



*Team di ricerca coordinato dal prof. Nicola Elvassore (VIMM e Università di Padova) supporta lo studio che caratterizza il microambiente che permette il mantenimento e il differenziamento delle cellule staminali pluripotenti, necessario per studiare le prime e finora inaccessibili fasi dello sviluppo umano*



Padova, 15 dicembre 2022 - “3D ECM-rich environment sustains the identity of naive human iPSCs” è il titolo del lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica [Cell Stem Cell](#) (gruppo editoriale Elsevier) mirato ad indagare e ad approfondire il ruolo e le caratteristiche delle cellule staminali pluripotenti.

La ricerca, finanziata dalla fondazione Cariparo, è stata condotta presso i laboratori dell’Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM) dal gruppo di Nicola Elvassore - professore all’Università di Padova - con la collaborazione e il supporto di ricercatori di diversi istituti italiani e internazionali. In particolare, hanno dato contributo essenziale come primi autori del lavoro Elisa Cesare del VIMM, Anna Urciuolo dell’Università di Padova e Hannah Stuart del Research Institute of Molecular Pathology di Vienna.

Tramite un approccio multidisciplinare lo studio ha permesso di identificare le componenti della matrice

extracellulare che caratterizzano il microambiente delle cellule staminali pluripotenti umane “naïve”: queste cellule, ottenute tramite il processo di reprogramming (“ringiovanimento” cellulare allo stato pluripotente) sono il corrispettivo *in vitro* (cioè cellule coltivate in laboratorio) di quelle che troviamo nell’embrione umano prima che questo si impianti nell’utero materno.

In seguito, queste cellule differenzieranno e daranno vita a tessuti extra-embryonali come placenta e a tutti gli organi e sistemi. Una volta individuati i componenti della matrice delle cellule naïve questi sono stati sfruttati per ideare un nuovo sistema di coltura tridimensionale delle cellule stesse. In questo contesto tridimensionale è possibile sia mantenere le cellule nella loro identità pluripotente “naïve”, sia replicare le prime fase del processo di differenziamento e morfogenesi che si osserva in vivo con l’impianto in utero.



*Prof. Nicola Elvassore*

Questo nuovo sistema di coltura permette quindi di sfruttare appieno il potenziale di queste cellule ‘precoci’ e di conseguenza apre la possibilità per l’uso di tali cellule per lo studio di processi dello sviluppo umano ancora oggi inaccessibili. Ad esempio, sarà possibile studiare la formazione della placenta oppure le fasi iniziali dell’insorgere di patologie legate all’inattivazione del cromosoma X e

altri processi epigenetici che avvengono in quel preciso periodo dello sviluppo umano, patologie che non possono essere attualmente riprodotte utilizzando altri modelli cellulari.

Il progetto continuerà in collaborazione con la prof.ssa Alessandra Murgia, docente del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova, e sarà incentrato sulla creazione di un modello che permetterà lo studio dei processi molecolari alla base dell'insorgenza della Sindrome dell'X Fragile, una malattia epigenetica rara che causa disabilità cognitiva, problemi di apprendimento e relazionali.

“L'ottimizzazione delle condizioni di coltura delle cellule staminali pluripotenti naive umane ha aperto nuove prospettive per lo studio dei processi più precoci che accadono durante lo sviluppo umano. È già stato caratterizzato il ruolo di molti fattori e segnali coinvolti nel mantenimento dello stato naive delle cellule pluripotenti in coltura, ma non si conosce ancora il ruolo delle molecole che compongono la matrice extracellulare e la funzione della loro organizzazione tridimensionale”, ha sottolineato Nicola Elvassore, coordinatore del progetto di ricerca.

“In questo lavoro, utilizzando un approccio che combina la coltura in microfluidica e l'analisi del trascrittoma, proteoma e secretoma, abbiamo scoperto che le colonie di cellule naive, e non le primed, sono caratterizzate da un microambiente ricco di matrice extracellulare”, ha commentato con entusiasmo Elisa Cesare, primo nome del lavoro appena pubblicato.

“Basandoci su tale risultato abbiamo sviluppato un sistema di coltura 3D che permette di mantenere per lungo tempo e senza strato di cellule di supporto le cellule naive umane e di indurre il loro differenziamento, semplicemente cambiando i segnali nel terreno di coltura - conclude Elisa Cesare - Il nostro studio apre nuove prospettive per applicazioni future che permetteranno di utilizzare le cellule

naive per studiare i processi fondamentali dello sviluppo umano, in un contesto tridimensionale, partendo da singole cellule”.