



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DEL'AMBIENTE

CORSO DI LAUREA
SCIENZE BIOLOGICHE

**Potenziale applicativo delle cellule staminali pluripotenti indotte nella ricerca
e nel trattamento delle malattie autoimmuni**

*Application potential of induced pluripotent stem cells in the research and
treatment of autoimmune diseases*

Tesi di laurea di:

Roberta Salerno

Docente referente
Chiar.ma Prof.ssa

Giorgia Gioacchini

Sessione straordinaria (Febbraio 2026)

Anno accademico 2024-2025

ABSTRACT

Le malattie autoimmuni sono un gruppo di disturbi causati dal sistema immunitario che attacca erroneamente i tessuti dell'organismo. Queste malattie sono tipicamente accompagnate da infiammazione cronica e danni ai tessuti, che incidono notevolmente sulla qualità della vita dei pazienti. Le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), grazie alla loro capacità proliferativa illimitata e alla loro pluripotenza, presentano vantaggi unici nel campo della medicina rigenerativa.

Le iPSC possono essere indotte a differenziarsi in varie cellule funzionali *in vitro*, fornendo strumenti potenzialmente importanti per la modellizzazione delle malattie, lo screening dei farmaci e la terapia cellulare.

Ad esempio, le iPSC possono essere indirizzate a generare cardiomiociti, neuroni dopaminergici, cellule simili agli epatociti e cellule β pancreatiche, evidenziando il loro ampio potenziale per applicazioni traslazionali. Per il trattamento delle malattie autoimmuni, le iPSC possono essere utilizzate per la riparazione dei tessuti, la terapia sostitutiva e l'induzione di cellule con funzioni immunoregolatorie. La presente revisione riassume gli ultimi progressi nella tecnologia delle iPSC e nella loro ricerca in varie malattie autoimmuni, tra cui la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, il diabete di tipo 1 e la sclerosi sistemica. Il presente studio discute anche le principali sfide nell'applicazione delle iPSC, con l'obiettivo di fornire una base teorica e una guida pratica per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

INDICE

1. Introduzione
2. iPSCs
3. Limiti delle iPSC
4. iPSCs e malattie autoimmuni
5. Conclusione

1. INTRODUZIONE

MALATTIE AUTOIMMUNI:

- iperattivazione del sistema immunitario, infiammazione cronica e danni tissutali
- 153 a livello globale
- Incidenza maggiore su donne

POTENZIALE APPLICATIVO DELLE CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE

- Modellizzazione terapie
- Organoidi tridimensionali

SFIDE:

- Bersagli sistema immunitario
- Necessità di garantire la funzionalità

TRATTAMENTO IN PRIMA LINEA:

- Utilizzo di farmaci antinfiammatori (FANS) e immunosoppressivi



2. CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE iPSCs

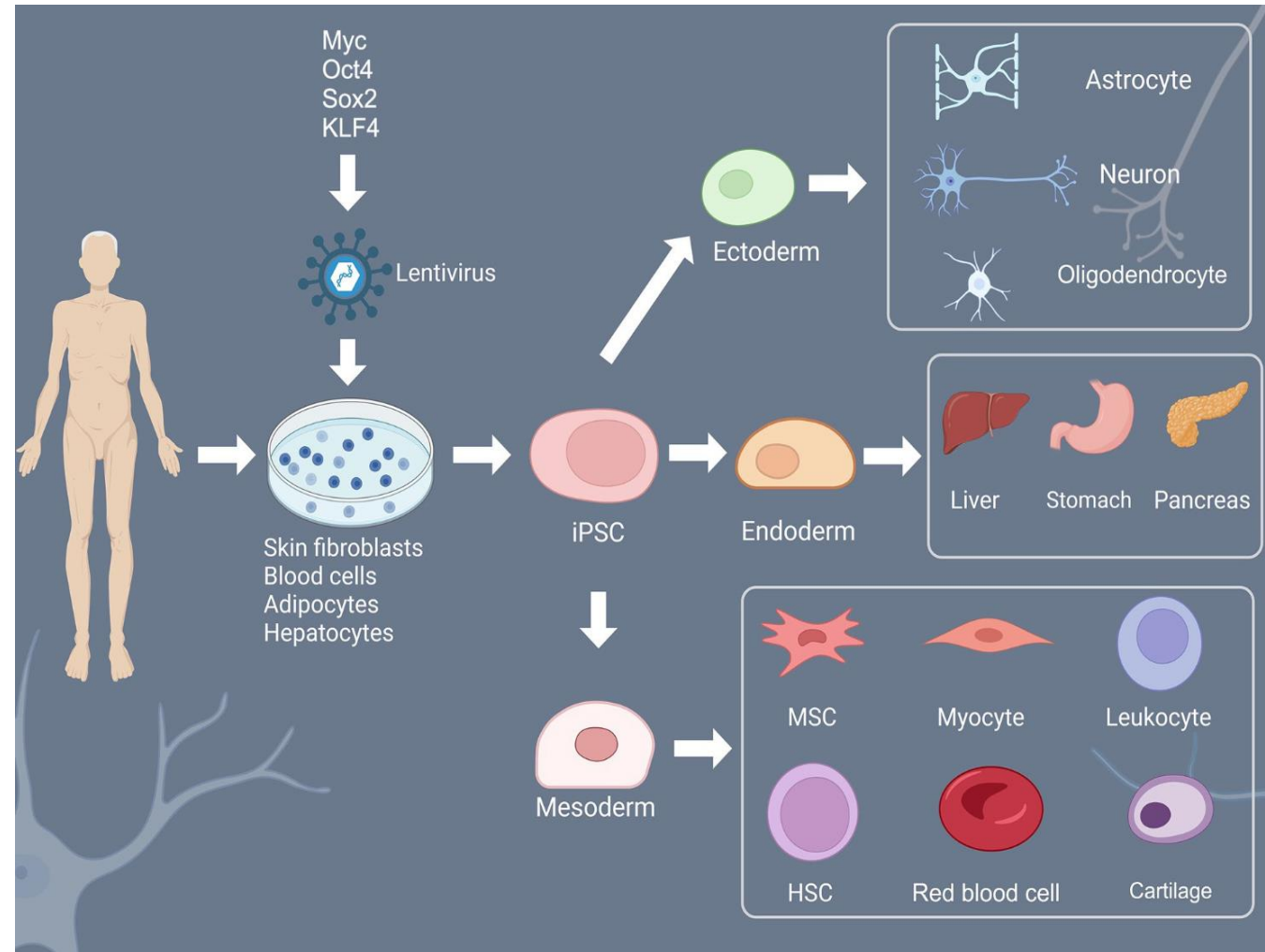
- Capacità proliferativa **illimitata**
- Induzione da **cellule somatiche adulte**
- Riprogrammazione : utilizzo di vettori retrovirali per trasdurre i **4 fattori di trascrizione OSKM** e per indurre le iPSC
- Potenziale di differenziazione in **vari tipi cellulari**

Derivanti da tessuti di **diversa** origine:

- Potenziale applicativo influenza da
- Origine
 - Destino cellulare

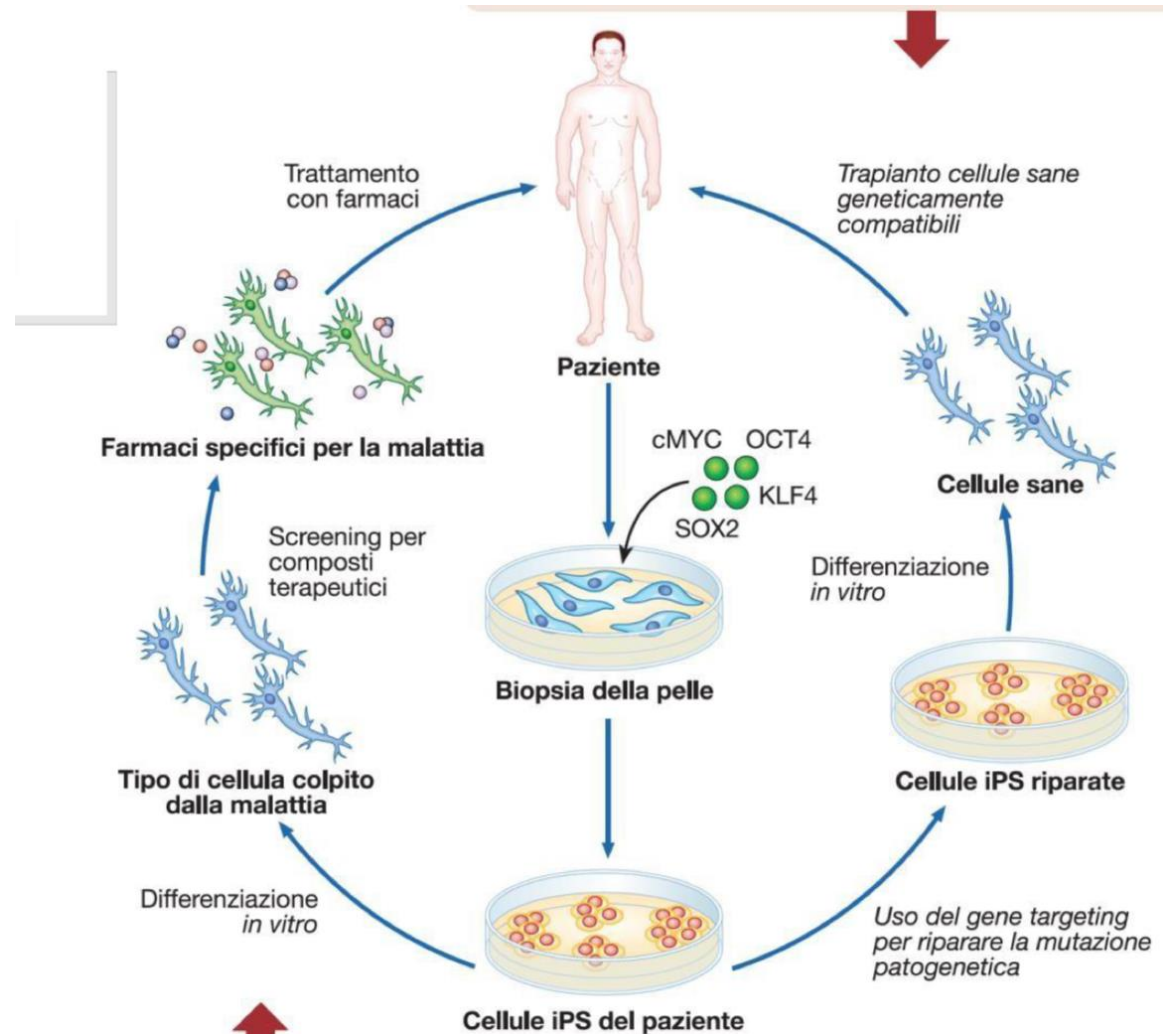
Derivanti dal **paziente:**

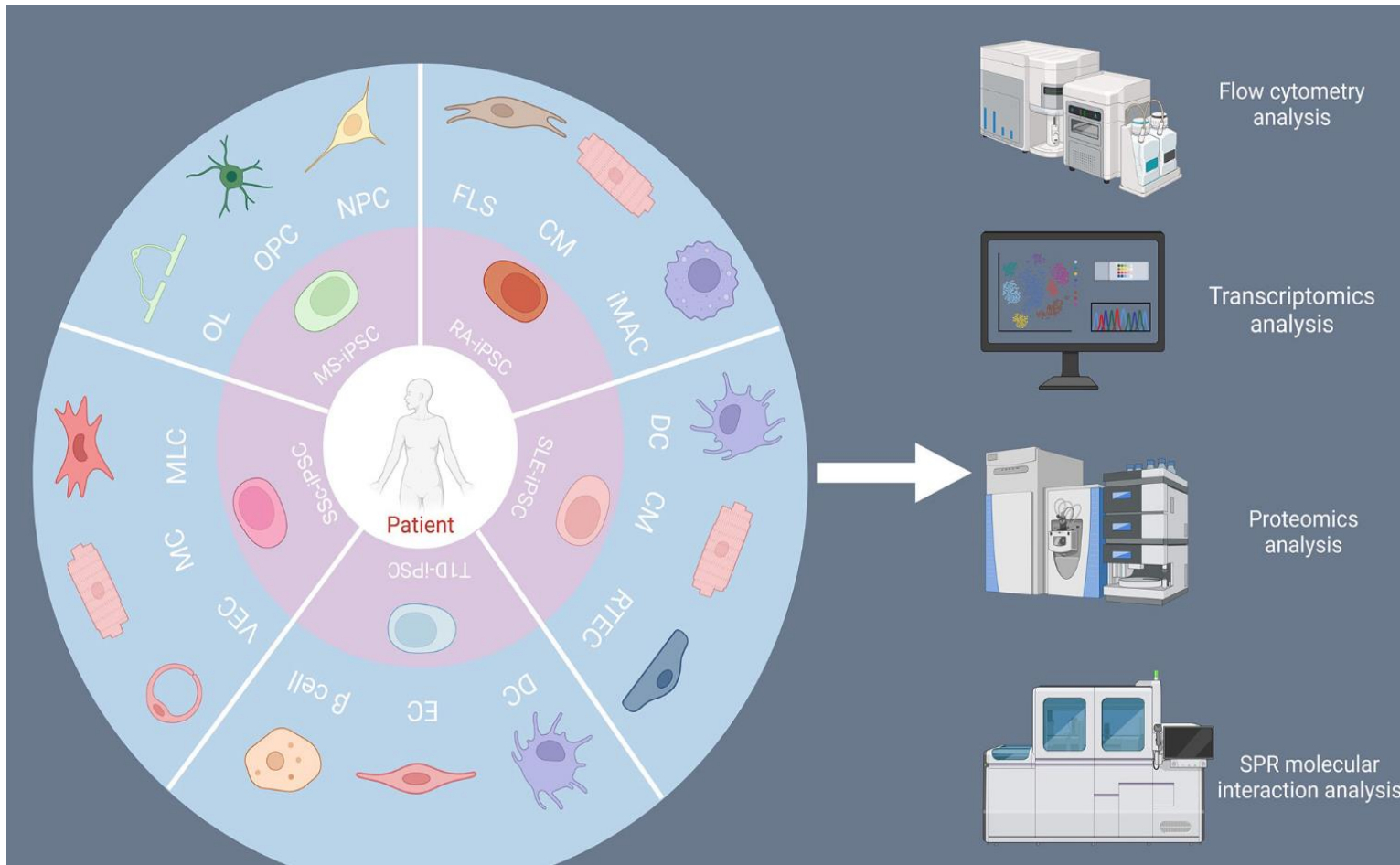
- Modelli **specifici**
- Migliore ricerca farmaci



APPLICAZIONI:

1. Malattie neurologiche
 2. Malattie cardiache ereditarie
 3. Malattie epatiche
 4. **Malattie autoimmuni**
- Studio delle cause
 - Meccanismi intercellulari
 - Screening farmacologico
 - Personalizzazione terapie: **trapianto** per riparazione tessuti, facilitare terapia immunosoppressiva





METODI DI ANALISI

Le cellule derivate da riprogrammazione vengono analizzate:

- 1. Citometria a flusso:** rilevare i tipi cellulari e le differenze rispetto alle cellule normali
- 2. Trascrittomica e proteomica:** analizzare differenze genetiche
- 3. SPR:** analizzare bersagli terapeutici e efficienza farmaci

3. LIMITI DELLE IPSC

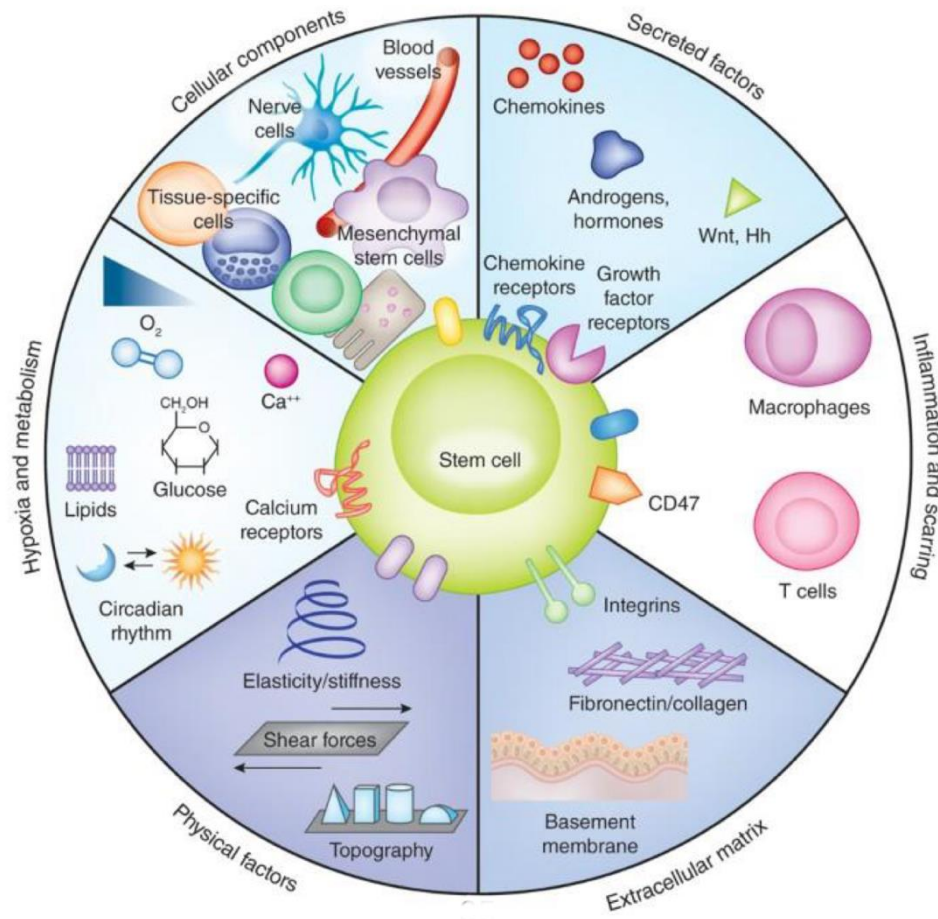
1. EFFICIENZA DI INDUZIONE

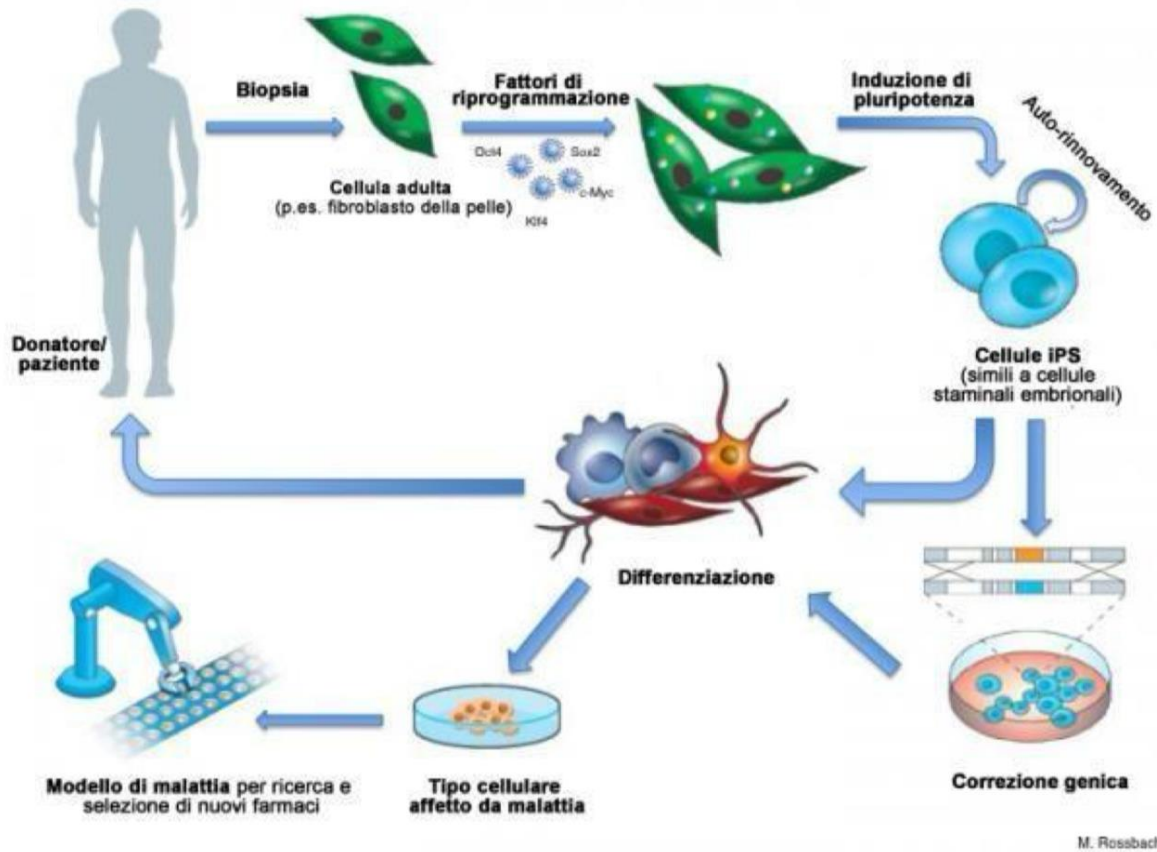
➤ Fattori di trascrizione : coinvolti nello sviluppo di caratteristiche **oncogeniche**

- C-Myc
- KLF4 e Oct4
- Retrovirus e Lentivirus

➤ ALTERNATIVE: a bassa oncogenicità

- L-Myc
- Virus Sendai e Adenovirus : **non integrativo**





2.PURIFICAZIONE CELLULARE

- Induzione incompleta: **teratomi** (in vivo)
- ALTERNATIVA:
 - Differenziazione *in vitro*
 - Anticorpi selezionati

3.STABILITÀ DELL'ESPANSIONE *IN VITRO*

- Anomalie cromosomiche
- Mutazioni genetiche

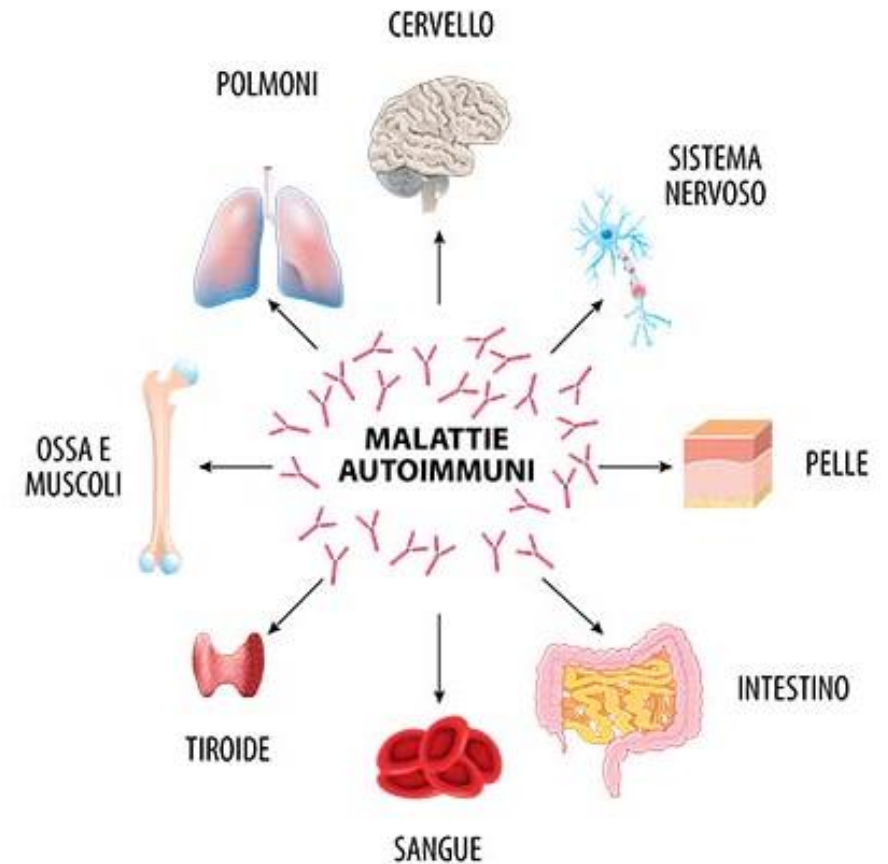
4. MALATTIE AUTOIMMUNI

Caratterizzate da una **disregolazione immunitaria**

➤ AUTOTOLLERANZA

➤ CAUSE:

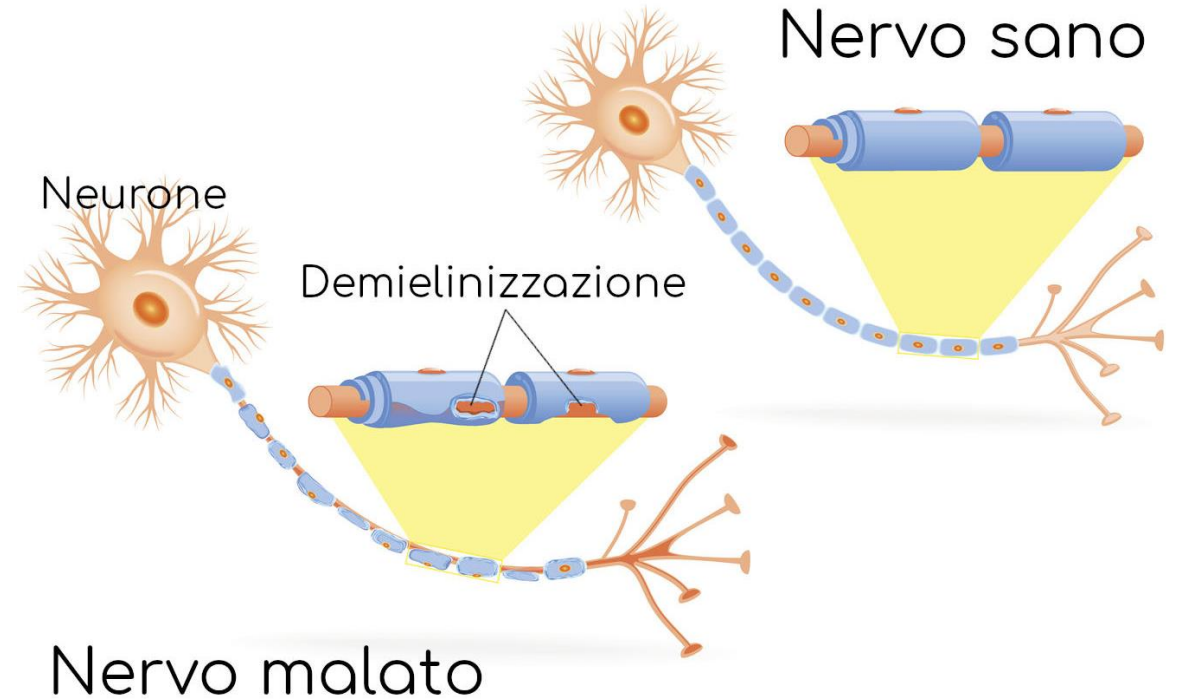
- **Fattori genetici:** mutazione geni come *HLA*, *PTPN22*, *CTLA-4*, *STAT4*, *IL2RA*
- **Fattori ambientali:** agenti infettivi
- Altri fattori: sulla regolazione immunitaria e morte cellulare anomala



SCLEROSI MULTIPLA

Malattia **neurodegenerativa** caratterizzata da infiammazione, danni assonali e neurologici

- Cause:
 - Infiltrazione dei linfociti T nel SN
 - Difetti negli **oligodendrociti e nella mielina**
 - **Risposte infiammatorie:** cellule T DC4+ (Th1 e Th17)
- Due tipologie:
SMRR recidivante-remittente e SMPP primaria progressiva



MODELLIZZAZIONE DELLA MALATTIA:

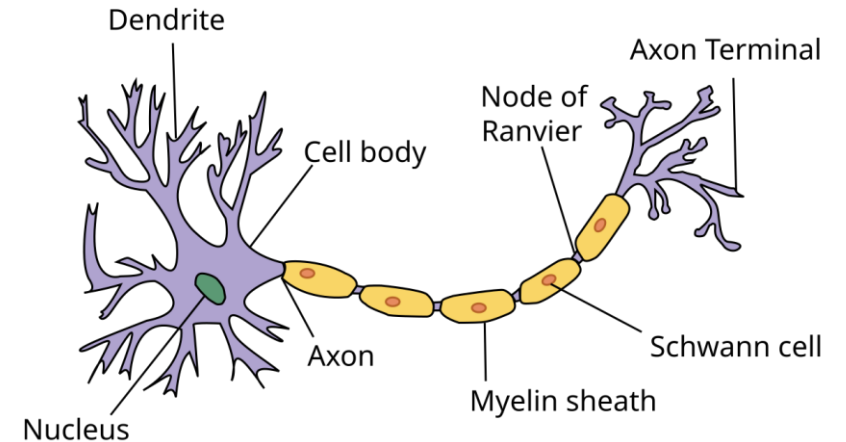
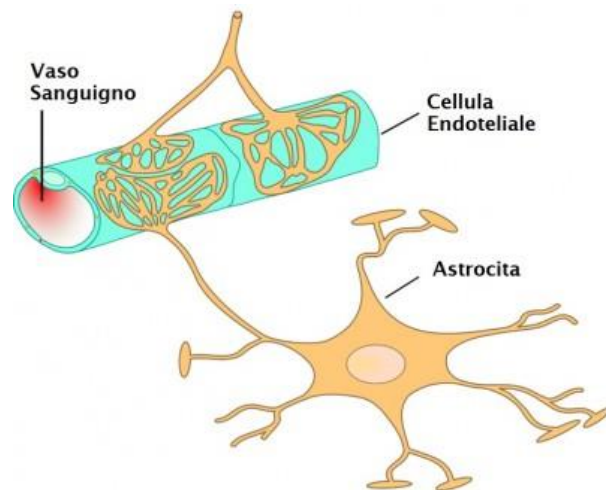
iPSC differenziate in:

- **Oligodendrociti OL:** liquido cerebro spinale (promuove la morte cellulare)
- **Cellule endoteliali microvascolari cerebrali:** mostrano attività compromessa
- **Cellule progenitrici neurali:**

alti livelli di b-galattosidasi e geni marcatori dell'invecchiamento *p16*, *IL6*, *ATF3* e *GADD25B*

- **Cellule precursori di OL:**

alto livello di metilazione del gene della proteina basica della mielina



APPLICAZIONI TERAPEUTICHE:

- Cellule precursori di OL: mostrano attività di **avvolgimento** della mielina
- Cellule progenitrici neurali esogene: promuovono la **rigenerazione** della mielina
- Cellule precursori gliali: riottenere **rimielinizzazione**

ARTRITE REUMATOIDE

Malattia cronica e sistemica: danni a tessuti e distruzione ossea

➤ Cause: **interazioni delle citochine** con altre cellule che inducono:

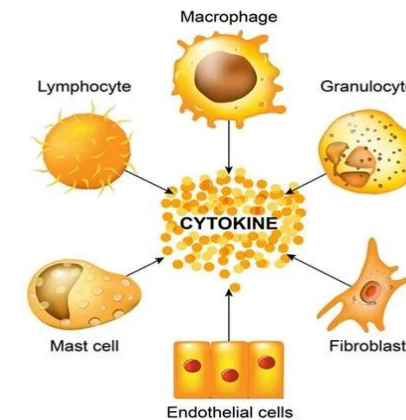
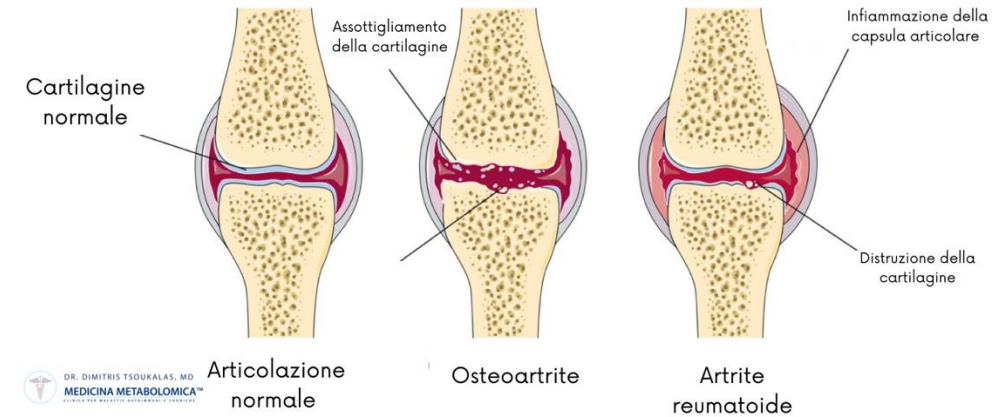
- Attivazione linfociti T e B
- Rilascio **metalloproteinasi**

➤ Trattamento farmacologico:

- FANS
- Antireumatici **DMARD**
- Corticosteroidi

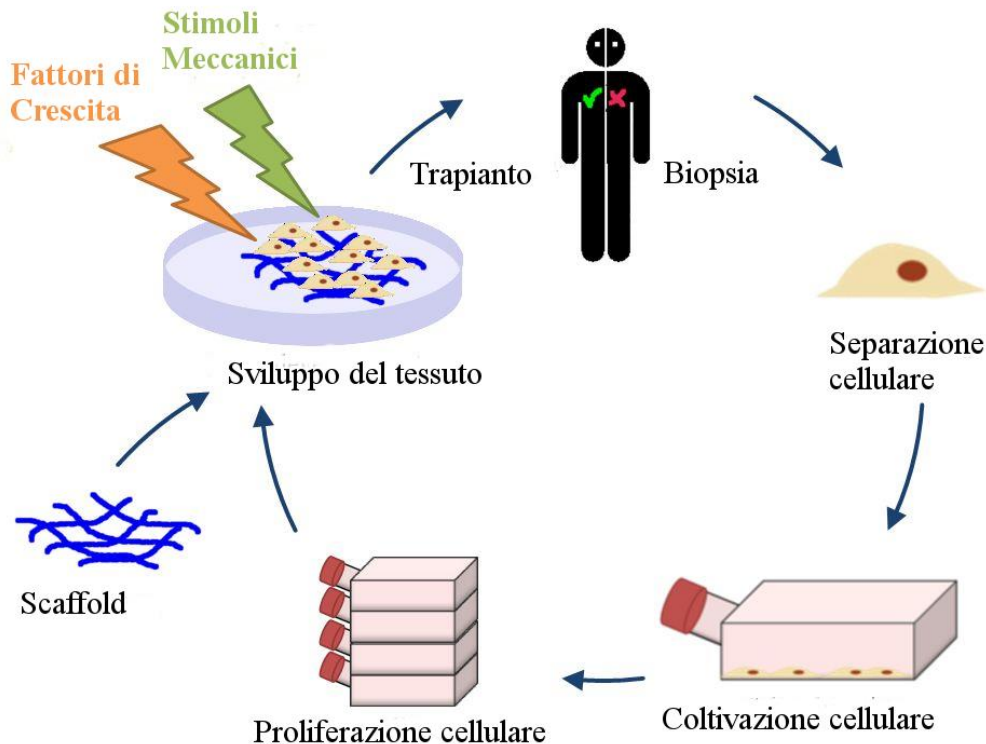
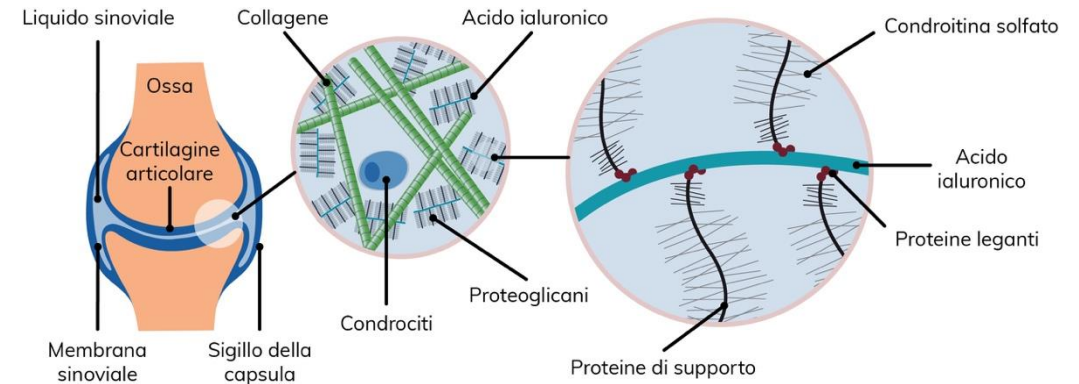
➤ Trattamento chirurgico

ARTROSI E ARTRITE REUMATOIDE



MODELLIZZAZIONE:

1. **Cardiomiociti:** presentano difetti nella funzione di contrazione
2. Analisi metaboliche: rapida proliferazione a causa dei livelli elevati di **nicotinamide NAM**



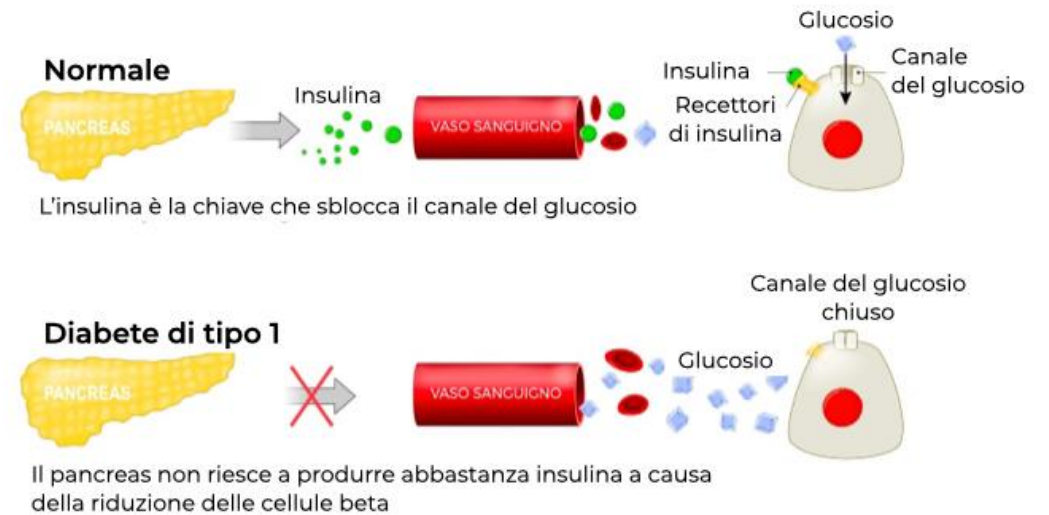
NUOVE TERAPIE CELLULARI:

1. Trattamento con **acido tannico** come **inibitore di NAM**
2. Secrezione di fattori immunomodulatori
3. **Condrociti:** riparazione articolazioni
4. **Scaffold tridimensionali per ingegneria** dei tessuti cartilaginei

DIABETE DI TIPO 1

Malattia autoimmune: distruzione delle **cellule b-pancreatiche** che causa **iperglicemia persistente**

DIABETE MELLITO DI TIPO 1

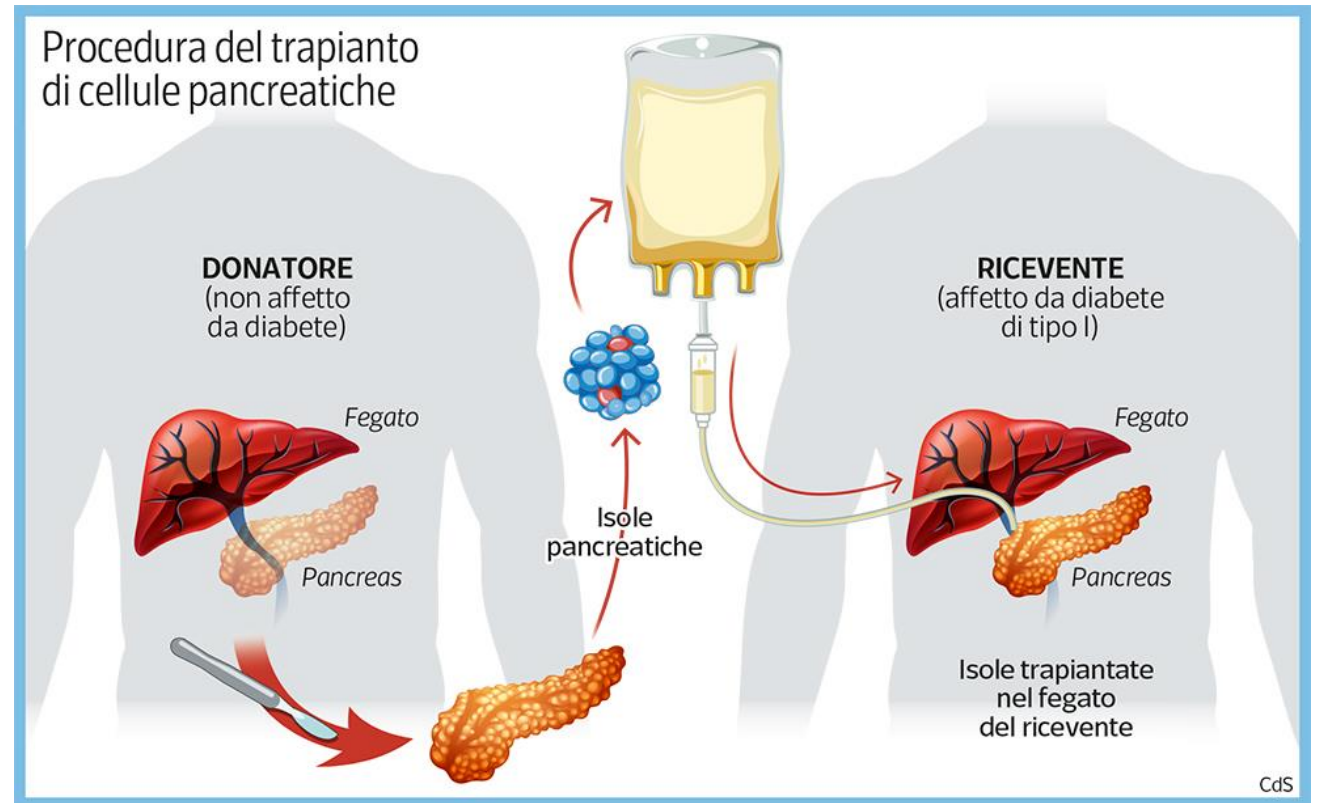


- TRATTAMENTO PRINCIPALE: iniezione di **insulina**
- TERAPIE TRAPIANTOLOGICHE:
 - **Isole pancreatiche suine**: modificazione genetica
 - **Cellule b mono-ormonali derivate da iPSC**: suscettibili all'attacco dei linfociti T:



Strategie terapeutiche:

1. **Resistenza:** eliminazione *gene RNLS* o inibizione mediante ***farmaco pargilina***
2. **Protezione:** incapsulamento cellule trapiantate:
 - Membrane idrofile di **politetrafluoroetilene**
 - Capsule in **acido polilattico-glicolico:**



CONCLUSIONI:

- Le iPSC, nonostante i limiti, presentano un **potenziale applicativo** in campo medico settori di ricerca
- Sono promettenti nella **terapia** cellulare per la riparazione tessuti e trapianto di organi, come modelli per lo **studio** dei meccanismi delle malattie e per facilitare lo **screening** di potenziali farmaci terapeutici
- Evoluzione tecnologia: amplificazione delle applicazioni nelle malattie autoimmuni

GRAZIE PER L'ATTENZIONE.



BIBLIOGRAFIA

1. ZIZHEN YE, HANWEI ZHAO, XUANHU YE (2025)

Application potential of induced pluripotent stem cells in the research and treatment of autoimmune diseases.

Molecular Medicine rePorTS 32: 333, 2025 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41041834/>

2. <https://www.bgsalute.it/50-2019/2765-malattie-autoimmuni-i-falsi-miti>

3. <https://healthy.thewom.it/salute/sclerosi-multipla/>

4. <https://www.alzheimer-riese.it/contributi-dal-mondo/ricerche/7858-ascoltare-le-comunicazioni-tra-i-neuroni-senza-chirurgia>

5. <https://www.clinicametabolomica.it/osteoartrite-e-artrite-reumatoide/>

6. https://it.wikipedia.org/wiki/Ingegneria_tissutale

7. <https://www.ihy-ihealthyou.com/salute/patologie/diabete-mellito-tipo-1/>

8. https://www.corriere.it/salute/26_gennaio_17/il-trapianto-di-cellule-pancreatiche.shtml