



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in Scienze Biologiche
Biologia Molecolare
L-13

**SFIDE NELLA MATURAZIONE E NELL'INTEGRAZIONE
DI ORGANOIDI RENALI PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA
RENALE BASATA SU CELLULE STAMINALI**

*Challenges in maturation and integration of kidney organoids for stem
cell-based renal replacement therapy*

Tesi di Laurea di:
Sara Vitale

Docente Referente:
Giorgia Gioacchini

Sessione Estiva 2026
Anno Accademico 2025/2026

ABSTRACT

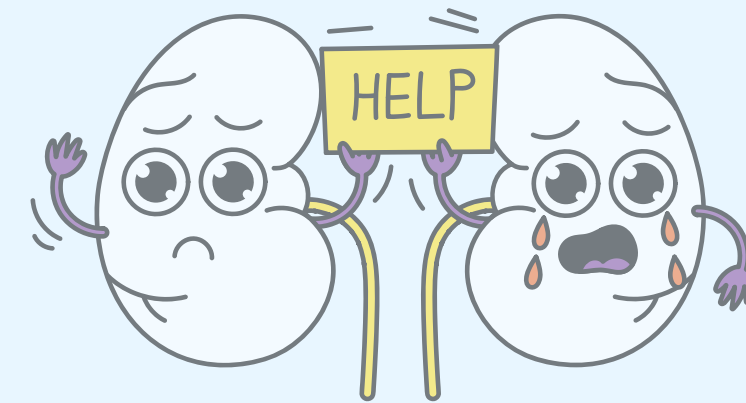
Gli organoidi renali derivati da cellule staminali pluripotenti umane rappresentano una promettente prospettiva per future applicazioni nella medicina rigenerativa. Tuttavia, prima che possano essere utilizzati come innesti terapeutici è necessario superare significative sfide biologiche.

Con gli attuali protocolli, gli organoidi renali riproducono la composizione cellulare e l'organizzazione strutturale del rene in via di sviluppo, ma mostrano una maturazione limitata e una funzionalità rudimentale. Studi di trapianto di reni embrionali hanno tuttavia fornito indicazioni utili per migliorarne maturazione e funzionalità.

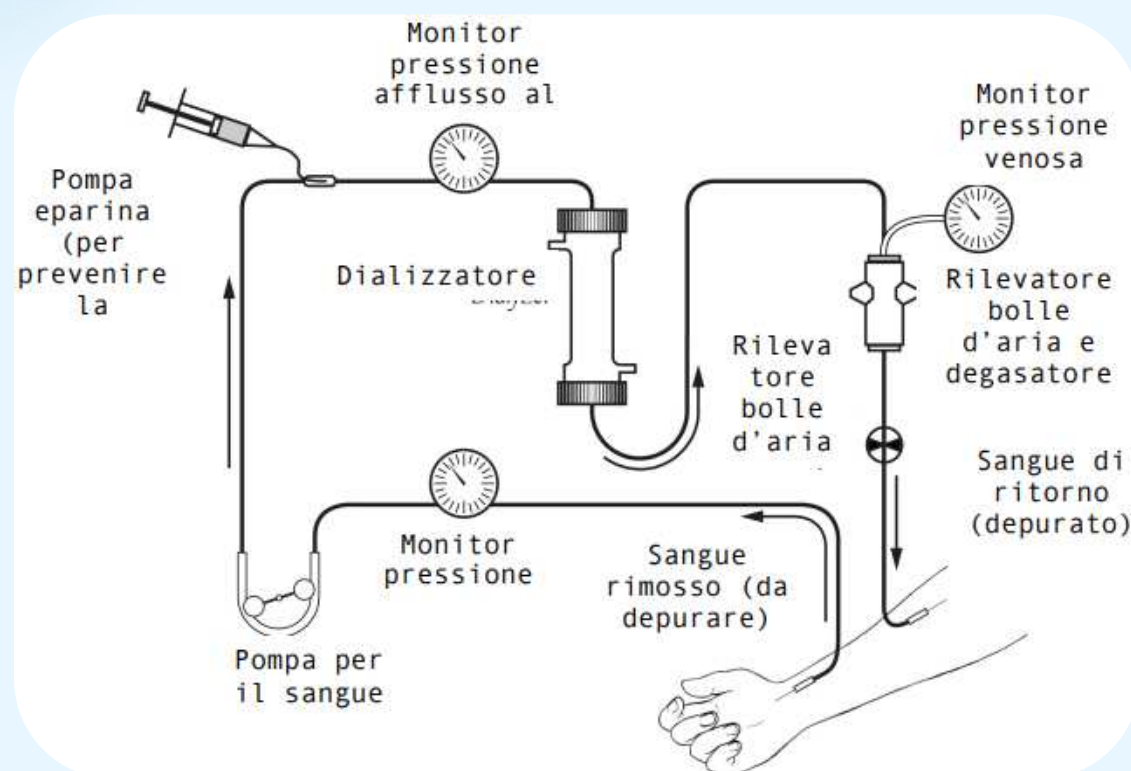
Il trapianto, la successiva vascolarizzazione e le perfusioni di sangue migliorano la maturazione e l'organizzazione del nefrone, suggerendo un ruolo importante dei fattori angiocrini.

Gli organoidi trapiantati presentano capacità di filtrazione, ma il filtrato prodotto non dispone di un evidente percorso di uscita per l'escrezione. È necessario migliorare il modello di sviluppo in vitro al fine di ottenere un tessuto strutturalmente più corretto prima del trapianto.

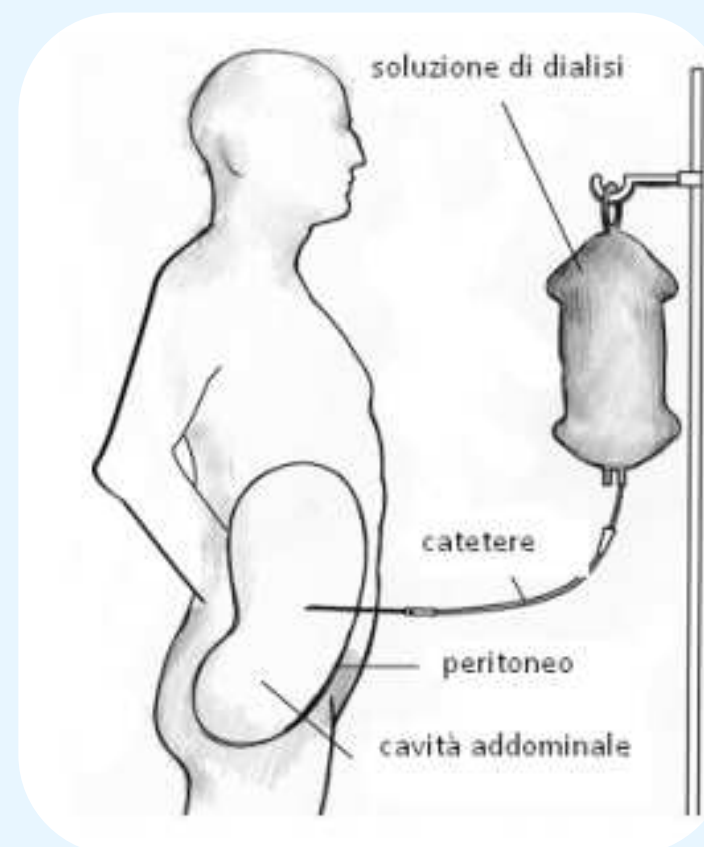
INSUFFICIENZA RENALE



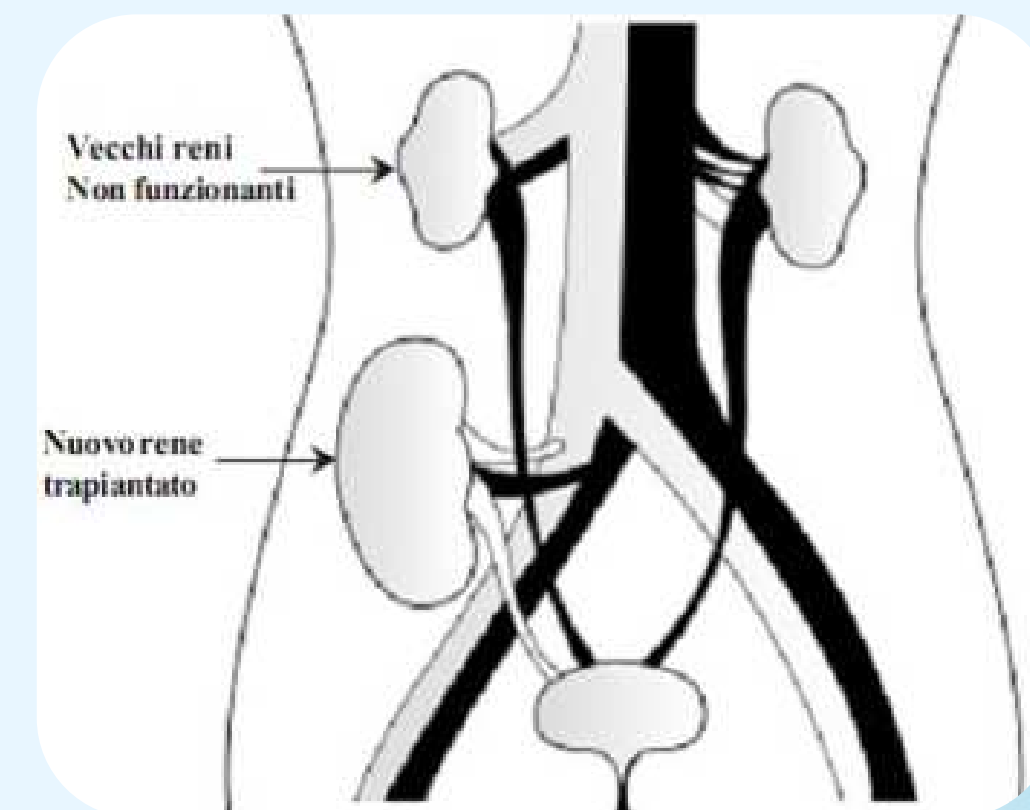
Problema clinico e terapie attuali



Emodialisi



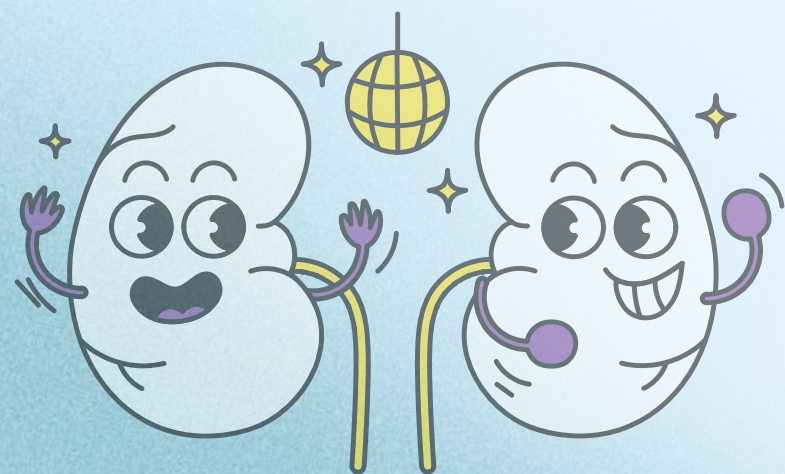
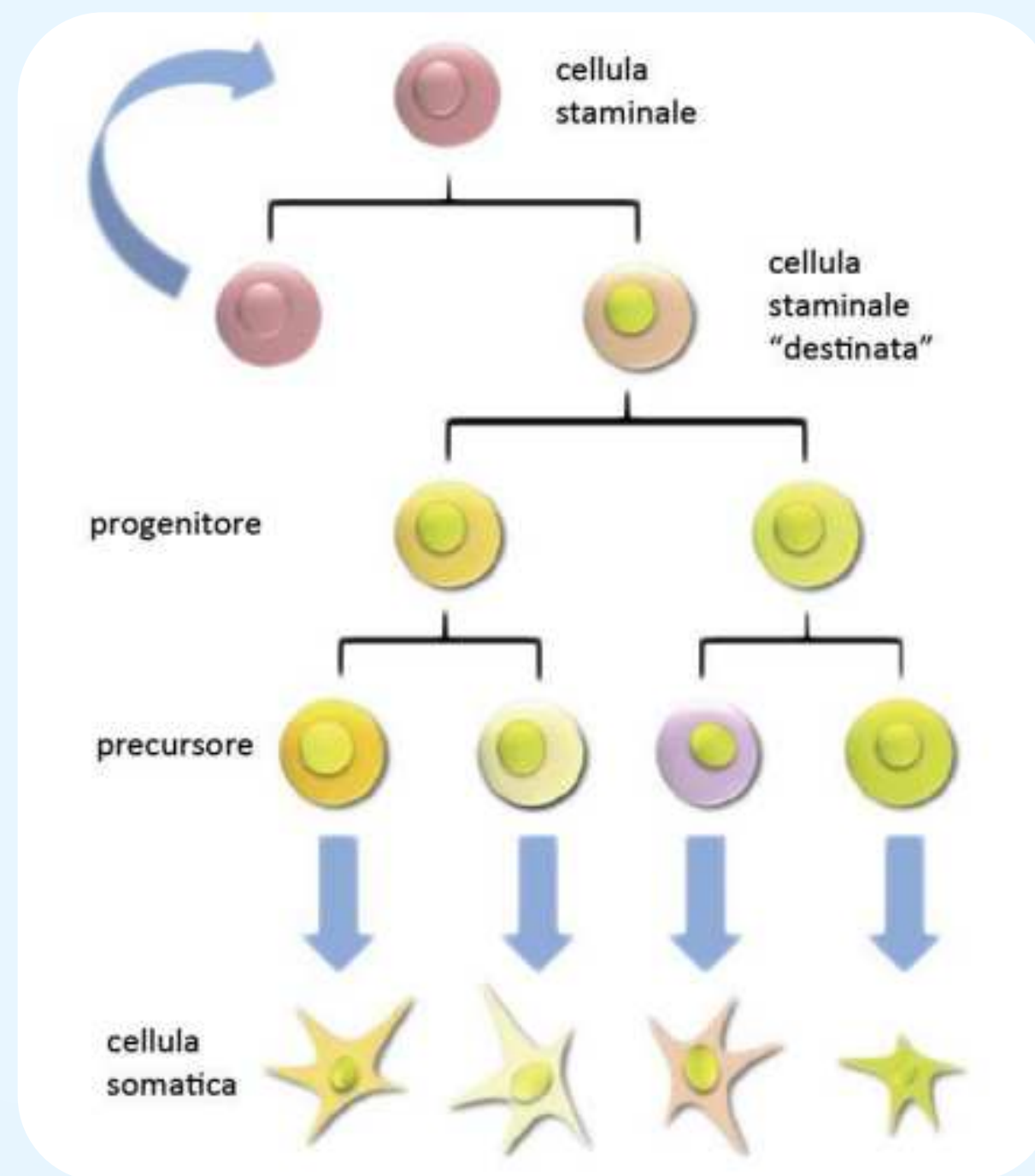
Dialisi peritoneale

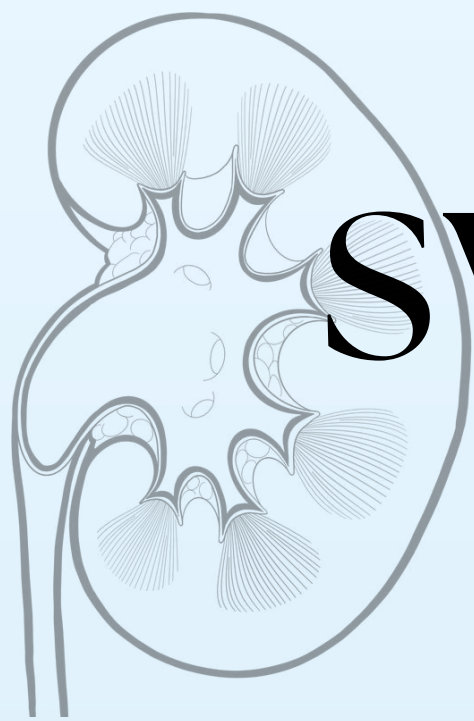


Trapianto

ORGANOIDI DERIVATI DA PSC

Nuova prospettiva terapeutica

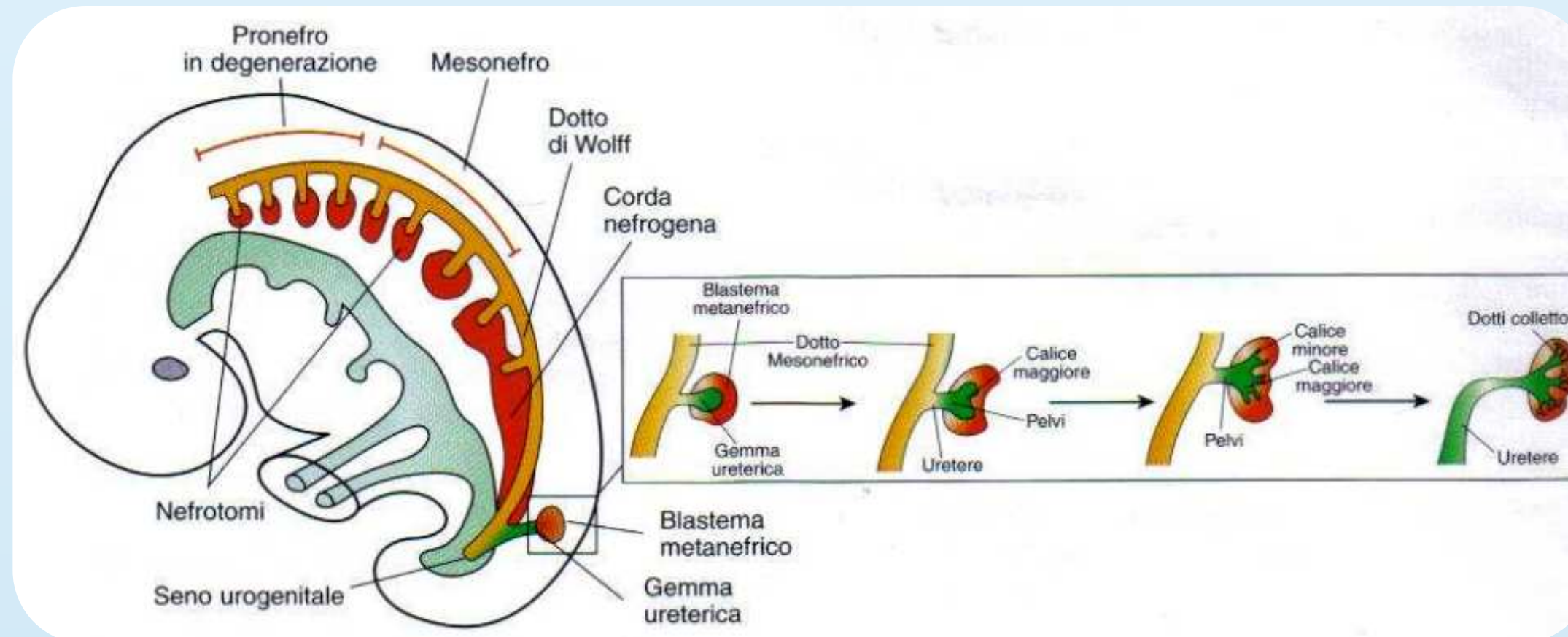




SVILUPPO EMBRIONALE DEL RENE

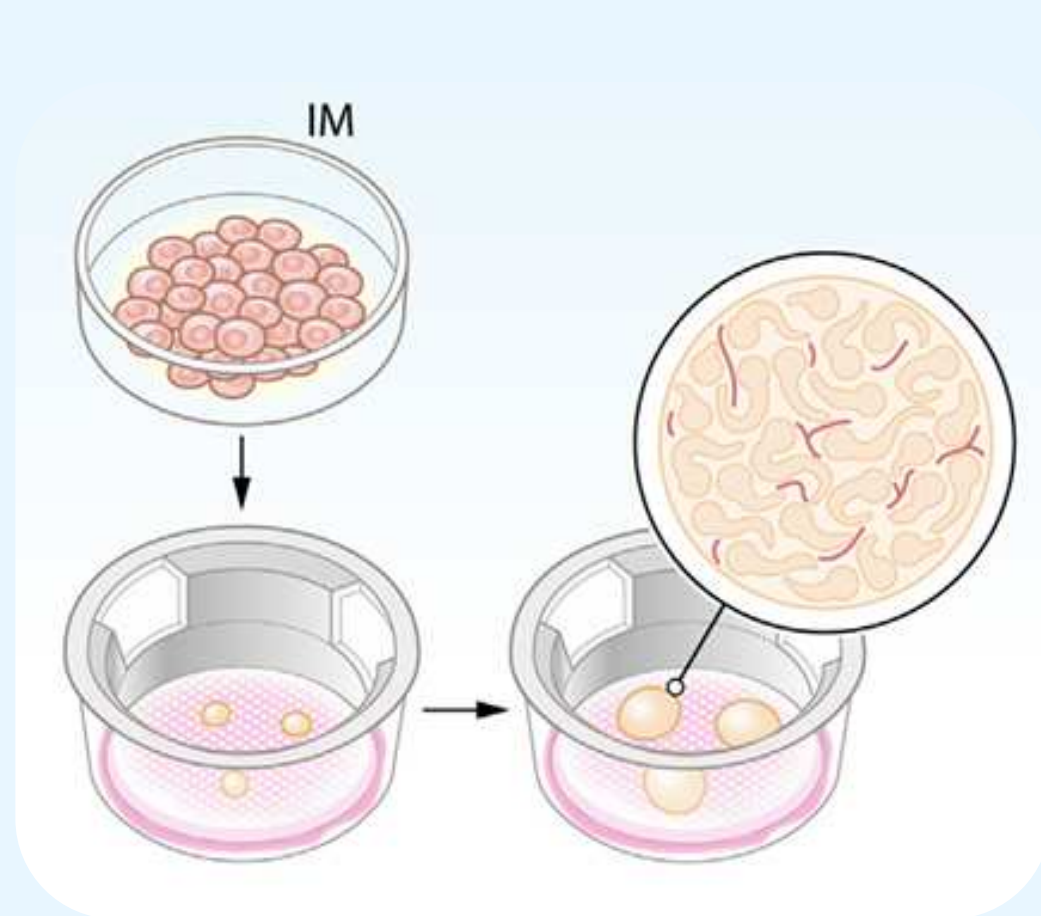
MESODERMA INTERMEDIO:

- Progenitori dei nefroni (NP) → nefroni
- Gemma ureterica (UB) → epitelio ureterico, dotti collettori e uretere

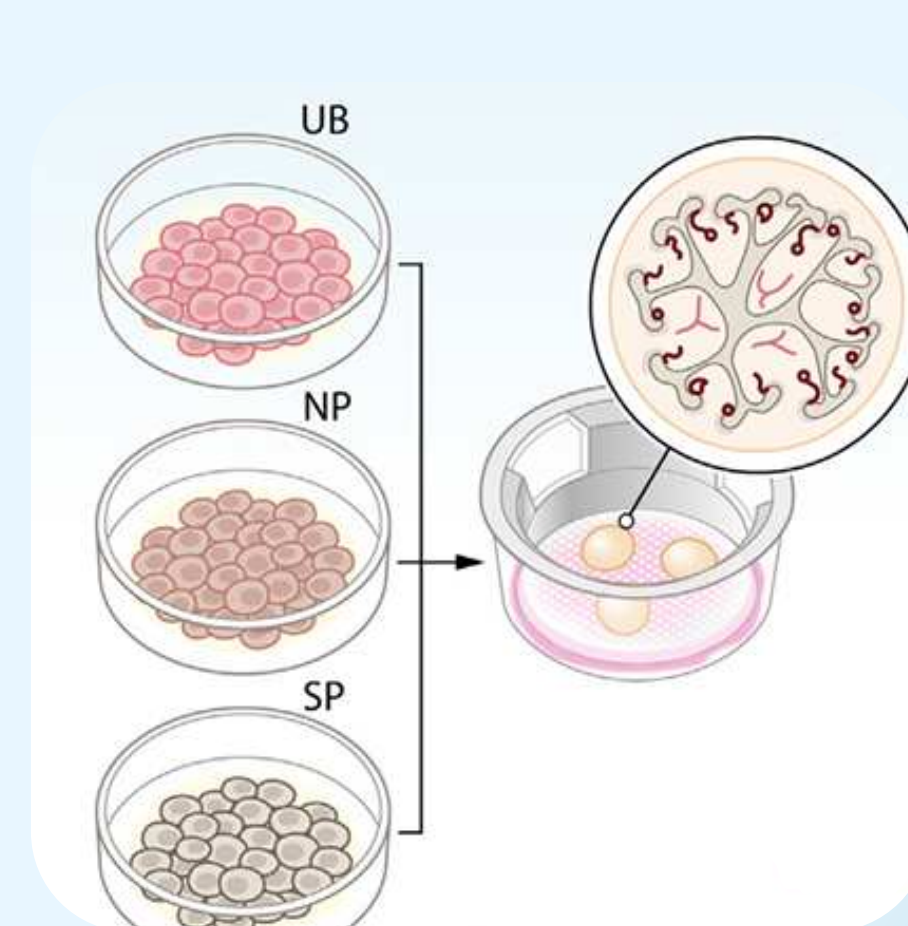


STRATEGIE PER LO SVILUPPO DI ORGANOIDI RENALI

In vitro



**Differenziamento delle PSC verso il
mesoderma intermedio**



**Ricombinazione di gemma ureterica,
progenitori dei nefroni e progenitori stromali**

LE CRITICITÀ

1. Numero di nefroni



“scale - out”

produzione di tanti micro
organoidi



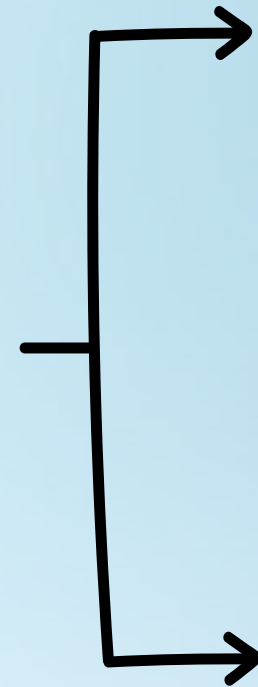
“scale - up”

produzione di grandi
organoidi

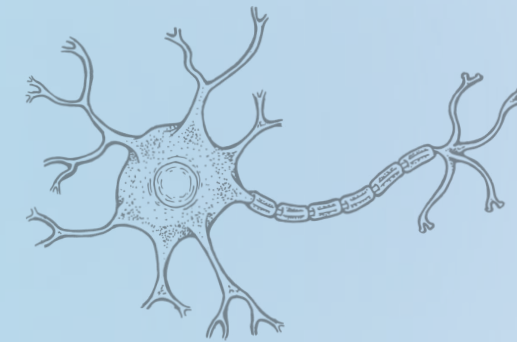


LE CRITICITÀ

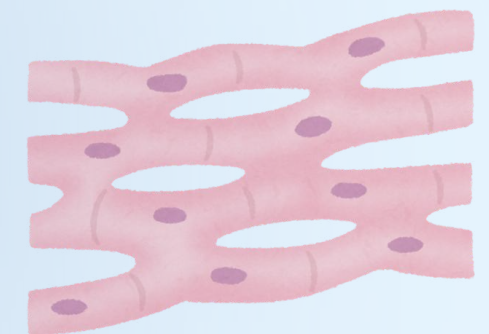
2. Presenza di off-target



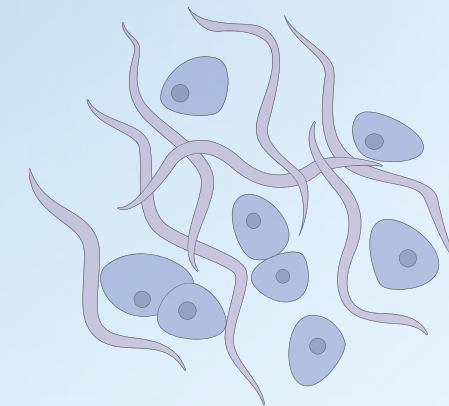
Popolazioni cellulari indesiderate



Cellule nervose



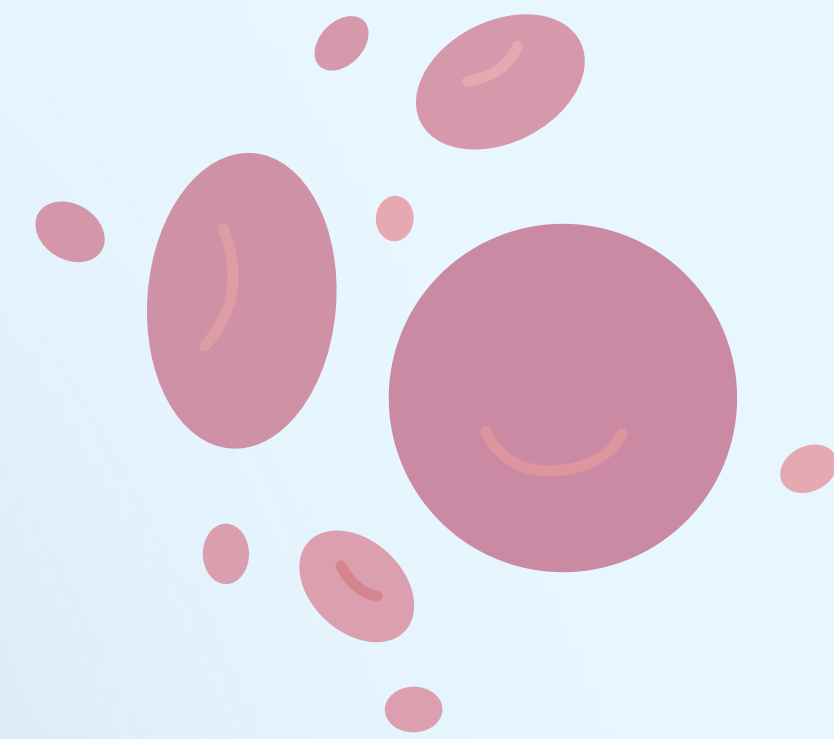
Cellule muscolari



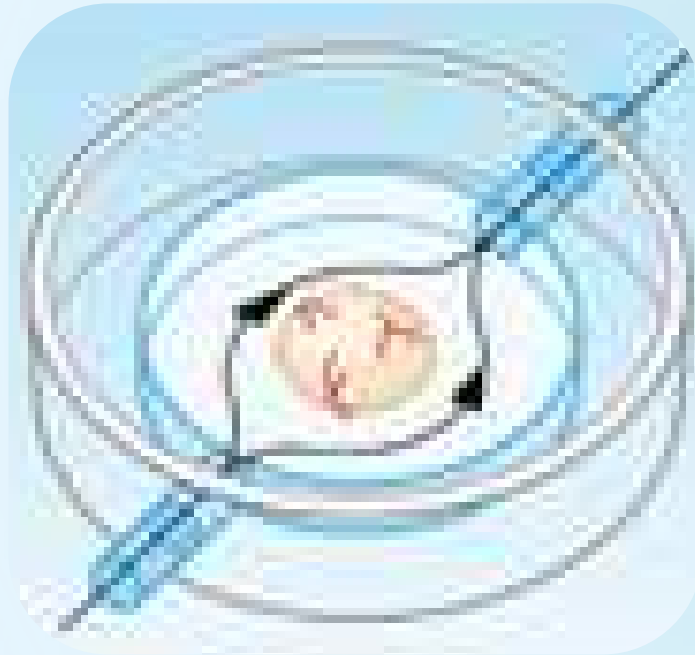
Cellule cartilaginee

LE CRITICITÀ

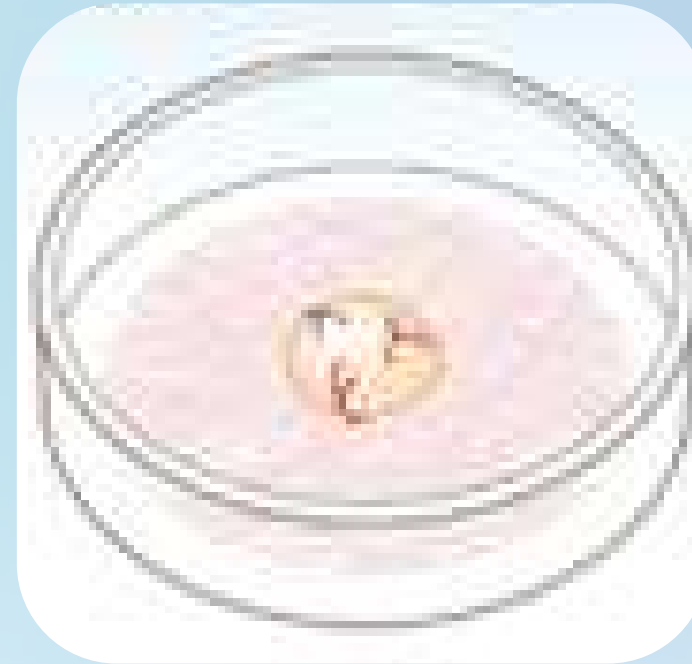
3. Vascolarizzazione



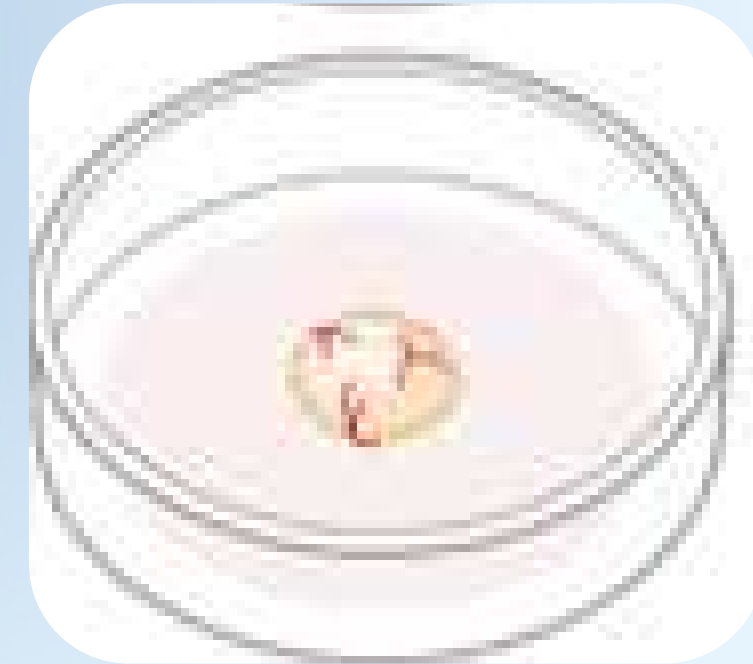
Esposizione a flussi dinamici



Coltura ECM



Sovraespressione di ETV2



Tre approcci per migliorare la vascolarizzazione

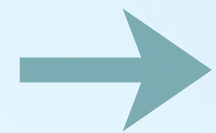


LE CRITICITÀ

4. Maturazione

Profilo trascrittomico simile al rene embrionale precoce (I trimestre):

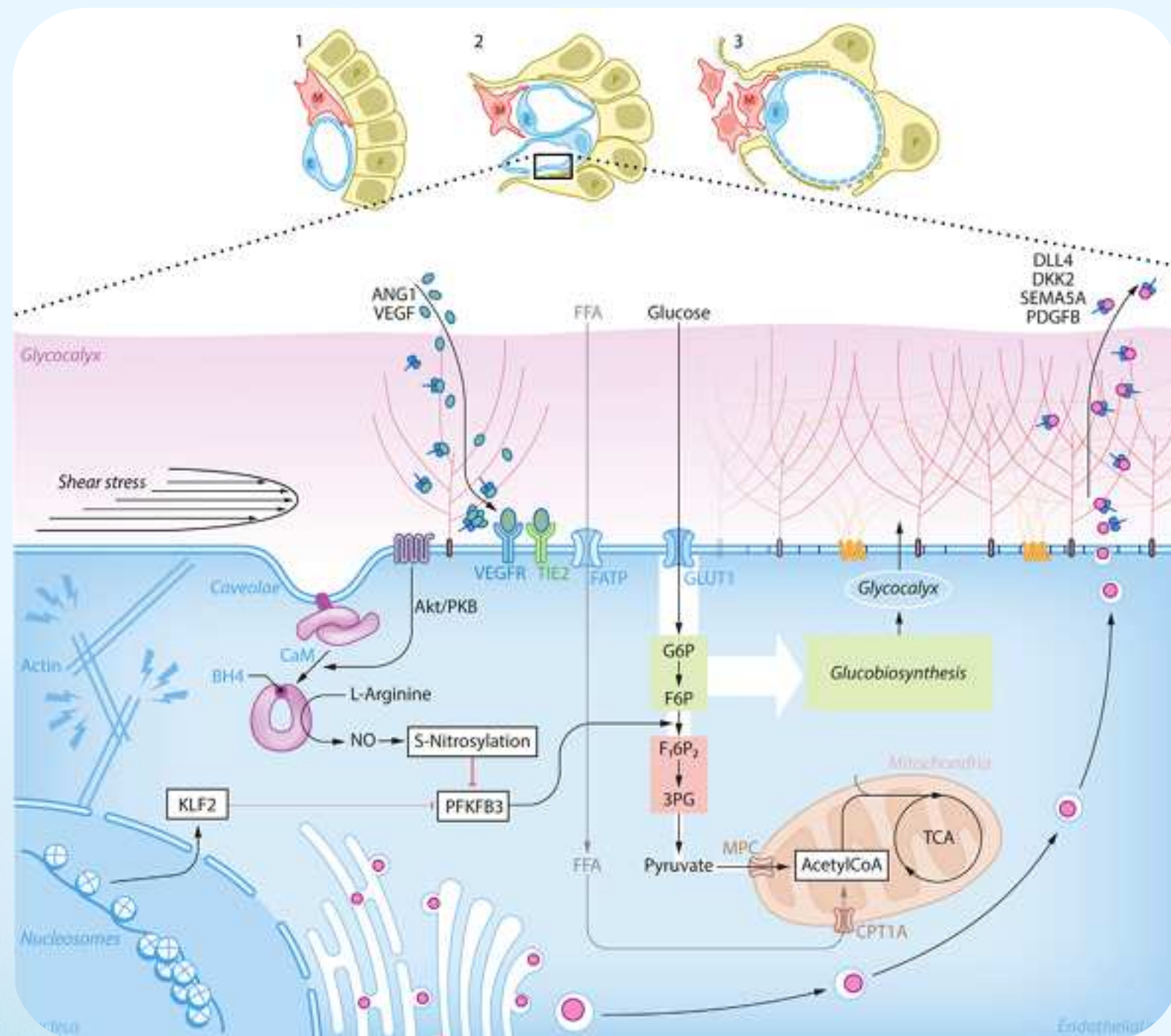
- espressione di CUBILINA/MEGALINA
- assenza di canali del soluto



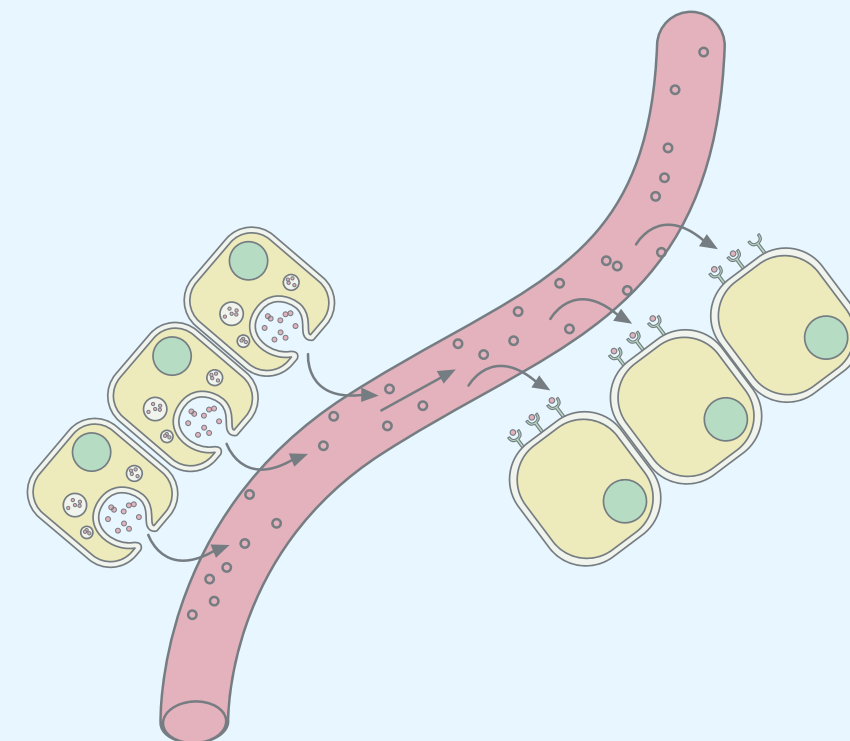
Funzionalità renale incompleta



RUOLO DELL'ENDOTELIO

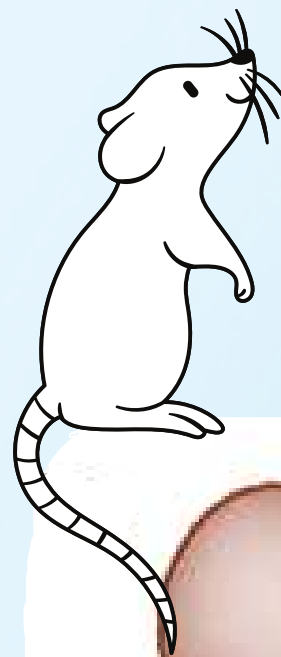


Il cross-talk tra cellule endoteliali e le cellule epiteliali è essenziale per lo sviluppo e la maturazione del tessuto renale

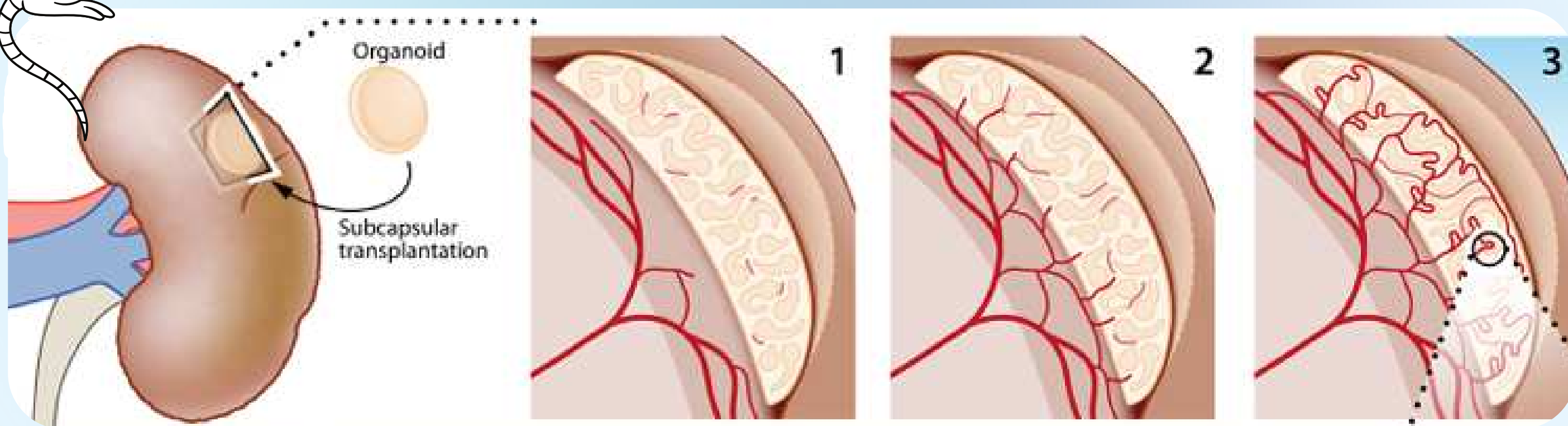


VASCOLARIZZAZIONE ORGANOIDI

In vivo



Trapianto subcapsulare renale nel topo

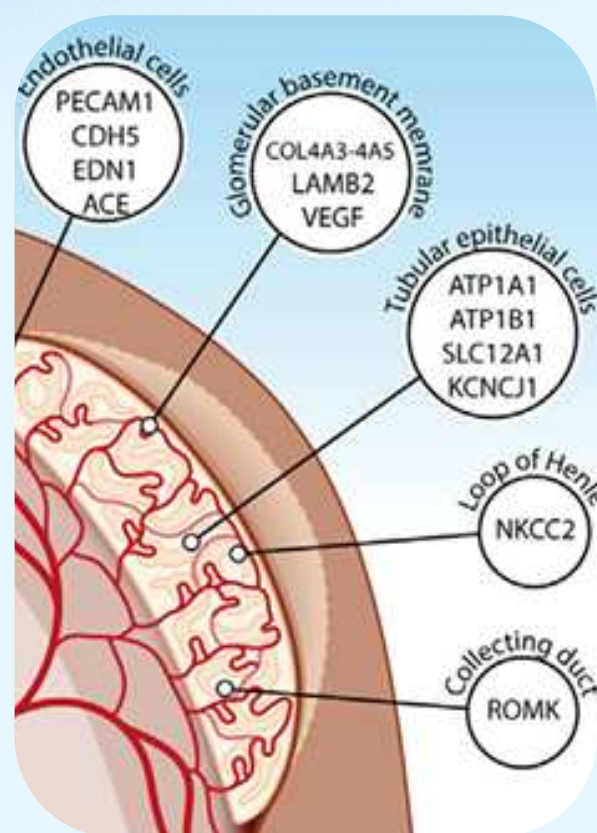


**Integrazione e connessione tra i vasi
sanguigni dell'ospite e l'organoide**

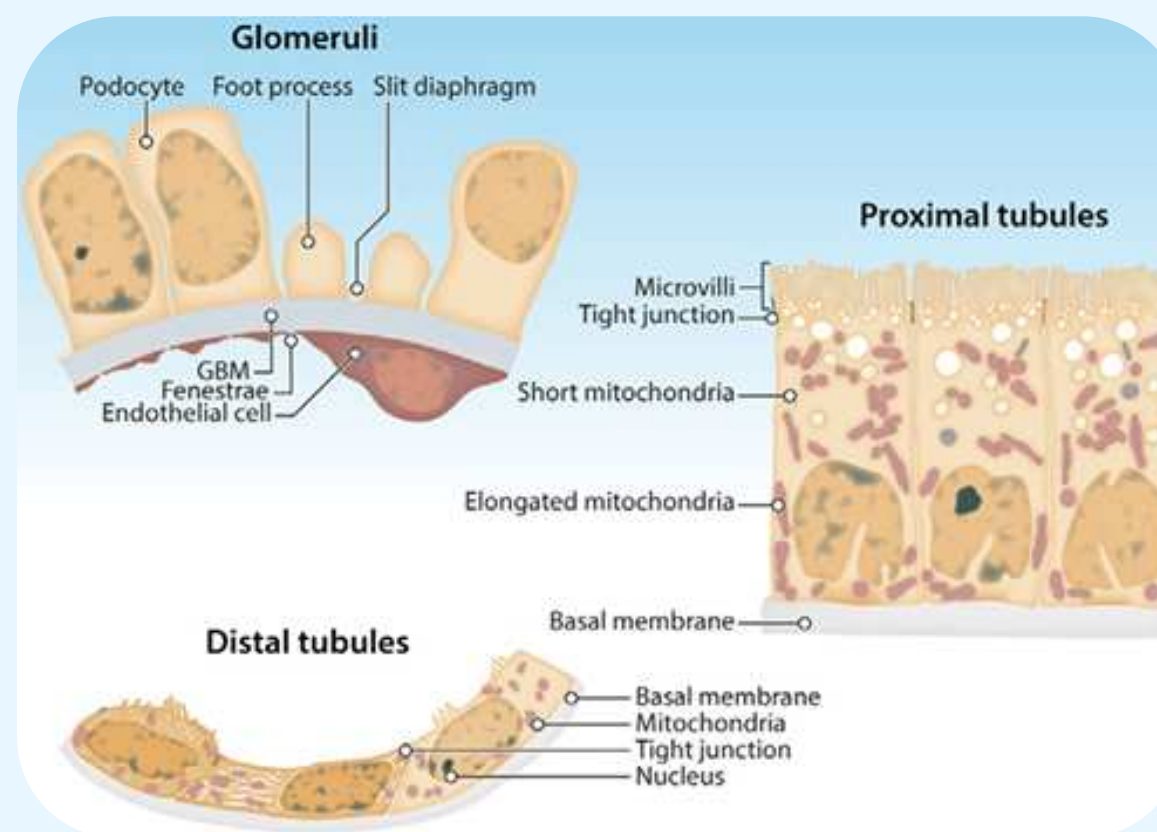


RISULTATI POST-TRAPIANTO

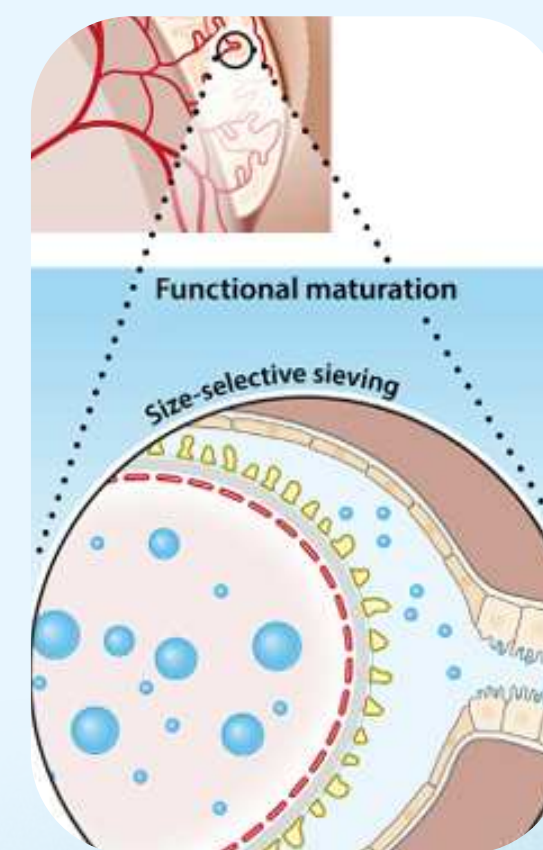
Aumento della maturazione



Evidenze trascrizionali

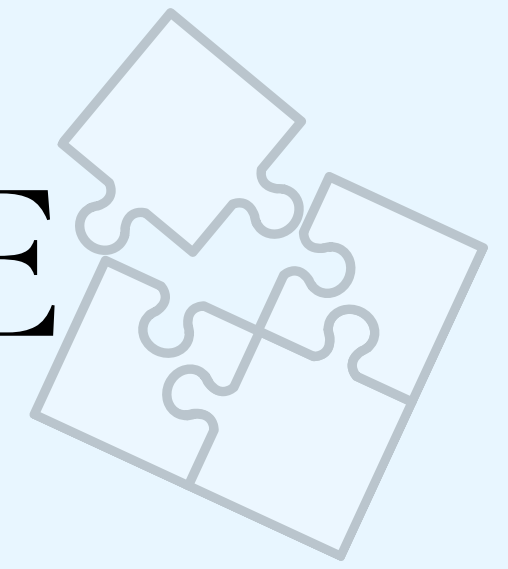


Evidenze ultrastrutturali

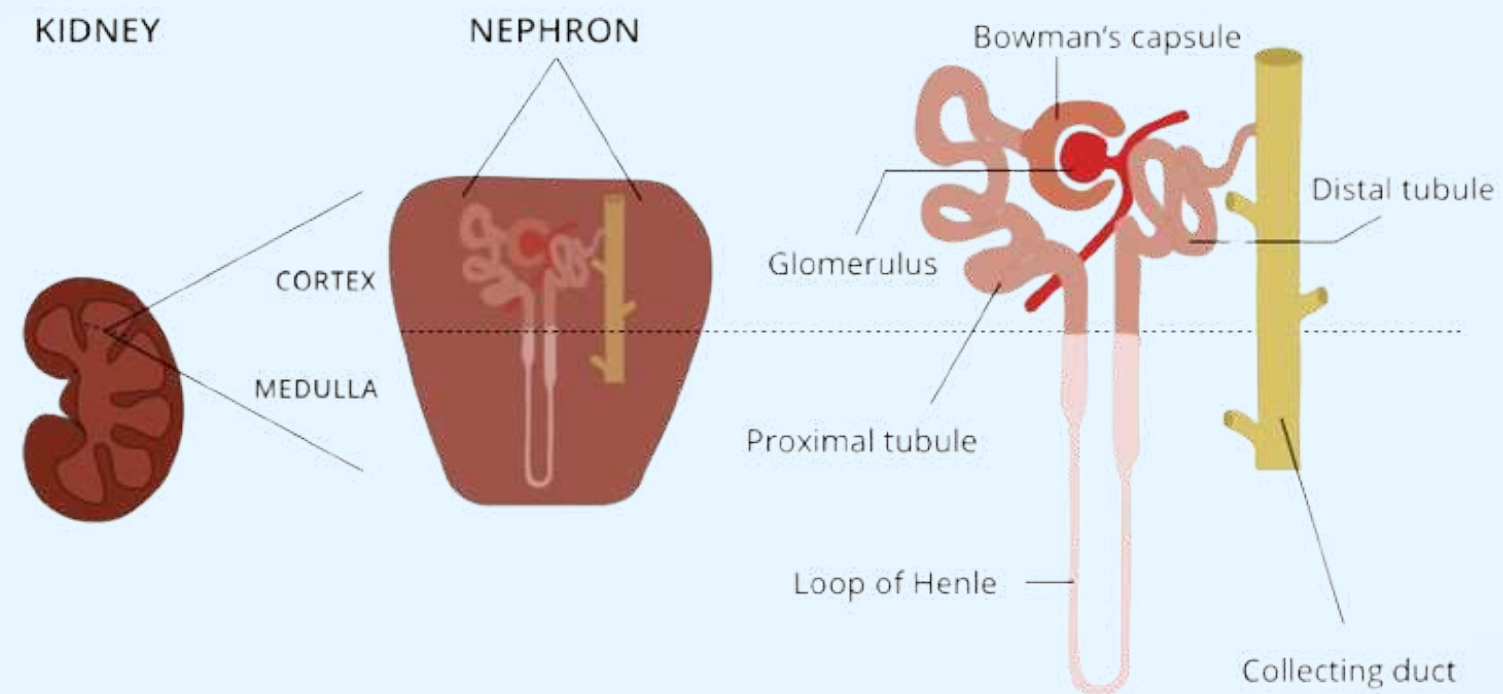


Evidenze funzionali

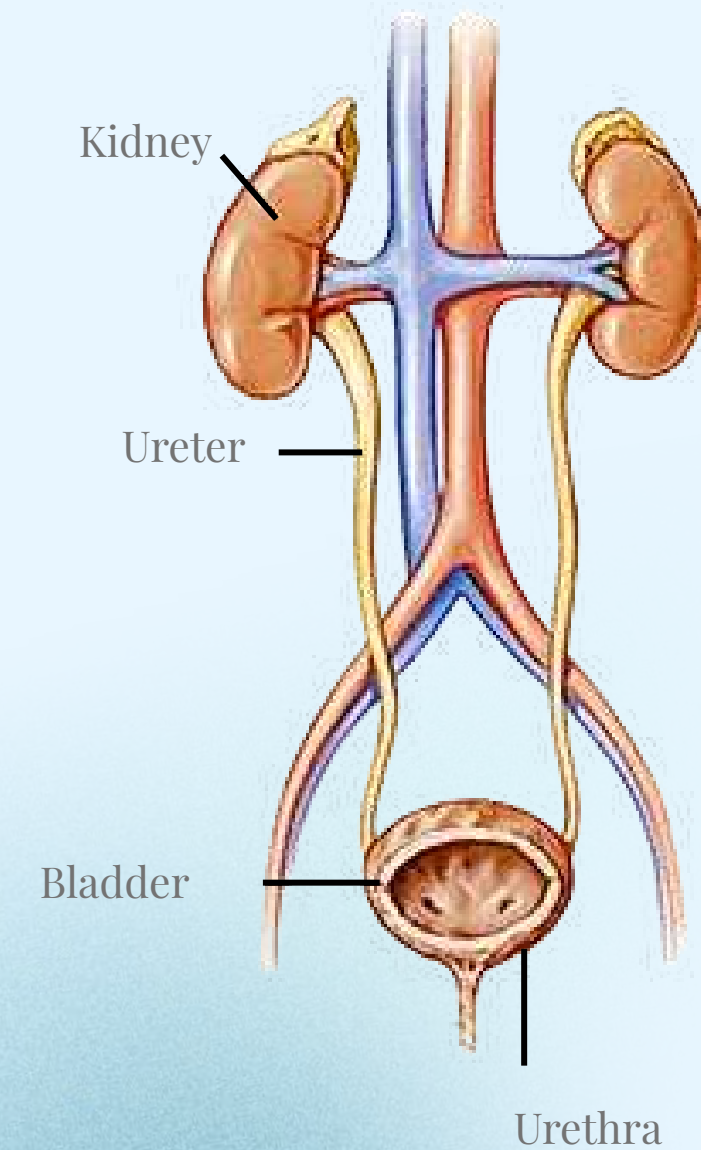
SFIDE ANCORA APERTE



Mancata organizzazione corticomidollare

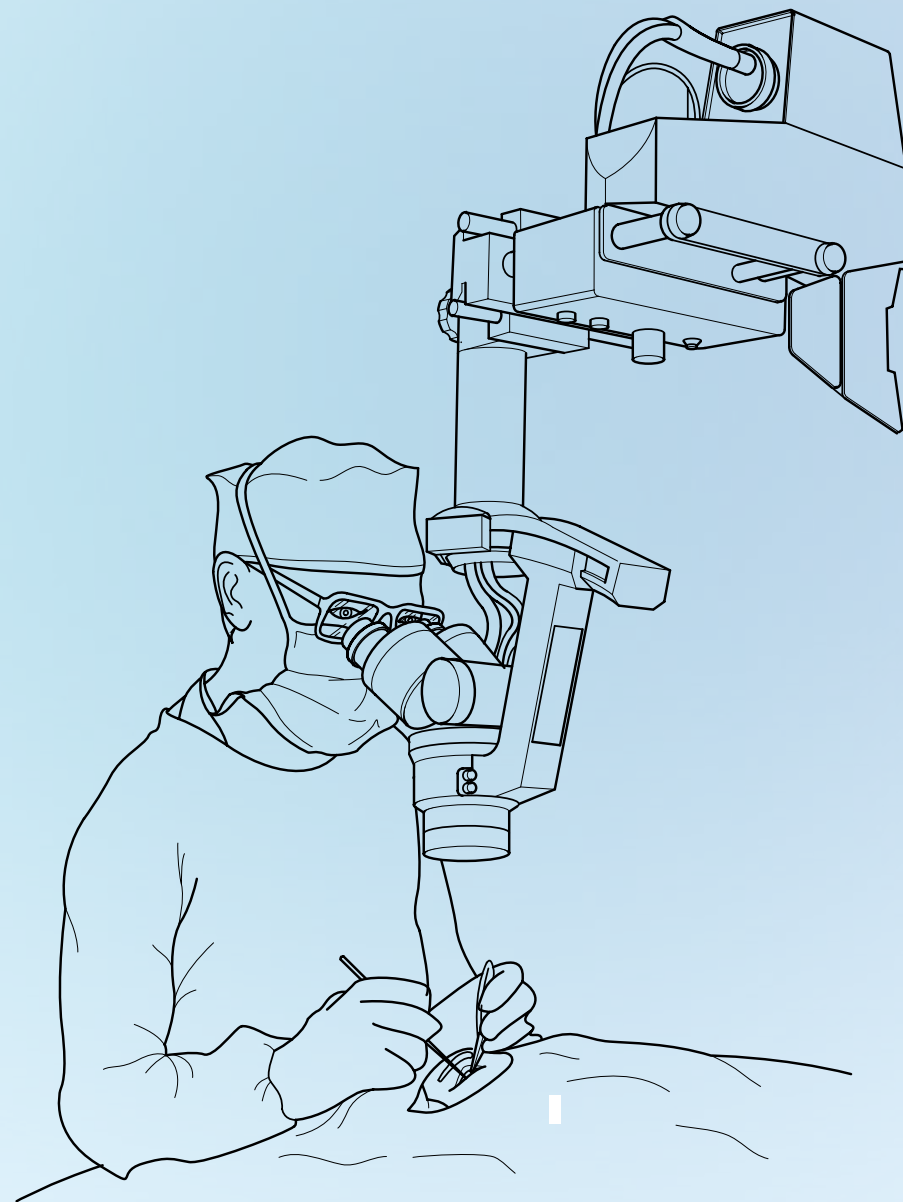


Mancata connessione con le vie urinarie



CONCLUSIONE

Prospettive cliniche



BIBLIOGRAFIA

Challenges in maturation and integration of kidney organoids for stem cell-based renal replacement therapy



OPEN

Cathelijne W. van den Berg^{1,2}, Sébastien J. Dumas^{1,2}, Melissa H. Little^{3,4,5} and Ton J. Rabelink^{1,2,5}

¹Department of Internal Medicine—Nephrology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; ²Novo Nordisk Foundation Center for Stem Cell Medicine (reNEW), Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; ³Novo Nordisk Foundation Center for Stem Cell Medicine (reNEW), Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia; and ⁴Novo Nordisk Foundation Center for Stem Cell Medicine (reNEW), University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Immagini presentazione:

- https://www.simpios.eu/wp-content/uploads/2020/04/Cap20_Dialisi.pdf
- <https://kidneyeducation.com/Italian/Trapianto-renale/43>
- https://bioeticaliceoscarpa.altervista.org/documenti/2223_Progetto_Bioetica_Cellule_staminali_Scienza_Etica.pdf
- https://www3.med.unipmn.it/dispense_biotec/2011-2012/I_anno/Biologia%20cellulare%20-%20Istologia/sviluppo%20rene-gonadi_11-12.pdf
- <https://www.erknet.org/patients/it/scopri-di-piu-su/struttura-del-rene>
- <https://superagatoide.altervista.org/escretore.html>

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!