

NICCHIA EMATOPOIETICA

Il **sangue** contiene diversi tipi cellulari d'importanza vitale, prodotti nel midollo osseo a partire dalle **cellule staminali ematopoietiche (HSC)**. Le cellule ematiche mature hanno una durata di vita limitata e devono essere costantemente sostituite; infatti, il tessuto ematopoietico è sempre sottoposto ad un grande rinnovo cellulare.

Le **HSC** sono in grado di differenziarsi nelle cellule della componente corpuscolata del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) in un processo chiamato *ematopoiesi*. Tutte queste cellule rappresentano il 50% della composizione sanguigna, mentre la restante parte è data dalla parte fluida, il plasma.

La staminale quando inizia il suo percorso differenziativo, matura:

- in una cellula della linea **MIELOIDE** (che dà origine ai globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) o
- in una cellula della linea **LINFOIDE** (che dà origine ai natural killer, linfociti T e B e cellule dendritiche)

È stato identificato un compartimento staminale ematopoietico, detto **LSK**, che presenta marcatori *CD34* e *FLT3*, contenente le popolazioni cellulari in grado di ripopolare il sistema ematopoietico:

LT-HSC (<i>long term -HSC</i>)	ST-HSC (<i>short term -HSC</i>)	MPP (<i>progenitori multipotenti</i>)
<ul style="list-style-type: none"> - sono le vere e proprie staminali ematopoietiche - sono negative per <i>CD34</i> e <i>FLT3</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - rappresentano la popolazione T0 indifferenziata - sono <i>CD34+</i> e <i>FLT3-</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - sono <i>CD34+</i> e <i>FLT3+</i>

Questa suddivisione vale nel topo, mentre nell'uomo le HSC sono *CD34+* e *CD38-*.

Per quanto riguarda i progenitori, se ne individuano a diversi gradi di differenziamento e man mano che si va, dal primo all'ultimo, diminuisce la staminalità e aumenta la proliferazione: si distinguono, appunto, i **BLASTI** (cellule proliferative che formano colonie).

1. EMATOPOIESI PRIMITIVA O TRANSIENTE

La prima produzione di cellule del sangue (*ematopoiesi primitiva o transiente*) avviene nell'embrione: queste cellule non sopravvivono alla nascita e, infatti, nell'uomo non sono più presenti.

Questa ematopoiesi serve per i bisogni primari dell'embrione come la produzione di globuli rossi per trasportare O₂ e megacariociti per proteggerlo dalle infezioni.

La prima sede ematopoietica è **extraembrionale**: le prime cellule vengono prodotte dal sacco vitellino che viene colonizzato da cellule dell'ipoblasto mesodermico extraembrionale, che migrano al sacco formando gli **ANGIOBLASTI** che formeranno i **progenitori ematopoietici**, i quali colonizzeranno fegato e placenta.

I **SEGNALI** che, in questa fase, regolano il differenziamento e la migrazione delle staminali ematopoietiche sono:

- per modulare il processo di homing e migrazione → *chemochine* e *SCF-ckit* (segnali che fanno migrare le staminali, poi le *integrine* le ancorano al tessuto);
- per regolare l'attività proliferativa e differenziamento → *FGF*, *BMP*, *Notch*

2. EMATOPOIESI DEFINITIVA

La seconda sede ematopoietica (*ematopoiesi definitiva*) è nella placenta, in una zona detta **AGM**: le cellule prodotte migrano al fegato e alla milza → poi al midollo osseo, dove si attivano.

1. Le staminali si delaminano a partire dai progenitori detti **MESO- ANGIOBLASTI**
2. Dal mesoderma si differenzia un progenitore detto **EMANGIOBLASTO**, che darà origine agli angioblasti e alla cellula ematopoietica.

Mentre si forma l'AGM, si forma anche il tessuto osseo e, infine, si avrà la **NICCHIA STAMINALE DEL MIDOLLO OSSEO**. Le nicchie al di fuori del midollo osseo (*non-bone marrow*) sono il fegato (dove avviene la più grossa produzione di cellule staminali) e la milza. La nicchia definitiva è quella del midollo osseo, che nell'uomo diventa l'unica sede di nicchie staminali ematopoietiche a partire dalla 20^a settimana.

In questa sede, le staminali si insediano e cominciano a diminuire la loro attività proliferativa.

Gli elementi costituenti la nicchia, oltre le HSC, sono:

- **OSTEOBLASTI**: formano il tessuto osseo
- **CELLULE DEL SANGUE**: a diversi stadi di differenziamento
- **CELLULE STROMALI** (adipose e mesenchimali): cellule di sostegno
- **CELLULE ENDOTELIALI**: costituiscono i vasi sanguigni e irradiano il midollo osseo

Le funzioni principali della nicchia del midollo osseo, oltre all'ematopoiesi, sono:

HOMING/RITENZIONE:

le staminali migrano nel sangue e poi ritornano nella nicchia per rilasciare le informazioni acquisite durante il tragitto.
I segnali di *homing* richiamano le staminali nella nicchia, mentre i segnali di *ritenzione* permettono alle staminali di insediarsi al meglio, ad es. dopo un trapianto.

MOBILIZZAZIONE:

circa il 5% delle staminali circolano nel sangue, quindi, il midollo ogni tanto deve rilasciarle.
Si possono prelevare staminali anche dal sangue circolante aumentando la loro % in circolo, grazie all'azione di *G-CSF* e del farmaco *Filgastrim*.

SELF-RENEWAL:

le cellule oscillano tra uno stato indifferenziato - mantenimento della quiescenza - stato di proliferazione e differenziamento.
Ci sono:
- **fattori pro-selfrenewal** che favoriscono lo stato indifferenziato - quiescenza
- **fattori anti-selfrenewal** che favoriscono proliferazione - differenziamento

La quiescenza e la proliferazione sono finemente controllati nel passaggio da vita fetale a vita adulta (topo):

- HSC FETALE: alta attività proliferativa, bassa quiescenza
- HSC ADULTE: 95% in quiescenza e 5% in proliferazione
- HSC AGED: percentuale simile a quelle adulte

I segnali coinvolti in queste 2 funzioni riguardano:

1. MOLECOLE DI ADESIONE CELLULA- CELLULA:

- nell'endotelio, P- selettine e le E-selettine
 - a livello degli osteoblasti, le VCAM1 e ICAM1 e le N-caderine
- Tra le altre adesioni: caderine, integrine, selettine e CAM.

2. CHEMOCHINE E RECETTORI:

danno segnali alle staminali circolanti nel sangue per arrivare nel midollo osseo.
Uno dei signaling più forti è mediato da *CXCL12*: quando c'è bisogno di staminali in zone periferiche il *CXCL12*, secreto nella zona periferica, contrasta quello prodotto nel midollo e stimola le staminali ad andare lì.