

CELLULE STAMINALI:

UN'INFINITÀ DI POTENZIALE NELLO
SPORT

Premio ISSA XV edizione "La Scienza nello Sport"

Di Gaia Napolano

UN PROBLEMA REALE

Gli infortuni sportivi possono mettere fine alla carriera di alcuni atleti. Con un numero crescente di donne che partecipano a sport di contatto e di rotazione e gli infortuni naturali legati all'invecchiamento che sono in aumento ma anche per quegli infortuni che non possono essere previsti e prevenuti, esiste una reale necessità di ottimizzare la riparazione, il recupero e la funzionalità che riguarda sia il mondo sportivo che quello clinico. Il 21° secolo ha visto una rapida crescita in questo campo della medicina rigenerativa per gli infortuni sportivi, nel tentativo di progredire nel recupero e di facilitare il ritorno allo sport,

Sfruttando le conoscenze relative alle cellule staminali come potenziale per la riparazione delle lesioni. Sebbene il campo sia in rapida crescita, oltre alle cellule staminali, ai fattori che secernono, dovrebbero essere valutati nello studio delle cellule staminali trattamenti efficaci e convenienti.



CELLULE STAMINALI

Per comprendere il potenziale delle cellule staminali nella scienza dello sport dobbiamo prima capire cosa sono e quali sono. Le cellule staminali sono primitive, non specializzate, dotate della capacità di trasformarsi in diversi tipi di cellule del corpo, questa capacità è definita “potenza” e viene utilizzata per dividere le cellule staminali. Si possono distinguere in :

01

Totipotenti: le cellule staminali derivano dall'uovo fecondato, sono le meno specializzate e possono formare tutte le cellule dell'organismo in via di sviluppo

02

Pluripotenti : può formare tutti i tessuti del corpo, ad eccezione della placenta, sono spesso indicati come cellule staminali embrionali (ESCs)

03

Multipotenti: presenti nei tessuti adulti ,e hanno un lignaggio ristretto, differenziandosi in tipi cellulari legati al loro tessuto di origine, e hanno il ruolo di facilitare la manutenzione e la riparazione dei tessuti adulti

04

Unipotenti: Possono differenziarsi in un solo tipo di tessuto



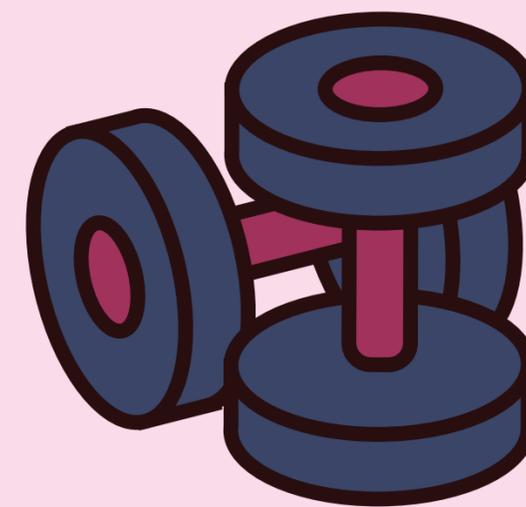
La scoperta di Takahashi e Yamanaka

Nel 2006, Shinya Yamanaka e Takahashi hanno fatto una sensazionale scoperta che, solo sei anni più tardi, è valso loro il premio Nobel in fisiologia e medicina: hanno scoperto un nuovo modo per 'riprogrammare' cellule specializzate adulte in cellule staminali. Tramite l'espressione forzata di quattro proteine chiave di tipo embrionale (fattore di trascrizione 4 (OCT4) octamer-binding, regione determinante del sesso Y-box 2 (SOX2), Myc e il fattore 4 di tipo Kruppel (KLF4)) nei fibroblasti murini (topi) si possono trasformare le cellule adulte e riportarle allo stadio di cellule staminali pluripotenti (iPSC), con la capacità di generare cellule di tutti e tre gli strati germinali



L'INFLUENZA DELLO SPORT SUL NOSTRO CORPO

Il modo in cui il nostro corpo risponde agli stimoli fisici, sia acuti che cronici, dipende da vari fattori come l'intensità, la modalità, la frequenza e la durata dell'esercizio. Questi fattori influenzano i programmi di allenamento mirati a migliorare le prestazioni atletiche e a favorire il recupero. In ambito sportivo, l'obiettivo principale è ottenere il massimo rendimento. Vengono studiati aspetti come l'età, il sesso e l'effetto dei carichi meccanici, termici e nutrizionali sui sistemi muscolo-scheletrico, polmonare, cardiovascolare, nervoso, endocrino e metabolico. Sebbene siano spesso analizzate le risposte fisiologiche agli interventi di esercizio, ciò che determina gli adattamenti responsabili del miglioramento delle prestazioni e del recupero avviene a livello cellulare. Per ottimizzare i risultati e accelerare la riparazione, è essenziale comprendere quali cellule staminali adulte reagiscono all'esercizio, come rispondono e quale ruolo svolgono nella rigenerazione e nella riparazione dei tessuti dopo un infortunio.



Due Mondi Connessi

La capacità di muoversi, e in particolare di avere buone prestazioni fisiche, richiede una coordinazione molto complessa tra diversi sistemi del corpo. Anche se i muscoli si contraggono per muovere le ossa e permettere il movimento, essi (che derivano dal mesoderma) sono guidati dai motoneuroni (che derivano dall'ectoderma)

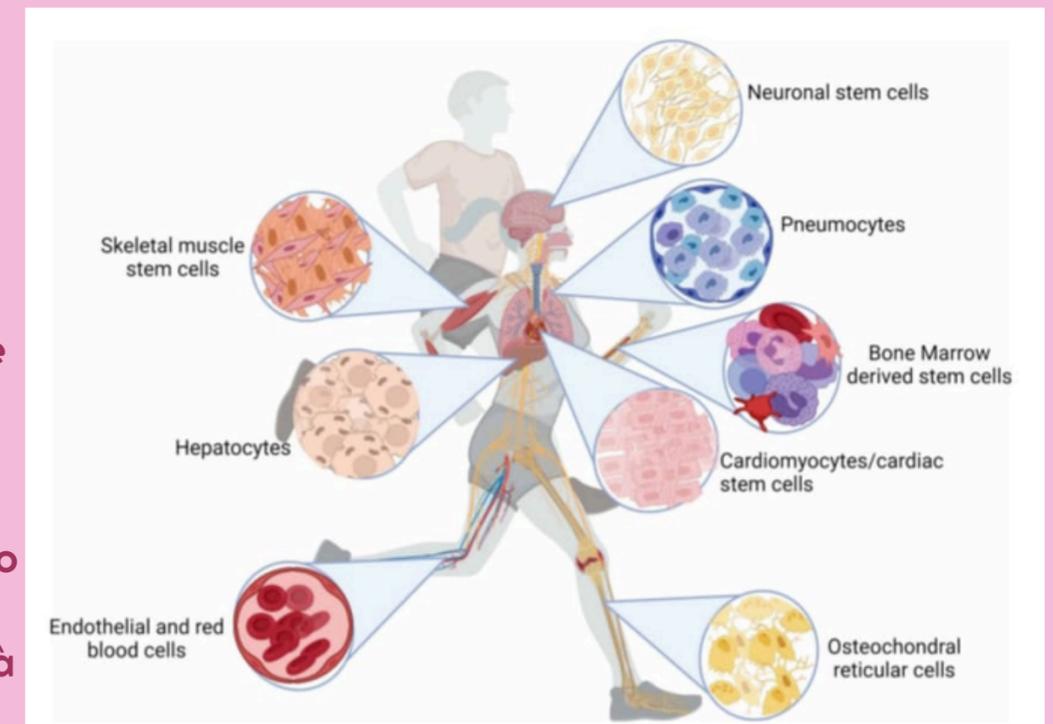
Il sistema endocrino per facilitare la comunicazione tra neuroni e cellule,

Il sistema cardiovascolare e dal fegato (rispettivamente mesodermico e endodermico) per fornire ossigeno e nutrienti e rimuovere i rifiuti.

Tali sistemi devono comunicare tra loro in modo molto preciso. Questa "comunicazione incrociata" tra i vari tessuti è essenziale e porta ad adattamenti a livello cellulare. Un esempio importante è la produzione di miochine (molecole prodotte dai muscoli durante l'esercizio fisico), che hanno effetti benefici su altri organi: aumentano la sensibilità all'insulina, migliorano il metabolismo dei grassi e l'assorbimento del glucosio nel fegato; migliorano la sensibilità all'insulina e il metabolismo dei grassi nel tessuto adiposo bianco. Favoriscono la crescita del muscolo stesso, migliorando la sua capacità di usare il glucosio. Proteggono il sistema cardiovascolare.

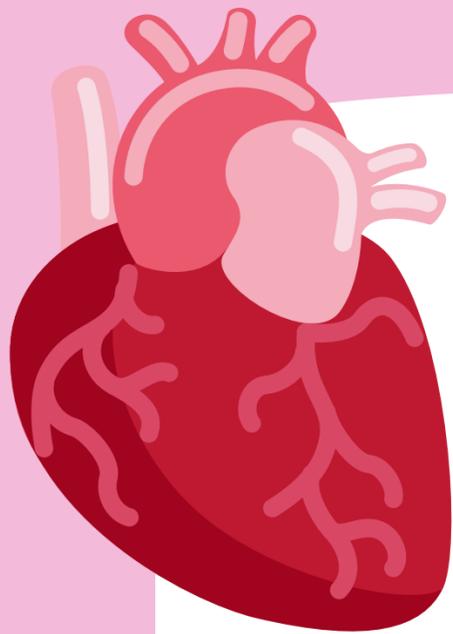
Questi effetti mostrano come l'esercizio influenzi il comportamento delle cellule in tutti e tre i foglietti embrionali da cui derivano i tessuti: ectoderma, mesoderma ed endoderma. Il fatto che l'esercizio porti a cambiamenti nei tessuti suggerisce che siano coinvolte anche cellule staminali adulte, cioè cellule che aiutano a rigenerare i tessuti.

Questo rende ancora più evidente il ruolo dell'esercizio nell'attivare processi di adattamento e riparazione a livello cellulare.



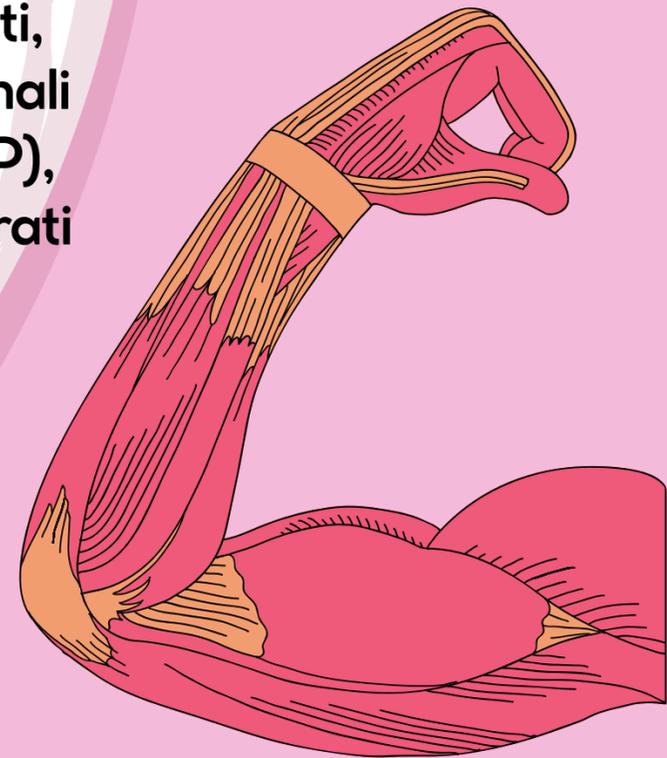
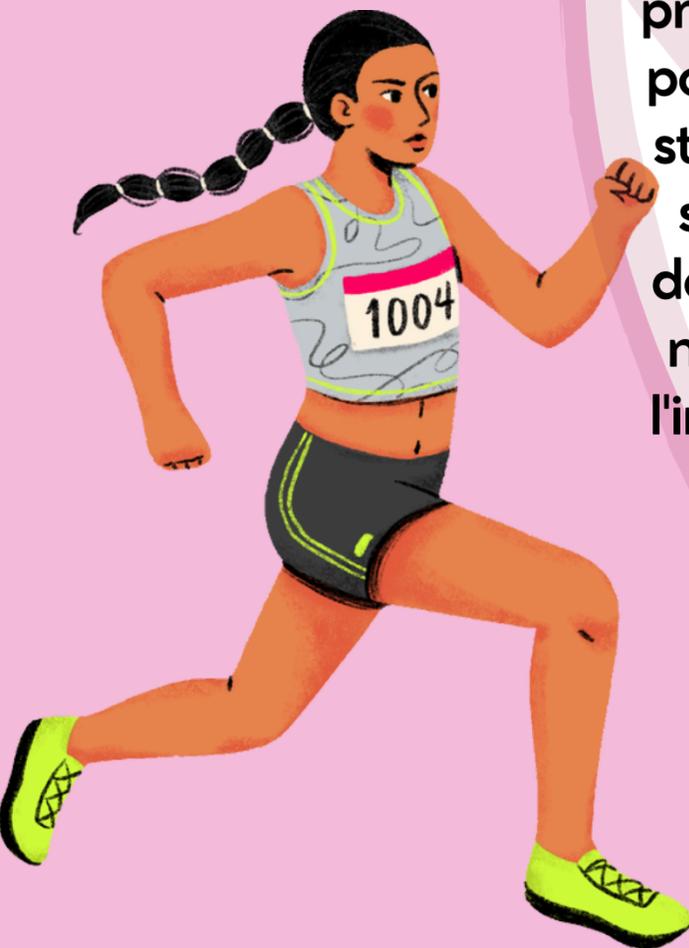
ESERCIZIO E CELLULE STAMINALI: UN DIALOGO RIGENERATIVO

L'attività fisica è riconosciuta come uno stimolo potente in grado di attivare le cellule staminali adulte, contribuendo al rimodellamento e alla rigenerazione tissutale. Già dagli anni '70 è stata osservata la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche in risposta all'esercizio, un effetto influenzato da età, intensità e durata. Negli anni 2000, numerosi studi hanno mostrato che l'esercizio stimola la neurogenesi nell'ippocampo, rallenta l'invecchiamento cerebrale e migliora le funzioni cognitive anche in presenza di malattie neurodegenerative. È stato anche dimostrato che l'attività fisica aumenta il numero di cellule staminali neurali, grazie all'effetto di ormoni come l'ormone della crescita. Analogamente, nel cuore si è osservato che l'esercizio non solo induce ipertrofia, ma stimola anche la formazione di nuovi cardiomiociti tramite l'attivazione di cellule staminali residenti. Inoltre, l'esercizio regolare può aumentare l'ematopoiesi e rimodellare la nicchia del midollo osseo, probabilmente grazie a segnali come le citochine rilasciate dal muscolo. Questi risultati evidenziano l'importanza della comunicazione tra tessuti nel coordinare la risposta delle cellule staminali adulte.



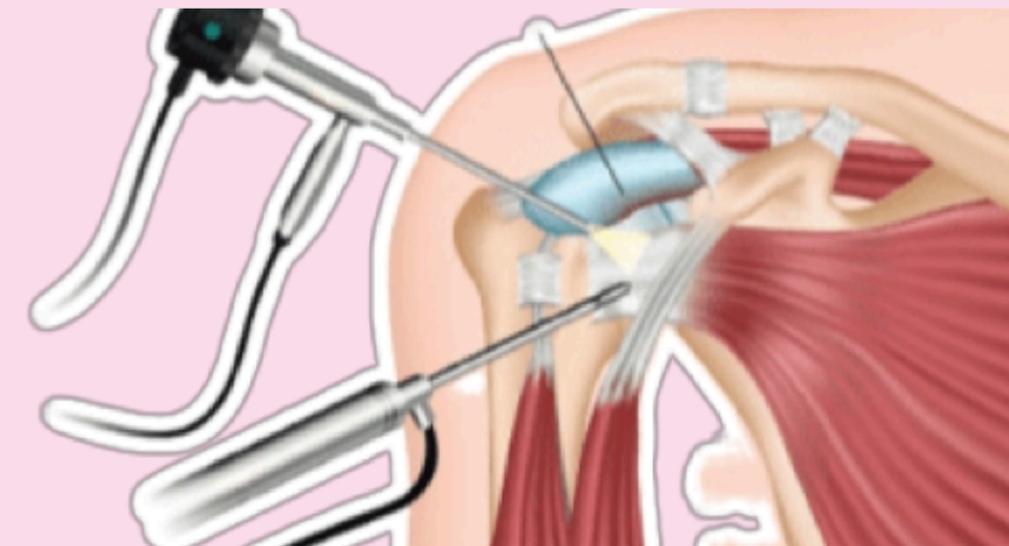
CELLULE STAMINALI E RIPARAZIONE DELLE LESIONI

Le lesioni ai tessuti molli possono essere catastrofiche per un' atleta , compromettendo le prestazioni e persino mettendo fine alle carriere. Inoltre, i costi possono essere notevoli. In assenza di intervento chirurgico, il riposo e la riabilitazione sono le attuali opzioni per il recupero, con un rischio associato di riportare in attività i giocatori prima che siano completamente recuperati, aumentando così la minaccia di recidiva. Il potenziale delle cellule staminali nella riparazione di lesioni è un campo alternativo, che sta guadagnando grande attenzione. La medicina rigenerativa nell'ambito dello sport si concentra prevalentemente su lesioni della cartilagine, dei tendine, dei legamenti, dei menischi e del muscolo scheletrico. Oltre al potenziale delle stesse cellule staminali nella riparazione di lesioni, vengono studiati anche il plasma ricco di piastrine (PRP), l'ingegneria dei tessuti e le vescicole extracellulari. Questi sono ulteriormente esplorati nei modelli di lesioni tissutali di esempio qui di seguito.



Lesioni ai tendini

Le lesioni ai tendini rappresentano un problema significativo, soprattutto nell'ambito sportivo, in quanto possono compromettere la funzionalità muscolare e causare recidive frequenti. I tendini sono strutture che collegano i muscoli alle ossa, trasmettendo le forze meccaniche necessarie al movimento, e sono composti principalmente da fibre di collagene di tipo I e proteoglicani, che conferiscono loro resistenza e visco elasticità. I tenociti, che sono le cellule residenti nei tendini, svolgono un ruolo importante nella sintesi del collagene e nella risposta a carichi e deformazioni. Si ritiene che i tenociti residenti (tenoblasti maturi - cellule immature, altamente proliferative) producano fattori di crescita che stimolano la sintesi del collagene, nonché il collagene stesso, in risposta al carico/deformazione. Dal momento che i tendini umani adulti sono ritenuti contenere cellule staminali multipotenti, esiste il potenziale di riparazione spontanea; tuttavia, i tendini hanno un processo di guarigione limitato e sono soggetti a cicatrici. Sebbene i tendini umani adulti contengano cellule staminali multipotenti, il loro processo di riparazione è limitato, e spesso porta a cicatrici, con un conseguente recupero parziale della funzionalità del tendine. Le lesioni tendinee sono comuni, soprattutto tra gli atleti, e costituiscono il 40-50% di tutte le lesioni legate allo sport. La loro guarigione è spesso lenta e incompleta, e la scarsa vascolarizzazione dei tendini può ostacolare ulteriormente il processo di riparazione, compromettendo la rimozione del tessuto danneggiato e l'infiltrazione di cellule infiammatorie.



Lesioni Tendinee nello Sport : medicina rigenerativa mediante l'uso del PRP

Gli approcci terapeutici tradizionali per le lesioni tendinee si basano principalmente su chirurgia, fisioterapia e farmaci antinfiammatori, ma questi trattamenti non sono sempre efficaci nel promuovere una riparazione completa e, in alcuni casi, possono interferire negativamente con il processo di guarigione, l'uso del Plasma Ricco di Piastrine (PRP) ha attirato l'attenzione come potenziale trattamento per migliorare la riparazione delle lesioni tendinee. Il PRP è ricco di fattori di crescita che possono stimolare la differenziazione delle cellule staminali locali (come i tenociti), favorendo così la guarigione del tendine

A causa delle difficoltà legate all'uso di cellule staminali esogene (come il problema del basso apporto sanguigno nei tessuti danneggiati), la ricerca si sta orientando verso soluzioni che stimolino la riparazione endogena. Tra queste, il plasma ricco di piastrine (PRP) ha attirato attenzione per la sua capacità di favorire la rigenerazione dei tendini. Le piastrine rilasciano fattori di crescita che stimolano le cellule staminali tendinee a differenziarsi in tenociti, promuovendo così la guarigione. Poiché il PRP è autologo e facile da somministrare, è diventato oggetto di numerosi studi.

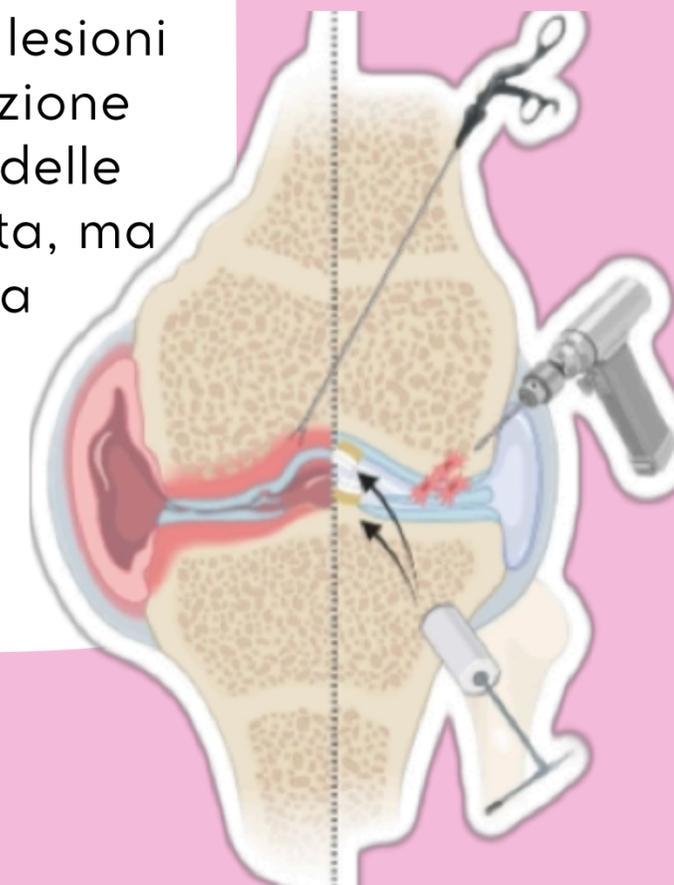


Sono stati confrontati i trattamenti con PRP standard e PRP arricchito con leucociti. Quest'ultimo sembra essere più efficace nel ridurre il dolore, migliorare la vascolarizzazione e ripristinare la funzione, ma la tempistica della somministrazione è fondamentale: se somministrato troppo tardi, può avere effetti negativi. La tendenza attuale è quella di favorire la stimolazione delle cellule staminali locali piuttosto che ricorrere a trapianti di cellule esterne, anche se servono ancora studi clinici approfonditi per confermare i benefici.



LESIONI DELLA CARTILAGINE

Le lesioni della cartilagine sono comuni, in particolare nelle articolazioni, dove essa svolge un ruolo cruciale nell'assorbire gli urti e nel permettere il movimento senza attrito, facilitando la trasmissione del carico tra le ossa. La cartilagine, formata da condrociti che secernono collagene, proteoglicani ed elastina, ha proprietà che la rendono funzionale per le articolazioni. Tuttavia, la sua capacità di riparazione è limitata, in parte a causa dell'assenza di vascolarizzazione, che compromette l'afflusso di ossigeno e nutrienti. Inoltre, la crescita lenta dei condrociti rende la cartilagine meno in grado di riprendersi dai danni, limitando così il processo di guarigione. Per questi motivi, le lesioni cartilaginee spesso non guariscono completamente, il che porta a una degenerazione articolare che può sfociare in osteoartrite precoce. Storicamente, il trattamento delle lesioni cartilaginee è stato focalizzato sulla rimozione della cartilagine danneggiata, ma questo approccio offre solo un sollievo temporaneo e, anzi, favorisce la rapida degenerazione del tessuto residuo.



Nuove terapie per la Cartilagine



01

Di recente, si sono sviluppati metodi che mirano a conservare la cartilagine intatta e stimolare la rigenerazione o facilitare la riparazione tramite trapianti. Nei pazienti con piccoli difetti, uno dei trattamenti comuni è la microfrattura, che consiste nella perforazione dell'osso subcondrale per permettere alle cellule staminali mesenchimali di migrare nel sito lesa. Queste cellule depositano collagene, migliorando la funzione articolare. Tuttavia, il collagene prodotto è principalmente di tipo I, simile a quello della fibrocartilagine, e non tipo II, che è quello presente nella cartilagine articolare. Questo limita il successo a lungo termine di tale trattamento, specialmente nel contesto sportivo.

02

Negli ultimi anni, sono emersi approcci più avanzati, come il trapianto osteocondrico autologo, che prevede il trasferimento di tappi di cartilagine da articolazioni non portanti peso al sito lesa. Nonostante ciò, l'integrazione di questi innesti e la loro degenerazione nel tempo possono causare complicazioni. Per migliorare i risultati, sono state sviluppate tecniche come l'impianto condrocitario autologo (ACI), la matrice-indotta ACI (MACI) e la matrice-condrogenesi indotta (AMIC), che combinano microfrattura, matrice collagene e trapianti di cellule staminali. Le tecniche rigenerative, come ACI e MACI, si sono dimostrate più efficaci della microfrattura per trattare lesioni più grandi, con risultati migliori a lungo termine. Tuttavia, non esiste ancora una terapia universale che possa essere raccomandata per tutti i tipi di lesioni della cartilagine, il che evidenzia la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati (RCT)



INGEGNERIA TISSUTALE PER LA RIPARAZIONE DI LESIONI CARTILAGINEE E OSSEE

L'ingegneria del tessuto cartilagineo sta progredendo, con l'obiettivo di migliorare le tecniche di riparazione. È necessario approfondire la comprensione dei fattori chiave che influenzano la condrogenesi, l'uso delle matrici biocompatibili e la quantità di cellule condrogeniche impiegate nei trapianti. Inoltre, l'integrazione di biomateriali, come quelli stampati in 3D, è in fase di studio per migliorare i risultati dei trapianti e facilitare la rigenerazione cartilaginea. Sebbene la ricerca sia promettente, questo studio esplora una nuova strategia di rigenerazione ossea per trattare i difetti ossei di dimensioni critiche, che sono spesso difficili da curare e possono portare a complicazioni come non unioni e difetti del calvario. Le sfide in questo campo sono legate alla difficoltà di rigenerare osso a pieno spessore, specialmente nei pazienti anziani o in quelli con tessuti danneggiati in modo significativo. Nel tentativo di affrontare queste problematiche, il team di ricerca ha dimostrato che gli integratori neurotrofici (NS) possono indurre una robusta espansione in vitro delle cellule stromali mesenchimali (MSCs) e che l'uso di un sistema di coltura cellulare in situ, combinato con questi integratori neurotrofici, favorisce la rigenerazione ossea completa in vivo, portando alla formazione di nuovo osso nelle aree di difetto osseo di dimensioni critiche.





INNOVAZIONE NELLA MEDICINA RIGENERATIVA OSSEA: IL POTERE DELLE CELLULE MSX1⁺

I difetti ossei di dimensioni critiche rappresentano una sfida clinica significativa, in quanto spesso portano a complicazioni come la mancata guarigione (non unioni) e la perdita totale dello spessore osseo, in particolare a livello del calvario. La ricostruzione efficace di queste lesioni complesse è ancora difficile da ottenere con le tecniche attuali, specialmente nei casi più gravi. In questo contesto, un recente studio ha proposto un approccio innovativo alla rigenerazione ossea, basato sull'uso di integratori neurotrofici. Queste molecole si sono dimostrate in grado di promuovere una robusta espansione in vitro delle cellule stromali mesenchimali (MSCs), un tipo di cellula staminale nota per il suo potenziale rigenerativo. L'aspetto più rilevante della ricerca risiede nell'impiego di un sistema di coltura cellulare in situ, in cui gli integratori neurotrofici vengono incorporati all'interno di strutture tridimensionali (stampate in 3D) e successivamente trapiantati direttamente nella sede del difetto osseo. Questo approccio ha portato, nei modelli sperimentali, a una rigenerazione ossea completa a pieno spessore, dimostrando risultati molto promettenti per il trattamento di lesioni altrimenti difficili da curare.

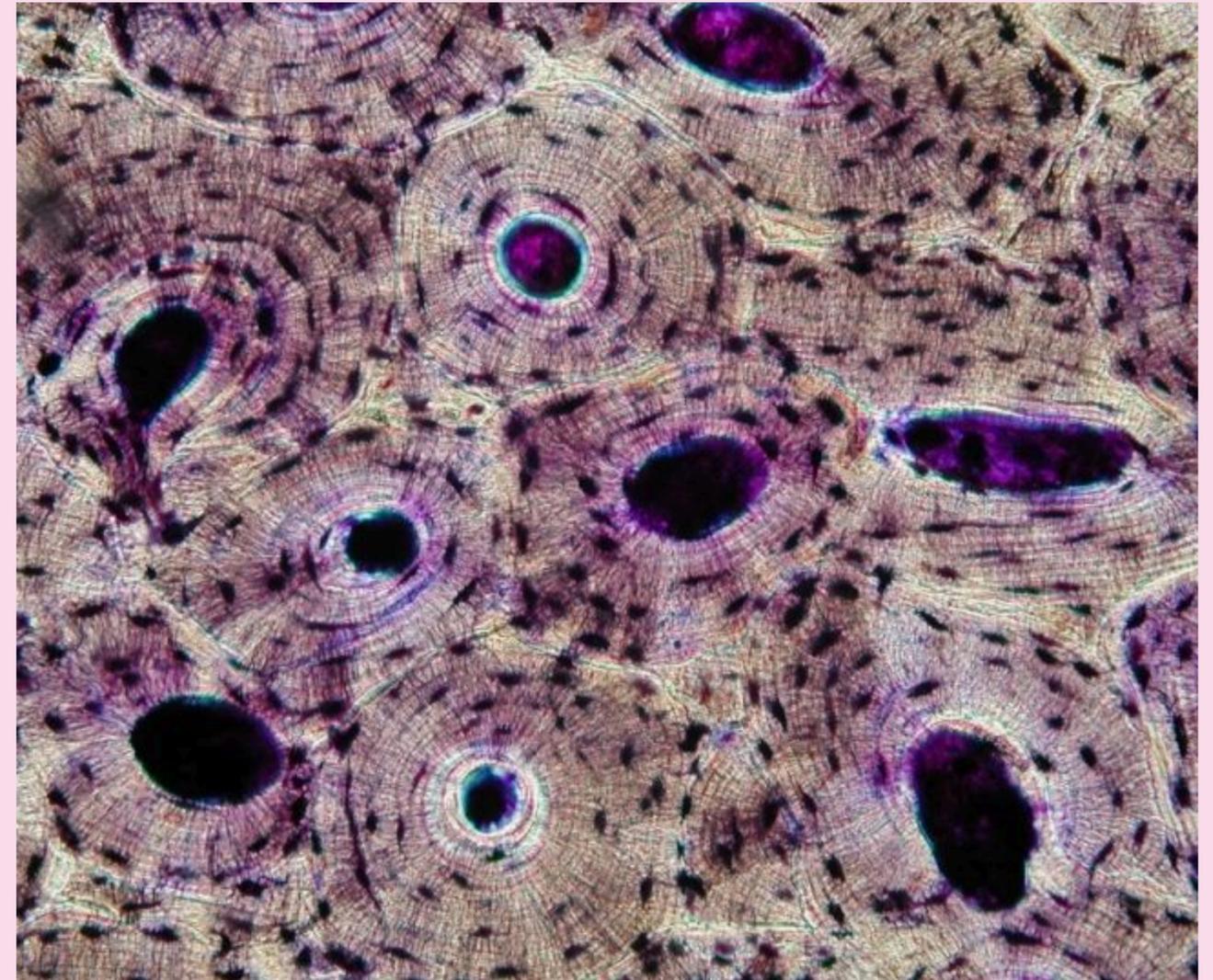
mplice scomposta esposta



ti di fratture

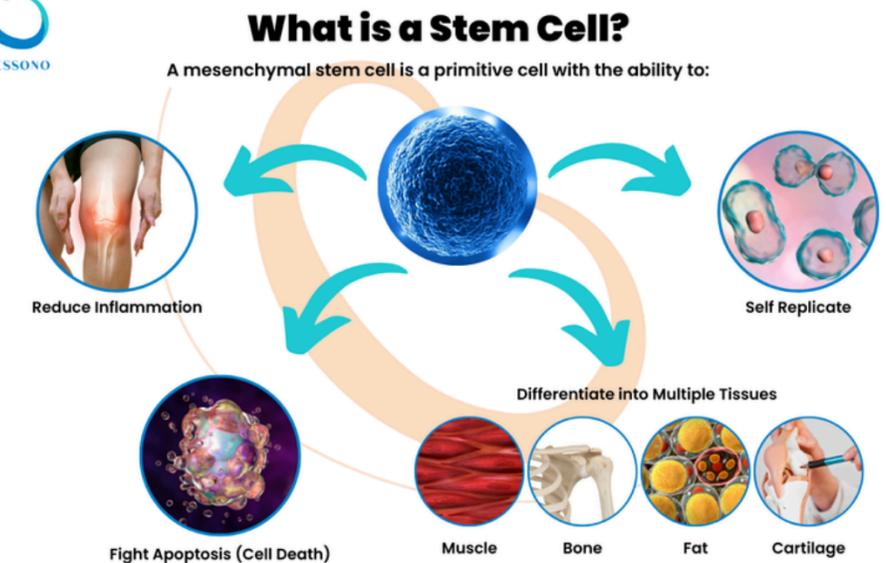
Una Nuova Frontiera nella Guarigione Ossea

L'efficacia del trattamento è stata ulteriormente analizzata attraverso tecniche avanzate di sequenziamento dell'RNA a singola cellula, che hanno permesso di mappare con precisione le popolazioni cellulari coinvolte nel processo di guarigione. L'analisi ha rivelato la formazione in vivo di un atlante cellulare unico, costituito da cellule staminali e progenitrici che si attivano localmente durante il processo rigenerativo. Tra queste, è stata osservata in particolare una significativa espansione delle cellule staminali scheletriche $Msx1+$, residenti nel tessuto ospite, che sembrano giocare un ruolo centrale nella rigenerazione dell'osso danneggiato. Questo studio apre quindi nuove prospettive nella medicina rigenerativa, suggerendo che la combinazione di stimolazione biologica (tramite neurotropici), ingegneria tissutale (tramite strutture 3D) e attivazione mirata delle cellule staminali endogene potrebbe rappresentare una strategia efficace e meno invasiva per il trattamento dei grandi difetti ossei.

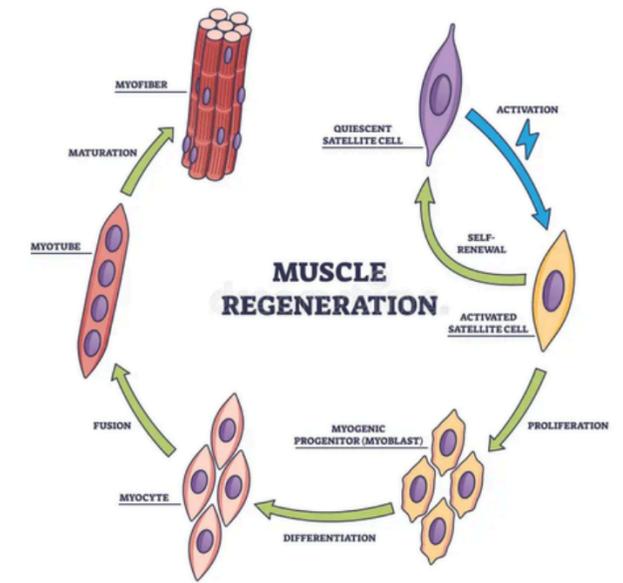


RIGENERAZIONE TISSUTALE 3D: STIMOLARE LE MSCS DALL'INTERNO

In particolare, il gruppo di ricerca ha utilizzato un sistema di coltura cellulare stampato in 3D, incorporato in un idrogel bioattivo contenente un cocktail di fattori neurotrofici ottimizzati, per stimolare l'espansione e la differenziazione delle MSCs. Questi fattori includono N2, B27, EGF (fattore di crescita epidermico), FGF (fattore di crescita fibroblastico)-basico, IGF-1 (fattore di crescita simile all'insulina-1), PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine) e OSM (Oncostatina M), che sono noti per promuovere la proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali in osso e cartilagine. Utilizzando questi integratori in coltura, le MSCs hanno mostrato una capacità aumentata di auto-rinnovamento e una maggiore resistenza alle condizioni in vitro. Inoltre, le MSCs sono diventate più inclini a differenziarsi in osteoblasti e condrociti, migliorando così la capacità di rigenerare tessuti ossei e cartilaginei. Tale metodo proposto nel lavoro si distingue rispetto alle tecniche tradizionali, che spesso richiedono il trapianto di cellule staminali esogene o l'uso di proteine morfogenetiche dell'osso come rhBMP-2 (proteina morfogenetica dell'osso ricombinante). Queste tecniche sono efficaci, ma hanno diversi svantaggi, tra cui il rischio di formazione di osso ectopico (ossificazione fuori dal sito previsto), attivazione degli osteoclasti (che può compromettere la guarigione) e infiammazione dei tessuti molli. L'approccio in situ, invece, sfrutta le cellule staminali endogene, evitando i complessi passaggi necessari per il trapianto di cellule esogene e potenzialmente riducendo il rischio di complicazioni.



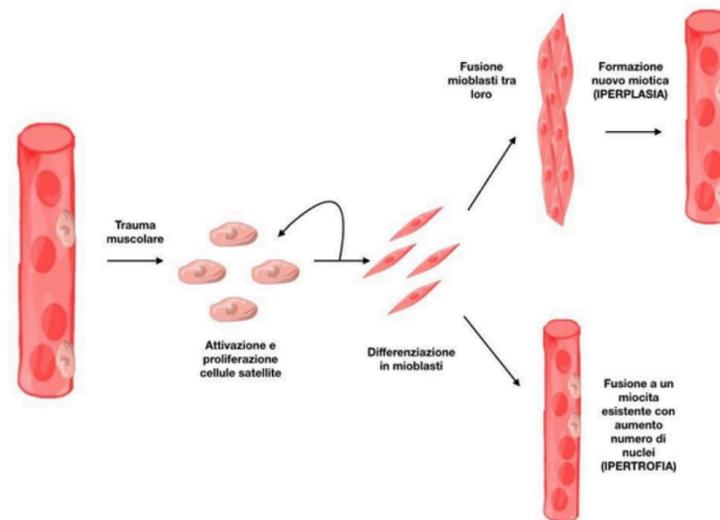
IL MUSCOLO SCHELETRICO: RIGENERAZIONE E PLASTICITÀ



Il muscolo scheletrico è un tessuto estremamente dinamico, capace sia di rigenerarsi che di adattarsi in risposta a stimoli esterni. Queste due capacità fondamentali sono rispettivamente la rigenerazione muscolare, guidata dalle cellule staminali residenti chiamate cellule satelliti muscolari (MuSC), e la plasticità muscolare, che consente alle fibre muscolari di cambiare dimensione, come avviene nei fenomeni di atrofia o ipertrofia.

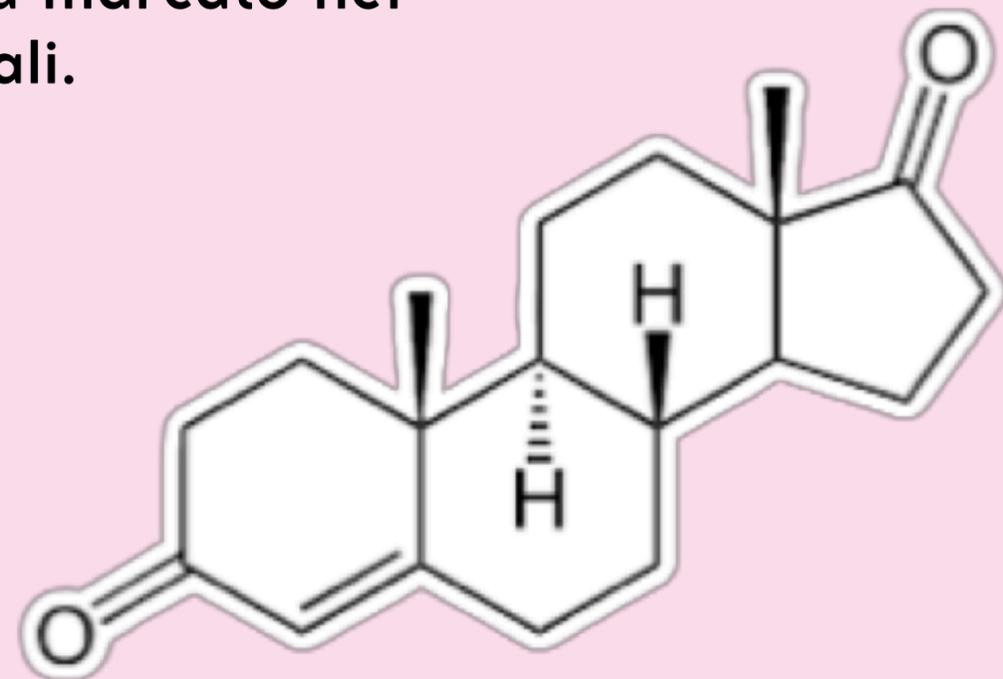
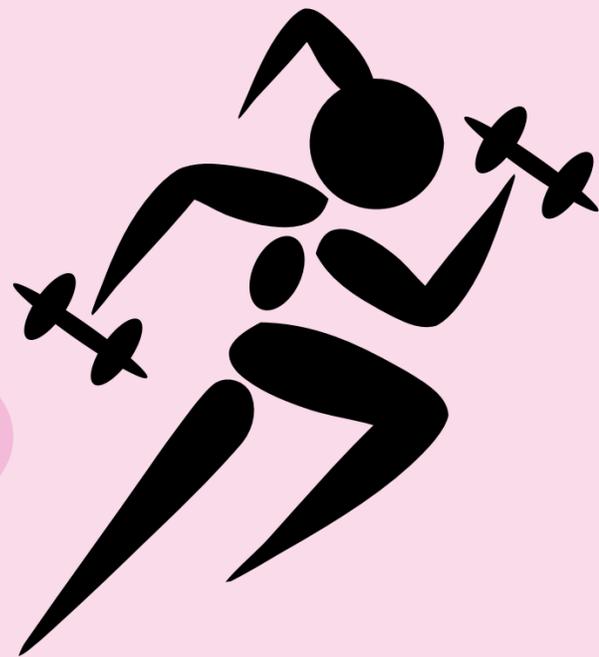
Ruolo delle MuSC nell'ipertrofia muscolare

Durante la rigenerazione, che avviene tipicamente in seguito a danni muscolari, le MuSC si attivano, proliferano e si differenziano per formare nuove miofibre. Questo processo è ben studiato e avviene all'interno della "fibra fantasma", una struttura rimasta integra dalla distruzione del tessuto muscolare, che fornisce una nicchia protettiva per l'attività delle MuSC. Al contrario, nell'ipertrofia muscolare, che può essere indotta da esercizio fisico o stimolazione ormonale, le fibre muscolari aumentano di volume anche in assenza di danno degenerativo evidente. Recenti studi hanno infatti dimostrato che l'attivazione delle MuSC può avvenire anche senza necrosi delle fibre, suggerendo l'esistenza di segnali alternativi – meccanici o biochimici – alla morte cellulare per stimolare la crescita muscolare.



STIMOLAZIONE DELLE MUSC COME ORMONI E FARMACI

Un esempio di ipertrofia senza danno è l'allenamento con restrizione del flusso sanguigno (BFR), che induce la crescita muscolare in assenza di lesioni strutturali. Anche alcuni ormoni, come gli androgeni, possono stimolare direttamente la proliferazione e l'attivazione delle MuSC, soprattutto nei muscoli che esprimono un'elevata quantità di recettori per questi ormoni. Inoltre, farmaci come il nandrolone o gli agonisti beta2 adrenergici (es. clenbuterolo) hanno dimostrato un effetto anabolizzante più marcato nei muscoli atrofizzati, senza causare danni strutturali.

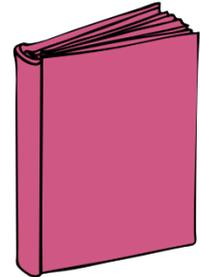
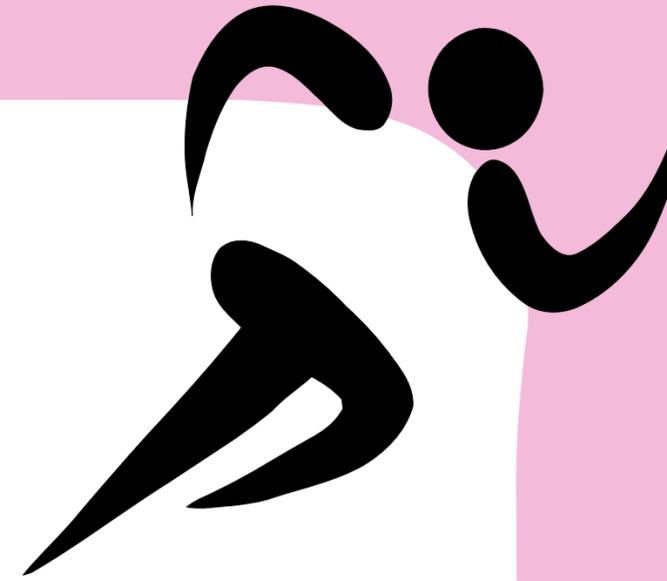


AMBIENTI E SEGNALI DIVERSI

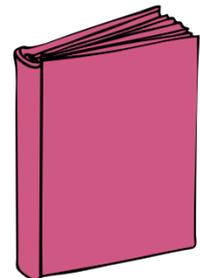
La comprensione dei meccanismi che regolano l'attivazione delle MuSC in assenza di danno apre nuove prospettive per il trattamento dell'atrofia muscolare, della sarcopenia e di altre condizioni degenerative. Strategie che combinano esercizio mirato, stimolazione meccanica e supporto ormonale potrebbero attivare le MuSC e promuovere la crescita muscolare anche nei soggetti anziani o debilitati, senza necessità di danno tissutale.



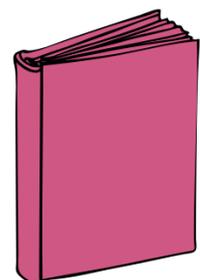
BIBLIOGRAFIA



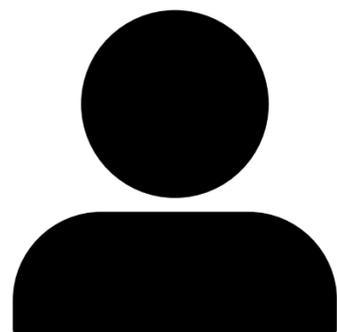
EMERGING TOPICS IN LIFE SCIENCES (2021) 5 563–573
[HTTPS://DOI.ORG/10.1042/ETLS20210014](https://doi.org/10.1042/ETLS20210014)
STEM CELLS AND REGENERATIVE MEDICINE IN SPORT
SCIENCE



<https://doi.org/10.1038/s41467-022-32868-y>
MSX1+ STEM CELLS RECRUITED BY BIOACTIVE TISSUE
ENGINEERING GRAFT FOR BONE REGENERATION



JOURNAL HOMEPAGE: WWW.ELSEVIER.COM/LOCATE/BBAMCR
ROLE OF DAMAGE AND MANAGEMENT IN MUSCLE HYPERTROPHY: DIFFERENT
BEHAVIORS OF MUSCLE STEM CELLS IN REGENERATION AND HYPERTROPHY



Gaia Napolano 5°Z



ISS Giancarlo Siani