

DIFFERENZIAMENTO CELLULARE

La differenziazione cellulare è quel processo che le cellule di un organismo pluricellulare complesso subiscono per ripartirsi i compiti.

Vi sono quattro tipi principali di tessuti in cui le cellule animali si differenziano: tessuto epiteliale, tessuto connettivo, tessuto muscolare e tessuto nervoso. Il processo di differenziazione cellulare avviene già nello stato embrionale e i diversi tipi di tessuto che la cellula andrà a formare sono determinati dalle sostanze secrete dalle cellule stesse e dalla conseguente disattivazione di alcune zone del DNA.

Il processo di differenziazione può essere visto come un processo di graduale specializzazione.

- a) le cellule totipotenti (zigote e primi blastomeri) sono capaci di dare origine a tutti i tipi cellulari, e quindi a tutti i tessuti presenti nell'individuo adulto. Nel corso delle prime fasi dello sviluppo le cellule totipotenti si differenziano nelle cellule multi potenti dei tre foglietti embrionali (ectoderma, endoderma e mesoderma).
- b) Nella fase successiva le cellule di ciascun foglietto si differenziano in cellule pluripotenti o staminali. Due tra i tanti possibili esempi di cellule staminali sono rappresentati dalle cellule emopoietiche del midollo osseo, di origine mesodermica capaci di differenziarsi in eritrociti, granulociti, linfociti e piastrine, e da quelle epiteliali, di origine endodermica, dell'abbozzo del pancreas capaci di differenziarsi in cellule acinari del pancreas esocrino, in cellule degli isolotti del pancreas endocrino e in cellule dei dotti pancreatici.
- c) Infine nella fase terminale le cellule pluripotenti si differenziano in cellule terminali unipotenti completamente differenziate.

La fase iniziale e quella intermedia del processo di differenziazione hanno luogo solo durante lo sviluppo embrionale e fetale, mentre la fase terminale (da cellule staminali a unipotenti) prosegue, almeno in alcuni tessuti anche nell'organismo adulto.

Il differenziamento cellulare può considerarsi un processo di graduale specializzazione e restringimento di potenzialità. Poco dopo la fecondazione lo zigote si divide in due cellule figlie, che a loro volta, si segmentano ripetutamente, formando quattro, otto, sedici cellule o blastomeri. Questa struttura cellulare è definita morula. Allo stadio di sedici- trentadue cellule nella morula si forma una cavità, detta blastocele. A questo stadio l'embrione viene chiamato blastocisti. La distribuzione delle cellule a questo stadio non è più uniforme: la blastocisti è infatti costituita da un sottile strato esterno di cellule pavimentose (il trofoblasto o trofodermide), che racchiude un piccolo gruppo eccentrico di cellule (la massa cellulare interna o embrioblasto). Quest'ultima darà origine all'embrione propriamente detto e poi al feto, mentre il trofoblasto darà origine alla placenta.

Le cellule embrionali della massa cellulare interna) a questo stadio sono totipotenti, ossia sono capaci di dare origine a tutti i tipi cellulari, e quindi a tutti i tessuti, presenti nell'individuo adulto.

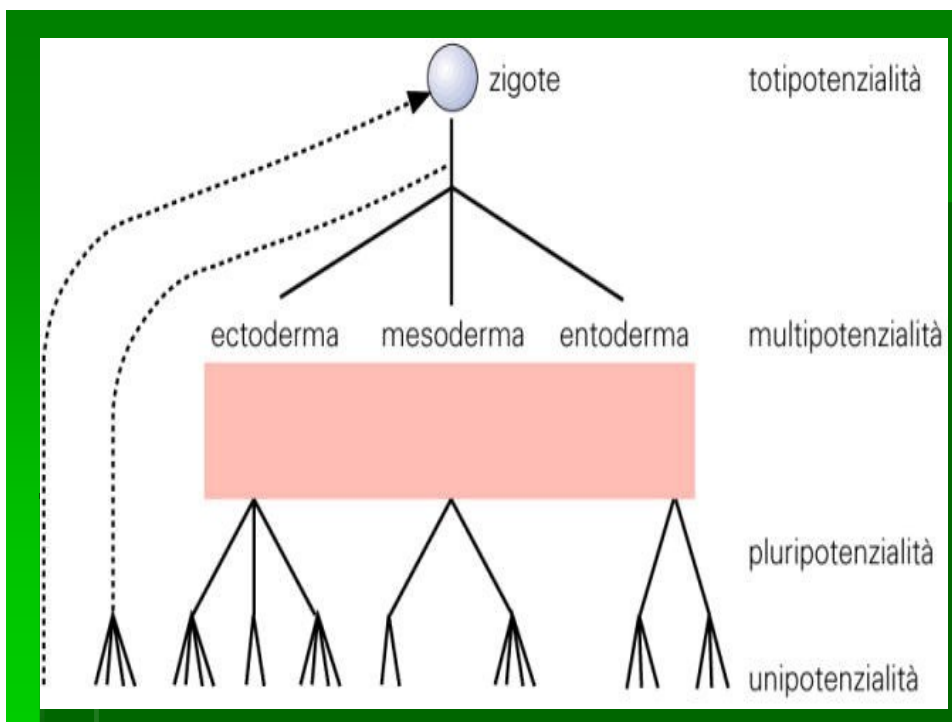
Nelle fasi successive dello sviluppo le cellule totipotenti si differenziano nelle cellule multipotenti dei tre foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma e endoderma). L'ectoderma (strato più esterno) darà origine all'epidermide con i suoi annessi (capelli, peli, unghie, ghiandole sebacee e sudoripare), ad alcune mucose, e anche al sistema nervoso, con il cervello e midollo spinale, all'occhio, all'orecchio.

Dal mesoderma (strato intermedio) si formeranno il tessuto connettivo, i muscoli, lo scheletro, il cuore, il sangue, i vasi sanguigni e linfatici, i reni, le ghiandole sessuali e le vie genitali, etc.

Lo strato più interno o endoderma produrrà l'intestino, i polmoni e parte delle vie urinarie.

Le cellule dei tre foglietti embrionali sono definite pluripotenti. Nella fase terminale della differenziazione, le cellule pluripotenti si differenziano in cellule unipotenti completamente differenziate. Le prime fasi del differenziamento (cellule totipotenti → cellule pluripotenti) hanno luogo solo durante lo sviluppo embrionale e fetale, mentre la fase terminale (cellule pluripotenti → cellule unipotenti) prosegue, almeno in alcuni tessuti, anche nell'organismo adulto.

Negli ultimi sei anni le potenzialità delle cellule totipotenti e pluripotenti sono state largamente dimostrate e sperimentate in modelli animali, soprattutto nel topo: le cellule totipotenti, anche definite cellule ES (Embrionali Staminali), ottenute da blastocisti di topo, hanno dimostrato di essere in grado di dare origine, dopo opportuna induzione in vitro, a tutti i tipi cellulari in modo stabile e funzionale.



Cellule staminali sono state individuate anche in molti tessuti dell'organismo adulto (midollo osseo, cervello, pelle, etc), nel cordone ombelicale e nel liquido amniotico umano che viene routinariamente prelevato per l'amniocentesi. Anche se le

potenzialità rigenerative sono sicuramente maggiori nelle cellule staminali embrionali, tuttavia queste ultime possono determinare processi rischiosi quali la trasformazione in cellule tumorali silenti. La maggiore applicazione delle cellule staminali è proprio quella di sostituire cellule o tessuti danneggiati o non funzionanti.

La differenziazione cellulare, necessaria per la specializzazione delle funzioni svolte da tessuti diversi, si realizza attraverso la sintesi diversificata delle proteine. Questa diversificazione è di due tipi, quantitativa e qualitativa. Le proteine che compongono strutture essenziali o vie metaboliche indispensabile per la vita della cellula devono essere prodotte in tutte le cellule. Anche le proteine di mantenimento vengono tuttavia prodotte in quantità relative differenti da tipi cellulari diversi. Queste sono dette proteine di mantenimento. Uno degli aspetti più appariscenti della differenziazione è che ogni tipo cellulare assume una forma caratteristica. I miociti assumono una forma più allungata dei mioblasti, dai quali derivano, in quanto la loro funzione è proprio quella di far variare la propria lunghezza mediante la contrazione delle miofibrille. Gli eritrociti assumono una forma biconcava, che assicura per unità di volume la massima superficie (e quindi la massima velocità di scambio con l'esterno), per favorire la loro funzione base di trasportatori di ossigeno. Le cellule nervose sviluppano prolungamenti neuritici e dendritici necessari per stabilire contatti anche con cellule molto lontane. Le cellule dell'epidermide (e quelle di tutti gli epitelii ed endoteli di rivestimento) hanno una struttura appiattita per ricoprire la superficie più ampia possibile. La forma di una cellula dipende in grande misura dal suo citoscheletro e dai rapporti che questo stabilisce con la matrice extracellulare. Perciò le diverse forme che le cellule differenziate assumono sono ottenute in parte facendo variare la produzione e l'organizzazione delle proteine del citoscheletro. Oltre che per la forma, le cellule differenziate si distinguono per l'abbondanza o meno di certe strutture endocellulari. L'esempio più ovvio è quello delle cellule muscolari, che contengono quantità enormi di miofibrille; ma delle due principali proteine componenti le miofibrille, l'actina è presente in quantità variabile in tutte le cellule, e anche la miosina è presente, sia pure in piccole quantità in molti tipi cellulari. Le cellule degli epitelii ghiandolari sviluppano particolarmente il reticolo endoplasmatico rugoso e l'apparato di Golgi, i due granuli coinvolti nella secrezione cellulare. Cellule a metabolismo molto intenso sono particolarmente ricche di mitocondri. Le proteine presenti nel reticolo, nel Golgi e nei mitocondri, come in altri organuli cellulari, sono perciò prodotte in misura diversa da cellule differenti. Persino vie metaboliche fondamentali come la glicolisi sono rappresentate in misura diversa in cellule differenti. Come già abbiamo accennato, le proteine presenti in tutte le cellule, sia pure in rapporto quantitativo differente, sono dette proteine di mantenimento, in quanto essenziali per la vita di ogni cellula. Con il termine di proteine di lusso o gratuite si indicano invece le proteine sintetizzate esclusivamente da un tipo di cellula, e direttamente legate alla funzione specifica di quella cellula. Il termine di "lusso" o "gratuite" vuole indicare appunto che la sintesi di queste proteine non risponde ad un'esigenza fondamentale della cellula, ma rappresenta un servizio

che la cellula svolge per l'organismo cui essa appartiene. In genere queste proteine vengono sintetizzate quando la cellula raggiunge la fase terminale della differenziazione. Tipici esempi sono l'emoglobina prodotta dagli eritrociti ed accumulata nei globuli rossi, le proteine alpha, beta, gamma del cristallino, gli ormoni di natura proteica prodotti da specifiche ghiandole endocrine, le proteine con funzione di recettore per specifici ormoni, presenti solo sulla membrana di determinate cellule, l'albumina e molte altre proteine del siero ematico prodotte dal fegato, le immunoglobuline prodotte dai linfociti, etc.....

L'Acido Retinoico nella differenziazione cellulare

La vitamina A, sia in vivo sia in vitro, induce la differenziazione cellulare in particolare nella differenziazione dei tessuti epiteliali.

In carenza si ha diminuzione della secrezione di muco e cheratinizzazione

Quest'azione è dovuta all'acido retinoico (tutto-trans o 9-cis), trasportato al nucleo dove si lega a recettori per l'acido retinoico (RAR) o ad uno o più dei recettori X per i retinoidi (RXR). Si conoscono molte proteine che sono capaci di veicolare i retinoidi. L'acido 9 cis retinoico svolge un ruolo più generale sulla differenziazione mentre l'acido tutto-trans retinoico sarebbe più specifico. Sebbene la maggior parte dell'attenzione sia stata rivolta all'attivazione dell'espressione genica, i retinoidi possono in talune condizioni, sopprimere la trascrizione. I numerosi recettori per i retinoidi variano tra loro per la molecola che preferenzialmente legano, per le caratteristiche chimiche e strutturali della proteina legante e per la distribuzione cellulare. È evidente che i retinoidi sono accompagnati nella loro azione da una vasta serie di proteine leganti che ne indirizzano gli effetti a scopi particolari. Esistono anche interazioni poco specifiche dei retinoidi con altre proteine, come l'albumina serica e così via. Nel caso della differenziazione cellulare, s'iniziano a comprendere i meccanismi tramite cui i recettori nucleari per i retinoidi mostrano una distribuzione dissimile in vari tipi cellulari. Ad esempio, il RAR γ è localizzato a livello cutaneo. Altri retinoidi potrebbero stimolare la differenziazione in modo diverso; per esempio il retinoil-B-glucoronide ha attività biologica, ma non si lega al CRBP, al CRABP o ai RAR.