

CELLULE STAMINALI E RIPARAZIONE DEL DANNO RENALE

B. Bussolati, G. Camussi

Laboratorio di Fisiopatologia Renale e Vascolare, Centro Dipartimento di Medicina Interna, Interdipartimentale di Biotecnologie, Università degli Studi, Torino

Stem cells and repair of kidney damage

In the adult kidney, different populations of progenitor cells (or stem cells) have been identified. These cells may represent a remnant of embryonic stem cells in the adult tissue, or populations of bone-marrow-derived stem cells homed within the kidney and modified by the local microenvironment. This modification may be the expression of a partial commitment or of different degrees of maturation. Resident stem cells may account for the growth of the organ during development, for the physiological cell turnover, and for the repair of kidney damage. In addition, stem cells derived from the bone marrow and migrated through the circulation to the site of the damage may contribute to tissue repair. Preliminary studies suggest that this regenerative potential of stem cells could be exploited for therapeutic purposes by administration of ex vivo expanded stem cell populations or by development of strategies aimed to expand and differentiate local stem cells. (G Ital Nefrol 2008; 25: 161-8)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Stem cells,
Mesenchymal
stem cells,
Side population,
Homing,
Kidney,
Cell therapy

PAROLE CHIAVE:

Cellule staminali,
Cellule staminali
mesenchimali,
Popolazione side,
Reclutamento,
Rene,
Terapia cellulare

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Benedetta Bussolati
Dipartimento di Medicina Interna
Ospedale Maggiore S. Giovanni
Battista
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
e-mail: benedetta.bussolati@unito.it

Le cellule staminali sono caratterizzate dalla capacità di autorinnovamento e dal potenziale differenziativo in diversi tipi cellulari. Nel midollo osseo sono presenti sia cellule staminali ematopoietiche, da cui originano gli elementi corpuscolari del sangue, sia cellule staminali mesenchimali, che hanno la capacità di formare componenti di tessuti diversi, quali ad esempio osso, cartilagine, grasso, epitelio. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato la presenza di cellule staminali residenti nei tessuti, che svolgono un ruolo rilevante nello sviluppo postnatale degli organi e nel ricambio fisiologico della componente cellulare dei tessuti. Questo è particolarmente importante negli organi di origine epiteliale con alta velocità di ricambio cellulare, quali intestino, pelle e rene. Le cellule staminali residenti possono rappresentare una riserva cellulare in grado sia di sostituire le cellule epiteliali perse sia di rigenerare il tessuto in seguito al danno.

Diversi approcci sono stati utilizzati nel tentativo di identificare una cellula staminale renale. In particolare, i primi studi hanno definito la presenza di cellule staminali a livello embrionale e quindi si sono focalizzati nell'adulto, sfruttando caratteristiche funzionali o speci-

fici marcatori di superficie o nucleari. I dati della letteratura suggeriscono la presenza di diverse popolazioni di cellule progenitrici/staminali nel rene con diversi gradi di commissionamento e differenziazione.

In questa *review*, verranno presentati dati sulla presenza e caratterizzazione di cellule staminali del rene, sia residenti sia derivanti dal midollo osseo. Inoltre, verrà analizzato il possibile contributo nella riparazione del danno renale acuto o cronico delle cellule staminali derivate dal midollo osseo o residenti e le loro potenziali implicazioni terapeutiche.

CELLULE STAMINALI RENALI RESIDENTI NELL'ANIMALE

La presenza di cellule staminali residenti renali è stata da tempo ipotizzata, come possibile supporto non soltanto per la crescita del rene durante lo sviluppo ma anche per la riparazione del danno tissutale. È stata ipotizzata l'esistenza di cellule staminali in una nicchia del tessuto renale ove vengono mantenute in condizioni di non differenziazione e bassa proliferazione (1). Questa caratteristica potrebbe fornire una

protezione relativa dal danno tossico o ischemico. Studi a livello embrionale nel metanefro di ratto hanno mostrato la presenza di cellule embrionali multipotenti capaci di differenziare in epitelio, miofibroblasti e cellule muscolari lisce, indicando la presenza di cellule embrionali staminali (1). Per valutare la presenza di una cellula staminale del rene adulto, Oliver et al. (2), hanno cercato di identificare le cellule con bassa replicazione, basandosi sull'assunto che le cellule staminali siano caratterizzate da bassa capacità proliferativa. Cellule con caratteristiche di bassa proliferazione possono essere identificate dalla capacità di trattenere la bromodesossitimidina (BrdU) che si incorpora nel DNA durante la sua sintesi. Usando questo approccio, è stato dimostrato che cellule che trattengono la BrdU sono principalmente concentrate nella papilla del ratto. Rare ed isolate cellule sono state identificate anche nella corticale del rene. Durante la rigenerazione del tessuto renale, queste cellule proliferavano ed il segnale della BrdU si spegneva rapidamente, suggerendo un loro contributo nella rigenerazione tubulare. Quando isolate e coltivate *in vitro*, queste cellule mostravano differenziazioni multiple e la capacità di organizzarsi in strutture sferiche dette "sferoplasti". Basandosi su queste osservazioni, gli Autori propongono che la papilla renale sia una nicchia per le cellule staminali adulte (2). In questo studio, tuttavia, non è stata valutata la clonogenicità di queste cellule, né può essere escluso che esse rappresentino una popolazione in grado di amplificazione transiente nel rene durante il danno.

Utilizzando lo stesso approccio di somministrazione di BrdU, Maeshima et al. (3), hanno identificato cellule marcate per la BrdU nei tubuli renali del ratto adulto. Queste cellule, denominate cellule progenitrici del tubulo renale, erano capaci di rientrare nel ciclo cellulare in risposta a danno del tessuto renale. Inoltre, i progenitori del tubulo renale erano in grado di differenziare in cellule di tubulo prossimale, o distale, o in fibroblasti quando trapiantate nel rene metanefrico. Questi risultati indicano la plasticità e la capacità di differenziazione tubulare di queste cellule che sono in grado di integrarsi in un rene in via di sviluppo.

Kitamura et al. (4), hanno isolato e caratterizzato una popolazione distinta di progenitori del tubulo renale dal segmento S3 del nefrone di rene di ratto adulto. Queste cellule erano in grado di rinnovarsi ed esprimevano marcatori di rene embrionale, quali Pax2, Wtn4 e Wtn1. Questi progenitori renali differenziavano in cellule epiteliali mature esprimendo l'acquaporina 1 e 2 e responsive all'ormone paratiroideo ed alla vasopressina. Quando somministrate a ratti con danno da ischemia e riperfusione, contribuivano alla rigenerazione tissutale ed al miglioramento della funzionalità renale. Questi progenitori del segmento S3 del nefrone possono essere considerati precursori epiteliali piut-

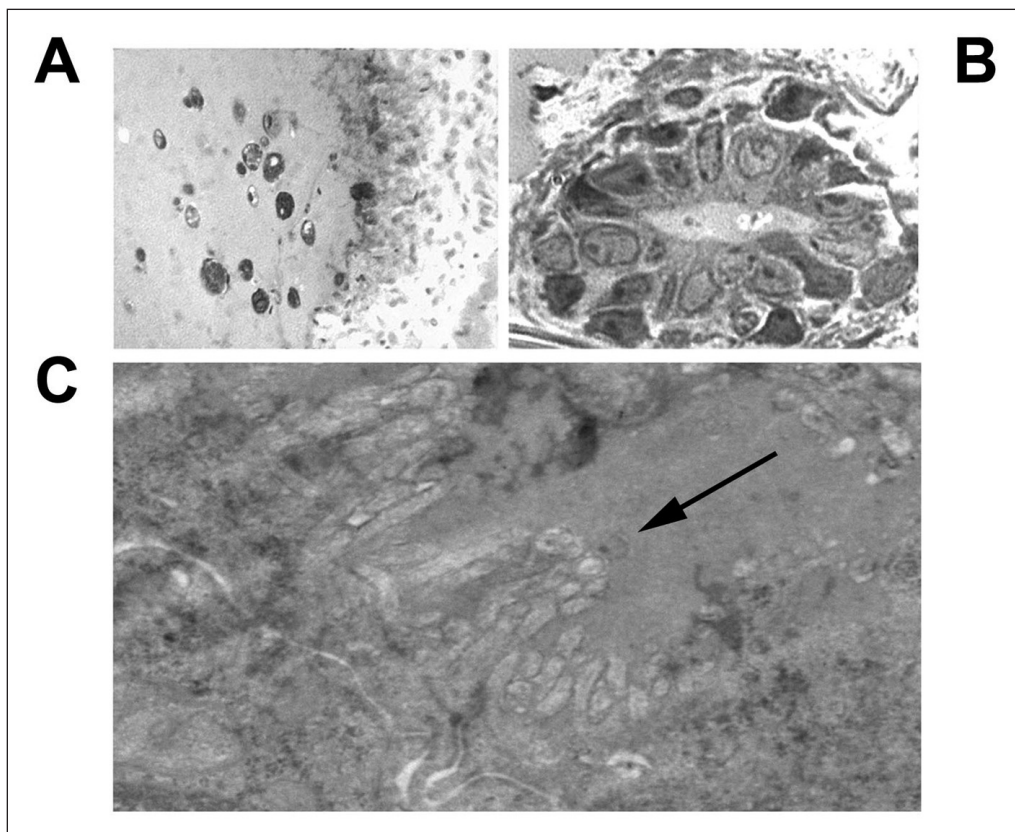
tosto che cellule staminali, essendo in grado di differenziare esclusivamente in senso epiteliale.

CELLULE RENALI RESIDENTI NEL RENE UMANO ADULTO

La prima dimostrazione della presenza di cellule staminali/progenitori residenti nel rene umano adulto è stata ottenuta dal nostro gruppo utilizzando come marcatore staminale il CD133 (5). Questo marcatore di superficie è principalmente conosciuto come marcatore di cellule staminali ematopoietiche e progenitori endoteliali (6). Tuttavia, dati recenti mostravano la sua espressione anche in cellule staminali residenti nel tessuto prostatico e nel sistema nervoso. Utilizzando il CD133, abbiamo isolato e caratterizzato nel rene umano adulto una popolazione di progenitori renali (33). Queste cellule erano presenti a livello corticale nell'interstizio e, raramente, nei tubuli. Cellule staminali renali residenti isolate non esprimevano marcatori ematopoietici (CD34 e CD45), ma risultavano positive per alcuni marcatori di cellule staminali di tipo mesenchimale, quali CD44, CD29 e CD73. Inoltre, le cellule CD133+ renali esprimevano il Pax-2, un fattore di trascrizione coinvolto nell'organogenesi renale, presente a livello embrionale nel rene e quindi represso nel rene adulto. L'assenza di marcatori ematopoietici e l'espressione del Pax-2 suggeriscono trattarsi di una popolazione staminale residente nel rene. La loro potenzialità staminale era dimostrata dalla capacità di differenziarsi *in vitro* sia in cellule endoteliali esprimendo i marcatori endoteliali Muc-18, KDR, CD105, VE-caderina, e fattore di von Willebrand sia in cellule epiteliali esprimendo marcatori di tubulo renale prossimale (amino-peptidase-A e fosfatasi alcalina) e distale (cotrasportatore Na/Cl e calbindina-D). Questi dati indicano che singole cellule progenitrici del rene adulto sono pluripotenti e in grado di generare cloni. Tuttavia le cellule renali CD133+ non si differenziavano in cellule ematopoietiche o adipociti, suggerendo che fossero già in precedenza parzialmente commissionate in linee cellulari del tessuto renale. *In vivo* cellule staminali indifferenziate inoculate sottocute nel topo mostravano una spontanea differenziazione in strutture tubulari epiteliali esprimendo marcatori di tubulo renale prossimale e distale (Fig. 1). Inoltre, le cellule staminali CD133+ renali differenziate in cellule endoteliali *in vivo* si organizzavano spontaneamente in strutture vascolari funzionali connesse con la rete vascolare murina. Le cellule progenitrici renali CD133+ inoculate nel topo in un modello di insufficienza renale acuta da glicerolo migravano e si integravano nel tessuto renale danneggiato (5).

Recentemente, Sagrinati et al. hanno isolato e caratterizzato una popolazione di cellule staminali

Fig. 1 - Differenziazione in vivo delle cellule staminali residenti renali CD133+ in strutture tubulari. Cellule staminali renali residenti CD133+ sono state inoculate sottocute in Matrigel in topi SCID non immunocompetenti. Il pannello A mostra l'organizzazione delle cellule in strutture tubulari positive, in immunohistochimica, per la citocheratina, indicando la loro differenziazione epiteliale. I pannelli B e C mostrano l'aspetto morfologico delle strutture tubulari in una sezione semifine colorata con blu di toluidina (B) ed in microscopia elettronica (C). In C, è possibile osservare la presenza di microvilli aggettanti verso uno pseudo-lume (freccia). Ingrandimento originale: A: x150, B: x650, C: x6000.



CD133+/CD24+ dalla capsula del Bowman (7). Queste cellule mostravano una capacità di differenziazione in molteplici linee cellulari, essendo in grado di generare oltre che cellule tubulari epiteliali mature anche osteociti, adipociti e neuroni. Quando inoculate nel topo con insufficienza renale acuta da glicerolo, le cellule staminali CD133+/CD24+ della capsula del Bowman contribuivano alla rigenerazione tubulare. Queste cellule potrebbero dunque rappresentare cellule staminali meno commissionate in senso renale rispetto alle CD133+ riscontrate a livello interstiziale.

CELLULE STAMINALI DI POSSIBILE ORIGINE MIDOLLARE RESIDENTI NEL RENE

Diversi studi hanno mostrato la presenza di cellule staminali mesenchimali in quasi tutti gli organi e tessuti (8). Le cellule staminali mesenchimali del midollo osseo sono caratterizzate dalla capacità di differenziazione in molteplici tessuti, quali osteoblasti, condrociti, neuroni, cellule del sangue, ed endotelio (9). Recentemente, Gupta et al. (10), hanno mostrato la presenza di una popolazione staminale multipotente residente nel rene di ratto che esprime marcatori embrionali staminali, come Oct4 e Pax-2. Quando inoculate sotto la capsula

renale, o endovena dopo danno da ischemia-riperfusione, queste cellule erano capaci di differenziazione tubulare. Usando un modello transgenico di topo Oct4-x-gal, gli Autori hanno dimostrato che cellule Oct4 positive erano presenti nei tubuli prossimali ed erano assenti nella midollare. Non è stato tuttavia chiarito se queste cellule rappresentino un residuo embrionale renale, o piuttosto cellule staminali mesenchimali del midollo osseo, modificate dal microambiente renale. Una popolazione di cellule staminali mesenchimali è stata anche descritta nel glomerulo di topo. Queste cellule erano multipotenti ed esprimevano la miosina del muscolo liscio, come le cellule mesangiali (11).

La popolazione "side", caratterizzata dalla capacità di estrarre il colorante Hoescht, è stata descritta come una particolare popolazione di cellule staminali ematopoietiche. Questa capacità, dovuta all'espressione del cotrasportatore ABCG2, risulta in una caratteristica distribuzione all'esame citofluorimetrico, appunto a lato "side" delle altre cellule esaminate in un "dot plot" nello spettro di emissione blu (12). La popolazione side è anche presente nei tessuti, sebbene non sia chiaro se si tratti di una popolazione di cellule tessuto-specifiche o piuttosto di cellule midollari migrate in periferia (13). Nel rene, Iwatani et al. (14), hanno descritto la presenza di una popolazione side nel rene adulto di ratto

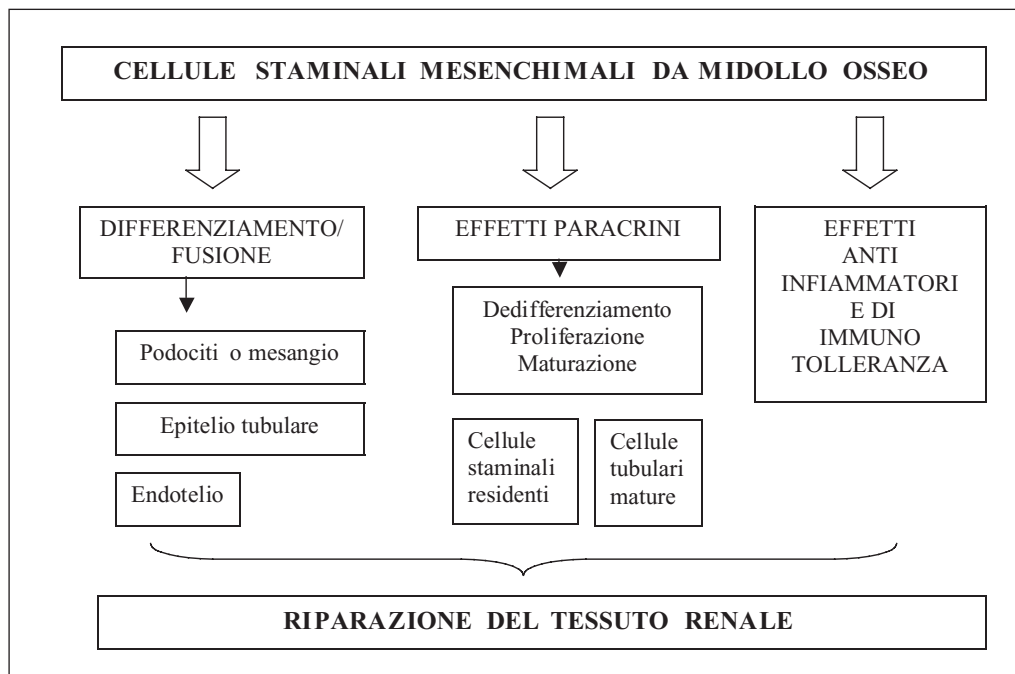


Fig. 2 - Possibili meccanismi d'azione delle cellule staminali mesenchimali nella riparazione del rene. Alcuni studi indicano che cellule staminali mesenchimali reclutate dal rene in corso di danno possano differenziarsi in cellule del tubulo o del glomerulo. Tuttavia, lo scarso numero di cellule differenziate suggerisce l'ipotesi che tali cellule svolgano essenzialmente un ruolo paracrinico. Le cellule staminali reclutate in sede di danno potrebbero condizionare il microambiente producendo fattori di crescita capaci di stimolare le cellule staminali residenti, o le cellule tubulari sopravvissute al danno, a proliferare e differenziarsi in senso tubulare. Inoltre, data la loro funzione immunomodulatoria ed anti-infiammatoria, cellule staminali mesenchimali presenti nel lume dei vasi e nell'interstizio potrebbero limitare la reazione infiammatoria, favorendo la sopravvivenza tissutale.

senza capacità differenziativa in tessuto renale, suggerendo una loro origine ematopoietica. Al contrario, Hishikava et al. (15), hanno mostrato l'abilità delle cellule "side" di ratto di differenziare in una grande varietà di tessuti renali e non. Tuttavia, questi Autori non hanno osservato una loro integrazione quando inoculate in ratti con glomerulonefrite da Thy-1. Un lavoro recente ha infine descritto una popolazione "side" nel rene embrionale e adulto di topo, in particolare nella frazione tubulare (16). Queste cellule rappresentano probabilmente una popolazione eterogenea, differente dalle cellule del midollo osseo per espressione genica e di marcatori di superficie. Queste cellule erano capaci di differenziazione multipotente e contribuivano alla riparazione del danno renale in un modello di nefropatia da adriamicina, sebbene non vi fosse integrazione nel tessuto. Non risulta quindi chiaro se la popolazione "side" identificata a livello del rene sia una popolazione staminale residente o derivante dal circolo ematico, o piuttosto coesistano popolazioni di differente origine.

CELLULE STAMINALI DEL MIDOLLO OSSEO E RENE

La possibilità che le cellule staminali midollari possano funzionalmente contribuire alla rigenerazione del tubulo renale è attualmente argomento di dibattito. Studi nell'uomo e nel topo indicano che cellule staminali midollari si localizzano nel tessuto renale danneggiato e partecipano alla riparazione dell'epitelio renale.

La prima evidenza sperimentale che supporta il coinvolgimento di cellule staminali midollari nella rigenerazione renale deriva da studi effettuati su reni da donatori di sesso femminile trapiantati in pazienti maschi (17). Poulson et al. hanno per primi dimostrato la presenza di cellule con cromosoma Y, derivanti quindi dal midollo del ricevente, nei reni trapiantati, dimostrando l'instaurarsi di un microchimerismo. In queste condizioni tuttavia soltanto una bassa percentuale di cellule derivate dal midollo del ricevente si integra nel rene trapiantato (0.6-6.8). Altri studi hanno dimostrato che cellule staminali di origine midollare possono, una volta localizzate nel rene, acquisire un fenotipo epiteliale maturo e contribuire alla riparazione dei tubuli renali dopo danno da ischemia e riperfusione (17-20). Nonostante sia stata riportata inizialmente un'alta frequenza di cellule di origine midollare (20%) utilizzando una tecnica di localizzazione chimica (colorazione per β -gal per evidenziare cellule Lac-Z+) (19), studi più recenti utilizzando il cromosoma Y hanno dimostrato una frequenza molto inferiore (circa 0.1%) (20, 21). Questi ultimi risultati hanno messo quindi in discussione l'effettivo ruolo delle cellule staminali di origine midollare nella differenziazione tubulare (22). D'altra parte, Lin et al. (23), hanno dimostrato in un recente studio che le cellule renali residenti contribuiscono più significativamente delle cellule di origine midollare alla riparazione renale dopo ischemia e riperfusione. Tuttavia, i dati della funzionalità renale hanno evidenziato un effettivo contributo del midollo alla ripresa funzionale, comparando animali irradiati con animali non

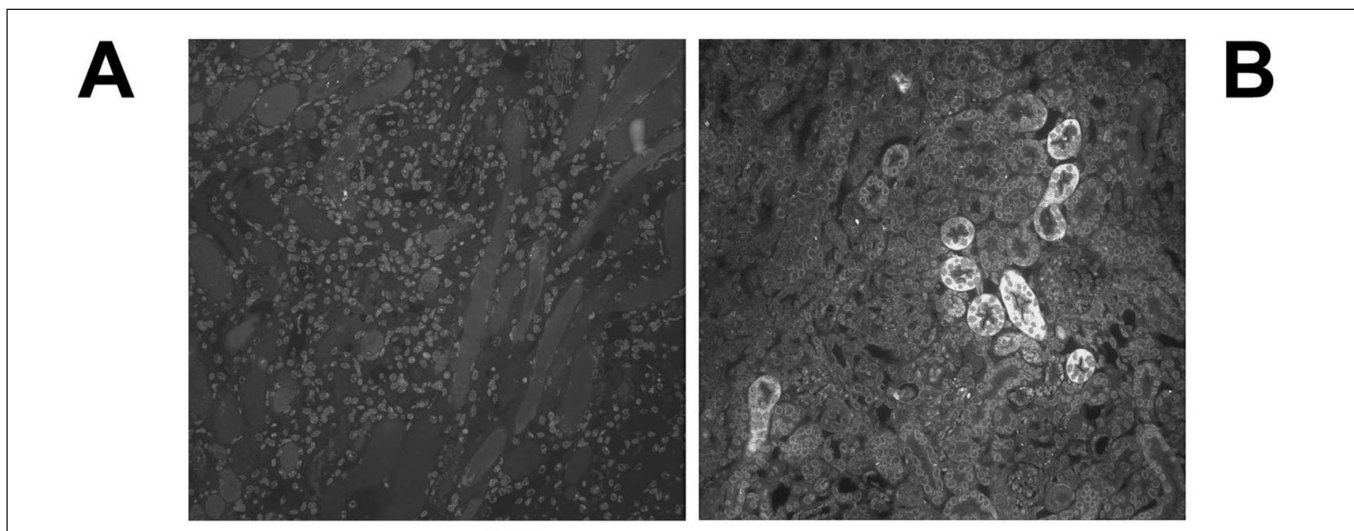


Fig. 3 - Localizzazione di cellule staminali mesenchimali nel rene di topo in un modello di danno tubulare acuto. Cellule staminali mesenchimali derivanti dal midollo osseo, espanse *in vitro* e marcate con un colorante fluorescente sono state inoculate endovena in un topo con danno tubulare acuto da glicerolo. Pannello A. Immagine in immunofluorescenza che mostra l'assenza di localizzazione delle cellule mesenchimali nel tessuto renale di un animale senza danno. Pannello B. Immunofluorescenza che mostra la localizzazione delle cellule staminali mesenchimali fluorescenti integrate in strutture tubulari 18 giorni dopo danno. Ingrandimento originale: x150.

irradiati o animali irradiati con midollo ricostituito (21, 23). È stato quindi ipotizzato che il ruolo di cellule di origine midollare a livello renale possa limitarsi ad un supporto di fattori di crescita, che contribuirebbero a stimolare le cellule residenti a proliferare e differenziarsi in senso tubulare (22). Inoltre è stato dimostrato che le cellule staminali mesenchimali hanno una funzione immunomodulatoria (24). In quest'ottica, cellule staminali mesenchimali reclutate dal rene e presenti nel lume dei vasi e nell'interstizio potrebbero limitare la reazione infiammatoria, favorendo la sopravvivenza tissutale (Fig. 2).

Risultati analoghi sono stati ottenuti in modelli di danno glomerulare, dove cellule staminali derivanti dal midollo osseo erano in grado di migliorare la sclerosi mesangiale, pur senza integrarsi in modo significativo nelle strutture glomerulari (25, 26).

TERAPIA CON CELLULE STAMINALI NEL DANNO RENALE

In diversi modelli sperimentali di patologia neurologica e cardiovascolare, è stato dimostrato il potenziale terapeutico delle cellule staminali. Questi studi hanno stimolato le aspettative della "Medicina Rigenerativa" nei confronti di un uso clinico delle cellule staminali. Nel rene, molti studi hanno dimostrato che le cellule staminali espanse *in vitro* possono proteggere il rene e rendere reversibile il danno renale acuto (27-29). Morigi et al. (27), hanno dimostrato che l'effetto benefico delle cellule staminali midollari non è imputabile alle cellule

staminali ematopoietiche bensì alle cellule staminali mesenchimali. Inoltre, è stato riportato in esperimenti di mobilitazione midollare, che le cellule staminali ematopoietiche possono avere un effetto dannoso sulla rigenerazione del tessuto renale in seguito ad un'azione infiammatoria (30). Al contrario, l'infusione di cellule staminali mesenchimali espanse *in vitro* migliorava e proteggeva il rene dal danno tubulare acuto indotto da cisplatino e glicerolo (27, 28, 31). In questi modelli, è stata inoltre osservata la localizzazione delle cellule staminali mesenchimali nei tubuli in rigenerazione. Entrambi questi modelli sono caratterizzati da un'estensiva necrosi dei tubuli prossimali e distali che potrebbe favorire la migrazione delle cellule staminali mesenchimali nei tubuli in rigenerazione. Studi del nostro gruppo hanno inoltre dimostrato che l'inoculo di cellule staminali mesenchimali marcate con coloranti fluorescenti o esperimenti la proteina GFP induceva un rapido recupero funzionale e che cellule fluorescenti erano presenti nell'interstizio e successivamente anche nei tubuli (Fig. 3). Inoltre, abbiamo riscontrato un aumento delle cellule in proliferazione che suggerisce un effetto trofico delle cellule staminali mesenchimali sulle cellule tubulari residenti sopravvissute al danno risultante. L'effetto benefico delle cellule staminali mesenchimali è stato confermato anche da Duffield et al. (21), in un modello di danno da ischemia e reperfusion del rene. Tuttavia gli Autori hanno dimostrato una localizzazione soltanto interstiziale di cellule staminali, senza incorporazione nei tubuli o nell'endotelio. La differenza nei risultati di incorporazione delle cellule staminali mesenchimali nei tubuli può essere dovuta al

grado diverso di severità del modello sperimentale usato. Studi recenti hanno anche mostrato la possibilità di utilizzare cellule staminali di origine midollare per migliorare la malattia renale in un modello murino di sindrome di Alport da deficit della catena alfa3 del collagene. In particolare, dopo trapianto con midollo normale, il reclutamento di cellule staminali del midollo osseo nei glomeruli danneggiati ed il loro differenziamento in podociti e cellule mesangiali, induceva una parziale re-espressione della catena alfa3 del collagene (25). Tuttavia, l'utilizzo terapeutico di cellule mesenchimali richiede una valutazione attenta dei possibili effetti indesiderati legati alla capacità differenziativa di tali cellule. In particolare, è stato descritto il differenziamento di cellule staminali mesenchimali in adipociti all'interno del glomerulo (32).

Nonostante tutti gli studi riportino che il numero di cellule staminali mesenchimali che si differenziano in cellule epiteliali è comunque esiguo, esiste comunque un accordo generale che l'effetto benefico dell'infusione di cellule staminali mesenchimali nell'insufficienza renale acuta sia dovuta alla capacità di queste cellule di determinare un ambiente positivo che favorisce la proliferazione di cellule epiteliali dedifferenziate che sopravvivono al danno o di cellule staminali residenti (Fig. 2) (22). In effetti, il reclutamento precoce a livello del rene danneggiato delle cellule staminali mesenchimali è critico per favorire la rigenerazione tubulare. Recentemente, è stato dimostrato che l'espressione dell'acido ialuronico dal tessuto renale danneggiato e

l'interazione con il CD44, espresso dalle cellule staminali mesenchimali, favorisce il loro reclutamento nelle sedi di danno (31). Pertanto, la comprensione dei processi che favoriscono la localizzazione delle cellule staminali nel tessuto danneggiato, potrebbe permettere una migliore utilizzazione terapeutica di cellule staminali esogene infuse (33).

CONCLUSIONE

In conclusione, sono state identificate diverse popolazioni di cellule staminali nel rene adulto. Queste cellule possono rappresentare un residuo embrionale in tessuti adulti, o popolazioni di origine midollare migrate al rene e modificate dal microambiente locale. Questo potrebbe implicare un parziale condizionamento o diversi stadi di maturazione delle diverse popolazioni di cellule staminali (Tab. I).

Le cellule staminali residenti potrebbero rendere conto della crescita dell'organo durante lo sviluppo e del fisiologico ricambio cellulare. Durante il danno renale, cellule staminali residenti o derivanti dalla circolazione potrebbero contribuire alla riparazione tissutale. Studi preliminari suggeriscono la possibilità di sfruttare il potere rigenerativo delle cellule staminali a scopo terapeutico. Questo potrebbe essere ottenuto sia con l'utilizzo di popolazioni staminali espanse *in vitro*, sia con strategie farmacologiche atte ad espandere e differenziare popolazioni staminali residenti.

TABELLA I - CELLULE STAMINALI RESIDENTI IDENTIFICATE NEL RENE

Marcatore	Localizzazione	Potenzialità	Specie	Ref.
BrDU	papilla tubuli	multipotenti	ratto	2
		unipotenti	ratto	3
Marcatore renali embrionali (Pax2, Wtn4 e Wtn1)	segmento S3 del nefrone	unipotenti	ratto	4
Marcatore mesenchimali (CD29, CD90, CD73, CD44)	glomeruli	multipotenti	topo	11
Side population	non determinata	nessuna	ratto	14
	non determinata	multipotenti	ratto	15
	tubuli	multipotenti	topo	16
Oct-4	tubuli prossimali	multipotenti	ratto e topo	10
CD133	interstizio e tubuli prossimali capsula del Bowman	pluripotenti	uomo	5
		multipotenti	uomo	7

Diverse popolazioni di cellule progenitrici/staminali sono state identificate nel rene, con diversi gradi di differenziazione e capacità differenziativa. Queste cellule possono rappresentare un residuo embrionale in tessuti adulti, o popolazioni di origine midollare migrate al rene e modificate dal microambiente locale.

TEST DI VERIFICA**1) Cosa sono le cellule staminali mesenchimali?**

- a. Cellule del midollo con funzione di supporto strutturale
- b. Cellule staminali dell'embrione
- c. Cellule endoteliali circolanti
- d. Cellule del midollo in grado di differenziare preferenzialmente in tessuti mesodermici
- e. Cellule del midollo in grado di differenziare preferenzialmente in cellule ematiche.

2) Le cellule staminali residenti nei tessuti:

- a. Sono presenti solo nell'embrione
- b. Contribuiscono alla rigenerazione e riparazione dei tessuti
- c. Sono state identificate solo nel sistema nervoso centrale
- d. Sono in grado di differenziare in tutti i tipi cellulari
- e. Sono state identificate solo nella cute.

3) Le cellule staminali renali identificate nel ratto a livello della papilla:

- a. Hanno alta proliferazione in condizioni fisiologiche
- b. Sono anche presenti a livello glomerulare
- c. Differenziano esclusivamente in epitelio
- d. Proliferano durante il danno renale
- e. Sono clonogeniche.

4) Cos'è il CD133?

- a. Un marcatore di cellule staminali ematopoietiche circolanti
- b. Un marcatore di cellule staminali residenti, quali quelle renali
- c. Un marcatore di entrambe
- d. Una molecola di adesione linfocitaria
- e. Un marcatore di cellule staminali mesenchimali.

5) Cos'è il PAX2?

- a. Un fattore di trascrizione espresso nel rene embrionale e nelle cellule staminali renali
- b. Un fattore di trascrizione espresso nel rene embrionale e adulto
- c. Un fattore di crescita dei macrofagi
- d. Un fattore di trascrizione espresso da cellule staminali ematopoietiche
- e. Un marcatore di fibroblasti.

6) Le cellule staminali CD133+ identificate nell'interstizio della corticale renale si possono differenziare in:

- a. Cellule epiteliali
- b. Fibroblasti
- c. Cellule mesangiali
- d. Cellule muscolari
- e. Cellule nervose.

7) Le cellule staminali renali umane:

- a. Sono state identificate a livello interstiziale
- b. Sono state identificate a livello glomerulare
- c. Sono state identificate a livello tubulare
- d. Tutte
- e. Nessuna.

8) Possono partecipare alla riparazione del danno tubulare acuto:

- a. Cellule staminali ematopoietiche
- b. Cellule staminali mesenchimali
- c. Tutte
- d. Nessuna.

9) Le cellule staminali mesenchimali somministrate in corso di insufficienza renale (una errata):

- a. Migrano al rene danneggiato
- b. Si integrano completamente nel parenchima renale
- c. Stimolano la proliferazione delle cellule residenti adulte o staminali
- d. Stimolano la differenziazione delle cellule residenti adulte o staminali
- e. Svolgono un'azione immunomodulatoria.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro è stato supportato dal finanziamento Regione Piemonte "Ricerca Scientifica applicata".

RIASSUNTO

Nel rene adulto sono state identificate diverse popolazioni di cellule staminali che possono rappresentare un residuo embrionale nei tessuti adulti, o piuttosto essere cellule derivate dal midollo osseo che una volta migrate al rene vanno incontro a modificazioni determinate dal microambiente locale. Queste modificazioni possono essere espressione di un parziale condizionamento differenziale delle diverse popolazioni di cellule staminali o di diversi stadi di maturazione.

Le cellule staminali residenti potrebbero rendere conto della crescita dell'organo durante lo sviluppo, del fisiologico ricambio cellulare e della riparazione tissutale. Durante il danno renale, inoltre, cellule staminali di origine midollare derivante dalla circolazione potrebbero contribuire alla rigenerazione del danno renale. Studi

preliminari suggeriscono la possibilità di sfruttare il potere rigenerativo delle cellule staminali sia utilizzando popolazioni staminali espanse in vitro, sia sviluppando strategie farmacologiche atte ad espandere e differenziare popolazioni staminali residenti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Oliver JA, Barasch J, Yang J, Herzlinger D, Al-Awqati Q. Metanephric mesenchyme contains embryonic renal stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 799-809.
2. Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, Martens TP, Al-Awqati Q. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 795-804.
3. Maeshima A, Yamashita S, Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3138-46.
4. Kitamura S, Yamasaki Y, Kinomura M, et al. Establishment and characterization of renal progenitor like cells from S3 segment of nephron in rat adult kidney. *FASEB J* 2005; 19: 1789-97.
5. Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005; 166: 545-55.
6. Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, et al. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: Isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997; 90: 5013-21.
7. Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2443-56.
8. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med* 2001; 7: 259-64.
9. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
10. Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, et al. Isolation and Characterization of Kidney-Derived Stem Cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (11): 3028-40. Epub 2006 Sep 20.
11. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; 119: 2204-13.
12. Goodell MA, Rosenzweig M, Kim H, et al. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. *Nat Med* 1997; 3: 1337-45.
13. Scharenberg CW, Harkey MA, Torok-Storb B. The ABCG2 transporter is an efficient Hoechst 33342 efflux pump and is preferentially expressed by immature human hematopoietic progenitors. *Blood* 2002; 99: 507-12.
14. Iwatani H, Ito T, Imai E, et al. Hematopoietic and nonhematopoietic potentials of Hoechst(low)/side population cells isolated from adult rat kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 1604-14.
15. Hishikawa K, Marumo T, Miura S, et al. Musculin/MyoR is expressed in kidney side population cells and can regulate their function. *J Cell Biol* 2005; 169: 921-8.
16. Hallen GA, Bertoncello I, Deane JA, Ricardo SD, Little MH. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1896-912.
17. Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, et al. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol* 2001; 195: 229-35.
18. Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, Kim Y, Rosenberg ME. A role for extrarenal cells in the regeneration following acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1285-90.
19. Lin F, Cordes K, Li L, et al. Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1188-99.
20. Kale S, Karihaloo A, Clark PR, Kashgarian M, Krause DS, Cantley LG. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2005; 112: 42-9.
21. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1743-55.
22. Krause D, Cantley LG. Bone marrow plasticity revisited: protection or differentiation in the kidney tubule? *J Clin Invest* 2005; 115: 1705-8.
23. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115: 1756-64.
24. Le Blanc K. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2003; 5: 485-9.
25. Prodromidi EI, Poulosom R, Jeffery R, et al. Bone Marrow Derived-Cells Contribute to Podocyte Regeneration and Amelioration of Renal Disease in a Mouse Model of Alport Syndrome. *Stem Cells* 2006; 24: 2448-55.
26. Sugimoto H, Mundel TM, Sund M, Xie L, Cosgrove D, Kalluri R. Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7321-6.
27. Morigi M, Imberti B, Zoja C, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1794-804.
28. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, Fonsato V, Mauriello-Romanazzi G, Camussi G. Mesenchymal stem cells contribute to the renal repair of acute tubular epithelial injury. *Int J Mol Med* 2004; 14: 1035-41.
29. Tögel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F31-42.
30. Tögel F, Isaac J, Westenfelder C. Hematopoietic stem cell mobilization-associated granulocytosis severely worsens acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1261-7.
31. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, et al. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney Int* 2007; 72: 430-41.
32. Kunter U, Rong S, Boor P, et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1754-64.
33. Poulosom R. CD44 and hyaluronan help mesenchymal stem cells move to a neighborhood in need of regeneration. *Kidney Int* 2007; 72: 389-90.