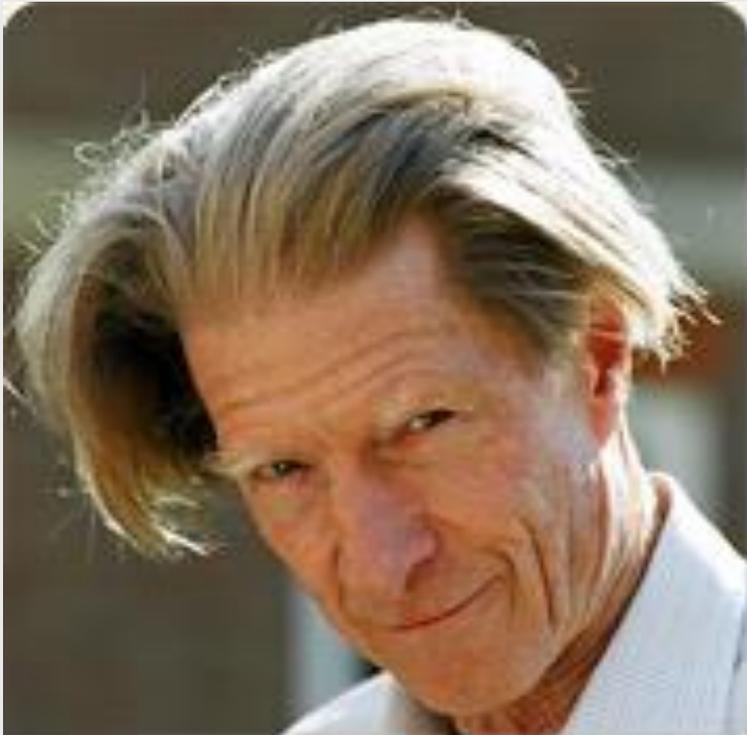
**Matrici 3D di biopolimeri biodegradabili**  
(alginato, derivati di acido poli-lattico e  
poli-glicolico)

**Trapianto di tessuto bioingegnerizzato**

Leor et al., Circulation, 2000

Il differenziamento cellulare e'  
un processo irreversibile?

## Premi Nobel per la Medicina 2012



**John Gurdon**

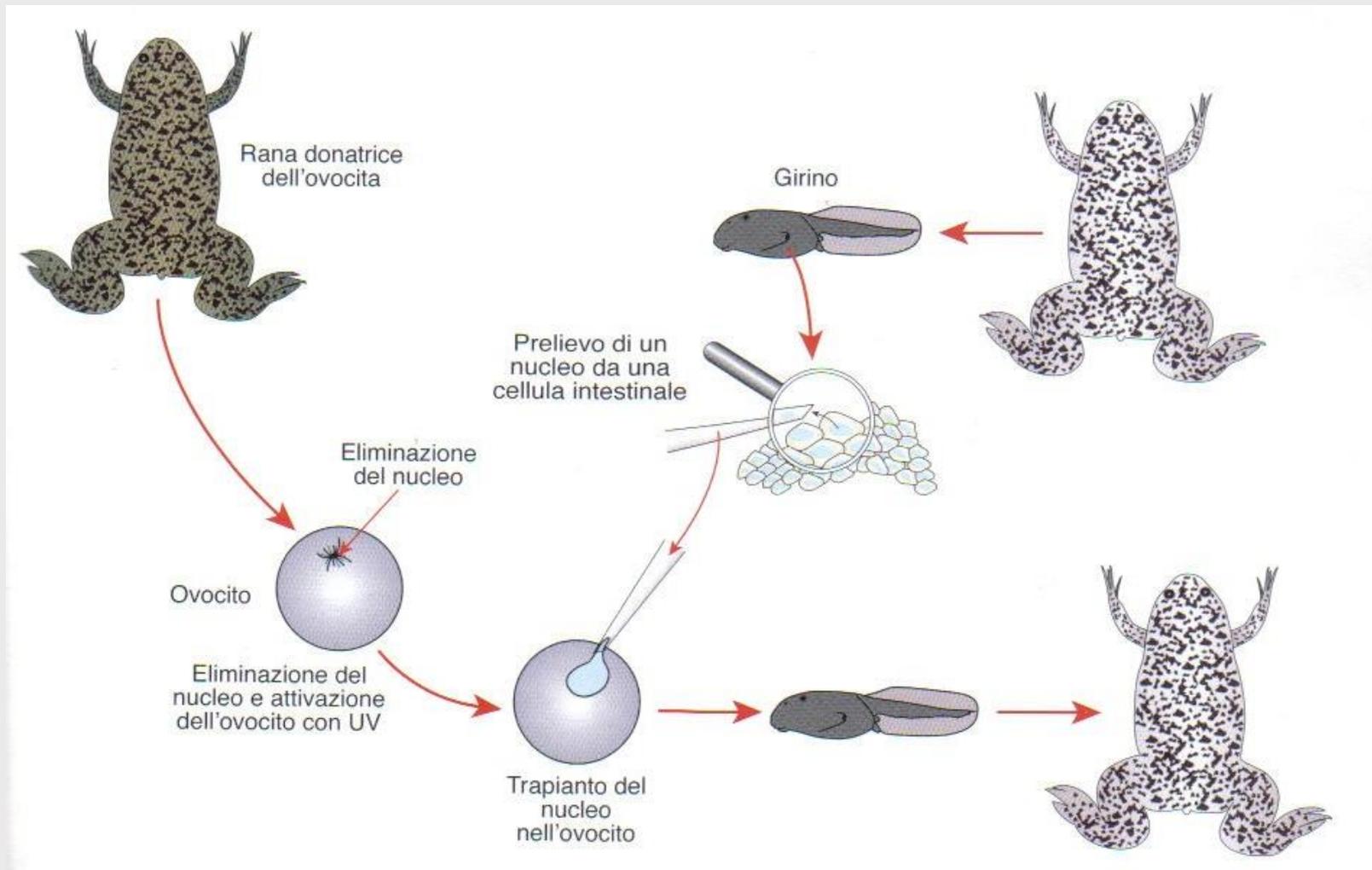
University of Cambridge



**Shinya Yamanaka**

Kyoto University

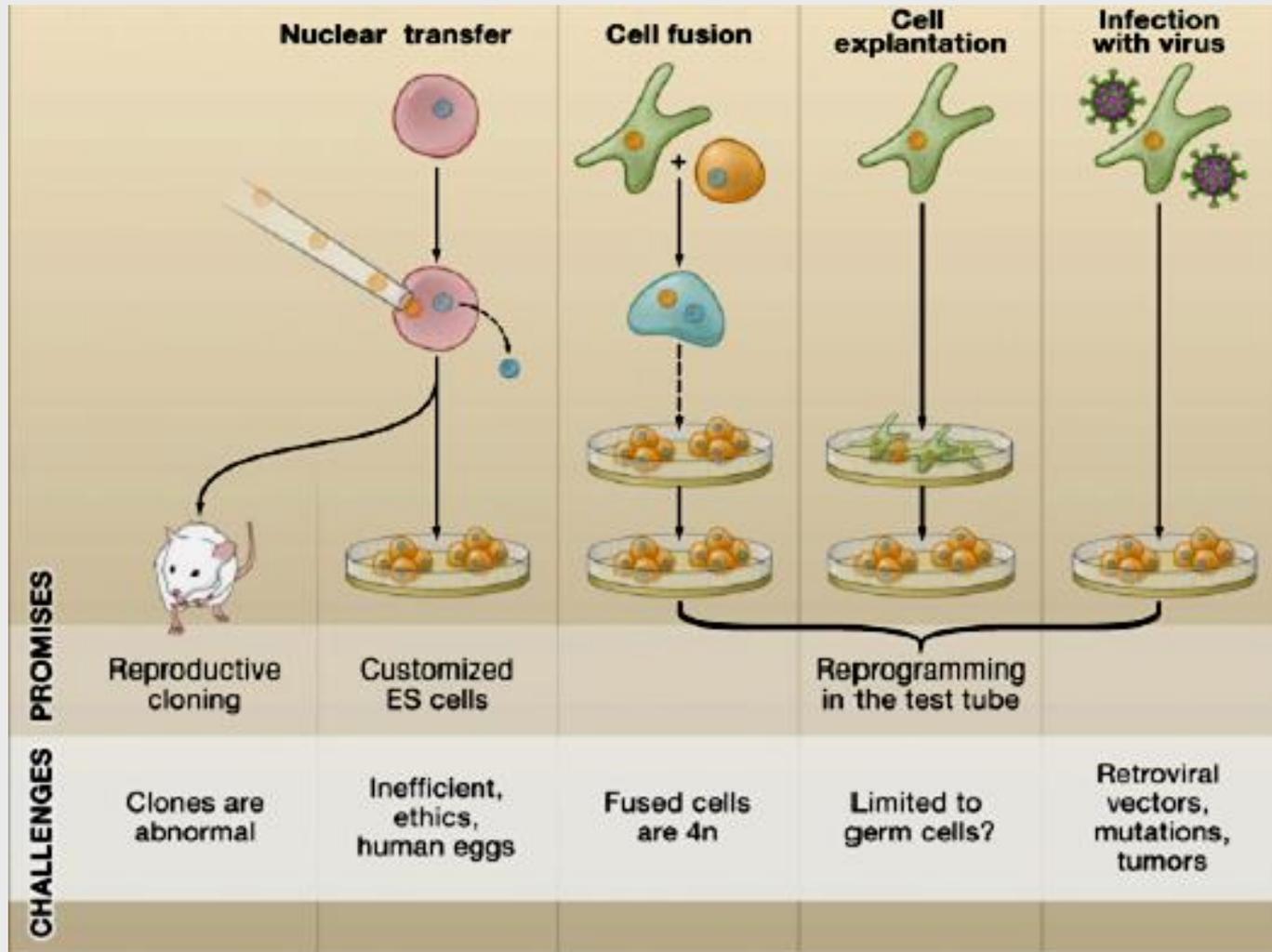
# L'esperimento di Gurdon



# Cellule iPS

## Induced Pluripotent Stem

# Quattro strategie per riprogrammare le cellule somatiche



# Cellule staminali (problemi)

---

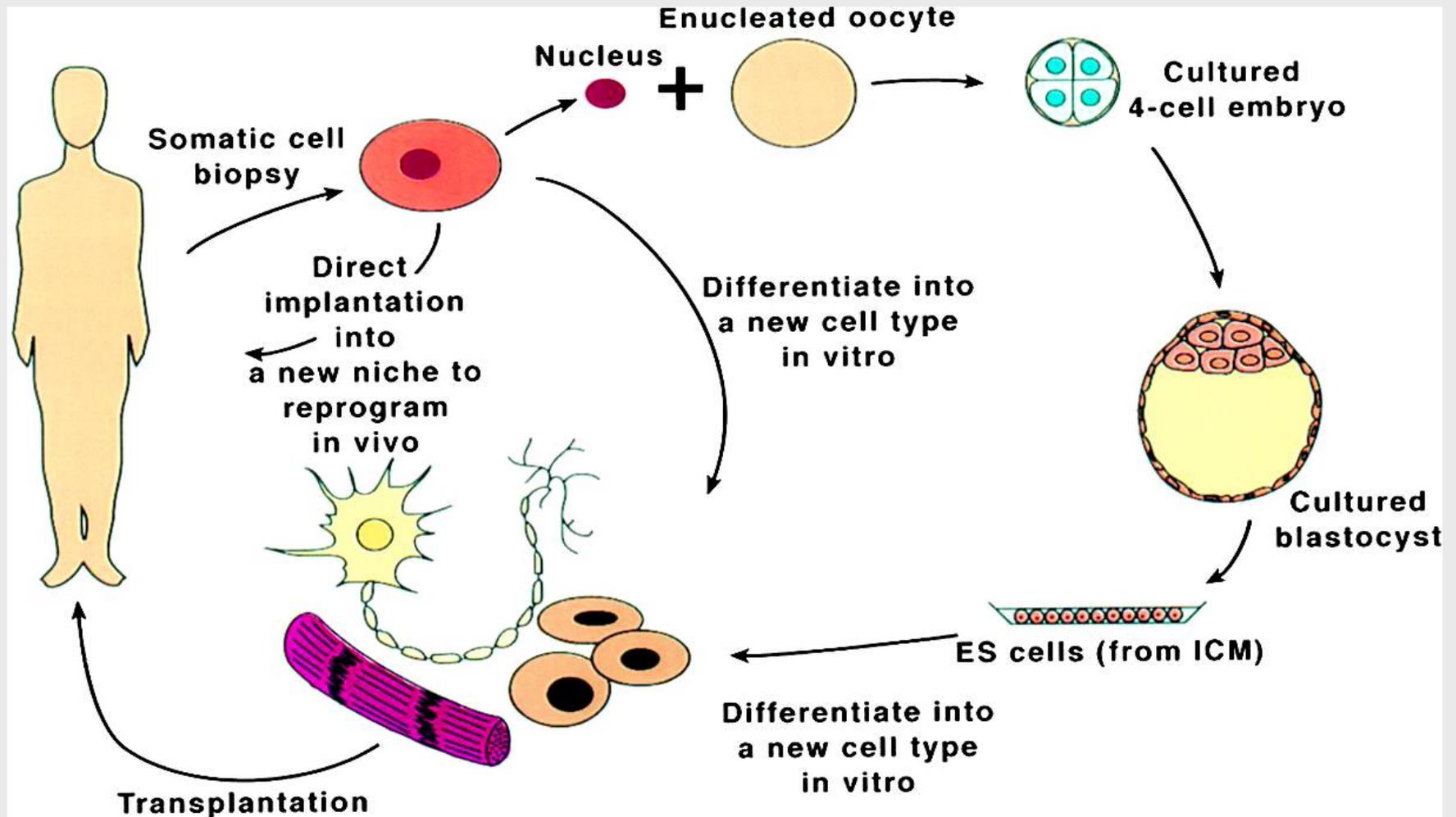
- Potrebbero diventare tumorali
- Qualora dovessero essere trapiantate, potrebbero essere rigettate, perché non compatibili con il ricevente

# Clonazione terapeutica

---

- procedimento che prevede la generazione di cellule staminali pluripotenti derivate dal paziente, la loro espansione in coltura, differenziazione nell'istotipo necessario e trapianto.
- prevede il trasferimento del nucleo di una cellula somatica matura in un oocita

# Terapia con cellule staminali umane



---

# Korean Team Speeds Up Creation Of Cloned Human Stem Cells

Nine of the 11 cell lines are derived from people, ranging in age from 10 to 56, who have suffered spinal cord injuries.

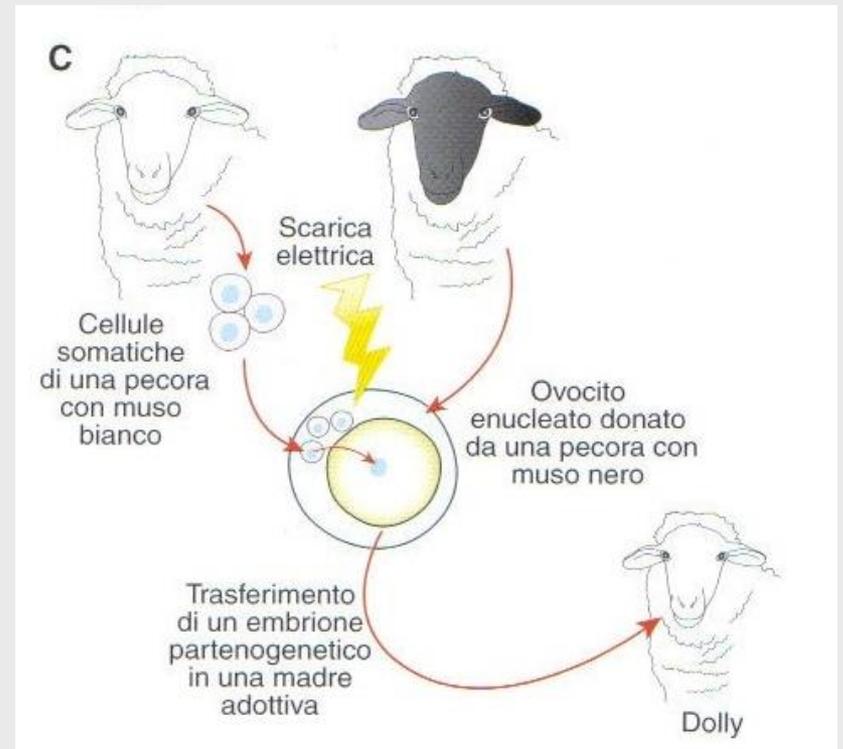
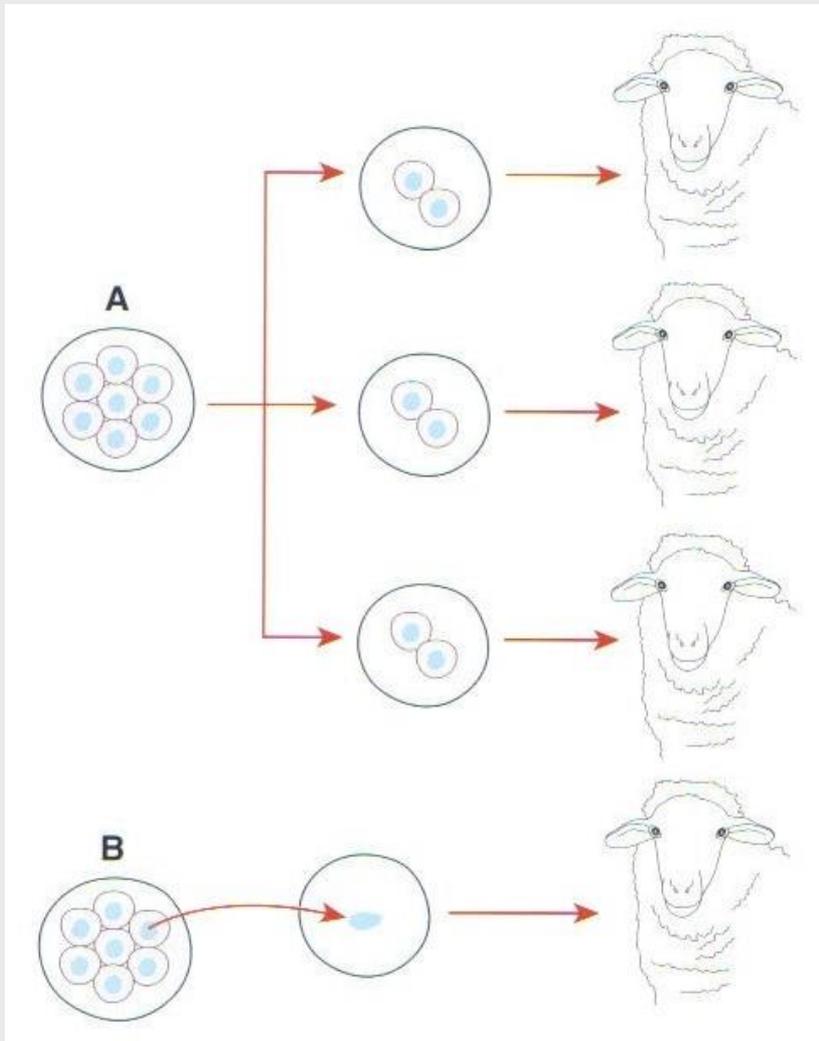
another ES cell line, derived from a 6-year-old type 1 diabetes patient,

another one from a patient with hypogammaglobulinemia

Science, 20 may 2005

Queste ricerche sono state smentite  
(Riproduzione partenogenetica)

# Dolly



# Clonazione riproduttiva

---

Cumulina con la madre nutrice, la pecora Dolly, gatto, cane, ..



Nature, 23 luglio 1998

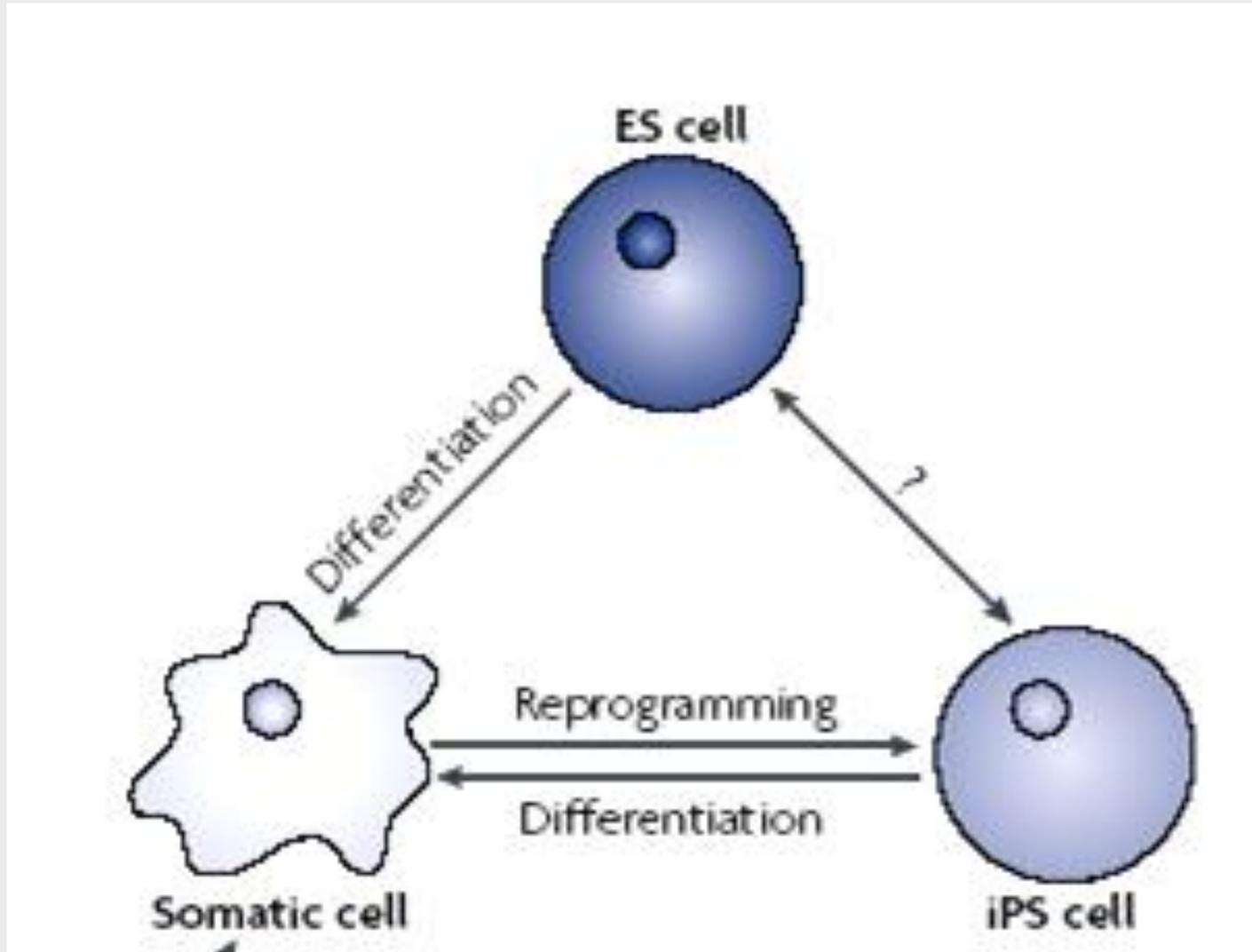
# Plasticità delle cellule staminali e non solo staminali

---

- capacità di una cellula staminale tessuto-specifica di dare origine a cellule di linee eterologhe superando i confini linea-specifici.

concetto di TRANSDIFFERENZIAZIONE  
concetto di RIPROGRAMMAZIONE

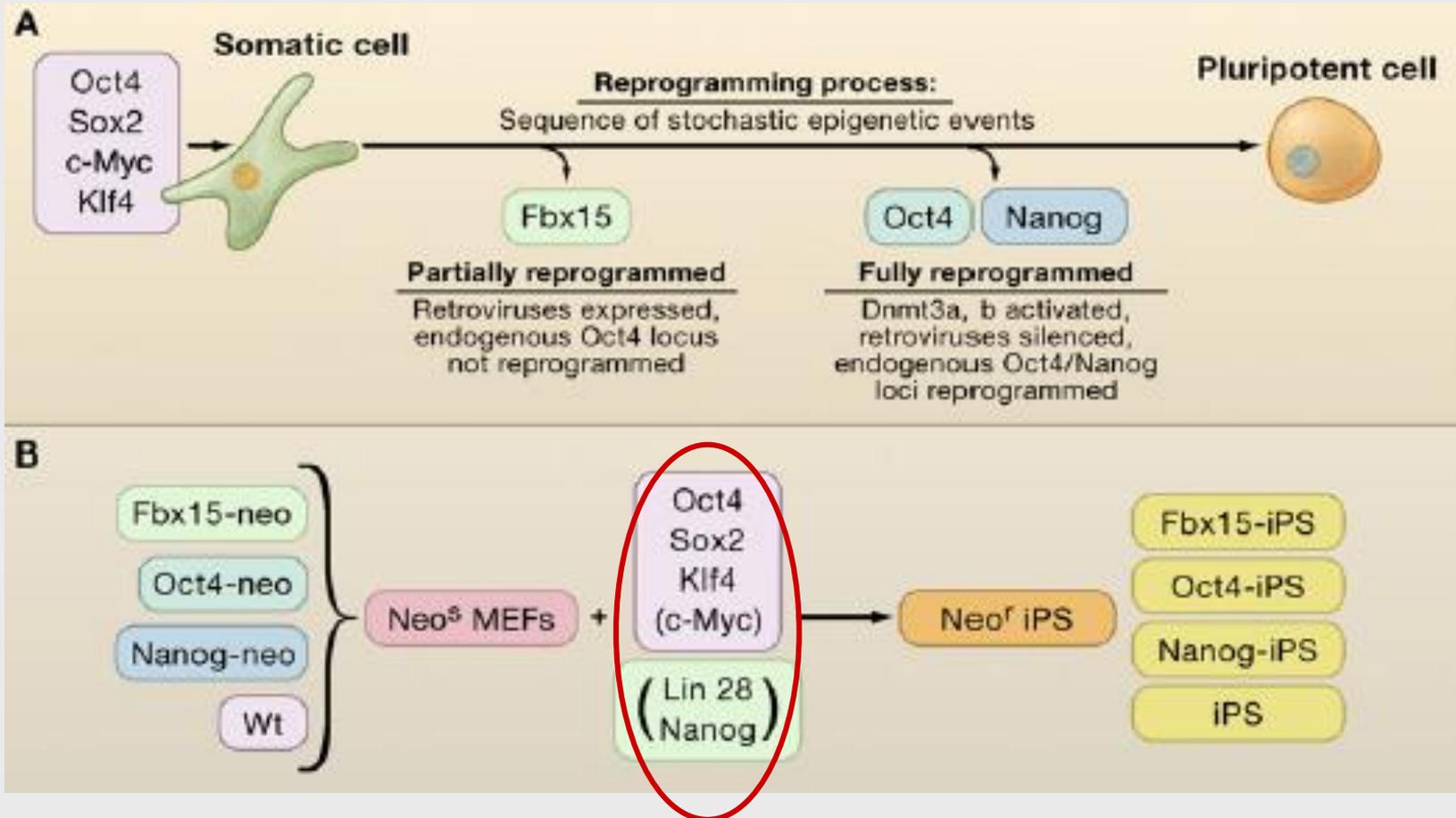
# Induzione di cellule staminali pluripotenti (iPS)



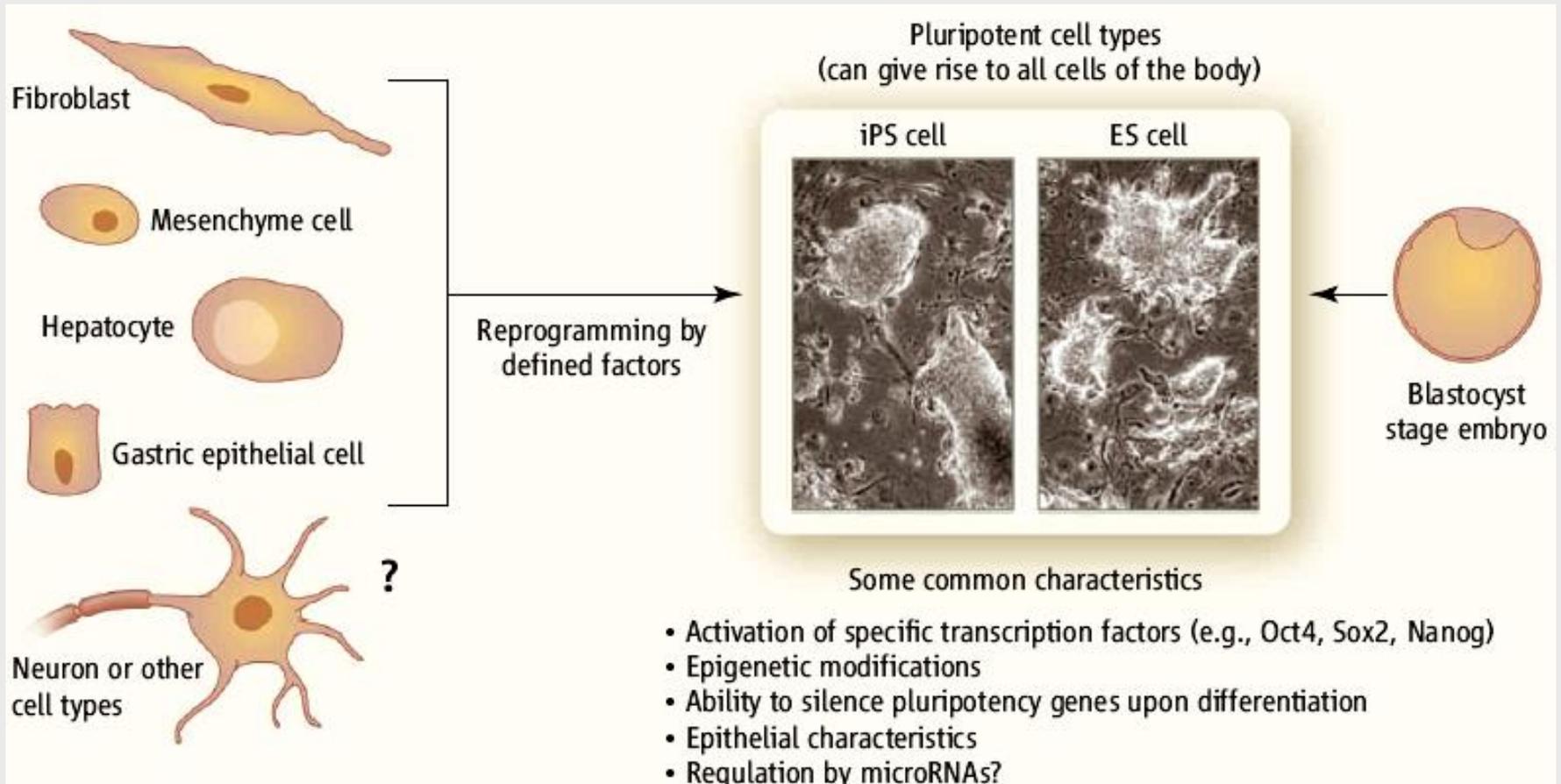
# Basi teoriche

- lo sviluppo è condizionato da fattori **epigenetici** più che da eventi genetici → il differenziamento è, in principio, reversibile.
- il trasferimento del nucleo di una cellula somatica nell'oocita permette la riprogrammazione del nucleo somatico a uno stadio non differenziato tramite fattori transattivanti
- → **ricerca di questi fattori**

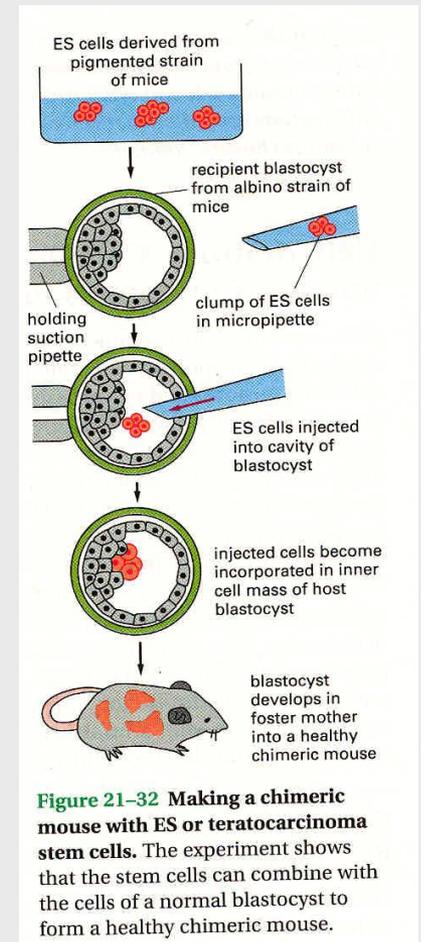
# Riprogrammazione di cellule somatiche a uno stato pluripotente (2-4 fattori necessari e sufficienti)



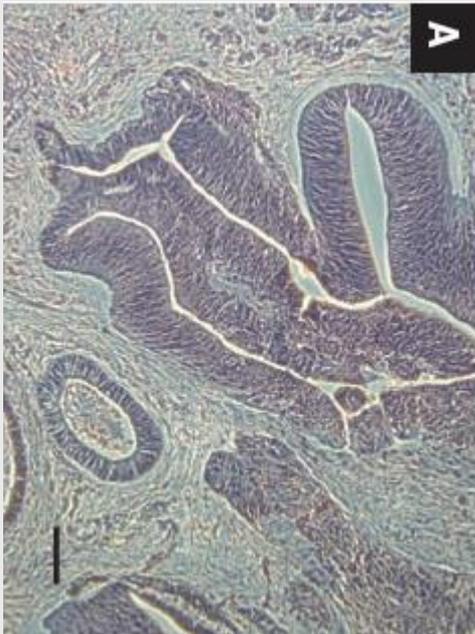
# Induced-Pluripotent Stem Cells (iPSC)



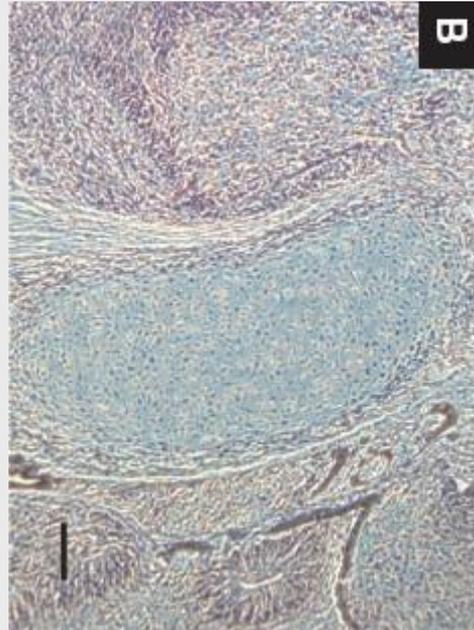
- Cellule iPS di topo dimostrate essere funzionalmente equivalenti a cellule ES di topo
- Esprimono marcatori ES-specifici, hanno profili di espressione genica simili
- formano teratomi in topi immunoincompetenti
- Contribuiscono a formare tutti i tipi cellulari degli animali chimerici



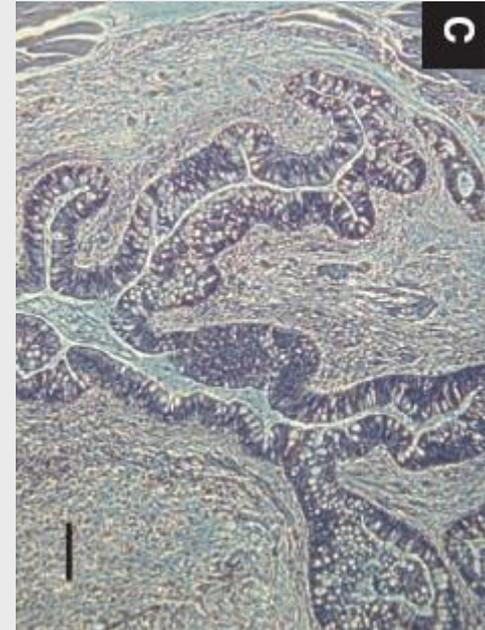
# Pluripotenza delle cellule iPS umane (IMR90)



neural tissue



cartilage



gut epithelium

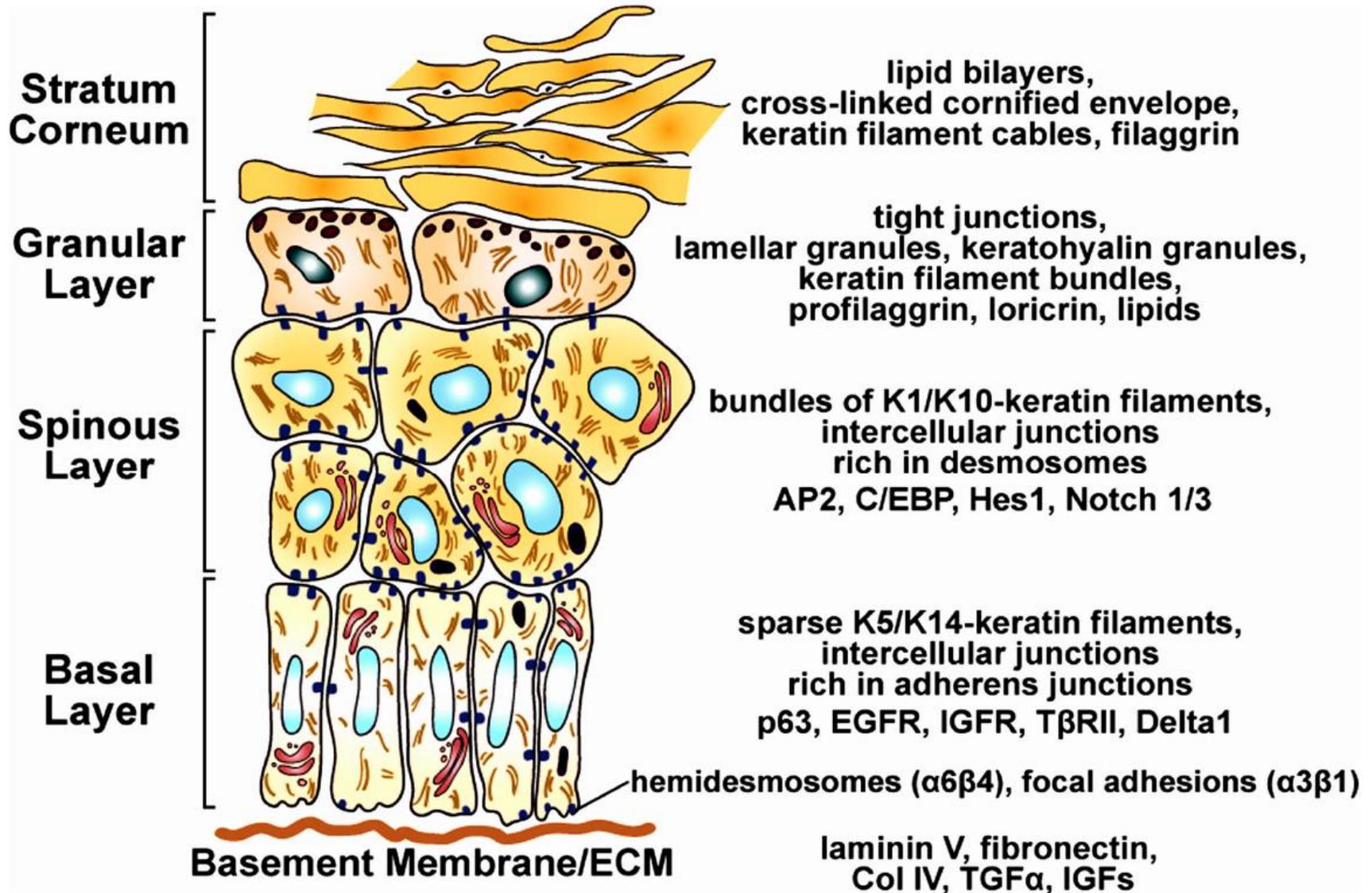
# Conclusioni

- Queste cellule iPS umane rispondono ai criteri originariamente proposti per definire cellule ES umane, **tranne che per il fatto che le iPS non derivano da embrioni**
- Si possono usare per studiare lo sviluppo e le funzione dei tessuti umani, per scoprire e testare nuovi farmaci per la medicina da trapianto (→ iPSC paziente-specifiche)
- È necessario lavorare ancora per capire bene come operano i vettori

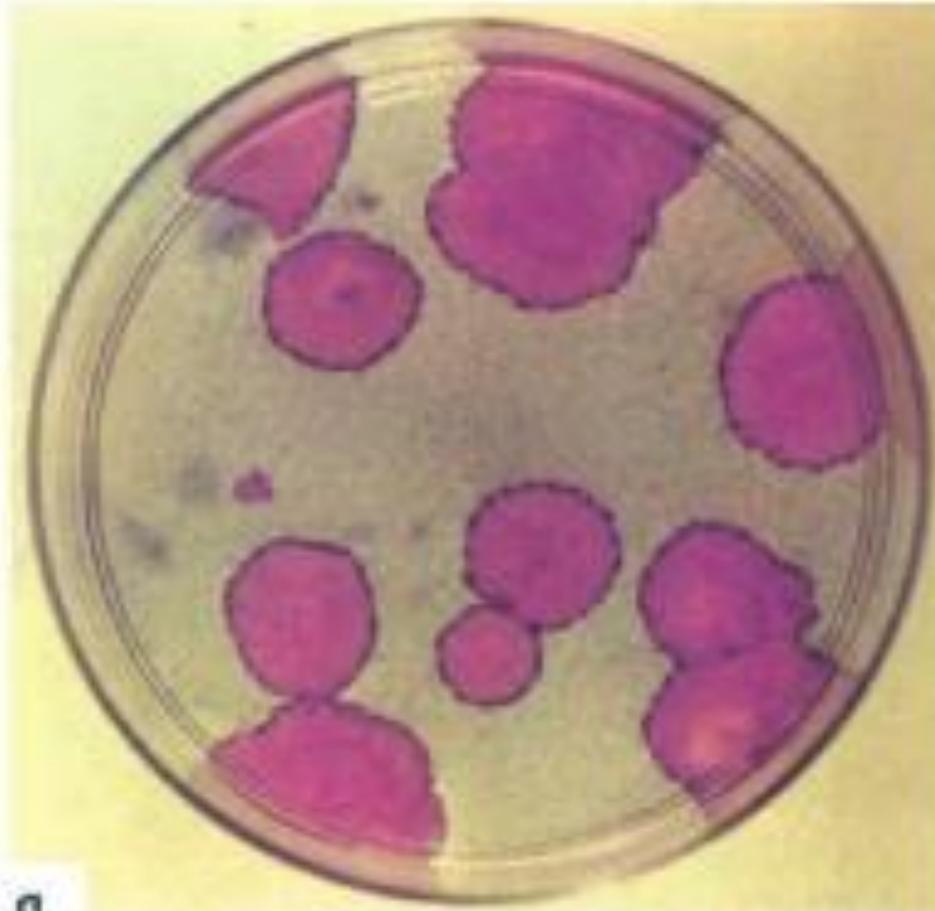
# Applicazioni terapeutiche delle cellule staminali

Terapia cellulare/genica

# L' epidermide



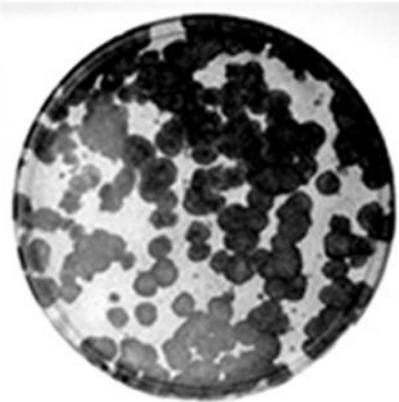
## Cloni di cheratinociti derivanti da singole cellule staminali



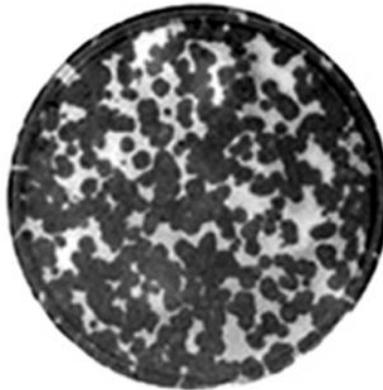
**Figure 2.** Colonies of human epidermal keratinocytes stained with rhodamine.

**Olocloni, cloni di cheratinociti derivanti da una singola cellula staminale**

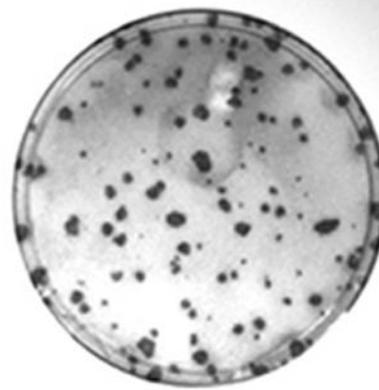
**H1**



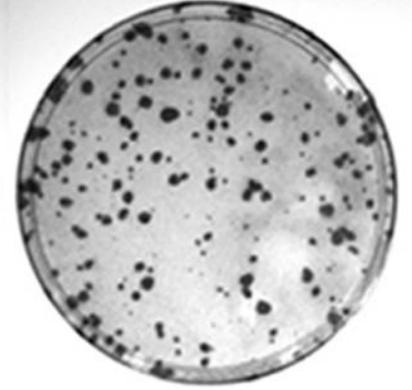
**H2**



**M1**



**M2**



CFE 1000

# Le Cellule Staminali dell' epidermide permettono la rigenerazione della pelle nelle ustioni



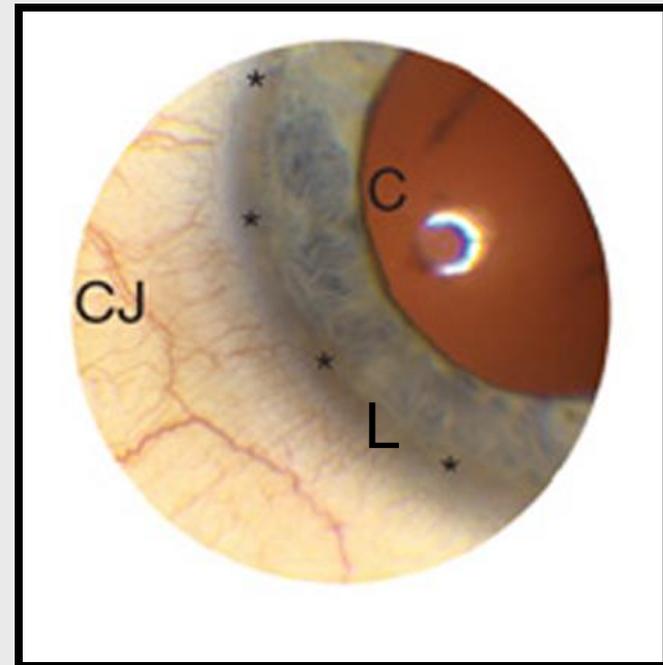
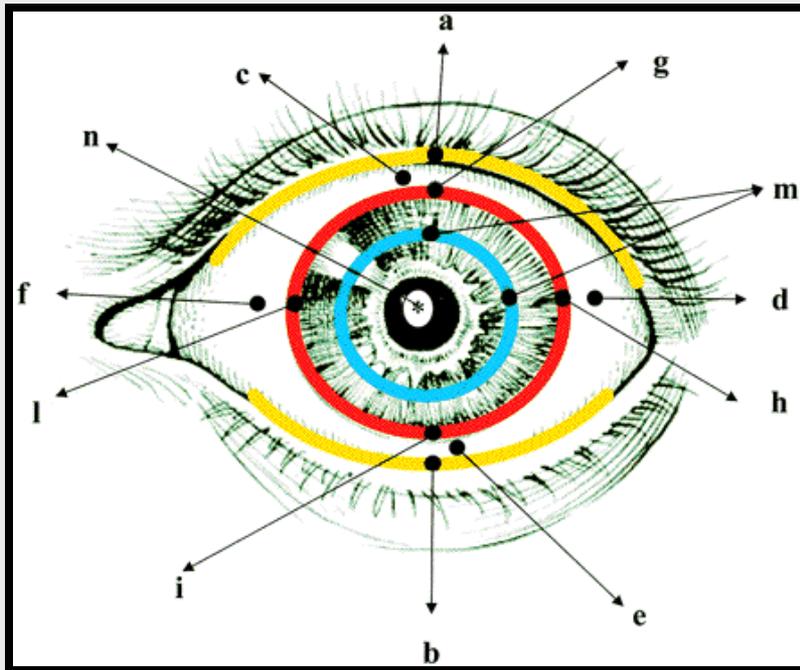
Uno dei primi esempi di medicina rigenerativa!

## Le Cellule Staminali dell' epidermide permettono la rigenerazione della pelle nelle ustioni



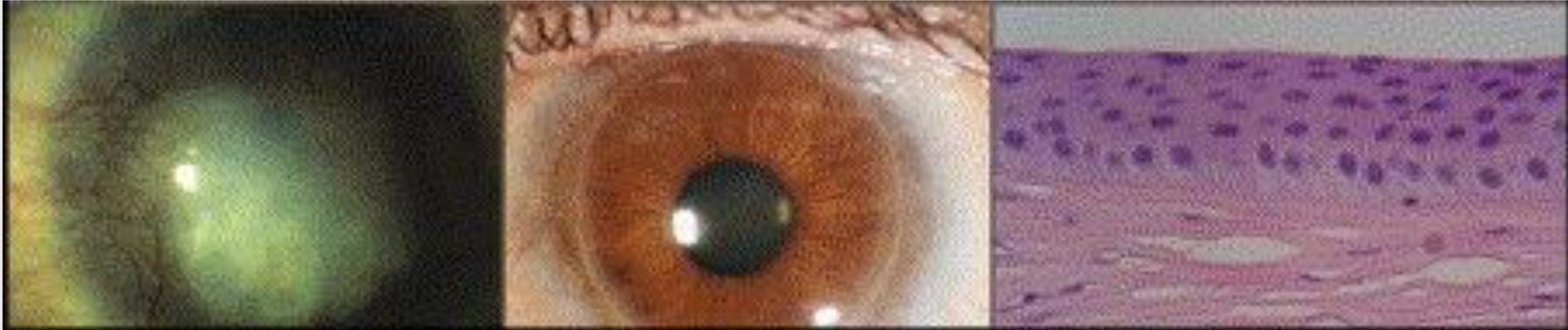
**Figure 4.** Left, regions of engraftment of Petri dish cultures of autologous epidermal cells to an excised surface of first human treated. Center, abdomen of one of the brothers treated several years later by application of now rectangular grafts to abdominal surface excised to muscle fascia; right, 14 weeks later, when the surface was covered with thick confluent epidermis.

# Epiteli stratificati della superficie oculare: congiuntiva, cornea e limbus



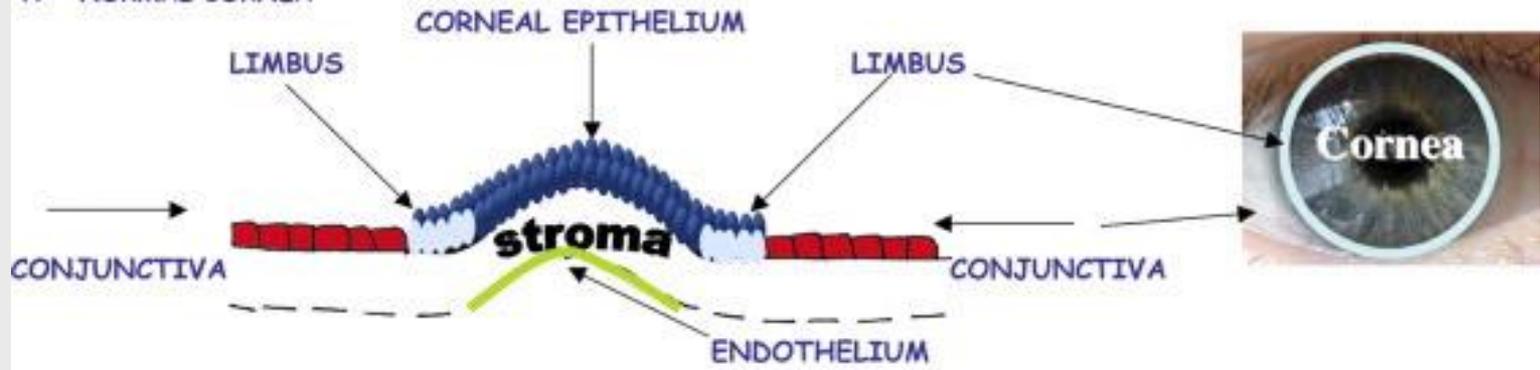
- C: Cornea
- L: Limbus
- CJ: Congiuntiva

**Le Cellule Staminali del limbus permettono la cura di malattie oculari che causano la cecità**

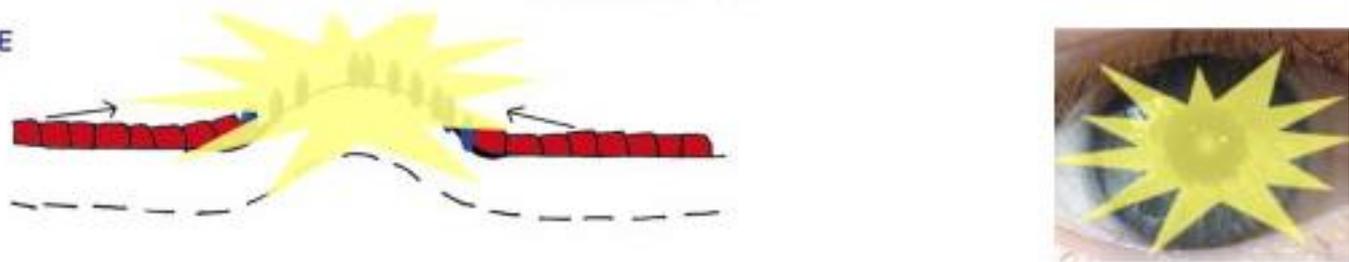


# Human Corneal Epithelium

A - NORMAL CORNEA



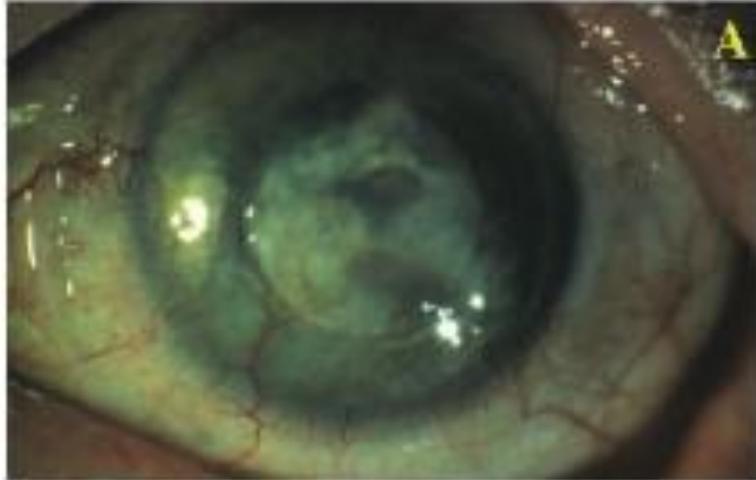
B - DAMAGE



C - CORNEAL CONJUNCTIVALIZATION



# Effetti del trapianto di foglietti epiteliali coltivati contenenti cellule staminali limbo-corneali



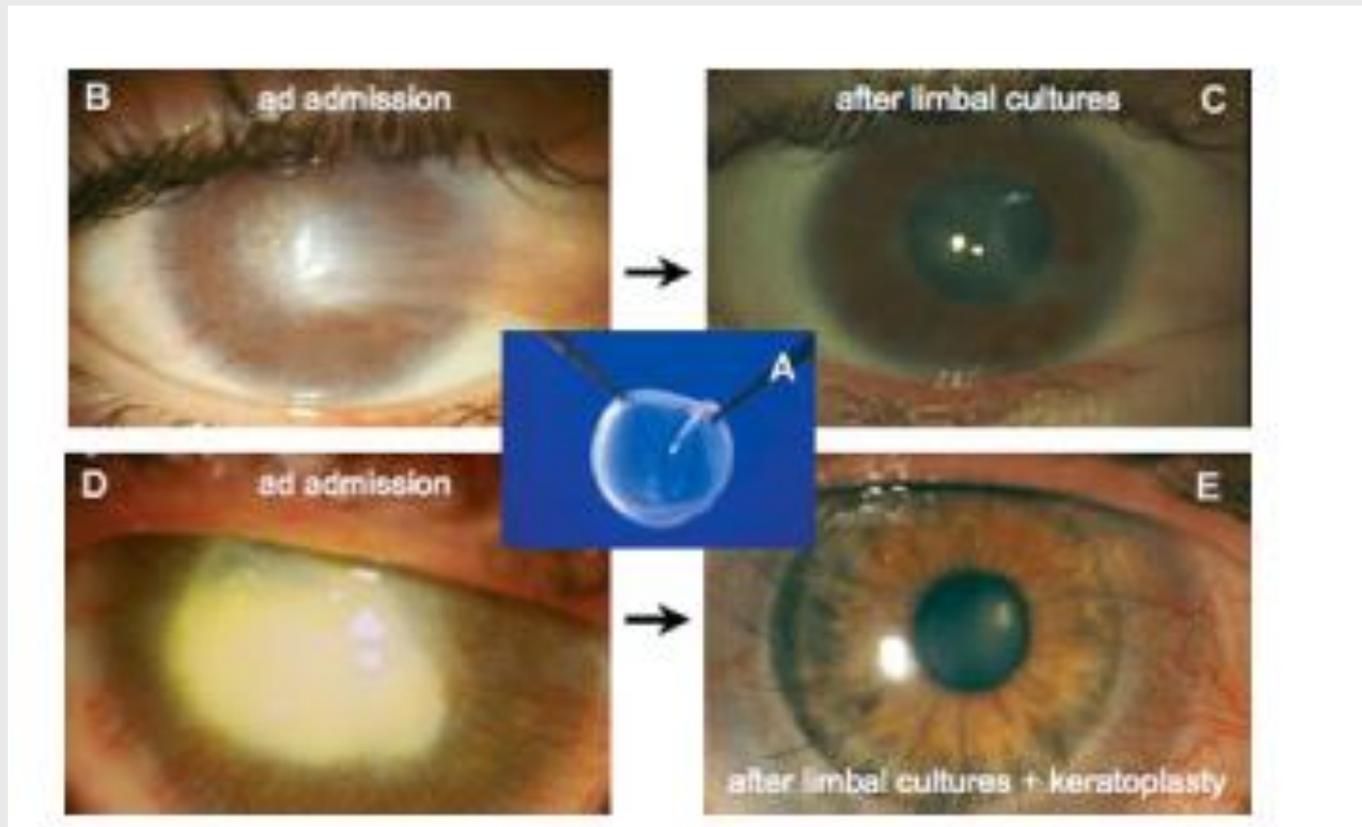
Prima



Dopo

**Figure 7. A:** From Schermer A, Galvin S, Sun TT. 1986. J Cell Biol 103:49–62 with permission; **B:** before treatment; **C:** 5 years after graft of limbal culture and 4 years after corneal transplant to remove stromal scarring (De Luca et al.).<sup>(24)</sup>

# Effetti del trapianto di foglietti epiteliali coltivati contenenti cellule staminali limbo-corneali



**Prima**

**Dopo**