

RIEPILOGO

Le cellule staminali adulte, come ci dice il termine, le troviamo in organismi adulti e rispondono a due necessità fondamentali ovvero **mantenere l'omeostasi di un determinato tessuto** e **riparare i tessuti che sono continuamente soggetti a danno**. Es. i cardiomiociti nel tessuto cardiaco non hanno capacità intrinseca di autoripararsi mentre nel sistema nervoso esistono delle componenti staminali molto specifiche che quindi non permettono l'autoriparazione.

Un modo molto semplice per cui la nicchia influenza la staminale è **PREVENIRNE IL DIFFERENZIAMENTO**. La nicchia manda dei segnali alla cellula staminale che bloccano il differenziamento:

- Se la staminale rimane nella nicchia la cellula farà autorinnovamento
- Se la staminale lascia la nicchia si differenzierà.

Quando la cellula non sente più i segnali della nicchia si differenzia → è la via di default perché non richiede segnali per farlo.

La nicchia è un ambiente esterno che comunica con la cellula staminale tramite input continui per prevenire il differenziamento.

Questo avviene attraverso delle **specifiche vie di segnalazione** → la nicchia, attraverso trasmettitori chimici e molecole di segnalazione, è in grado di mandare segnali alla cellula staminale in cui si instaurano circuiti trasduzionali con attivazione di fattori di trascrizione, epigenetici e di regolazione per regolare l'espressione genica.

Le VIE DI SEGNALE sono ad esempio TGF beta, WNT, SDF: non è un'unica via ma si tratta di integrazione di diversi segnali provenienti dalla nicchia.

NICCHIA STAMINALE

Vediamo un esempio specifico di che cos'è la nicchia. Le cellule staminali ematopoietiche si trovano nel midollo osseo, il quale, anche se si trova incapsulato nel tessuto osseo, è comunque a contatto con il resto dell'organismo grazie ad un'ampia vascolarizzazione. Inoltre, ci sono altre cellule che compongono l'osso come per esempio osteoblasti, osteoclasti, mesenchimali stromali (o mesenchimali staminali), adipociti, cellule dei vasi sanguigni, neuronale ed ectodermica. Ad oggi si scoprono ancora nuove strutture cellulari che lo compongono.

Sono presenti anche le cellule staminali ematopoietiche e cellule differenziate a partire dalle staminali ematopoietiche.

Come comunicano tutte le altre componenti della nicchia con la cellula staminale per prevenire il differenziamento?

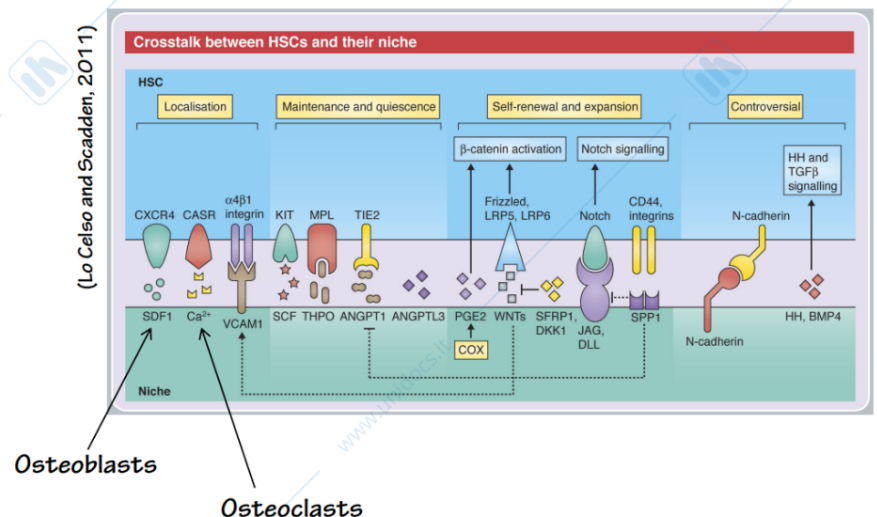
Gli input provenienti dalla nicchia innescano dei circuiti a livello epigenetico che prevengono il differenziamento.

Una molecola lega un recettore membranale o citoplasmatico di una cellula pronta a rispondere al segnale → il segnale trasdotto all'interno tramite molecole della via di trasduzione (es. fosforilazione).

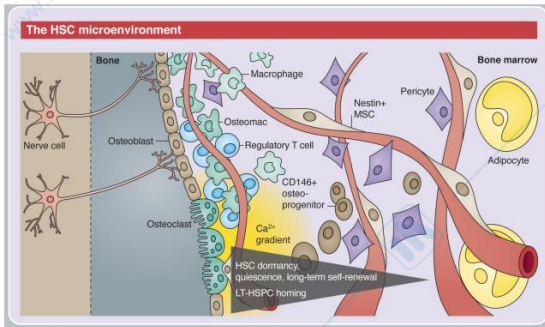
Il risultato finale è l'accensione o lo spegnimento di geni che regolano la trascrizione.

Quindi la nicchia fornisce informazioni sottoforma di ligandi quindi la cellula staminale deve avere i recettori per rispondere a quei ligandi.

La figura schematica rappresenta la nicchia (sotto) e la cellula staminale ematopoietica (sopra). Quelli rappresentati nello spazio tra le due membrane sono tutti i segnali identificati fino al 2011 (per i quali è stata fatta una caratterizzazione) ed è stata scoperta una molecola che viene rilasciata nello spazio tra una cellula e l'altra e che trova dei recettori



Role of Ca^{2+} gradient



(Lo Celso and Scadden, 2011)

Ca^{2+} is released by osteoclasts during bone resorption, which leads to the formation of a concentration gradient that spreads out from the endosteal surface. HSCs express the G-protein coupled Ca^{2+} -sensing receptor (CASR) and depend on it for their peri-endosteal localisation and function.

ricevere un certo numero di ligandi: molecole di segnalazione di diverso tipo come SDF1 e lo ione calcio (Ca^{2+}). Questi sono però solamente alcuni segnali che la cellula staminale riceve.

Lo ione calcio è un segnale antidifferenziativo. Ca^{2+} proviene dalla digestione dell'osso da parte degli osteoclasti che rilascia calcio nell'ambiente del midollo osseo creando un gradiente di calcio.

la concentrazione dello ione sarà maggiore quando la SC sarà vicina al tessuto osseo e sarà più bassa man mano che si allontana.

La segnalazione tra nicchia e staminale avviene attraverso uno scambio di informazioni, tramite attivazione o inibizione di pathways di segnalazione.

L'integrazione di questi segnali determina se in quel momento la cellula staminale deve auto-rinnovarsi, quanto auto-rinnovarsi o se deve andare incontro a differenziamento.

Come dimostriamo che esiste una componente staminale all'interno del midollo osseo?

Si fa un esperimento in vivo in modello animale murino:

1. si preleva midollo osseo da topo le cui cellule sono state modificate con l'aggiunta di un gene reporter come GFP (il prodotto è di facile riconoscimento).
2. Il midollo è poi trapiantato in un secondo topo in cui si osserva la presenza di cellule del primo sia nel midollo osseo che nel sangue circolante (è quello che voglio vedere).

Ovviamente devo aver modificato il genoma (quindi anche cellule del midollo) del primo topo con il gene reporter utilizzando un P costitutivo: in questo modo il topo risulterà tutto fluorescente.

Questo permette di dimostrare la presenza delle cellule fluorescenti nel midollo osseo del secondo topo per poi svolgere trapianti seriali in cui si osserverà sempre la presenza di cellule fluorescenti → c'è presenza di cellule staminali.

Bisogna poi capire qual è la componente staminale e quali sono invece i componenti della nicchia.

Si potrebbero prelevare le cellule, separare le diverse componenti e caratterizzarle soprattutto in base ai componenti di superficie che prelevo e trapianto nel secondo topo.

Quali sono le componenti della nicchia e quelle che sono lì ma non influenzano la SC? Lo capisco **eliminando le componenti dalla nicchia** ed osservandone l'effetto sulla nicchia stessa.

Si prende un P cellula specifico (che controlla un gene espresso solo in una determinata cellula) e gli si fa guidare l'espressione di un gene di suicidio → produce enzimi che convertono composti innocui in composti che in quella cellula sono tossici. In questo modo si elimina un solo tipo cellulare e ne si osservano le conseguenze sul comportamento della cellula staminale.

Un esempio è la **timidina chinasi (TK)** ovvero un enzima che converte un substrato innocuo fornito alla cellula (Ganciclovir) in un prodotto tossico: solo le cellule che hanno quel gene attivo, sotto il controllo del promotore

Lezione 3 20/10/23
sulla staminale ematopoietica e quindi che permette la comunicazione tra la nicchia e la staminale ematopoietica.

[In alcuni casi, per esempio il pathway di notch, la molecola non è rilasciata ma è "piantata" nella membrana delle cellule della nicchia e che lega una molecola che è incorporata nella membrana della cellula staminale ematopoietica. Qualsiasi messaggio le cellule si devono scambiare deve passare dalla superficie di una cellula all'altra.]

Non esiste un solo segnale ma ce ne sono molteplici, è sempre una combinazione di segnali.

Il sistema è molto complesso poiché in ogni determinato momento la cellula staminale ematopoietica potrebbe

potrebbe

potrebbe

potrebbe

potrebbe

potrebbe

potrebbe

potrebbe

1. si preleva midollo osseo da topo le cui cellule sono state modificate con l'aggiunta di un gene reporter come GFP (il prodotto è di facile riconoscimento).
2. Il midollo è poi trapiantato in un secondo topo in cui si osserva la presenza di cellule del primo sia nel midollo osseo che nel sangue circolante (è quello che voglio vedere).

Ovviamente devo aver modificato il genoma (quindi anche cellule del midollo) del primo topo con il gene reporter utilizzando un P costitutivo: in questo modo il topo risulterà tutto fluorescente.

Questo permette di dimostrare la presenza delle cellule fluorescenti nel midollo osseo del secondo topo per poi svolgere trapianti seriali in cui si osserverà sempre la presenza di cellule fluorescenti → c'è presenza di cellule staminali.

Bisogna poi capire qual è la componente staminale e quali sono invece i componenti della nicchia.

Si potrebbero prelevare le cellule, separare le diverse componenti e caratterizzarle soprattutto in base ai componenti di superficie che prelevo e trapianto nel secondo topo.

Quali sono le componenti della nicchia e quelle che sono lì ma non influenzano la SC? Lo capisco **eliminando le componenti dalla nicchia** ed osservandone l'effetto sulla nicchia stessa.

Si prende un P cellula specifico (che controlla un gene espresso solo in una determinata cellula) e gli si fa guidare l'espressione di un gene di suicidio → produce enzimi che convertono composti innocui in composti che in quella cellula sono tossici. In questo modo si elimina un solo tipo cellulare e ne si osservano le conseguenze sul comportamento della cellula staminale.

Un esempio è la **timidina chinasi (TK)** ovvero un enzima che converte un substrato innocuo fornito alla cellula (Ganciclovir) in un prodotto tossico: solo le cellule che hanno quel gene attivo, sotto il controllo del promotore

specifico, muoiono. Come faccio ad uccidere con la timidina-chinasi specificamente le cellule di mio interesse (es. adipociti) in modo specifico? Il costrutto è presente in tutte le cellule del topo ma sarà acceso solo nella cellula dove è attivo il promotore specifico che guida l'espressione del gene della timidina-chinasi quindi tutti gli adipociti in presenza di ganciclovir andranno incontro a morte mentre le altre che non hanno il P attivato sopravvivranno.

Se la cellula di studio è una componente essenziale della nicchia mi aspetto che la SC NON si autorinnovi.

Come lo dimostro? In tutte le cellule di un topo inseriamo stabilmente nel genoma un costrutto-reporter con una GFP (o qualsiasi altro tipo di gene reporter) che sia sotto il controllo del promotore della cellula staminale es. ematopoietica. La fluorescenza viene trovata quindi soltanto nelle cellule staminali ematopoietiche, fintanto che sono indifferenziate. Se eliminiamo una componente essenziale della nicchia, quello che si vede è una riduzione della fluorescenza, che corrisponde alla diminuzione del numero di cellule staminali.

Se faccio trapianto del midollo del topo in un altro non osservo più la fluorescenza nel secondo perché le cellule non si autorinnovano ma si differenziano.

Se erroneamente anziché usare il P della cellula della nicchia prendo quello della cellula staminale ematopoietica e rifaccio l'esperimento questo non darebbe un risultato perché si è uccisa la componente staminale.

Quindi bisogna sempre accoppiarlo ad un esperimento che dimostri se sto eliminando una componente della nicchia o la staminale stessa.

Separo le componenti e trapianto solo le singole componenti: la SC ematopoietica darà la fluorescenza mentre se uccisa non darà fluorescenza; per le cellule della nicchia non si ha fluorescenza sia se non trapiantate che trapiantate perché non è la staminale ma una componente della nicchia.

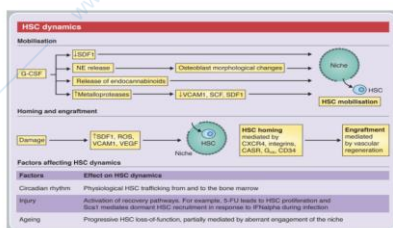
Noi abbiamo bisogno di conoscere non solo la cellula ma anche il tipo di segnale che manda alla cellula staminale.

Come dimostro che è una determinata molecola prodotta dalla cellula ad attivare una via di trasduzione del segnale nella SC? ES. come faccio a dimostrare che è proprio SDF1 dell'osteoclasto quando in realtà questo produce diverse molecole di segnalazione? Si può fare **gene editing** eliminando il gene per la molecola di segnalazione e vedere come varia il comportamento della cellula staminale.

Esistono numerose eccezioni a queste regole generali ad esempio nella staminale ematopoietica. Si è scoperto che le staminali ematopoietiche sono un'eccezione (nicchia=autorinnovamento; fuori nicchia=differenziamento) perché

HSC mobilization and homing

hanno la **capacità intrinseca di mantenersi indifferenziate anche se lasciano la nicchia** ovvero il fenomeno del **MOBILIZATION**.



Mobilisation: HSCs periodically leave the niche and enter circulation.

Homing: HSCs re-enter the bone marrow space.

Non sempre quando una sc che lascia la nicchia differenzia (eccezione).

Questo porta automaticamente ad una **applicazione terapeutica** delle cellule staminali ematopoietiche che è la classica terapia con le cellule staminali che ormai da anni si fa tramite il **trapianto di midollo osseo**.

Noi possiamo prelevare cellule staminali da midollo osseo di un donatore e trapiantarle in un paziente per esempio oncologico in cui radioterapia e chemioterapia hanno distrutto, oltre alle cellule proliferanti tumorali, anche la componente staminale del midollo osseo o comunque danneggiano gravemente questa componente staminale. Le cellule non devono essere necessariamente iniettate nel midollo osseo ma possono essere anche iniettate nella circolazione sanguigna visto che queste cellule saranno in grado di ri-colonizzare il midollo osseo e ritornare nella loro nicchia indifferenziate → homing.

Un'altra **distinzione delle cellule staminali adulte** è quella che riguarda il **tipo di tessuto** in cui loro svolgono le funzioni:

1. Tessuti con **turnover costante** → **epidermide ed epitelio intestinale** che sono in qualche modo a contatto con il mondo esterno (nel caso dell'epitelio intestinale è nel senso che ci passa il cibo ingerito e entrambi i tessuti sono soggetti a continuo rinnovamento)
2. Tessuti con **turnover basso** (o assente)
3. Tessuti con **turnover alto**

1. TESSUTO A TURNOVER COSTANTE

EPIDERMIDE

È la parte più superficiale della nostra pelle. Si distingue nell'**epidermide** ovvero la parte più esterna di derivazione dall'ectoderma e in **derma** più interno di derivazione dal mesoderma. L'epidermide è stratificata a partire da uno strato basale fino ad arrivare a quello più esterno che è composto essenzialmente da cellule morte che vengono perse costantemente. Le cellule dell'epidermide essendo esterne sono continuamente soggette a rinnovamento.

Nella **parte più basale**, a contatto con il derma, si trovano delle **cellule staminali** che formano cellule dette **ad amplificazione transiente (TA)**

Sono cellule **mitoticamente attive** che si replicano in continuazione **per poi differenziare** in cellule che si spostano man mano verso lo strato più esterno della pelle.

C'è una **differenza tra le TA e le cellule staminali** che risiede nel termine **transient**

le TA possono autorinnovarsi solo per un **numero definito di cicli replicativi** per poi produrre cellule figlie **differenziate definitivamente**

(Le cellule staminali vere e proprie lo fanno per un numero illimitato di volte)

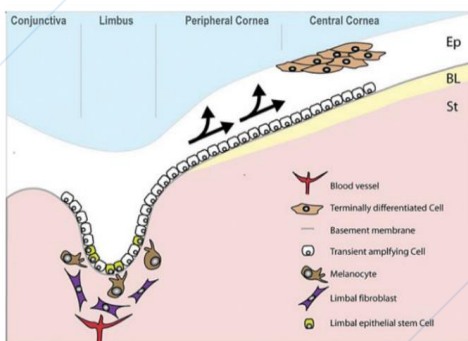
Questo sistema è molto studiato ad esempio per cura di ustioni od epidermolisi bollosa. **Una delle applicazioni è nella cornea.**

CORNEA

È un **tipo specializzato di epidermide** la cui specializzazione consiste nell'essere **trasparente**. La **congiuntiva** è la parte bianca, c'è la **cornea** e nella **parte di confine tra congiuntiva e la cornea** c'è il **LIMBUS** dove risiedono le **cellule staminali limbal**.

Queste cellule staminali limbal come le cellule staminali dell'epidermide sono in grado di differenziare attraverso un **passaggio intermedio in TA** le quali **continuano ad auto-rinnovarsi per un certo numero di cicli mentre migrano in direzione centripeta** (verso la parte centrale per la cornea).

Limbal Stem Cells



<http://www.stembook.org/node/588.html>

Perché le staminali della cornea sono solo nel limbus?

In questa regione ci sono i **melanociti** che hanno la funzione di **proteggere le cellule limbal** dai **raggi ultravioletti**: anche la cornea, infatti, può subire danni da raggi UV (danni permanenti visto che i raggi UV sono cancerogeni e mutageni).

Le cellule staminali limbal perché sono una popolazione di cellule necessarie per tutta la vita.

Ad avere un più alto tasso replicativo sono le TA non le SC perché ad ogni ciclo replicativo c'è un tasso di probabilità di errore della replicazione che è necessario evitare nelle SC.

È estremamente frequente nei tessuti che hanno un turnover alto la presenza di questo passaggio intermedio a TA.

QUINDI la TA è un'ottima strategia replicativa per avere differenziamento con alto tasso di proliferazione ma allo stesso tempo conservando e proteggendo le cellule staminali.

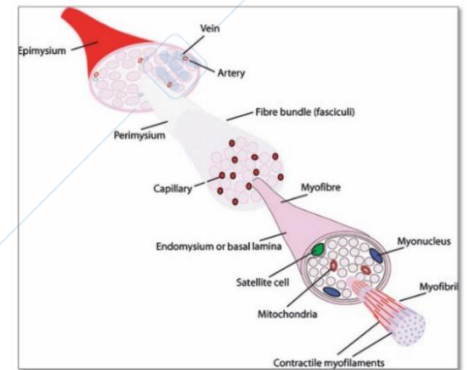
Applicazione terapeutica di queste cellule

Il primo farmaco basato su cellule staminali approvato in Europa è un prodotto made in Italy perché ideato da alcuni ricercatori di Modena e Reggio Emilia (De Luca e Pellegrini). Questi ricercatori si sono posti l'obiettivo di sfruttare le loro conoscenze sulle staminali limbal per curare la cornea di pazienti che ha subito dei danni ed esempio a causa di ustioni, contatto con acidi o sostanze corrosive.

- se il danno è limitato, solitamente, la cornea si può riparare da sola
- se viene distrutta anche la componente staminale l'occhio ripara il danno tramite un'invasione da parte della congiuntiva vascolarizzata che isola l'occhio dall'ambiente esterno, ostacolando la vista (a causa della non trasparenza di queste cellule).

Questi ricercatori hanno trovato il modo di isolare cellule limbal dall'occhio sano dello stesso paziente: le hanno coltivate in laboratorio sotto forma di un tessuto sintetico combinandole con una struttura fatta di materiale biocompatibile per creare una **cornea artificiale** e trapiantarla, previa rimozione della cornea danneggiata, poi nell'occhio malato del paziente. Sono stati osservati gli effetti a lungo termine della terapia (dopo 4 anni, 6 anni e 6 anni e mezzo): si può vedere che nell'occhio dopo il trattamento la trasparenza è ripristinata.

Muscle Stem Cells



(Otto et al., 2009)

Si può dedurre quindi che:

- 1) la cornea artificiale si comporta come la vera cornea dal punto di vista della trasparenza
- 2) insieme alle cellule differenziate della cornea artificiale vengono trapiantate anche le cellule staminali limbal (si deduce dal progressivo miglioramento) perché se avessero soltanto isolato cellule della cornea o della TA non sarebbero durate così tanto tempo le cornee artificiali dei pazienti.

Hanno effettivamente capito come è fatta la nicchia ed hanno ottimizzato le condizioni di coltura, in modo tale che fino al trapianto una parte cellulare rimanesse indifferenziata.

(Hanno anche trovato una cura all'epidermolite bullosa tramite terapia genica)

2. TURNOVER BASSO O ASSENTE

MUSCOLO SCHELETRICO

Il muscolo scheletrico è un tessuto con basso turn over in cui è presente una componente staminale di riserva mantenuta indifferenziata "idealmente" per sempre: cellule staminali quiescenti.

Non vanno incontro a mitosi, ma possono essere immediatamente attivate in caso di necessità in presenza di stimolo appropriato (come danno tissutale) generando una popolazione di cellule staminali dette attivate dalla quiescenza che presentano due funzioni:

- una parte andrà incontro a differenziamento per riparare il danno
- l'altra rientra in quiescenza per mantenere il pool di staminali.

Questo fenomeno è estremamente importante per tessuti a basso turnover.

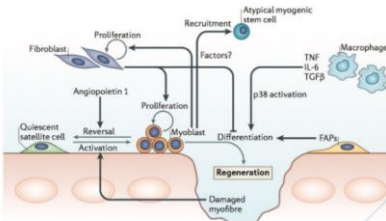
Sappiamo che le miofibrille (cellule del muscolo scheletrico) sono caratterizzate da un sincizio multinucleato circondato da una membrana che si chiama sarcolemma al cui interno sono presenti tutti i nuclei e l'apparato contrattile. La lamina basale si trova alla base del sarcolemma.

Il muscolo non è un tessuto che normalmente necessita di un turnover costante, ma allo stesso tempo deve essere pronto per rigenerare un danno o aumentare la massa muscolare cose che sappiamo che è in grado di fare.

Nel muscolo il discorso delle staminali è curioso visto che ci sono tantissime evidenze scientifiche che ci dicono che all'occorrenza esistono molteplici tipi di cellule che possono fondersi ad una miofibrilla danneggiata. Rigenerare il

muscolo vuol dire che se a causa di una lesione la miofibrilla si danneggia questa è riparata grazie alla fusione di altre cellule.

Activation of satellite cells during muscle regeneration



La vera componente staminale, però, si chiama **CELLULA SATELLITE**. È definita satellite perché si trova tra il sarcolemma della miofibrilla e la lamina basale in posizione periferica rispetto al centro della miofibrilla e al di fuori del citoplasma della miofibrilla.

Il DANNO ALLA FIBRA MUSCOLARE fa sì che vengano rilasciate dei componenti della matrice cellulare → cellule che digeriscono la matrice extracellulare che segnala alla cellula satellite che c'è stato un danno → deve attivarsi.

Le cellule satellite appunto sono in grado di rimanere quiescenti ma si attivano iniziando a proliferare rapidamente. Una parte di queste cellule si fonde con il tessuto danneggiato ed una parte torna ad essere quiescente (revertal).

Queste cellule sono dette attivate perché c'è stato lo stimolo al differenziamento ma allo stesso tempo possono REVERTIRE → non sono però allo stesso tempo cellule staminali

DIVISIONI SIMMETRICHE E ASIMMETRICHE

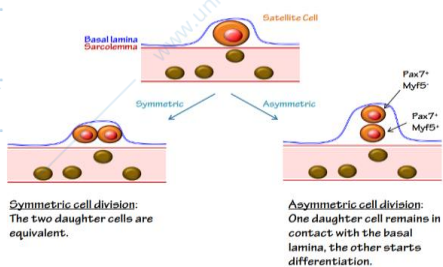
Quando una cellula staminale si divide e fa soltanto autorinnovamento mette in pratica una **divisione conservativa**: da una cellula staminale si generano due cellule staminali che rimangono entrambe indifferenziate nella stessa posizione della madre.

Se una delle due (o anche entrambe) vanno incontro a differenziamento si ha una **divisione differenziativa** (o **asimmetrica**).

La cellula satellite ha due modi per dividersi:

- **SIMMETRICA**: vengono generate due cellule figlie che rispetto alla geometria del sistema si trovano nella stessa posizione della cellula madre (tra sarcolemma e lamina basale)
- **ASIMMETRICA**: una delle cellule figlie perde il contatto con la lamina basale e va incontro a differenziamento, mentre l'altra è ancora in contatto con la lamina basale e resta indifferenziata.

Symmetric and asymmetric cell division



Si definisce DIVISIONE ASIMMETRICA perché il prodotto sono due cellule figlie con caratteristiche diverse.

Nel caso della cellula satellite ad essere differente è l'espressione del fattore **Myf5** che è espresso solamente nella cellula che differenzia e non nella madre o l'altra cellula figlia.

3. TURNOVER ALTO

CELLULE STAMINALI INTESTINALI

L'epitelio intestinale è un tessuto ad alto turn over che presenta una caratteristica particolare che lo accomuna anche al tessuto a basso turn over ovvero ha la **capacità di rispondere a un danno amplificando la componente staminale**. L'epitelio intestinale è la parte più superficiale che determina l'assorbimento delle sostanze. Sono presenti i **villi intestinali** che servono ad aumentare la superficie di assorbimento: alla base sono presenti le **cripte intestinali** e alla base della cripta intestinale ci sono poche cellule dette **staminali intestinali**.

Queste cellule staminali replicandosi e mantenendo una componente indifferenziata fanno sì che venga rimpiazzato continuamente l'epitelio intestinale che si perde.

Quanto rapidamente si rigenera l'intestino? Nel topo, per esempio, si rinnova completamente dopo una decina ore. Rispetto alla pelle che è una situazione più omogenea, il tessuto ha una particolare architettura dove le cellule differenziate devono essere esposte all'esterno nei villi (migrano dalla cripta alla superficie del villo) mentre nelle cripte possono posizionarsi le staminali essendo una regione estremamente protetta e circondata dalle cellule della nicchia.

Le cellule staminali intestinali sono le uniche che esprimono il marcatore LGR5 che è perso man mano che si differenziano risalendo verso il villo.

Esiste un tipo di cellule definito **+4** (poiché si trova a 4 posizioni dalla base della cripta) che in condizioni normali proseguono nel differenziamento migrando verso i villi, ma in caso di danno esteso hanno un ruolo simile alle cellule satelliti.

Si attivano, proliferano e **DE-DIFFERENZIANO** rimpiazzando la componente staminale → tornano indietro.

Sono una sorta di **ulteriore riserva di staminalità**.

Tutto questo ha portato i ricercatori a caratterizzare i segnali che determinano il comportamento di LGR5. Sono riusciti a riprodurre una nicchia staminale intestinale con tre pathway di segnalazione: EGF, WNT e BMT (via principale per sviluppo embrionale e cellule staminali embrionali).

La combinazione dell'attivazione di EGF e WNT e l'inattivazione di BMT crea un ambiente che mantiene in coltura la componente staminale dell'intestino.

Hanno isolato (grazie al riconoscimento della fluorescenza) cellule della cripta da un topo in cui era stato inserito un transgene con il promotore specifico di LGR5 che guidava l'espressione di GFP e le hanno mantenute in coltura riproducendo i segnali che venivano forniti dalle componenti della nicchia. Si sono resi conto che nel tempo queste cellule proliferano e differenziano formando ORGANOIDI INTESTINALI.

Gli organoidi sono un gruppo di cellule che deriva da un'unica cellula originaria che esprimeva LGR5 che si auto-organizza nello spazio tridimensionale mimando l'architettura dell'organo nativo formando dei domini di tipo villo e domini di tipo cripta.

Si osserva che anche qui il LGR5 è presente solo nelle regioni che mimano la nicchia.

ORGANOIDE: struttura tridimensionale che si forma da una cellula staminale e che riproduce caratteristiche chiave del tessuto in termini di composizione cellulare (citoarchitettura) tramite un meccanismo detto auto-organizzazione. Nessuno dà istruzioni dall'esterno ma è la capacità intrinseca, man mano che differenzia, di organizzarsi nello spazio come un vero tessuto.

Gli organoidi non si uniscono tra di loro, rimangono identità separate.

QUINDI questi organoidi:

- Derivano da cellule staminali;
- Contengono la componente staminale e tutte le cellule derivate dal tessuto di appartenenza;
- Le cellule dell'organoide non sono disposte casualmente, ma localizzate in un modo che ricorda il vero tessuto.

