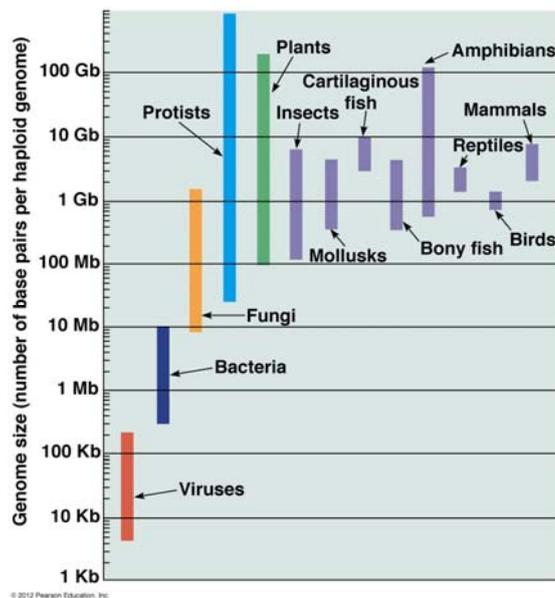


Genoma

- ✚ Il **genoma** è il **contenuto genetico totale di un organismo**.
- ✚ Le **dimensioni** del genoma **variano** fra gli organismi.
- ✚ Questo **non** è correlato con la complessità dell'organismo:
 - ◆ Ad es. i tulipani hanno 10x la quantità di DNA degli esseri umani. Una specie di ameba (protozoo, organismo eucariote unicellulare), ha 100x tanto più DNA degli esseri umani.
 - ◆ Il genoma del pesce palla è circa 1/8 del genoma dell'uomo.
 - ◆ Il genoma è pieno di DNA che non viene trascritto.



http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-18/18_11.jpg

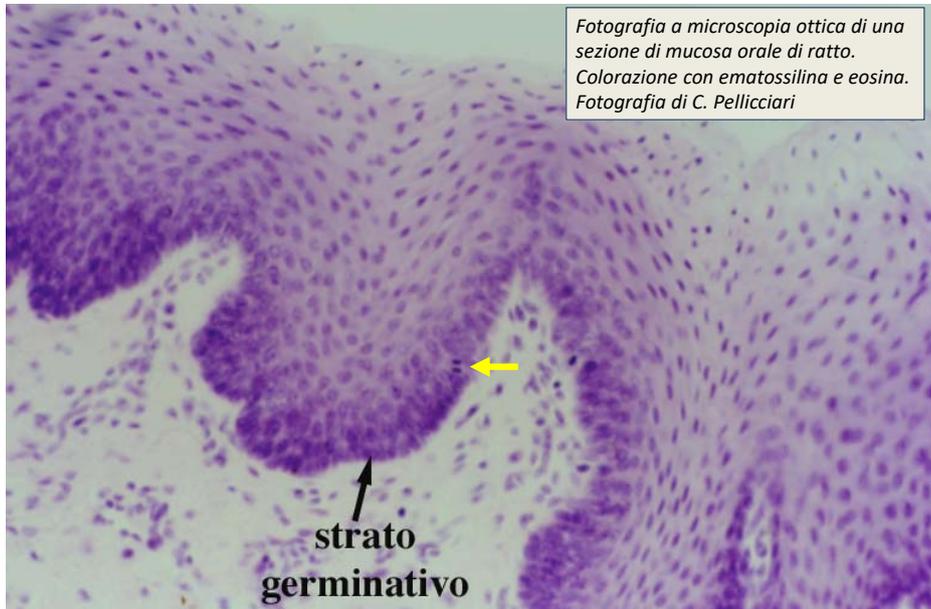
- ✚ Le cellule, come tutti gli organismi, hanno un ciclo vitale. Le cellule **nascono, si riproducono e muoiono**.
- ✚ La riproduzione e la morte delle cellule dipendono da diversi fattori e sono strettamente correlate. Per esempio, i tessuti animali possono essere classificati, dal punto di vista cinetico, in tre tipi:
 - **tessuti labili**
 - **tessuti stabili**
 - **tessuti perenni**

E. Scherini

- ✚ I tessuti **labili** sono tessuti in cui **le cellule hanno un ciclo vitale breve e un ritmo di proliferazione alto**.
- ✚ Un esempio tipico è rappresentato dagli **epiteli pluristratificati**, quale l'epidermide. Le cellule superficiali dell'epidermide sono soggette a continui traumi fisici e chimici. Esse vanno incontro a cheratinizzazione, muoiono e si esfoliano. Per mantenere l'integrità tissutale, l'epidermide ha bisogno di un continuo rinnovo cellulare; nuove cellule devono prendere il posto di quelle che man mano muoiono. Lo strato basale dell'epidermide, a contatto con il tessuto connettivo sottostante, viene chiamato strato germinativo. A questo livello infatti le cellule si riproducono e poi vengono sospinte verso gli strati più superficiali.

E. Scherini

Fotografia al microscopio ottico di un epitelio pluristratificato. Nello strato germinativo è visibile una cellula in divisione (freccia gialla).



- ✚ Gli organi interni di un organismo, quali per esempio le ghiandole, sono soggetti a **traumi minori**. Le cellule, quindi, hanno **vita più lunga** e un ritmo di proliferazione più basso. In caso però di una lesione (chimica o chirurgica), l'integrità dell'organo deve essere rapidamente ripristinata e in conseguenza le cellule si attivano nella proliferazione.
- ✚ Questi tessuti, costituiti da **cellule che possono rimanere quiescenti per lunghi periodi, per poi rapidamente proliferare a seguito di stimoli**, vengono chiamati **stabili**.

E. Scherini

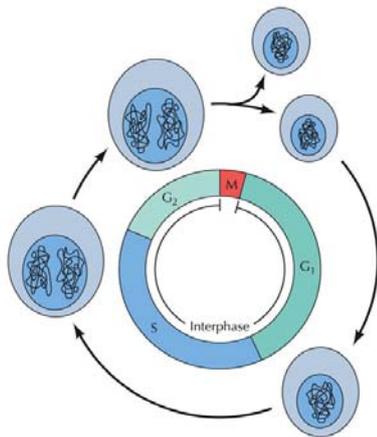
- ✚ Altri tessuti, quali il tessuto muscolare cardiaco ed il tessuto nervoso, sono costituiti da **cellule che, una volta differenziate** (in cardiomiociti o neuroni), **non sono più apparentemente in grado di riprodursi**. Ne consegue che, nell'organismo maturo, una lesione di questi tessuti non può essere riparata, se non con la costituzione di un tessuto cicatriziale (connettivo nel caso del miocardio, gliale nel caso del tessuto nervoso).
- ✚ Questi tessuti sono definiti **perenni**.

E. Scherini

- ✚ Le cellule dei tessuti vanno incontro, quindi, in maggior o minor misura, ad un **ciclo vitale**.
- ✚ Durante questo ciclo, **la cellula nasce, si accresce e svolge la propria funzione e si divide in due cellule figlie. Il periodo che intercorre tra la nascita della cellula e la sua divisione** viene chiamato **ciclo cellulare**. Secondo il tipo cellulare ed il tessuto, una delle due cellule figlie può continuare ad accrescersi e dividersi (e quindi rientrare nel ciclo cellulare), o differenziarsi per dare origine a una cellula matura.
- ✚ Ad ogni modo, **la cellula che si divide deve dare origine a due cellule perfettamente uguali dal punto di vista genetico**. Nelle cellule, sia procariote che eucariote, è presente il DNA, che, grazie alla trascrizione, rappresenta tutte le caratteristiche di una certa specie e, come tale, deve essere tramandato dalla cellula originaria alle cellule figlie.
- ✚ Il **ciclo cellulare** e la divisione delle cellule attraverso il processo di **mitosi** garantiscono che il **patrimonio genetico (il DNA) venga fedelmente tramandato**.

E. Scherini

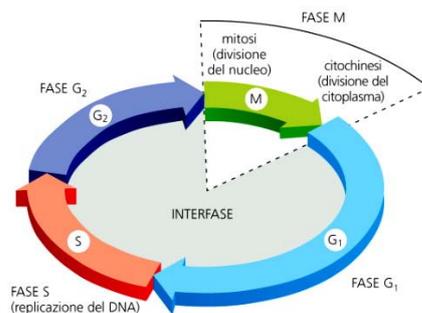
FASI DEL CICLO CELLULARE



THE CELL, Fourth Edition, Figure 16.1 © 2006 Allyn

- Il ciclo di divisione della maggior parte delle cellule eucariotiche è suddiviso in quattro fasi distinte: **M**, **G₁**, **S** e **G₂**.
- La fase M (**mitosi**) è di solito seguita dalla **citocinesi (citodieresi)**.
- La fase **S** è il periodo durante il quale ha luogo la **replicazione del DNA**.
- La cellula cresce durante tutta l'**interfase**, che include **G₁**, **S** e **G₂**.
- Le durate relative delle fasi del ciclo cellulare qui illustrate sono tipiche per cellule di mammiferi in rapida divisione.

Tutte le cellule tra una divisione e l'altra hanno bisogno di passare attraverso una serie di stadi definiti, che costituiscono il **CICLO CELLULARE**



La funzione fondamentale del ciclo cellulare è la duplicazione del DNA contenuto nei cromosomi (fase S), e la distribuzione di 1 copia identica nelle 2 cellule figlie (fase M)

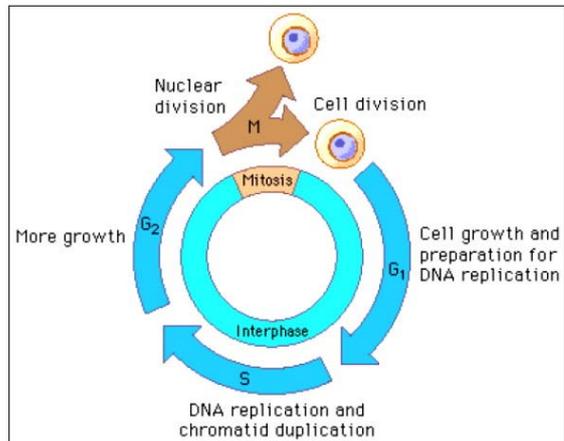
M = divisione mitotica
S = sintesi (replicazione) del DNA
G₁ = "gap 1" = intervallo tra M e S (intervallo pre-sintesi DNA)
G₂ = "gap 2" = intervallo tra S e M (intervallo post-sintesi DNA)

Interfase = periodo di tempo del ciclo cellulare che intercorre tra una mitosi e la successiva. Somma di G₁ + S + M

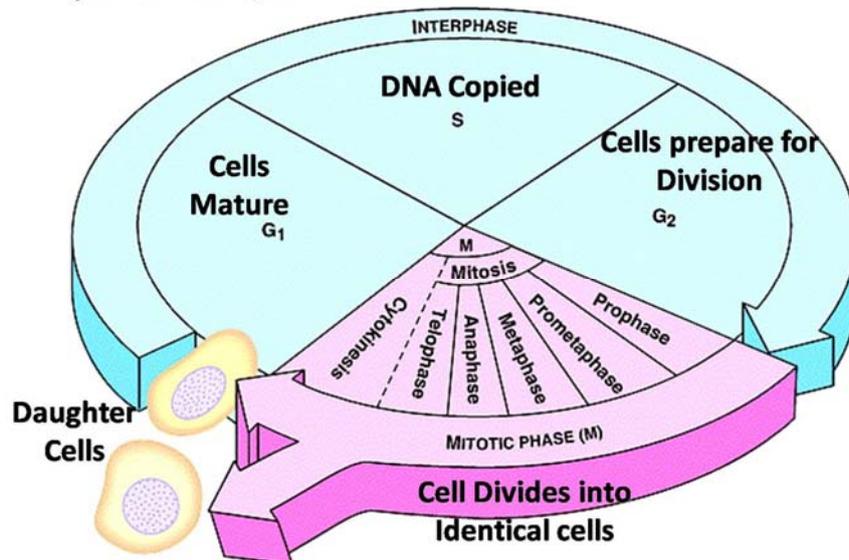
http://biologia.i-learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf

Il ciclo cellulare è uguale per tutte le cellule?

La durata del ciclo cellulare varia a seconda del tipo cellulare. Cellule in attiva proliferazione in coltura hanno un ciclo cellulare di 24-48 ore. La fase la cui durata varia maggiormente è la G₁.



http://biologia.i-learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf



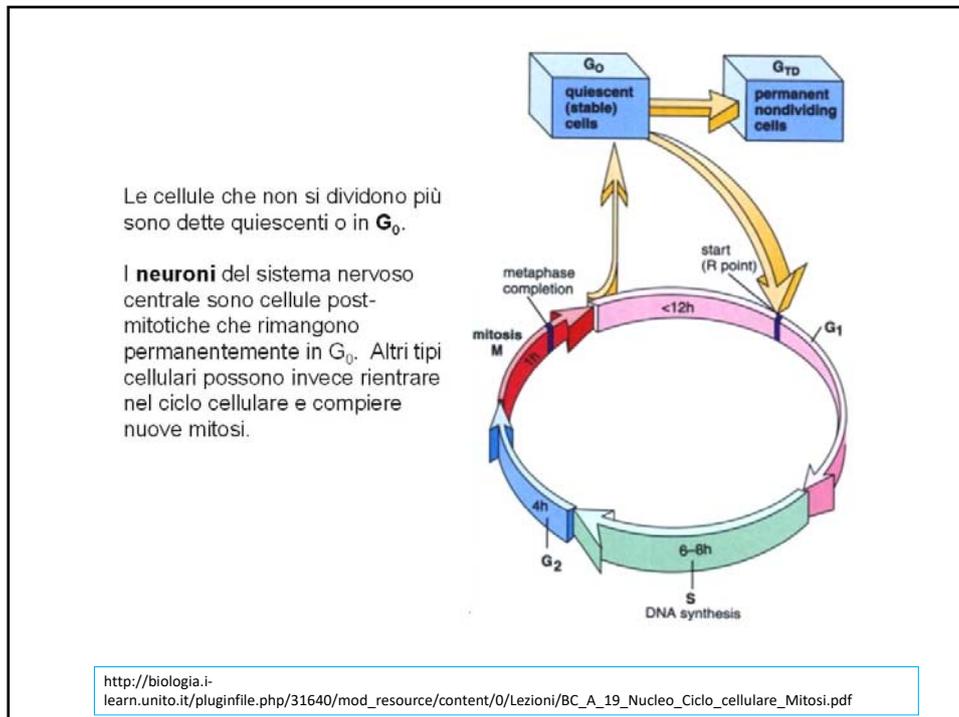
http://internal.champaignschools.org/staffwebsites/isabelgi/Soph_Bio/Images/cellcycle.jpg

INTERFASE - [1]

- ✚ Di solito dura almeno 12-24 h nei tessuti dei mammiferi. In questo periodo la cellule stanno costantemente sintetizzando RNA, producendo proteine e aumentando le loro dimensioni.
- ✚ L'interfase può essere suddivisa in 4 passi: **"Gap" (intervallo) 0 (G_0), Gap 1 (G_1), fase S (sintesi del DNA) e Gap 2 (G_2).**

INTERFASE - [2]

- ✚ **Fase di "gap 0" (G_0):** Ci sono occasioni in cui una cellula lascia il ciclo e smette di dividersi. Questo può essere un periodo di riposo temporaneo, può essere più prolungato o persino permanente. Un esempio dell'ultimo è una **cellula che ha raggiunto uno stadio finale dello sviluppo e non si dividerà più** (ad es. un neurone).
- ✚ **Fase di "gap 1" (G_1):** **Le cellule aumentano di dimensioni in G_1 , producono RNA e sintetizzano proteine.** Un importante meccanismo di controllo attivato in questo periodo (G_1 checkpoint) assicura che tutto sia pronto per la sintesi del DNA.

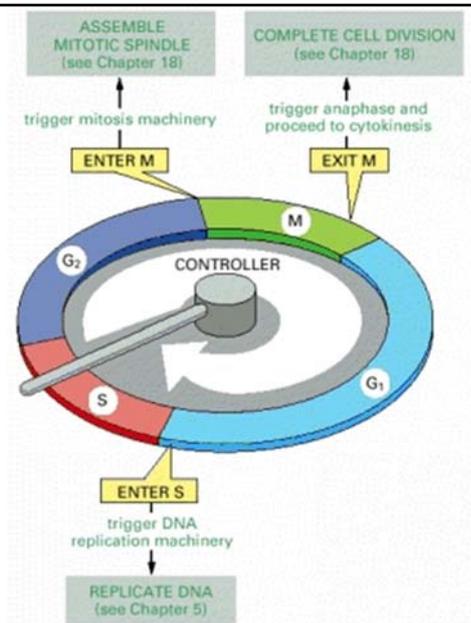


INTERFASE - [3]

- ✚ **Fase S**: per produrre due cellule figlie identiche, la totalità delle istruzioni contenute nel DNA deve essere duplicata. La **replicazione del DNA** ha luogo in questa fase S (di sintesi). Ha luogo anche la **sintesi di nuovi istoni** necessari per avvolgere il DNA neo-sintetizzato formando nucleosomi
- ✚ **Fase di gap 2 (G_2)**: Nell'**intervallo (gap)** fra la sintesi di DNA e la mitosi, la cellula continuerà a crescere e a produrre nuove proteine. Alla fine di questo intervallo vi è un altro **punto di controllo** (checkpoint G_2) per determinare se la cellula è ora in grado di procedere ad entrare nella fase di mitosi (M) e dividersi.

CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - [1]

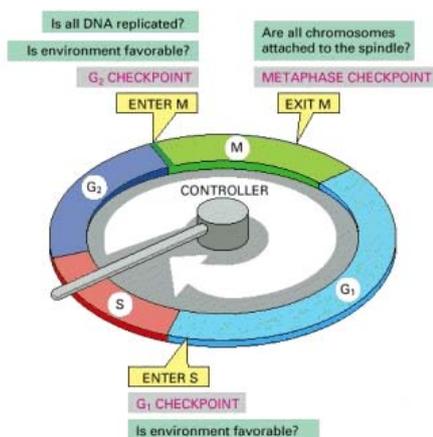
I processi fondamentali del ciclo cellulare – quali la replicazione del DNA, la mitosi e la citocinesi – sono scatenati da un **sistema di controllo del ciclo cellulare**. Per analogia con una lavatrice, il sistema di controllo del ciclo cellulare viene qui illustrato come una lancetta centrale – il controllore – che ruota in senso orario, scatenando eventi essenziali quando raggiunge punti specifici sul quadrante esterno.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.figgrp.3189>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26824/figure/A3189/>

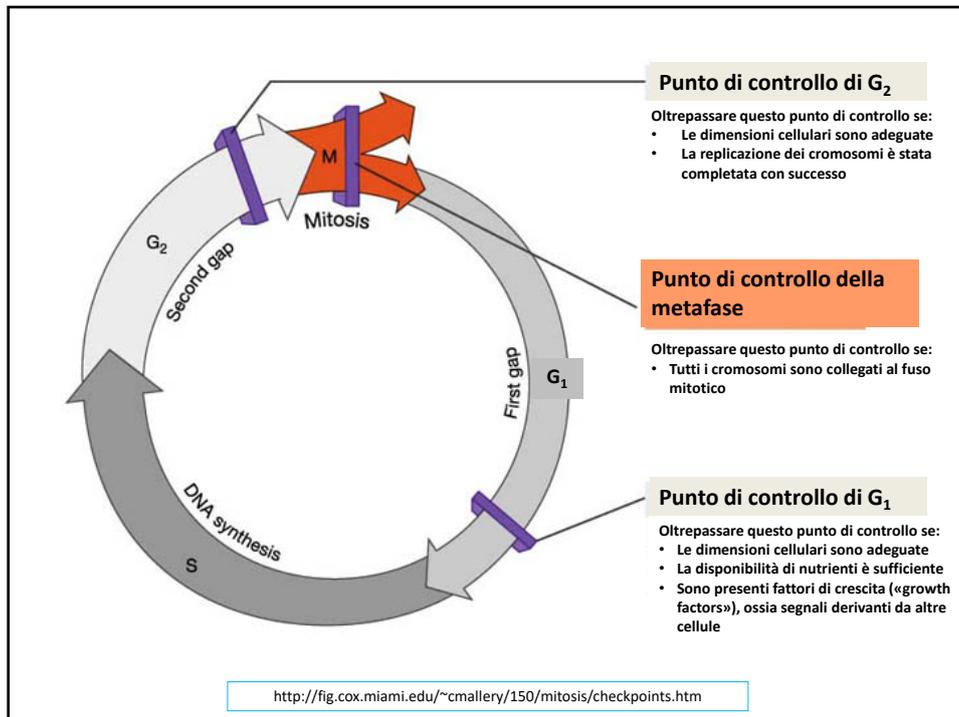
CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - [2]



Posti di blocco (“checkpoints”) del sistema di controllo del ciclo cellulare.

Informazioni riguardanti il completamento degli eventi del ciclo cellulare e segnali dall’ambiente esterno, possono provocare l’arresto del sistema di controllo del ciclo in posti di blocco specifici. I punti di blocco più importanti si trovano nelle localizzazioni marcate dalle caselle gialle.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.figgrp.3197>



PUNTO DI CONTROLLO IN G_1

Oltrepassare questo punto solo se:

- ✚ La dimensione della cellula è appropriata
- ✚ La disponibilità di nutrienti è sufficiente
- ✚ Sono presenti fattori di crescita (segnali da altre cellule)

PUNTO DI CONTROLLO IN G_2

Oltrepassare questo punto solo se:

- ✚ La dimensione della cellula è appropriata
- ✚ La replicazione dei cromosomi è stata completata con successo

PUNTO DI CONTROLLO NELLA METAFASE

Oltrepassare questo punto solo se:

- ✚ Tutti i cromosomi sono legati al fuso mitotico

Fase G_0 - [1]

- ✚ La **divisione cellulare è altamente regolata**: le cellule sono programmate per NON dividersi a meno che non ricevano segnali per farlo.
- ✚ Nella fase G_1 tardiva esiste un punto di controllo detto **PUNTO DI RESTRIZIONE**.
- ✚ **Debbono essere presenti fattori proteici** detti **fattori di crescita** perchè la **cellula superi il punto di restrizione**.
- ✚ I fattori di crescita si legano a recettori sulla cellula bersaglio e inducono la sua crescita.
- ✚ Se i fattori di crescita corretti sono presenti, **la cellula oltrepassa le fasi G_1 e S ed è destinata a dividersi**.
- ✚ **Se i fattori di crescita non sono presenti, la cellula entra in uno stato di quiescenza detto G_0 , in cui le cellule permangono a lungo senza crescere o dividersi, svolgendo una funzione specializzata**.
- ✚ **Le cellule in G_0 sono metabolicamente attive** ma il loro tasso di sintesi proteica è molto ridotto rispetto alle cellule in crescita attiva.

Kreuzer & Massey

Fase G_0 - [2]

- ✚ Lo stato normale di una cellula in un organismo adulto è quello di rimanere in G_0 finchè i fattori di crescita appropriati le segnalino di dividersi:
 - Es: I fibroblasti della pelle rimangono in G_0 e non crescono a meno che la pelle non sia danneggiata.
 - Quando ciò avviene, un fattore di crescita è rilasciato dalle piastrine durante il processo di coagulazione del sangue.
 - I fattori di crescita derivati dalle piastrine (PDGF) si legano ai recettori sulla superficie dei fibroblasti della pelle vicino al sito della ferita e segnalano ad essi di lasciare lo stato G_0 e di dividersi, riparando la ferita.

Kreuzer & Massey

Fase S: *Replicazione semiconservativa del DNA.*

Old DNA strand

New DNA strand

I due filamenti parentali del DNA si separano e ognuno serve come stampo per la sintesi di un nuovo filamento "figlio" mediante accoppiamento di basi complementari.

DNA Replication

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9944/figure/A430/>

http://cyberbridge.mcb.harvard.edu/images/mitosis4_2.png

Replicazione del DNA

Chromosome

Free nucleotides

DNA polymerase

Leading strand

Helicase

Lagging strand

Original (template) DNA

Replication fork

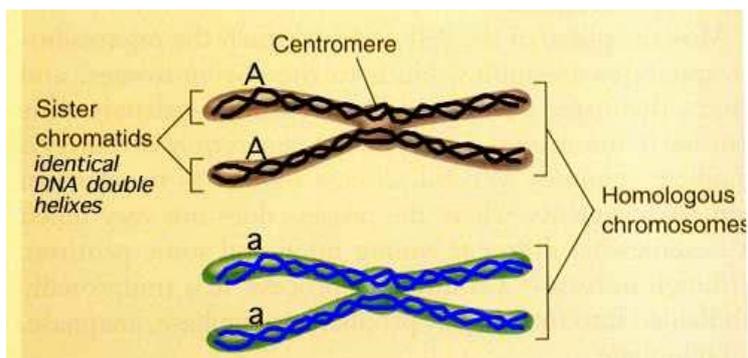
DNA polymerase

Original (template) DNA strand

- █ Adenine
- █ Thymine
- █ Cytosine
- █ Guanine

http://philtschatz.com/anatomy-book/resources/0323_DNA_Replication.jpg

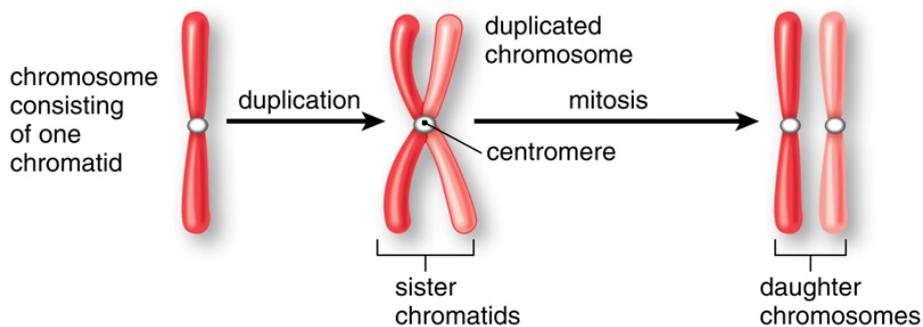
Cromatidi fratelli «sister chromatids» (dopo la fase S)



<http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/molecular%20biology/mitosis-chromosome.html>

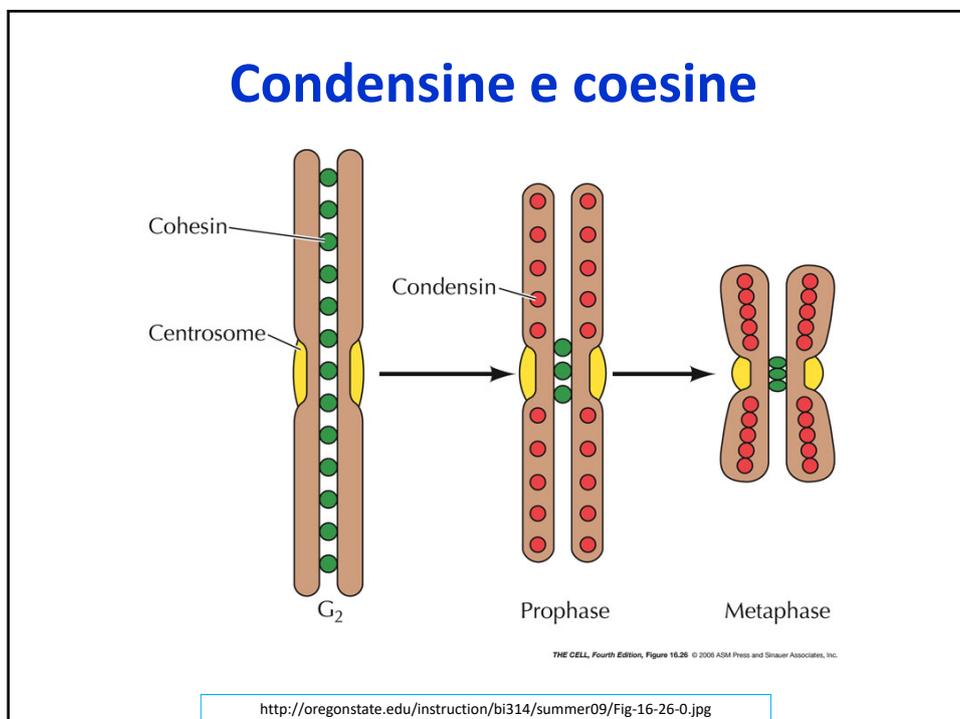
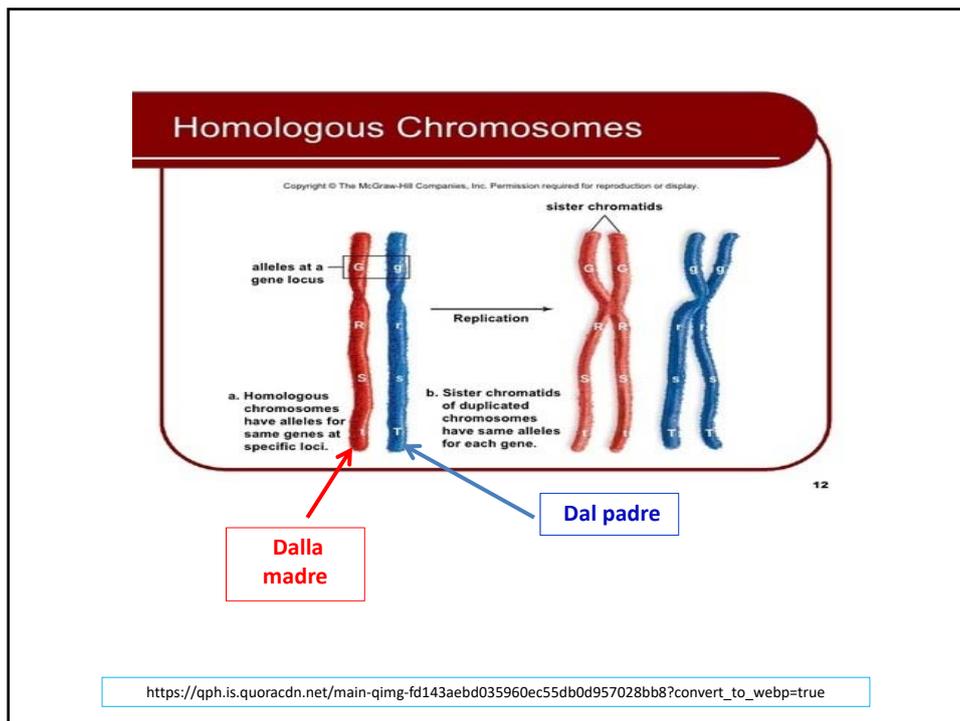
Cromatidi

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



- ✚ I **cromatidi** sono le copie affiancate prodotte dalla replicazione (duplicazione) del DNA durante la fase S dell'interfase.
- ✚ Dalla fine della fase S fino al momento in cui i centromeri si dividono, iniziando l'anafase, ogni cromosoma consiste di due cromatidi.

http://legacy.hopkinsville.kctcs.edu/instructors/jason-arnold/VLI/Old%20VLI/m2celldivision/f8-04_overview_of_mitos_c.jpg



La cromatina altamente condensata si replica tardi, mentre i geni nella cromatina meno condensata tendono a replicarsi presto

- ✚ L'**eterocromatina** è uno stato particolarmente condensato della cromatina, mentre l'**euromatina** o **cromatina trascrizionalmente attiva** ha una conformazione meno condensata che apparentemente è necessaria per permettere la trascrizione.
- ✚ L'eterocromatina tende ad essere replicata molto tardi nella fase S, il che suggerisce che il tempo di replicazione sia correlato al compattamento del DNA nella cromatina.
 - Es: I due cromosomi X della femmina di mammifero contengono essenzialmente le stesse sequenze di DNA, uno è attivo per la trascrizione del DNA e l'altro no.
 - Quasi tutto il cromosoma X inattivo è condensato in eterocromatinae il suo DNA si replica tardi nella fase S.
 - Il suo omologo attivo è meno condensato e si replica per tutta la fase S.
- ✚ Queste scoperte suggeriscono che quelle regioni del genoma la cui cromatina è meno condensata e perciò più accessibile al macchinario di replicazione vengono replicate per prime.

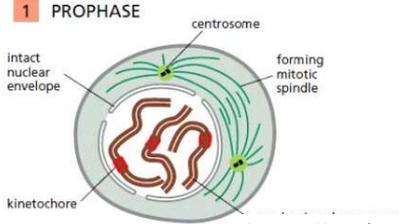
- ✚ Dopo la fase S, in cui la cellula replica il proprio contenuto in DNA, segue la **fase G2**.
- ✚ Le cellule continuano a crescere e producono nuove proteine.
- ✚ Alla fine di questa fase vi è un ulteriore punto di controllo («G2 checkpoint») per determinare se la cellula può procedere ed entrare in mitosi (M) e dividersi.
- ✚ Questa fase è in genere abbastanza breve e solitamente prelude alla divisione cellulare. In alcuni tessuti, però, può essere molto prolungata e addirittura durare per tutta la vita della cellula. In tal caso, le cellule svolgono le loro normali funzioni (contenuto in DNA raddoppiato: **cellule tetraploidi** o **poliploidi**).
- ✚ Alla fase G2 segue la **fase M** o **mitosi**, la divisione cellulare vera e propria, attraverso cui da una cellula se ne generano due perfettamente identiche dal punto di vista genetico.

<http://image.slidesharecdn.com/celldivisionmitosismeiosis-110718205118-phpapp01/95/cell-division-mitosis-meiosis-11-728.jpg?cb=1311022401>

STADI DELLA MITOSI DI UNA CELLULA ANIMALE

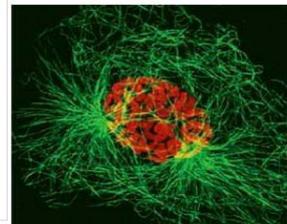
- ✚ Durante la **profase** i cromosomi si condensano e i centrosomi si muovono ai lati opposti del nucleo, iniziando la formazione del fuso mitotico.
- ✚ A questo punto la **rottura dell'involucro nucleare** permette ai microtubuli del fuso di attaccarsi al cinetocore dei cromosomi.
- ✚ Durante la **prometafase** i cromosomi oscillano avanti e indietro fra i centrosomi e il centro della cellula, per infine allinearsi al centro del fuso (**metafase**).
- ✚ Nell'**anafase** i cromatidi fratelli si separano e si muovono verso i poli opposti del fuso. La mitosi ha termine con la **re-formazione degli involucri nucleari** e la **decondensazione dei cromosomi** durante la **telofase**, e la **citocinesi** produce due cellule figlie in interfase.
- ✚ Notare che ciascuna delle cellule figlie riceve un centrosoma, che si duplicherà prima della seguente mitosi.

1 PROPHASE



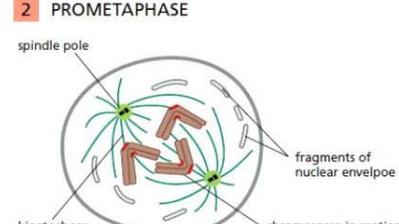
Cromosomi in condensazione con due cromatidi fratelli trattenuti lungo tutta la lunghezza

Nella **profase**, i cromosomi replicati, che consistono ciascuno di due cromatidi fratelli strettamente associati, si condensano. Fuori dal nucleo, si assembla il fuso mitotico fra i due centrosomi, che hanno iniziato a separarsi. Per semplicità, sono illustrati solo tre cromosomi.

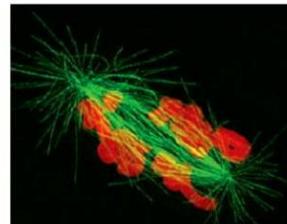


time = 0 min

2 PROMETAPHASE



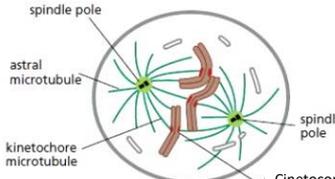
La **prometafase** inizia a improvvisamente con la rottura dell'involucro nucleare. I cromosomi possono ora collegarsi ai microtubuli del fuso mediante i loro cinetocori e si muovono attivamente



time = 79 min

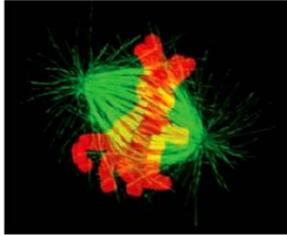
http://biologia.i-learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf

3 METAPHASE



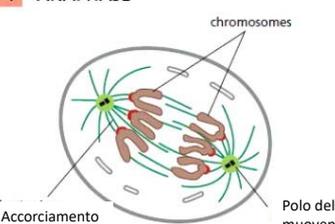
Cinetocori di tutti i cromosomi allineati in un piano a metà strada fra i due poli del fuso

Nella **metafase**, i cromosomi sono allineati nell'equatore del fuso, a metà strada fra i poli del fuso. I microtubuli del cinetocore su ogni cromosoma sono collegati ai poli opposti del fuso.



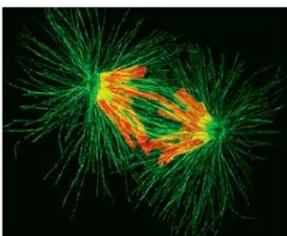
time = 250 min

4 ANAPHASE



Accorciamento del microtubulo del cinetocore

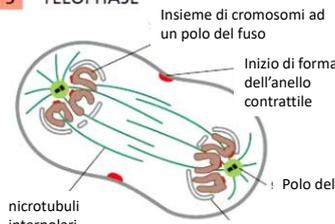
Nell'**anafase** i cromatidi fratelli si separano in modo sincrono, e ciascuno è tirato lentamente verso il polo del fuso a cui è attaccato. I microtubuli del cinetocore si accorciano, e i poli del fuso si allontanano, contribuendo alla segregazione dei cromosomi.



time = 279 min

http://biologia.i-learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf

5 TELOFASE



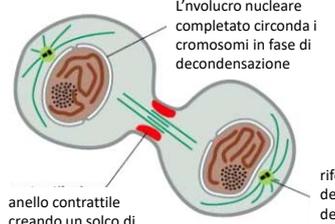
Involucro nucleare riassemblandosi attorno ai singoli cromosomi

Durante la **telofase** i due insiemi di cromosomi arrivano ai poli del fuso. Un nuovo involucro nucleare si assembla attorno ad ogni insieme, completando la formazione di due nuclei e marcando la fine della mitosi. Inizia la divisione del citoplasma con l'assemblaggio dell'anello contrattile



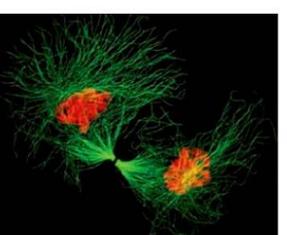
time = 315 min

6 CYTOKINESIS



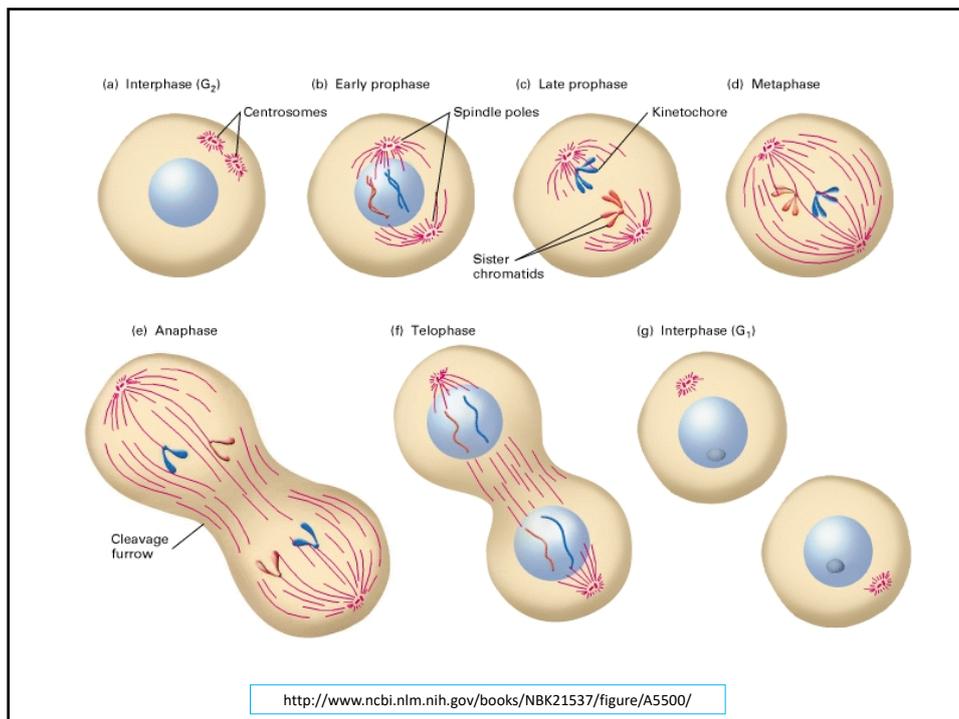
anello contrattile creando un solco di clivaggio

Durante la **citocinesi** di una cellula animale, il citoplasma si divide in due mediante un anello contrattile di filamenti di actina e miosina, che «pizzica» la cellula per creare due cellule figlie, ognuna con un nucleo

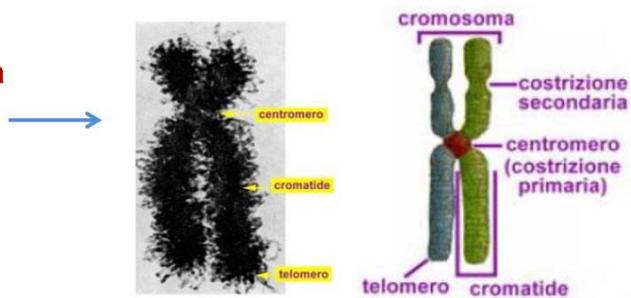


time = 362 min

http://biologia.i-learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf



Il cromosoma metafaseico (o mitotico)



Durante la vita della cellula i cromosomi possono presentarsi in almeno due stati diversi:

- **cromosomi interfaseici** (non condensati, non sono facilmente distinguibili, li troviamo nel nucleo durante l'interfase).
- **cromosomi mitotici** (altamente condensati, distinguibili solo durante la mitosi)

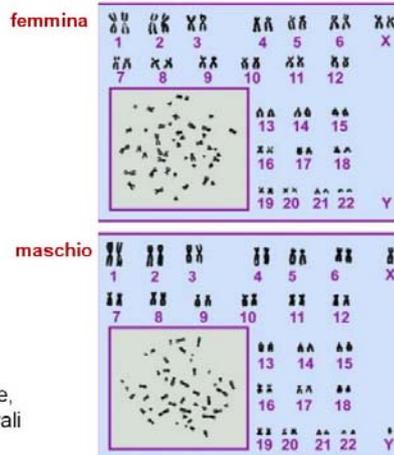
Il cromosoma mitotico risulta da una replicazione del DNA e dalla condensazione della cromatina: è quindi formato da due copie identiche (i **due cromatidi**) di un cromosoma, unite a livello del **centromero**.

http://biologia.learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf

Il cariotipo

Si può arrestare la mitosi in metafase con **colchicina** e si possono esaminare i singoli cromosomi per classificarli in base a differenze di dimensione e forma (**analisi del cariotipo**)

L'analisi del cariotipo permette di evidenziare eventuali **anomalie cromosomiche**, sia numeriche (quali trisomie, monosomie) che strutturali (traslocazioni, delezioni, inversioni)



Cariotipo di cromosomi umani ottenuti da leucociti in coltura

http://biologia.learn.unito.it/pluginfile.php/31640/mod_resource/content/0/Lezioni/BC_A_19_Nucleo_Ciclo_cellulare_Mitosi.pdf

Figure 12.6 Exploring The Mitotic Division of an Animal Cell

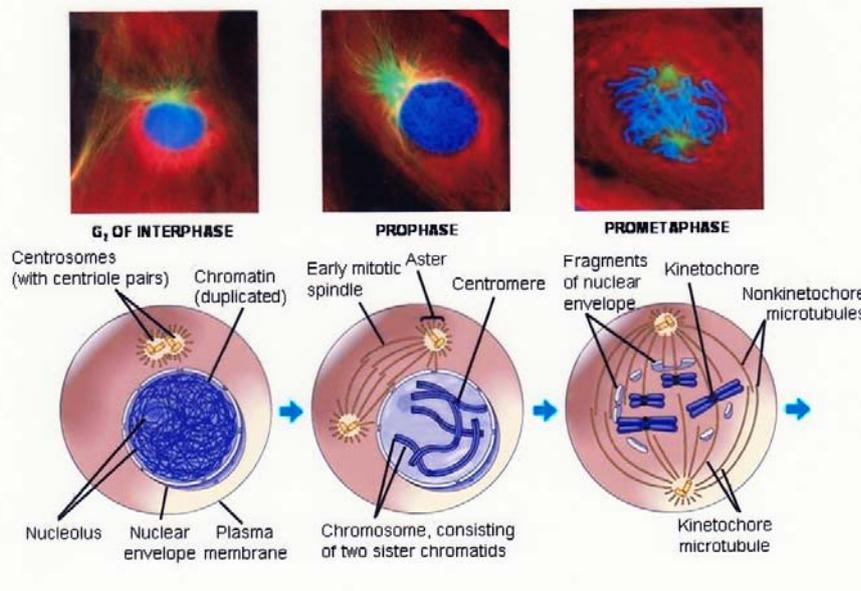
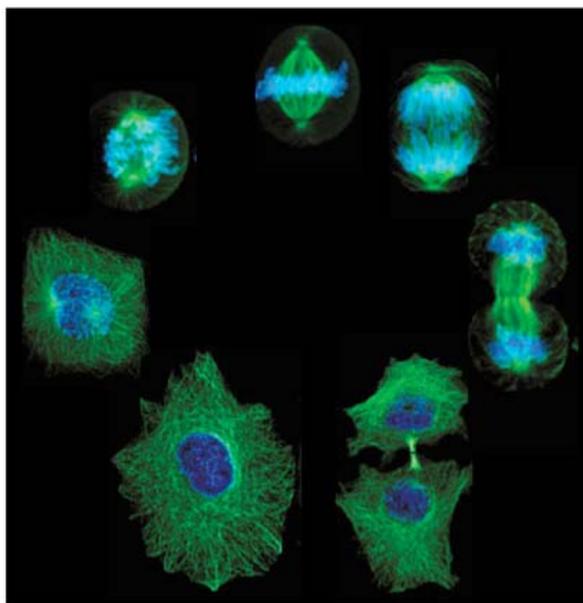
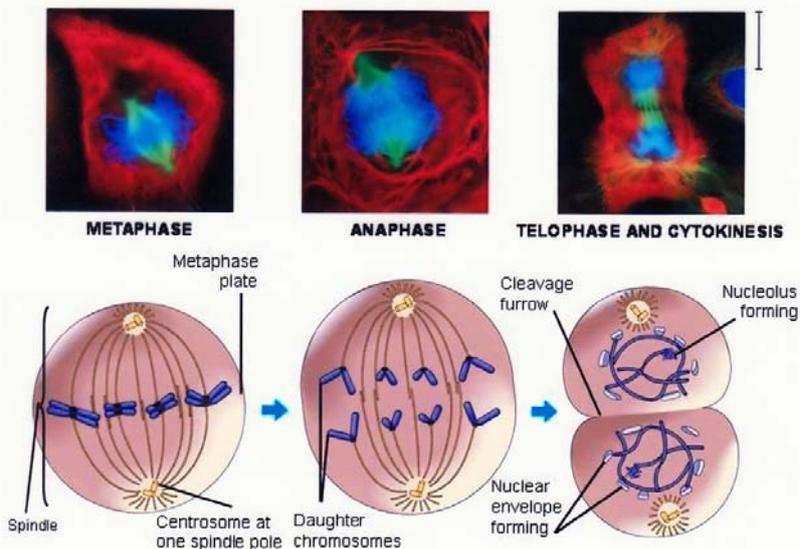
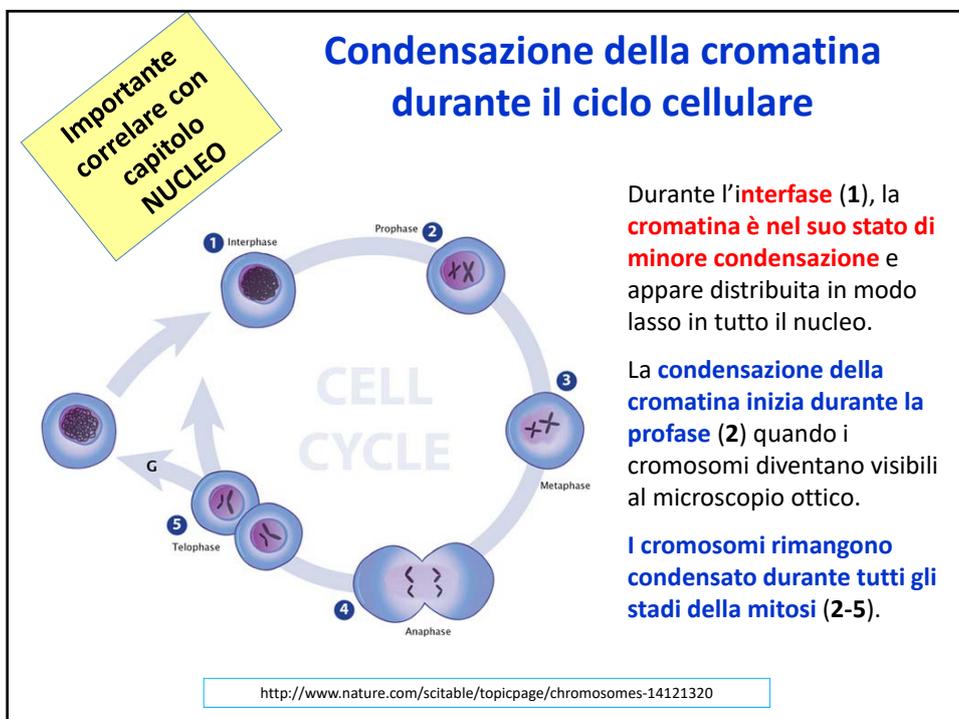
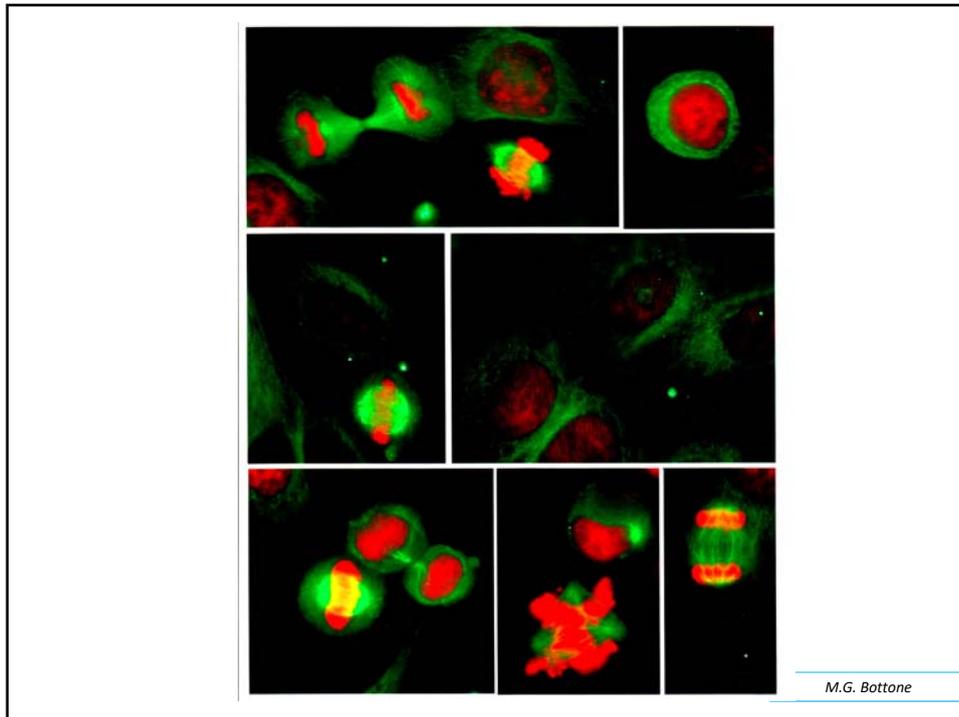
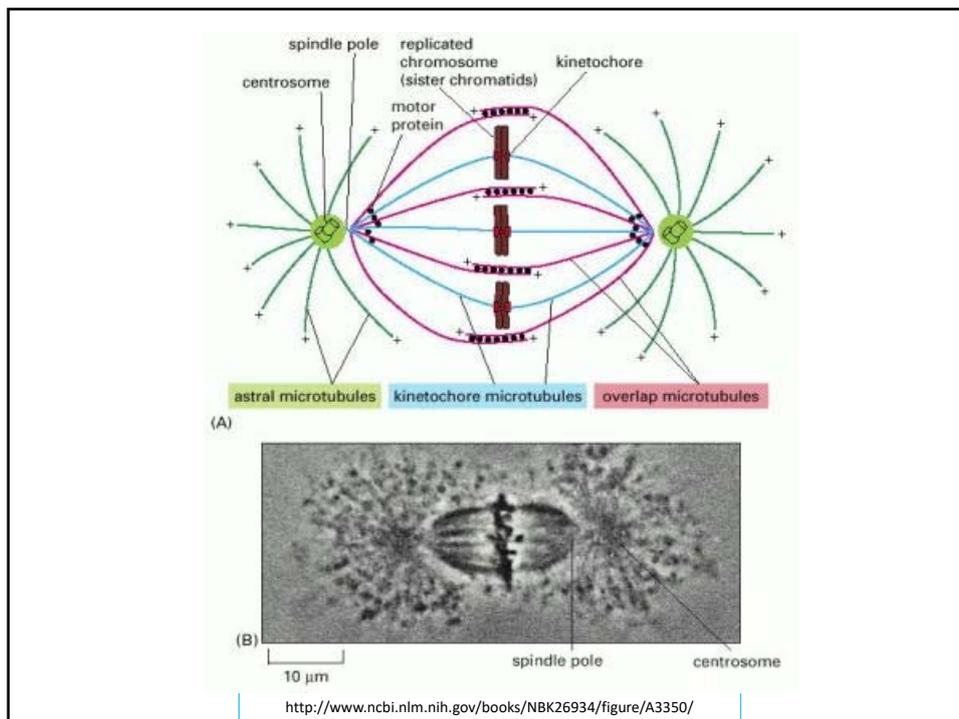


Figure 12.6 Exploring The Mitotic Division of an Animal Cell

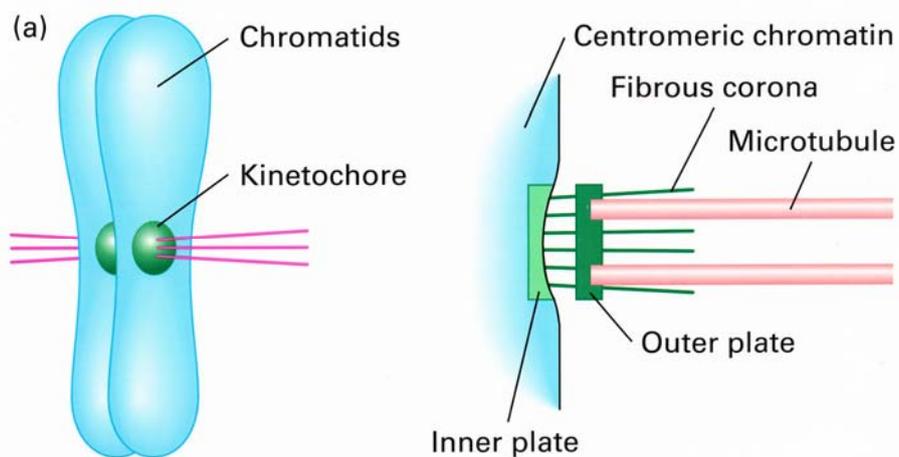


<http://270c81.medialib.glogster.com/media/3b/3b966af047cca0605f106aa1a34dd3451287c5e41a0c7ce8ce537f74bbb795eb/main-cell-cycle.jpg>

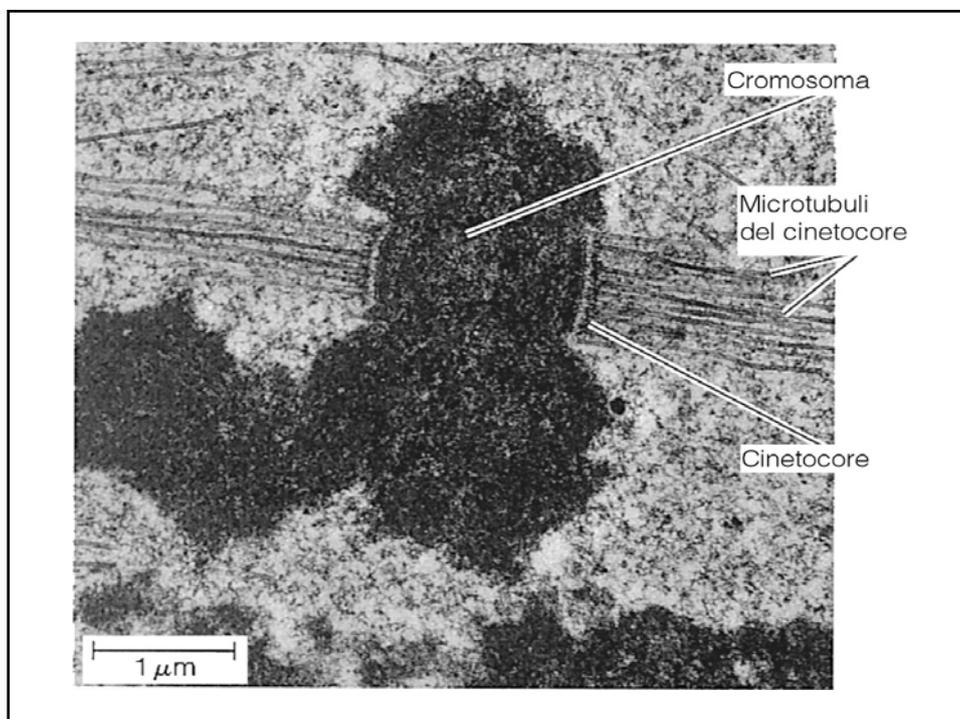
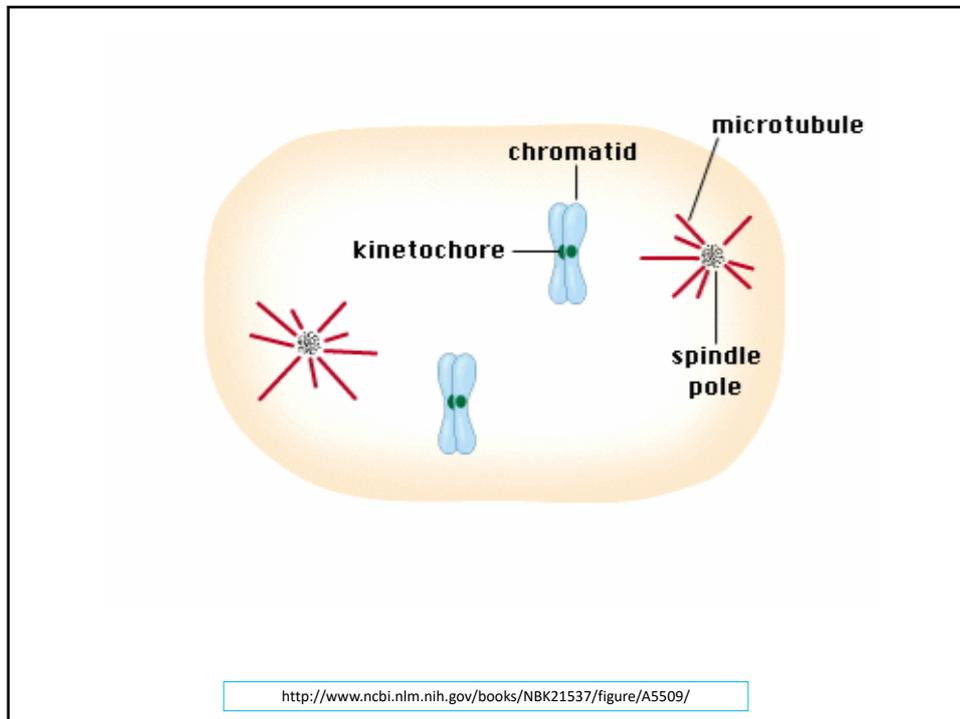


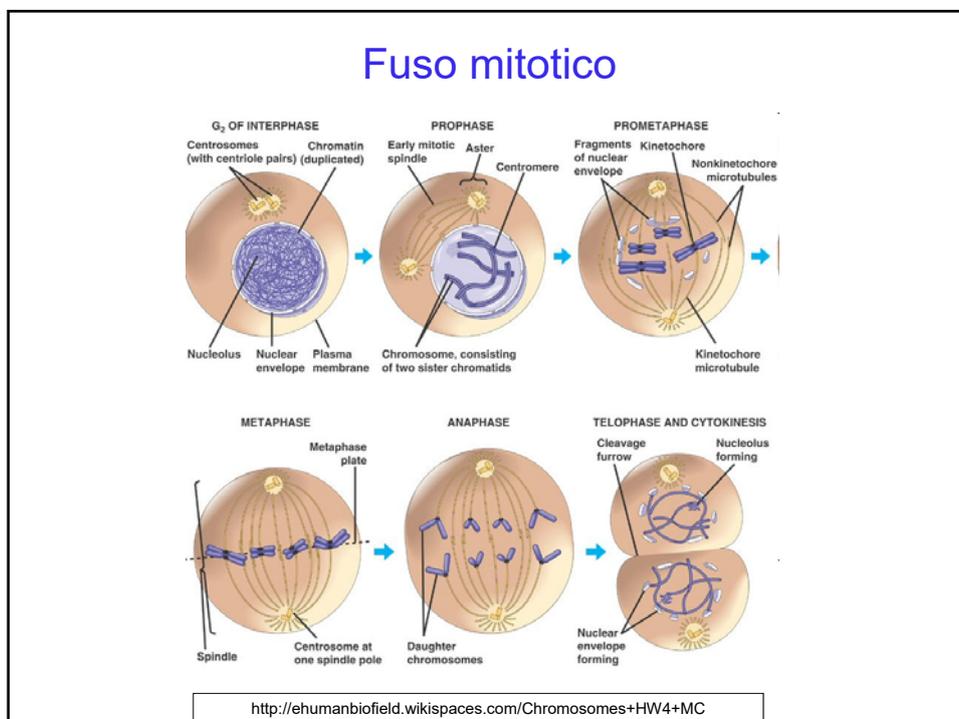
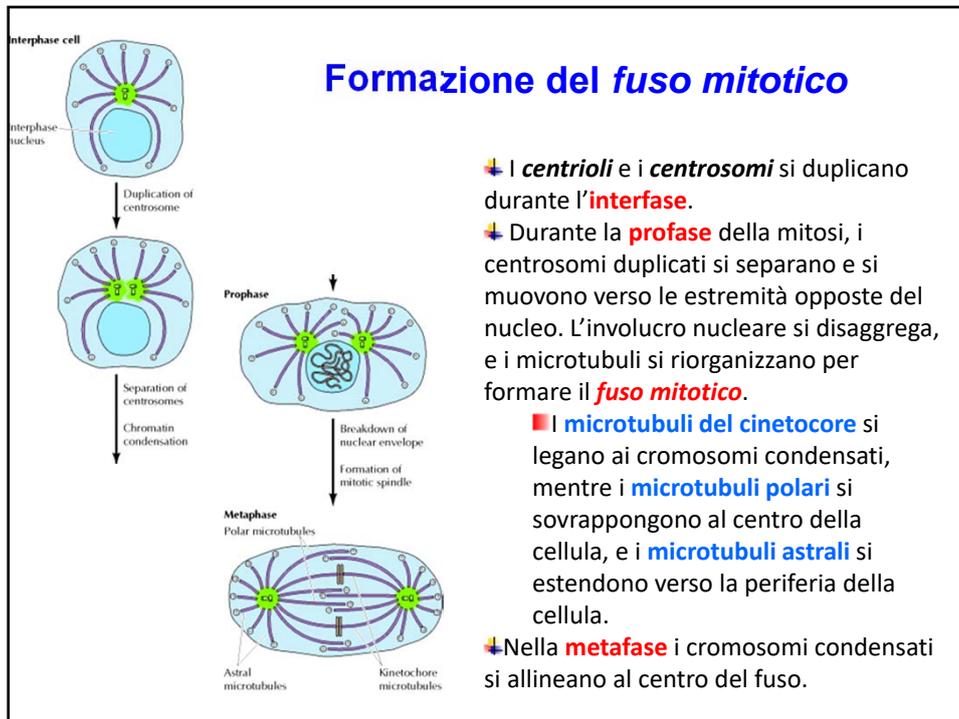


Collegamento dei microtubuli al cinetocore

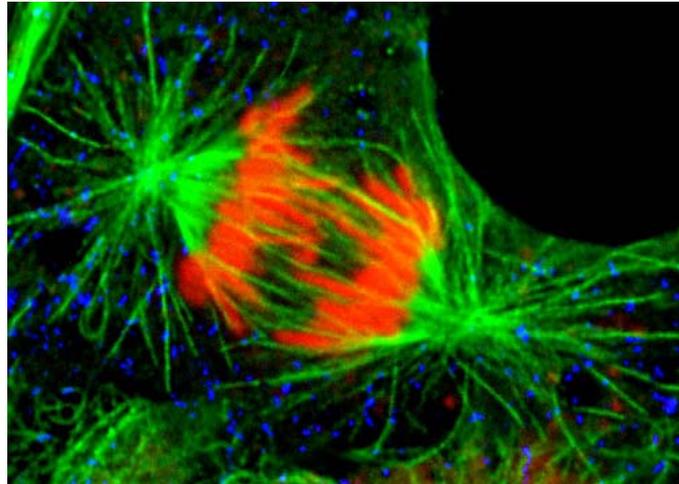


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21537/figure/A5509/>



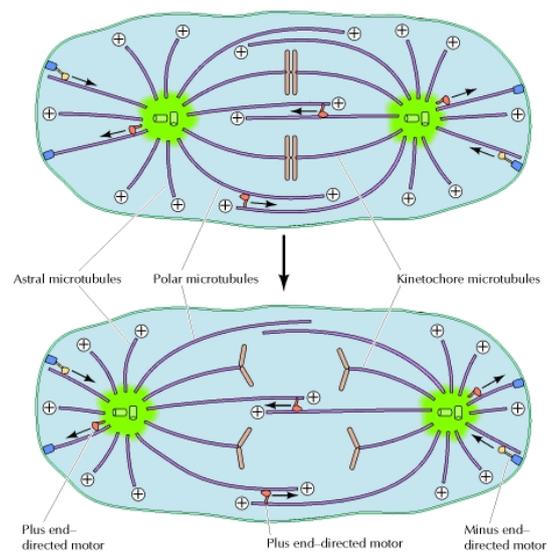


Fuso mitotico



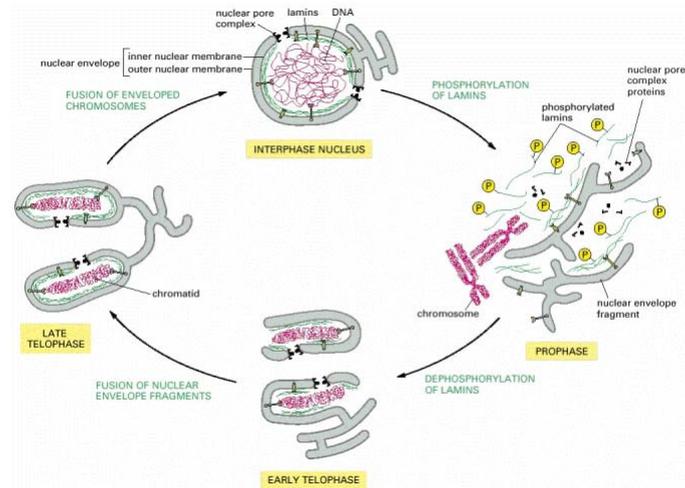
<http://www.microscopyu.com/staticgallery/featuredmicroscopist/deerinck/deerinckimage13.html>

Separazione dei poli del fuso nell'anafase



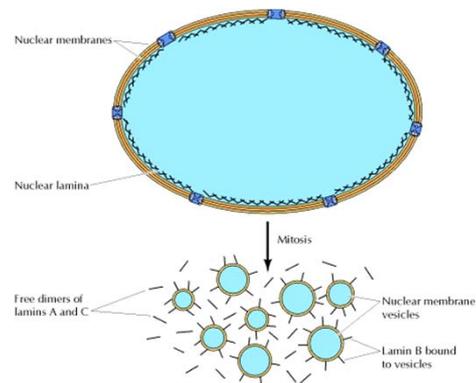
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9833/figure/A1841/>

Rottura e ri-formazione dell'involucro nucleare durante la mitosi



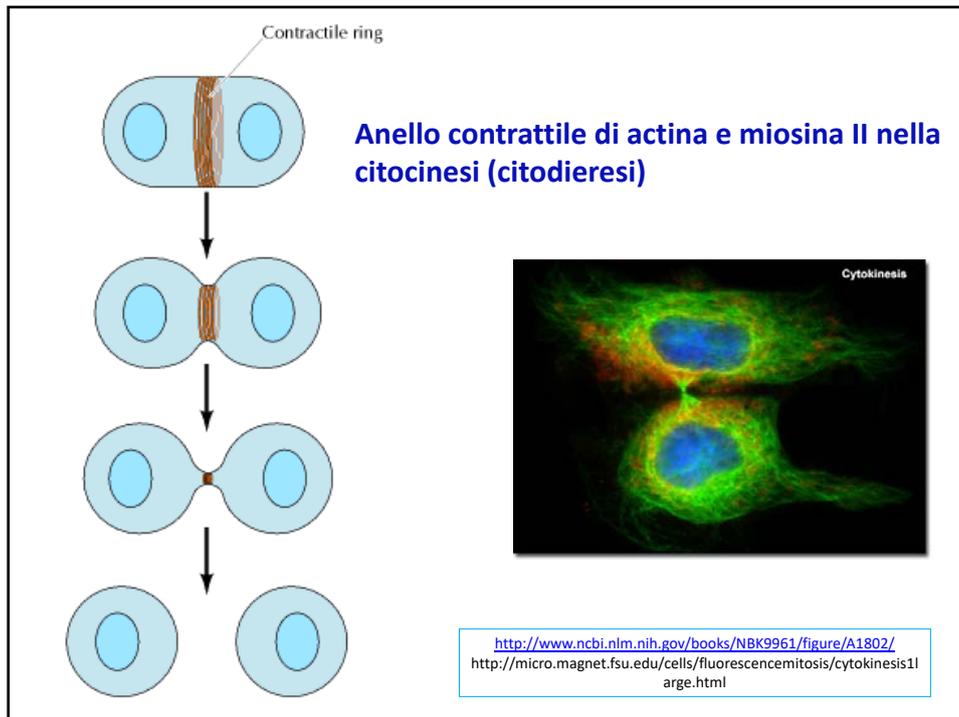
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26932/figure/A2174/>

FRAMMENTAZIONE DELL'INVOLUCRO NUCLEARE



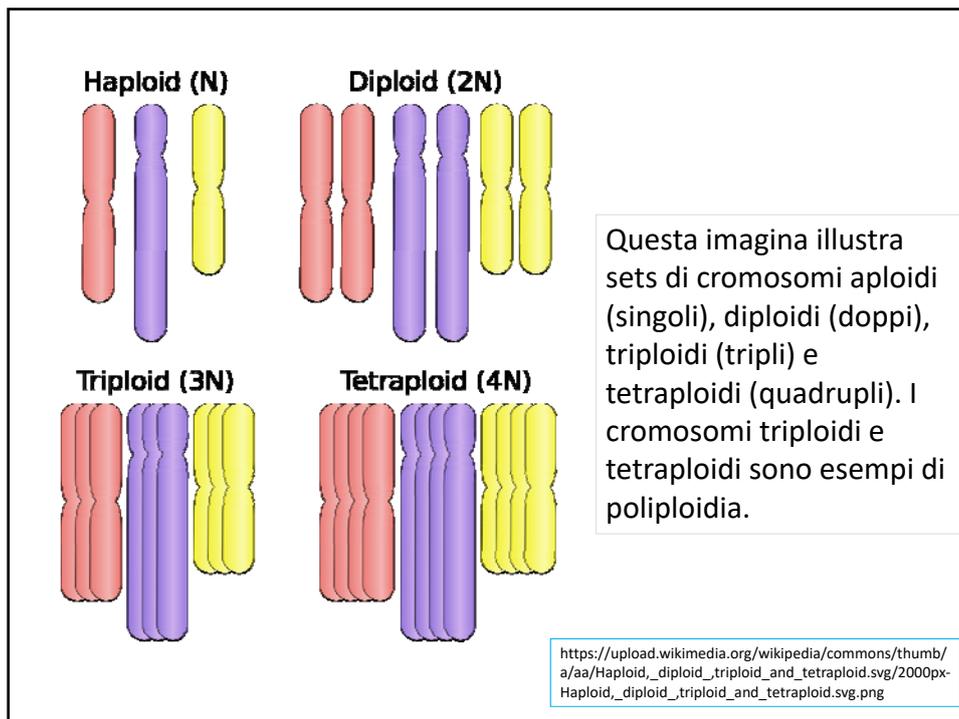
Mentre la lamina nucleare si dissocia, l'involucro nucleare si frammenta in vescicole. Le lamine di tipo B rimangono legate a queste vescicole, mentre le lamine A e C vengono rilasciate come dimeri liberi.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9890/figure/A1378/?report=objectonly>

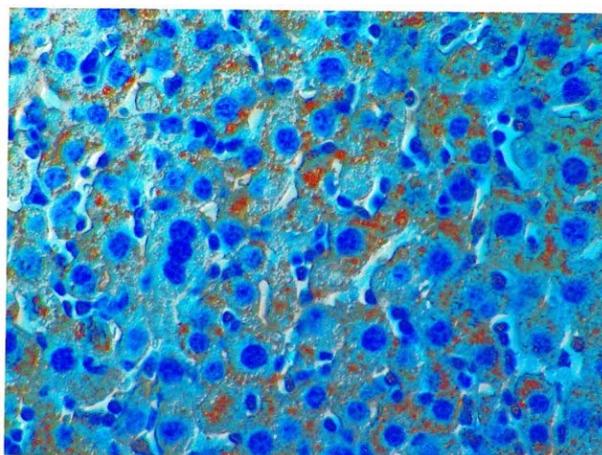


NOTE

- ✚ Può capitare che la telofase non sia seguita dalla citodieresi. In tal caso si genera una cellula binucleata, in cui ciascun nucleo è $2c$ e $2n$.
- ✚ I cromatidi si possono dividere in tarda metafase, ma non segregare ai poli opposti. La cellula che ne deriva ha un solo nucleo con contenuto in DNA $4c$ e numero cromosomico **tetraploide** ($4n$).
- ✚ Se il processo prosegue si ottengono cellule **poliploidi**. Nel fegato questo evento è molto comune.
- ✚ Le cellule germinali si dividono anch'esse per mitosi sino a un certo stadio del loro differenziamento, quindi seguono un percorso diverso e si dividono per meiosi. Questo argomento verrà trattato nel modulo di Biologia dello Sviluppo.



ETEROGENEITA' NUCLEARE, MULTINUCLEARITA' ED ESPRESSIONE DI PROTEINA FETALE (α -FETOPROTEINA) NEL FEGATO DI TOPO PORTATORE DI CARCINOMA MAMMARIO, SENZA METASTASI EPATICHE, MA CON SINTOMI DI PRE-CARCINOGENESI



Freitas I, Fracchiolla S, Baronio G, Griffini P, Bertone R, Sitar GM, Barni S, Gerzeli G, Sacco MG. Stem cell recruitment and liver de-differentiation in MMTV-neu (ErbB-2) transgenic mice. *Anticancer Res.* 2003 Sep-Oct;23(5A):3783-94.