

Anche se siamo tutte Cellule Staminali Mesenchimali non siamo uguali

An insight into the whole transcriptome profile of four tissue-specific human mesenchymal stem cells

Razionale e scopo: Negli ultimi anni, le Cellule Staminali Mesenchimali (MSC) hanno destato sempre più attenzione per le loro potenziali applicazioni cliniche. Ciò è dovuto alle loro capacità di auto-rinnovamento e proliferazione, al loro potenziale differenziativo e alle proprietà immunomodulatorie. Le MSC da midollo osseo (BM-MSC) sono le più studiate. Tuttavia, negli ultimi 10 anni, le MSC sono state isolate anche da altre fonti, tra cui il tessuto adiposo (AT-MSC), il cordone ombelicale (UC-MSC) e la placenta (PL-MSC). L'ipotesi di questo studio è che le MSC da diverse fonti possano avere un profilo di espressione genico diverso, in grado di influenzare le applicazioni cliniche di tali cellule. In questo lavoro, dunque, è stato confrontato il trascrittoma di MSC isolate da 4 fonti.

Metodi: Le MSC sono state isolate da midollo osseo, tessuto adiposo, cordone ombelicale e placenta e tenute in coltura in un mezzo contenente 5% di lisati piastrinici umani. È stato valutato il loro potenziale differenziativo e l'espressione di marcatori di superficie specifici per MSC. È stato valutato il profilo di espressione genica dell'RNA totale. In dettaglio, sono stati analizzati 67528 geni, di cui 44699 codificanti e 22829 non codificanti. Diverse analisi di bioinformatica hanno poi identificato i geni differenzialmente espressi (DEG) ed i pathways maggiormente rappresentati tra le varie linee cellulari.

Risultati: Tutti i tipi di MSC differenziavano in adipociti ed osteociti ed esprimevano i marcatori tipici di MSC. L'analisi del trascrittoma ha mostrato un elevato numero di DEG tra le MSC derivanti dalle varie fonti. Le BM-MSC mostravano un aumento dei geni coinvolti nella risposta all'immunità adattativa (tra cui quelli codificanti per il complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e II e il TLR-4). Questi geni risultavano meno espressi nelle UC-MSC e nelle PL-MSC ed ancor meno nelle AT-MSC. In accordo, le AT-MSC, le UC-MSC e le PL-MSC mostravano un up-regolazione di pathways coinvolti nell'infiammazione (ad esempio quello dell'Interleuchina 8 e di TWEAK). Le BM-MSC e le AT-MSC mostravano un aumento di espressione di geni coinvolti nell'osteogenesi (come *DLX5* e *BMPRII*) e nella condrogenesi (ad es. *SMAD1*) rispetto alle UC-MSC e alle PL-MSC. Al contrario, le UC-MSC e le PL-MSC mostravano un aumento di espressione di geni coinvolti nella rigenerazione e nel riparo neuronale (tra cui *BDNF*, *HOXD10*, *GDNF*). Le UC-MSC mostravano anche un aumento dei geni associati alla riparazione muscolare (ad es. *DMD* e *FAM101B*). Infine, i geni associati all'angiogenesi risultavano up-regolati nelle AT-MSC rispetto alle altre cellule.

Conclusioni: Le MSC derivanti da tessuti diversi, seppure mostrano gli stessi marcatori di superficie e le stesse potenzialità differenziative, differiscono per il profilo di espressione genica. Ciò è da tenere in considerazione per le loro applicazioni cliniche.

Commento: Il lavoro di Dana Alhattab et al. cerca di dare una risposta ad una problematica molto attuale nel campo della medicina rigenerativa, ovvero la necessità di sapere quali MSC utilizzare per una specifica patologia. Dai loro studi risulta che le AT-MSC (anche per le proprietà angiogeniche) siano le più adatte per i problemi cartilaginei ed ossei, le BM-MSC per l'immuno-soppressione e le UC-MSC e PL-MSC per la rigenerazione neuronale e muscolare. Questo lavoro ha almeno 3 limiti fondamentali: 1) i metodi non sono descritti benissimo e non si capisce da quanti individui siano state isolate le cellule; 2) tutti i risultati sono frutto di analisi bioinformatiche, per cui, come anche gli autori sottolineano, è necessaria un'estesa validazione sia *in vitro* che *in vivo*; 3) è da considerare che le AT-MSC possono essere isolate da molte fonti (mammella, addome, glutei, Bolla di Bichat, grasso epicardico) e che c'è una differenza, per molti aspetti già nota, tra quelle isolate da grasso sottocutaneo e quelle isolate grasso viscerale. In conclusione, questo lavoro è importante perché ci fa capire che ogni tipo di MSC può avere il suo utilizzo clinico, ma ci sono ancora molti studi da fare!