- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56

Trapianti
1/2008

# Plasticità delle cellule staminali emopoietiche

Serena Urbani
Riccardo Saccardi
Benedetta Mazzanti
Simone Dal Pozzo
Letizia Lombardini
Alberto Bosi

*S.O.D. Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

**Riassunto**

Durante l'età postnatale tutti gli organi e tessuti contengono una popolazione di cellule staminali capaci di rinnovarsi dopo traumi, patologie o invecchiamento. Molti studi sulla plasticità delle cellule staminali hanno modificato il concetto che le cellule staminali seguano un programma di differenziazione intrinseco, predefinito e unidirezionale. Ricerche *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che cellule staminali emopoietiche sono in grado di dare origine a cellule e/o tessuti diversi da quelli di origine. Sono ancora da definire i meccanismi che regolano questo processo.

**Parole chiave**

Cellule staminali ematopoietiche, differenziazione, plasticità.

## Hematopoietic stem cells plasticity

**Summary**

*All post-natal organs and tissues contain a certain amount of stem cells that are able of renewing after trauma, disease or aging. Many studies on stem cells plasticity modified the concept that stem cells follow a one-way predefined, intrinsic differentiation programme.* In vivo *and* in vitro *research showed that hematopoietic stem cells can give origin to different cells and/or tissues from those of provenance. Mechanisms regulating this process are still to be defined.*

**Key words**

*Hematopoietic stem cells, differentiation, plasticity.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



## • *Il modello classico di differenziazione emopoietica*

**Con la crescita** dell'embrione, le cellule che hanno acquisito uno specifico fenotipo proliferano, permettendo ai tessuti e agli organi di crescere. Tuttavia, anche nell'organismo adulto tutti i tessuti e gli organi mantengono un equilibrio omeostatico grazie al quale le cellule perdute per morte naturale o per danno esterno sono sostituite da cellule nuove: questa capacità dell'embrione e dei tessuti adulti di rigenerarsi durante tutta la vita dell'individuo è ascrivibile alle cellule staminali.

**La cellula** staminale adulta è una cellula non differenziata (non specializzata) presente in un tessuto differenziato, in grado di rinnovare se stessa e specializzarsi in tutti i tipi cellulari del tessuto da cui origina; fino a pochi anni fa, non le veniva assegnato il livello di multipotenza delle cellule staminali embrionali; oggi, invece, si stanno acquisendo risultati che testimoniano anche questa loro potenzialità[1].

**La maggior** parte delle informazioni sulle cellule staminali adulte proviene da studi sui sistemi emopoietici midollari murino e umano, che provvedono, continuamente, a sostituire giornalmente i miliardi di cellule del sangue periferico. Questi studi hanno permesso di definire la cellula staminale come "clonogenica", cioè capace di un autorinnovamento prolungato attraverso divisioni "simmetriche", responsabili del mantenimento e dell'espansione del compartimento staminale. La cellula staminale deve anche essere in grado di effettuare divisioni "asimmetriche", in maniera tale che una cellula figlia sia uguale alla madre, mentre l'altra sia differenziata verso uno specifico *pathway* di espressione molecolare; in particolare, il processo di "differenziazione" cellulare indica l'assunzione di nuove caratteristiche morfologiche e funzionali, attraverso l'attivazione di particolari geni e l'inattivazione di altri.

**La popolazione** responsabile dell'emopoiesi è organizzata in una struttura gerarchica al cui vertice si trovano le cellule staminali emopoietiche (*hematopoietic stem cells*, HSC); da queste derivano i progenitori multipotenti, i progenitori oligopotenti e quelli predestinati (indirizzati irreversibilmente verso una precisa linea cellulare e con progressiva limitazione della capacità proliferativa) ed infine la progenie in corso di differenziamento terminale. Procedendo, quindi, dalle HSC fino alle cellule mature si osservano un aumento del grado di differenziamento ed una diminuzione della capacità di autorinnovamento, della multipotenza e del potenziale proliferativo.

**Cellule** emopoietiche commissionate verso una particolare filiera ematica possono essere indotte a convertirsi in cellule di una filiera diversa; non solo: molto più recentemente, a partire dalla fine degli anni '90, è cresciuto enormemente l'interesse per le potenzialità evolutive delle cellule staminali emopoietiche verso cellule di altri tessuti ed organi. In entrambi i casi si parla di "plasticità" evolutiva, cioè di potenzialità differenziativa non contemplata dai paradigmi standard della biologia evolutiva, e per la quale le cellule risultano essere in grado di assumere delle caratteristiche fenotipiche e funzionali proprie di altri organi o tessuti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



## • *Plasticità delle cellule staminali emopoietiche verso tessuti non emopoietici*

**Studi recenti** suggeriscono che cellule staminali primitive all'interno del midollo osseo possiedano un elevato grado di plasticità funzionale, molto più ampio di quanto si riteneva fino alla fine degli anni '90. Le correlazioni fra cellule di diversi tessuti possono essere ricondotte alle loro origini embriologiche: per esempio, il mesoderma dà origine alle cellule del sangue, ai muscoli e alle cellule endoteliali e sono stati identificati nell'uomo e nel topo progenitori comuni per il sangue e per l'endotelio, esprimenti dei marcatori comuni.

**È stato** dimostrato in un modello murino che il midollo osseo contiene dei progenitori miogenici in grado di migrare in aree di degenerazione muscolare, di differenziare in senso miogenico e di partecipare alla rigenerazione delle fibre muscolari danneggiate del ricevente[2]. Questo fenomeno può essere spiegato non tanto con la localizzazione di progenitori commissionati verso la linea muscolo-scheletrica nel midollo osseo, ma con la presenza di alcune cellule staminali emopoietiche (la cosiddetta "Side Population") che possono rappresentare dei veri e propri progenitori miogenici[3]; inoltre cellule di provenienza muscolare possono contribuire, una volta trapiantate, alla ricostituzione emopoietica, anche di riceventi secondari[4]. In un modello murino di infarto miocardico indotto dalla chiusura delle arterie coronarie, la progenie delle cellule staminali emopoietiche trapiantate ha contribuito alla riparazione di capillari e cardiomiciti. Inoltre è stato osservato che quando una popolazione arricchita in HSC viene iniettata direttamente in una zona infartuata la sua partecipazione può contribuire alla rigenerazione del muscolo cardiaco e ad un apparente miglioramento di parametri emodinamici e della funzionalità cardiaca[6]. Inoltre, topi sottoposti a regime di mobilizzazione di HSC, dal midollo osseo al sangue periferico con G-CSF, sono stati in parte protetti dal danno indotto da infarto miocardico[7]. Quindi, un aumentato numero di cellule staminali circolanti potrebbe essere un meccanismo di protezione, in seguito ad un eventuale loro attecchimento a livello del muscolo cardiaco.

**Dopo** il trapianto di midollo osseo, cellule di derivazione del donatore sono state ritrovate in numerosi tessuti non emopoietici, tra cui il fegato, l'endotelio vascolare e l'astroglia cerebrale: Petersen[8] ha risposto per primo alla domanda se "cellule ovali e altre cellule epatiche possano derivare dal midollo osseo", utilizzando due modelli sperimentali paralleli, entrambi nel ratto: il trapianto di midollo osseo e il trapianto di fegato; nel primo caso, cellule midollari maschili sono state trapiantate in riceventi femmine irradiate letalmente: cellule ovali positive per il cromosoma Y sono state rilevate già dopo 9 giorni e hanno iniziato a differenziarsi in epatociti dopo 13 giorni; nel secondo, ratti Lewis che avevano subito un trapianto di fegato da ratti Brown Norway presentavano a livello dei dotti dell'organo trapiantato cellule di entrambi i ceppi, ad indicare che l'epitelio biliare si rinnovava in parte grazie a cellule autoctone dell'organo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



trapiantato, e in parte grazie a cellule di provenienza dal ricevente stesso, probabilmente cellule midollari circolanti.

**Shi**[9,10] ha verificato in un modello canino di trapianto di midollo osseo la presenza di isole sparse di cellule endoteliali del donatore, che provenivano dal midollo osseo trapiantato. Eglitis[11] ha dimostrato che cellule del midollo osseo possono migrare nel tessuto nervoso di topi adulti, e presentare marcatori caratteristici della microglia e dell'astroglia; soprattutto dopo ischemia cerebrale unilaterale il contributo alla formazione di microglia da parte di cellule midollari era particolarmente cospicuo nell'emisfero danneggiato[12].

**Inoltre**, popolazioni clonali di cellule staminali neuronali possono ripopolare il midollo osseo di riceventi irradiati e dare origine ad una numerosa progenie di linfociti B e T e cellule mieloidi[13]; la progenie delle cellule staminali neuronali nel sangue periferico è stata studiata usando il citofluorimetro e il *mis-match* sull'MHC tra i due ceppi murini selezionati nel disegno sperimentale.

**Altri due** fondamentali sistemi sperimentali hanno mostrato che cellule staminali di derivazione dal midollo osseo possono funzionare come progenitori di cellule non emopoietiche nel sistema nervoso centrale murino: topi adulti irradiati letalmente che hanno ricevuto midollo intero hanno sviluppato cellule neuronali di derivazione del donatore, caratterizzate per l'espressione di specifici marker genetici e di superficie[14,15].

**Sebbene** il midollo osseo contenga molti tipi cellulari che potrebbero essere responsabili di una tale potenzialità transdifferenziativa, tuttavia è possibile che siano proprio le cellule staminali emopoietiche quelle direttamente o indirettamente coinvolte. Questo tipo di ricerche ha suggerito inoltre che delle cellule staminali derivanti dai tessuti adulti possono avere un grado di plasticità nelle loro potenzialità di commissionamento precedentemente sconosciuto, influenzato più dagli stimoli microambientali che dallo stato di avanzamento verso una particolare filiera.

**Lagasse** et al.[16] sono stati i primi a fornire dimostrazioni decisive a supporto del concetto di transdifferenziazione a livello funzionale, utilizzando un piccolo numero di cellule staminali: 30 cellule emopoietiche staminali altamente purificate iniettate in un topo affetto da una patologia epatica letale inducibile (tirosinemia di tipo I) sono state in grado di ripopolare il sistema emopoietico, di differenziare in epatociti e di ripristinare la funzionalità epatica.

## • *Meccanismi attraverso i quali si verifica il fenomeno della plasticità*

**Possono** essere ipotizzati numerosi meccanismi attraverso i quali si può realizzare il fenomeno della plasticità e la constatazione di uno di essi non necessariamente esclude le altre possibilità. La prima spiegazione è che tipi multipli e distinti di cellule staminali siano presenti normalmente in circolo, in grado di differenziare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



nella propria linea cellulare. Questo modello deterministico è supportato dal fatto che diversi progenitori cellulari con potenzialità clonogenica circolano nel sangue periferico, includendo cellule staminali emopoietiche, cellule staminali mesenchimali[17-20], precursori endoteliali[21,22], muscolo-scheletrici[23] e del muscolo liscio[24]. Un altro possibile meccanismo presuppone la sopravvivenza, dopo la nascita, di una popolazione di cellule staminali pluripotenti, equivalenti alle staminali embrionali in termini proliferativi e differenziativi, localizzata nel midollo osseo, non commissionata verso la linea emopoietica ed in grado di originare le altre varie cellule staminali circolanti linea-ristrette. Il lavoro scientifico di Jiang[1] è di fondamentale importanza nel dibattito sulla localizzazione e potenza evolutiva delle cellule staminali dei tessuti adulti ed i risultati presentati sono a supporto di questa seconda eventualità: gli autori hanno infatti identificato nel midollo osseo una nuova, espandibile, multipotente cellula progenitrice adulta ("MAPC", *multipotent adult progenitor cell*), negativa per CD34, CD44, CD45, c-kit e MHC di classe I e II, la quale, dopo essere iniettata in una blastocisti murina determina, nell'animale generato, un chimerismo tessutale pari all'80%. L'iniezione di MAPC in topi NOD/SCID permette di valutare il potenziale differenziativo di questa classe di progenitori: le cellule di derivazione del donatore (circa il 5%) sono rintracciabili nei tessuti emopoietici ed epiteliali (fegato, polmone ed intestino).

**Questi progenitori** potrebbero anche subire processi di "transdeterminazione" che comportano il loro commissionameno verso una linea differenziativa alternativa alla propria. Un altro meccanismo prevede la presenza di cellule emopoietiche commissionate in grado di "transdifferenziare" (processo attraverso il quale una cellula matura di una particolare linea assume il fenotipo e la funzione propri di un'altra), in maniera indiretta, cioè in grado di assumere il pattern di espressione genica proprio di un altro tipo cellulare attraverso un processo di "dedifferenziazione" (quando una cellula almeno in parte commissionata si converte in un precursore cellulare più immaturo) e "ridifferenziazione", passando probabilmente attraverso un tipo cellulare intermedio non identificato; oppure in maniera diretta, senza uno specifico intermedio. La distinzione tra transdifferenziazione diretta e indiretta può essere artificiosa e probabilmente i comuni paradigmi della differenziazione cellulare non contemplano la effettiva plasticità di queste cellule *in vivo*.

## Come verificare il fenomeno della plasticità ed identificare le cellule del donatore negli organi bersaglio

**Per distinguere** tra cellule del donatore e del ricevente, vengono utilizzati sia sistemi di marcatura naturale (come il *mis-match* di sesso e di particolari varianti alleliche) sia sistemi artificiali (come

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



marker transgenici). L'ibridazione *in situ* di sonde contro sequenze nucleotidiche sul cromosoma Y rappresenta il modello ideale, dal momento che l'abbinamento della marcatura nucleare con l'immunofenotipo permette una stringente determinazione dell'identità cellulare. Per quanto riguarda sistemi artificiali di animali transgenici, sono utilizzati soprattutto i geni *lacZ* (che codifica una β-galattosidasi nucleare batterica) e il gene che codifica la GFP (*"green fluorescent protein"*), di facile rilevamento attraverso, rispettivamente, reazione enzimatica rilevabile colorimetricamente con *X-gal* e direttamente in microscopia a fluorescenza[25,26]. L'attività β-galattosidasica è presente nel citoplasma della maggior parte dei tipi cellulari durante lo sviluppo[27] e anche i lisosomi delle cellule di mammifero presentano un certo grado di attività endogena a pH 6 che produce una colorazione citoplasmatica in presenza di *X-gal*[28,29]. Anche se l'enzima batterico lavora bene a pH più alti e la maggior parte dei protocolli di colorazione distingue efficacemente tra attività β-galattosidasica endogena e batterica, è necessario predisporre il sistema sperimentale con dei ferrei controlli negativi e positivi, da fare in parallelo e contemporaneamente, quando si utilizza questo sistema di marcatura differenziale[30]. L'uso di animali GFP sembra essere il sistema più semplice di marcatura, ma alcune tipologie cellulari presentano un alto livello di autofluorescenza con un profilo di espressione simile a quello della GFP, per cui anche in questo caso sono necessarie delle contemporanee rigorose condizioni di controllo.

## • *Il fenomeno della plasticità rivalutato e il meccanismo della fusione*

**La distinzione** tra fusione e plasticità cellulare richiede l'analisi simultanea di marcatori dell'ospite e del donatore, nonché specifici del target differenziativo esaminato. Per controllare che non si sia verificata una fusione cellulare, è necessario identificare un marker specifico dell'ospite e verificare se è coespresso o meno nella stessa cellula che porta quello del donatore. In presenza di fenomeni di plasticità, la cellula deve prima rispondere a dei segnali extracellulari, che quindi attivano dei fattori di trascrizione intracellulari, tessuto-specifici che vanno a competere con quelli già presenti, e responsabili dell'originale fenotipo della cellula donatrice. Nel caso della fusione, invece, non sono richiesti dei segnali extracellulari perché i fattori di trascrizione necessari sono già presenti nel prodotto della fusione. Quando due cellule diploidi si fondono, i due gruppi di fattori di trascrizione dovrebbero essere presenti in quantità simile e questo influenzerà il fenotipo finale: se una cellula poliploide si fonde con una cellula diploide i fattori di trascrizione della prima dovrebbero essere dominanti e il prodotto di fusione presenterà questo particolare fenotipo.

**Non sono** comunque state rilevate cellule fuse nei sistemi *standard* di trapianto di midollo osseo, situazione in cui sarebbe più ovvio assi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



stere a questo fenomeno, se fosse particolarmente comune. Inoltre, la fusione cellulare sembra essere troppo inefficace per giustificare tutti i riportati esempi di transdifferenziazione. Ulteriori studi sono necessari per verificare l'effettiva plasticità di cellule staminali e la frequenza della fusione cellulare nel contesto del trapianto cellulare somatico.

## Verso nuovi paradigmi della differenziazione cellulare

**Theise e Krause**[31] hanno proposto tre nuovi principi per interpretare i processi di differenziazione cellulare dei vertebrati e di avanzamento lungo una specifica linea:

a) principio della "Completezza genomica"
b) principio della "Incertezza della caratterizzazione cellulare"
c) principio "Natura stocastica della differenziazione e dello sviluppo di una linea".

### a) Principio della "Completezza genomica"

**In assenza** di meccanismi di restrizione genica irreversibile in una certa parte del genoma, qualsiasi cellula contenente l'intero genoma, senza trasposizioni, moltiplicazioni o delezioni, ha la possibilità di mostrare elementi di qualunque tipo cellulare dell'organismo da cui deriva. Come hanno dimostrato esperimenti *in vitro* e *in vivo*, cellule che hanno subito un qualsiasi tipo di differenziazione con genomi completamente intatti possono plausibilmente essere indotte a cambiare il loro status attraverso appropriate manipolazioni sulla cellula stessa o il suo microambiente[32-34].

**Tali manipolazioni** non sono limitate a processi meccanici, chimici o elettrici, ma possono consistere nell'esposizione a molecole biologiche modificatorie (citochine, chemochine, ormoni…) o nell'esposizione ad un diverso microambiente in seguito al loro trapianto da un tessuto ad un altro.

### b) Principio della "Incertezza della caratterizzazione cellulare"

**Le cellule** sono dei sistemi altamente dinamici e reattivi e il loro microambiente è una chiave determinante della loro differenziazione. Ogni tentativo di caratterizzare completamente una cellula, a partire dalla più semplice tecnica di isolamento, necessariamente modifica lo spazio di quella cellula e, potenzialmente, ne altera il profilo di espressione genica, in maniera più o meno sostanziale: anche il suo status differenziativo potrà cambiare di conseguenza. Il prelievo di sangue venoso per isolare le cellule del sangue circolante, per esempio, sottopone le cellule ad un disturbo minimo, rimanendo esse sospese nel loro microambiente fluido; pur tuttavia, si trovano esposte ad una inusuale alta turbolenza e a contatto con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



una superficie metallica: questi fattori possono costituire delle forti alterazioni del loro microambiente. Manipolazioni più invasive come la biopsia e la disaggregazione tessutale possono influenzare più profondamente il profilo di espressione genica, perché si vengono ad interrompere delle interazioni cellula-cellula e si rimuovono le cellule dal loro normale microambiente. Quindi, ogni tentativo di osservare una cellula ne altera lo stato al momento della caratterizzazione e potenzialmente ne altera il susseguirsi degli eventi differenziativi, per i quali è come se si applicasse il principio di indeterminazione di Heisenberg: "di una particella, non si può conoscere contemporaneamente la posizione e il momento esatti". I ricercatori si trovano di fronte a degli elementi di cui sono incerte sia l'origine (i progenitori indifferenziati) che il destino (la loro varia progenie).

**c) Principio della "Natura stocastica della differenziazione e dello sviluppo di una linea"**

**Le definizioni** dei sistemi di linee cellulari sono bidirezionali, ossia i ricercatori tentano di identificare i fenotipi dei precursori cellulari che danno origine ad una specifica sottopopolazione e, similmente, di stabilire quale tipo cellulare può derivare da un altro. Dal momento che, in base al primo principio, della completezza genomica, qualsiasi cellula può avere la capacità di dare origine ad una qualsiasi altra cellula, è chiaro che ci sono multipli, infiniti possibili fenotipi di precursori cellulari di ogni cellula. Quindi, la descrizione dei progenitori possibili di una cellula deve includere le condizioni di osservazione e manipolazione del sistema che viene osservato ed esse devono essere espresse in maniera stocastica, in base a dei principi di probabilità.

**Questi principi** implicano un cambiamento nel modo in cui i dati possono essere interpretati e potrebbero cambiare le ipotesi sviluppate successivamente all'analisi degli stessi. La consapevolezza che le cellule sono entità dinamiche, che possono rispondere immediatamente al cambiamento ambientale e alla manipolazione da parte dell'operatore è di fondamentale importanza, come il riconoscere che tante definizioni (di "cellula staminale", di "cellula mesenchimale" o "epiteliale") fanno solo riferimento a degli stati funzionali o morfologici delle cellule al momento dell'osservazione, per cui sono molto imprecise e limitative: il termine "cellula staminale" dovrebbe essere utilizzato facendo riferimento ad una specifica cellula auto-rinnovantesi, definita sulla base del contesto entro il quale si trova; il suo percorso differenziativo può dirigersi verso tessuti derivanti da tutti e tre i foglietti germinali embrionali (ectoderma, mesoderma, endoderma), indipendentemente che essa derivi dall'embrione o da un tessuto adulto[35].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



## Bibliografia

1. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al.
**Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow.**
*Nature 2002; 418: 41.*
2. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, et al.
**Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors.**
*Science 1998; 279: 1528.*
3. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, et al.
**Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cells transplantation.**
*Nature 1999; 401: 390.*
4. Jackson KA, Mi T, Goodell MA.
**Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle.**
*Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 14482.*
5. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al.
**Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells.**
*J Clin Invest 2001; 107: 1395.*
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al.
**Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium.**
*Nature 2001; 410: 701.*
7. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al.
**Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival.**
*Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10344.*
8. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al.
**Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells.**
*Science 1999; 284: 1168.*
9. Shi Q, Wu MH, Hayashida N, Wechezak AR, Clowes AW, Sauvage LR.
**Proof of fallout endothelialization of impervious Dacron grafts in the aorta and inferior vena cava of the dog.**
*J Vasc Surg 1994; 20: 546.*
10. Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al.
**Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cell.**
*Blood 1998; 92: 362.*
11. Eglitis MA, Mezey E.
**Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice.**
*Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 4080.*
12. Eglitis MA, Dawson D, Park KW, Mouradian MM.
**Targeting of marrow-derived astrocytes to the ischemic brain.**
*Neuroreport 1999; 10: 1289.*
13. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL.
**Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo.**
*Science 1999; 283: 534.*
14. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM.
**From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice.**
*Science 2000; 290: 1775.*
15. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR.
**Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow.**
*Science 2000; 290: 1779.*
16. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al.
**Purified hematopietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo.**
*Nat Med 2000; 6: 1229.*
17. Fernandez M, Simon V, Herrera G, Cao C, Del Favero H, Minguell JJ.
**Detection of stromal cells in peripheral blood progenitor cell collections from breast cancer patients.**
*Bone Marrow Transplant 1997; 20: 265.*
18. Huss R, Lange C, Weissinger EM, Kolb HJ, Thalmeier K.
**Evidence of peripheral blood-derived, plastic-adherent CD34(-/low) hematopoietic stem cell clones with mesenchymal stem cell characteristics.**
*Stem Cells 2000; 18: 252.*
19. Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, et al.
**Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals.**
*Arthritis Res 2000; 2: 477.*
20. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM.
**Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal stem cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not.**
*Br J Haematol 2003; 121: 368.*
21. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP.
**Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood.**
*J Clin Invest 2000; 105: 71.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Thu, 25 Apr 2024, 23:57:56



22. Masuda H, Kalka C, Asahara T.
**Endothelial progenitor cells for regeneration.**
*Hum Cell 2000; 13: 153.*

23. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S, Satomura K, Bianco P, Robey PG.
**Circulating skeletal stem cells.**
*J Cell Biol 2001; 153: 1133.*

24. Simper D, Stalboerger PG, Panetta CJ, Wang S, Caplice NM.
**Smooth muscle progenitor cells in human blood.**
*Circulation 2002; 106: 1199.*

25. Friedrich G, Soriano P.
**Promoter traps in embryonic stem cells: a genetic screen to identify and mutate developmental genes in mice.**
*Genes Dev 1991; 5: 1513.*

26. Okabe M, Ikawa M, Kominami K, Nakanishi T, Nishimune Y.
**Green mice as a source of ubiquitous green cells.**
*FEBS Lett 1997; 407: 313.*

27. Zambrowicz BP, Imamoto A, Fiering S, Herzenberg LA, Kerr WG, Soriano P.
**Disruption of overlapping transcripts in the ROSA beta geo 26 gene trap strain leads to widespread expression of beta-galactosidase in mouse embryos and hematopoietic cells.**
*Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 3789.*

28. Elens A, Wattiaux R.
**Age-correlated changes in lysosomal enzyme activities: an index of ageing?**
*Exp Gerontol 1969; 4: 131.*

29. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Erusalimsky J.D.
**Senescence-associated (beta)-galactosidase reflects an increase in lysosomal mass during replicative ageing of human endothelial cells.**
*J Cell Sci 2000; 113: 3613.*

30. Shimohama S, Rosenberg MB, Fagan AM, et al.
**Grafting genetically modified cells into the rat brain: characteristics of E. coli beta-galactosidase as a reporter gene.**
*Brain Res Mol Brain Res 1989; 5: 271.*

31. Theise ND, Krause DS.
**Toward a new paradigm of cell plasticity.**
*Leukemia 2002; 16: 542.*

32. Blau HM, Pavlath GK, Hardeman EC, et al.
**Plasticity of the differentiated state.**
*Science 1985; 230: 758.*

33. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, et al.
**Generalized potential of adult neural stem cells.**
*Science 2000; 288: 1660.*

34. Geiger H, Sick S, Bonifer C, Muller AM.
**Globin gene expression is reprogrammed in chimeras generated by injecting adult hematopoietic stem cells into mouse blastocysts.**
*Cell 1998; 93: 1055.*

35. Rosenthal N.
**Prometheus's vulture and the stem-cells promise.**
*N Engl J Med 2003; 349: 267.*