

21. Giugno

L'anello mancante tra β -talassemia ed osso

La mancanza è la più forte presenza che si possa sentire.

Perché la β -talassemia provochi difetti ossei in alcuni pazienti non è chiaro, almeno lo era fino alla settimana scorsa. Il team del *San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET)*, IRCCS *San Raffaele Scientific Institute*, coordinato da **Anna Maria Aprile** ha dimostrato nel report

Aprile A et al

Inhibition of FGF23 is a therapeutic strategy to target hematopoietic stem cell niche defects in β -thalassemia.

Sci Transl Med. 2023 May

che l'elevata **eritropoietina** osservata nella **β -talassemia** provoca un aumento del fattore di crescita dei **fibroblasti 23 (FGF23)** nell'osso e nel midollo osseo attraverso le vie **ERK1/2** e **STAT5**, che può produrre difetti ossei.

Un piccolo peptide che inibisce **l'FGF23** ha ripristinato la nicchia di cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo e salvato i difetti ossei in un modello murino.

Questo studio collega quindi il sangue e le ossa insieme nella **β -talassemia** e indica una strada per indirizzare la loro interazione patologica.



Anna maria Aprile ed il suo team

I problemi ossei nei pazienti talassemici non sono del tutto evitabili con il regime terapeutico attuale, anche quando è seguito scrupolosamente: lo hanno confermato le nostre analisi condotte su 40 pazienti in cura all'Ospedale San Raffaele e al Policlinico Ca' Granda di Milano.

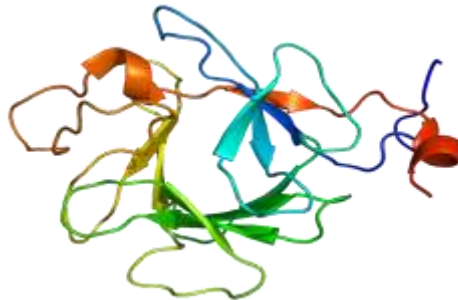
È quello che in gergo si definisce un *unmet medical need*, un aspetto su cui c'è necessità di lavorare per migliorare la qualità di vita di queste persone.

L'accesso al trapianto, e ancora di più alle terapie avanzate, non è affatto scontato e difficilmente in futuro lo sarà per tutti: ecco perché è importante in parallelo lavorare anche su aspetti come questo. Pertanto è possibile che l'inibizione di **FGF23** si riveli una strategia efficace contro il deperimento osseo anche nel contesto di altre patologie.

L'**FGF23** è un fattore di crescita dei fibroblasti facente parte una famiglia di 22 *polipeptidi* (human Fibroblast Growth Factors o FGF) che giocano ruoli cruciali nella funzione neuronale, nello sviluppo embrionale e nel metabolismo.

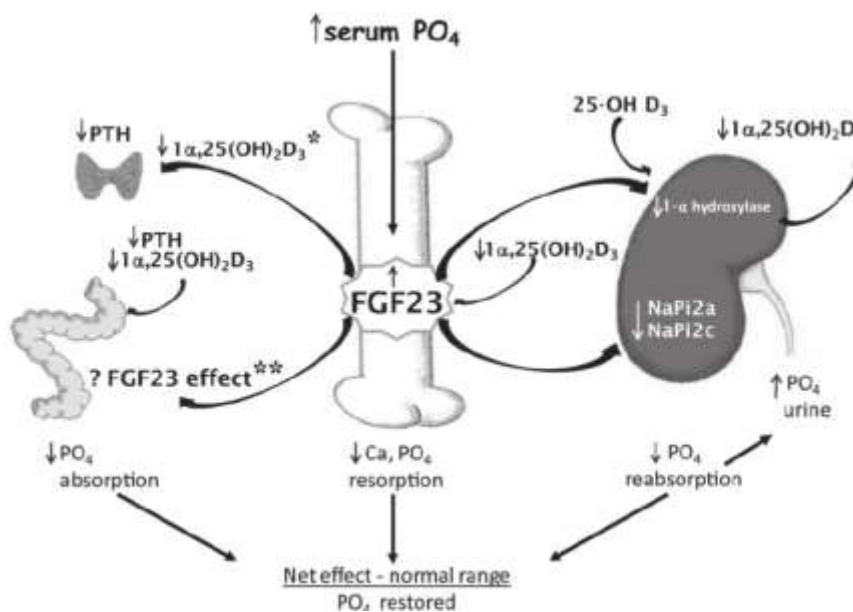
Questi polipeptidi sono classificati in base ai loro meccanismi di azione intracrina, paracrina ed endocrina.

L'**FGF23**, fattore di crescita con meccanismo di azione endocrina, è secreto da osteoblasti e osteoclasti; la funzione principale dell' **FGF23** è regolare la concentrazione dei fosfati nel plasma riducendo il loro riassorbimento tubulare ed aumentandone l'escrezione urinaria.



La concentrazione plasmatica dell' **FGF23** risulta significativamente aumentata in corso di malattia renale cronica, nel rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (dove la proteina mutata risulta essere più resistente alla proteolisi) e in forme paraneoplastiche dove i tumori sovra-esprimono l'**FGF23** causando *osteomalacia e ipofosfemia* a sua volta causata dalla perdita renale dei fosfati.

I livelli plasmatici di **FGF23** risultano correlati ad insufficienza cardiaca, infarto miocardico e stroke sia di tipo ischemico che emorragico.



FGF23 NUOVO MARCATORE NELLO STUDIO DEL METABOLISMO FOSFO-CALCICO

Lettere consigliate

Morrison SJ et al **The bone marrow niche for haematopoietic stem cells.** Nature. 2014 Jan 16;505(7483):327-34.

Le nicchie sono microambienti tissutali locali che mantengono e regolano le cellule staminali. L'ematopoiesi fornisce un modello per comprendere le cellule staminali dei mammiferi e le loro nicchie, ma la nicchia delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) rimane definita in modo incompleto e assediata da modelli concorrenti. Sono stati compiuti recenti progressi nel chiarire la posizione e i componenti cellulari della nicchia HSC nel midollo osseo. La nicchia è perivascolare, creata in parte dalle cellule stromali mesenchimali e dalle cellule endoteliali e spesso, ma non sempre, si trova vicino all'osso trabecolare. Le questioni in sospeso riguardano la complessità cellulare della nicchia, il ruolo dell'endostio e l'eterogeneità funzionale tra i microambienti perivascolari.

Pinho S et al . **Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche.** Nat Rev Mol Cell Biol. 2019 May;20(5):303-320.

Il microambiente delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) nel midollo osseo, chiamato nicchia, assicura l'omeostasi ematopoietica controllando la proliferazione, l'auto-rinnovamento, la differenziazione e la migrazione delle HSC e delle cellule progenitrici allo stato stazionario e in risposta a emergenze e lesioni. Metodi migliorati per l'isolamento delle HSC, guidati dai progressi nelle tecnologie unicellulari e molecolari, hanno portato a una migliore comprensione del loro comportamento, eterogeneità e destino del lignaggio e delle cellule di nicchia e dei segnali che ne regolano la funzione. I segnali regolatori di nicchia possono essere sotto forma di fattori legati alle cellule o secreti e altri segnali fisici locali. Una combinazione di progressi tecnologici nell'imaging del midollo osseo e nella manipolazione genetica di fattori regolatori cruciali ha consentito l'identificazione di diversi tipi di cellule candidate che regolano la nicchia, comprese sia cellule non ematopoietiche (ad esempio, staminali mesenchimali perivascolari ed endoteliali) che cellule derivate da HSC (ad esempio, megacariociti, macrofagi e cellule T regolatorie), con una migliore comprensione topografica della localizzazione delle HSC nel midollo osseo. Qui, esaminiamo i progressi nella nostra comprensione della regolazione delle HSC da parte delle nicchie durante l'omeostasi, l'invecchiamento e il cancro, e discutiamo le loro implicazioni per lo sviluppo di terapie per ringiovanire le HSC o le nicchie invecchiate o per interrompere le nicchie maligne auto-rinforzanti. cellule staminali mesenchimali perivascolari ed endoteliali) e derivate da HSC (ad esempio, megacariociti, macrofagi e cellule T regolatorie), con una migliore comprensione topografica della localizzazione delle HSC nel midollo osseo.

Calvi LM et al. **Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche.** Nature. 2003 Oct 23;425(6960):841-6

Il destino delle cellule staminali è influenzato da microambienti specializzati che rimangono poco definiti nei mammiferi. Per esplorare la possibilità che le cellule staminali ematopoietiche derivino informazioni regolatorie dall'osso, tenendo conto della localizzazione dell'emopoiesi nel midollo osseo, abbiamo valutato i topi geneticamente modificati per produrre recettori PTH/PTHrP (PPR) attivati specifici per gli osteoblasti. Qui mostriamo che le cellule osteoblastiche stimulate da PPR che sono aumentate di numero producono alti livelli del ligando di Notch frastagliato 1 e supportano un aumento del numero di cellule staminali ematopoietiche con evidenza dell'attivazione di Notch1 in vivo. Inoltre, l'attivazione ligando-dipendente di PPR con l'ormone paratiroideo (PTH) ha aumentato il numero di osteoblasti nelle colture stromali, e aumentata crescita delle cellule ematopoietiche primitive ex vivo che è stata abrogata dall'inibizione della gamma-secretasi dell'attivazione di Notch. Un aumento del numero di cellule staminali è stato osservato negli animali wild-type dopo l'iniezione di PTH e la sopravvivenza dopo il trapianto di midollo osseo è stata notevolmente migliorata. Pertanto, le cellule osteoblastiche sono un componente regolatore della nicchia di cellule staminali ematopoietiche in vivo che influenza la funzione delle cellule staminali attraverso l'attivazione di Notch. Le cellule costituenti di nicchia o le vie di segnalazione forniscono bersagli farmacologici con potenziale terapeutico per terapie basate su cellule staminali. le cellule osteoblastiche sono un componente regolatore della nicchia di cellule staminali ematopoietiche in vivo che influenza la funzione delle cellule staminali attraverso l'attivazione di Notch. Le cellule costituenti di nicchia o le vie di segnalazione forniscono bersagli farmacologici con potenziale terapeutico per terapie basate su cellule staminali. le cellule osteoblastiche sono un componente regolatore della nicchia di cellule staminali ematopoietiche in vivo che influenza la funzione delle cellule staminali

attraverso l'attivazione di Notch. Le cellule costituenti di nicchia o le vie di segnalazione forniscono bersagli farmacologici con potenziale terapeutico per terapie basate su cellule staminali.

Taher AT et al **β -Thalassemias**. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):727-743.

La sintesi difettosa della catena β -globinica causa malattie ereditarie recessive caratterizzate da produzione inadeguata di emoglobina e anemia cronica. La trasfusione può portare a un sovraccarico di ferro. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche può essere curativo. La terapia genica è promettente per invertire l'anemia.

Ben-Dov IZ et al . **The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats**. J Clin Invest. 2007 Dec;117(12):4003-8.

L'omeostasi del fosfato è mantenuta da un contrappeso tra l'efflusso dal rene e l'afflusso dall'intestino e dall'osso. L'FGF23 è un ormone fosfaturico derivato dall'osso che agisce sul rene per aumentare l'escrezione di fosfato e sopprimere la biosintesi della vitamina D. L'FGF23 segnala con la massima efficacia attraverso diversi recettori FGF (FGFR) legati dalla proteina transmembrana Klotho come corecettore. Poiché la maggior parte dei tessuti esprime FGFR, l'espressione di Klotho determina gli organi bersaglio di FGF23. Qui identifichiamo la paratiroide come organo bersaglio per FGF23 nei ratti. Mostriamo che la ghiandola paratiroidea esprimeva Klotho e 2 FGFR. La somministrazione di FGF23 ricombinante ha portato ad un aumento dei livelli di Klotho paratiroideo. Inoltre, FGF23 ha attivato la via MAPK nella paratiroide attraverso la fosforilazione di ERK1/2 e ha aumentato i livelli di mRNA della risposta di crescita iniziale 1. Utilizzando sia ratti che colture paratiroidi di ratto in vitro, dimostriamo che l'FGF23 sopprime sia la secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH) che l'espressione del gene PTH. La diminuzione della secrezione di PTH indotta da FGF23 è stata prevenuta da un inibitore MAPK. Questi dati indicano che l'FGF23 agisce direttamente sulla paratiroide attraverso la via MAPK per diminuire il PTH sierico. Questo asse endocrino osso-paratiroideo aggiunge una nuova dimensione alla comprensione dell'omeostasi minerale. Questi dati indicano che l'FGF23 agisce direttamente sulla paratiroide attraverso la via MAPK per diminuire il PTH sierico.

Coe LM et al **FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis**. J Biol Chem. 2014 Apr 4;289(14):9795-810.

La produzione anormale di cellule del sangue è associata a malattie renali croniche (CKD) e malattie cardiovascolari (CVD). L'FGF-23 derivato dall'osso (fattore di crescita dei fibroblasti-23) regola l'omeostasi del fosfato e la mineralizzazione ossea. Delezione genetica di Fgf-23 nei topi (Fgf-23(-/-)) provoca ipervitaminosi D, metabolismo minerale anormale e ridotta dimensione dell'organo linfatico. Livelli elevati di FGF-23 sono collegati a CKD e maggior rischio di CVD, ipertrofia ventricolare sinistra e mortalità nei pazienti in dialisi. Tuttavia, non è noto se l'FGF-23 sia coinvolto nella regolazione dell'eritropoiesi. Qui riportiamo che la perdita di FGF-23 si traduce in un aumento della frequenza delle cellule staminali ematopoietiche associata ad un aumento dell'eritropoiesi nel sangue periferico e nel midollo osseo nei giovani topi adulti. In particolare, questi cambiamenti ematopoietici sono rilevati anche nei fegati fetali, suggerendo che non sono il risultato della sola nicchia alterata del midollo osseo. Ancora più importante, la somministrazione di FGF-23 nei topi wild-type determina una rapida diminuzione dell'eritropoiesi. Infine, dimostriamo che l'effetto dell'FGF-23 sull'eritropoiesi è indipendente dagli alti livelli di vitamina D in questi topi. I nostri studi suggeriscono un nuovo ruolo dell'FGF-23 nella produzione e differenziazione degli eritrociti e suggeriscono che livelli elevati di FGF-23 contribuiscono alla patogenesi dell'anemia nei pazienti con CKD e CVD.

Hiram-Bab S et al. **Erythropoietin directly stimulates osteoclast precursors and induces bone loss**. *FASEB J.* **29**, 1890–1900 (2015).

L'eritropoietina (EPO) regola principalmente la formazione dei globuli rossi e i livelli sierici di EPO sono aumentati in caso di stress ipossico (p. es., anemia e altitudine). Oltre all'anemia, recenti scoperte suggeriscono nuove indicazioni terapeutiche per l'EPO, non correlate all'eritropoiesi. Abbiamo studiato il ruolo scheletrico dell'EPO utilizzando diversi modelli di sovraespressione (topi Tg6) e somministrazione di EPO (dosi intermittenti/continue, alte/basse) in topi adulti C57Bl6. Utilizzando la tomografia microcomputerizzata, l'istologia e i marcatori sierici, abbiamo scoperto che l'EPO ha indotto una perdita ossea trabecolare del 32% -61% causata da un aumento del riassorbimento osseo (+60% -88% del numero di osteoclasti) e da un ridotto tasso di formazione ossea (da -19 a -74 %; P <0,05 in tutto). L'EPO ha preso di mira il lignaggio monocitico aumentando il numero di monociti/macrofagi ossei, preosteoclasti e osteoclasti maturi. Contrariamente alla formazione ossea attenuata in vivo, il trattamento con EPO in vitro non ha inibito la differenziazione e l'attività degli osteoblasti, suggerendo un effetto indiretto dell'EPO sugli osteoblasti. Tuttavia, l'EPO ha avuto un effetto diretto sui preosteoclasti stimolando l'osteoclastogenesi in colture isolate (+60%) attraverso le vie Jak2 e PI3K. In sintesi, i nostri risultati dimostrano che l'EPO regola negativamente la massa ossea e quindi ha implicazioni cliniche significative per la potenziale gestione dei pazienti con livelli di EPO endogenamente o terapeuticamente elevati. L'EPO ha avuto un effetto diretto sui preosteoclasti stimolando l'osteoclastogenesi in

colture isolate (+60%) attraverso le vie Jak2 e PI3K. In sintesi, i nostri risultati dimostrano che l'EPO regola negativamente la massa ossea e quindi ha implicazioni cliniche significative per la potenziale gestione dei pazienti con livelli di EPO endogenamente o terapeuticamente elevati. L'EPO ha avuto un effetto diretto sui preosteoclasti stimolando l'osteoclastogenesi in colture isolate (+60%) attraverso le vie Jak2 e PI3K. In sintesi, i nostri risultati dimostrano che l'EPO regola negativamente la massa ossea e quindi ha implicazioni cliniche significative per la potenziale gestione dei pazienti con livelli di EPO endogenamente o terapeuticamente elevati.



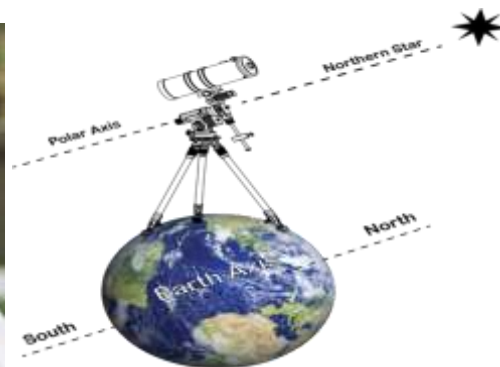
Mentre ruota sul proprio asse, la Terra oscilla come una trottola fuori posto. Sciogliere il ferro fuso nel nucleo della Terra, sciogliere il ghiaccio, le correnti oceaniche e persino gli uragani possono far vagare i poli. Ora, gli scienziati hanno scoperto che una quantità significativa della deriva polare deriva dall'attività umana: il pompaggio delle acque sotterranee per bere e irrigare.

"Il modo stesso in cui il pianeta oscilla è influenzato dalle nostre attività", afferma **Surendra Adhikari**, geofisico del Jet Propulsion Laboratory della NASA ed esperto di rotazione terrestre che non è stato coinvolto nello studio.



Immagina di far girare un pallone da basket sul tuo dito. Se riesci a mantenere la palla in equilibrio, ruoterà uniformemente lungo il suo asse. Ma aggiungi un po' di peso a una parte della palla o rimuovilo da un'altra, e la palla diventerà rapidamente sbilanciata, oscillando e spostando il suo asse di rotazione. Anche l'asse di rotazione terrestre oscilla, il suo Polo Nord traccia ogni anno circa un cerchio largo circa 10 metri. Anche il centro di questa oscillazione va alla deriva nel lungo termine; ultimamente si è inclinato in direzione dell'Islanda di circa 9 centimetri all'anno.

Clark R. Wilson, un geofisico dell'Università del Texas ad Austin



ei suoi colleghi pensavano che la rimozione di decine di gigatonnellate di acque sotterranee ogni anno potesse influenzare la deriva. Ma sapevano che non poteva essere l'unico fattore. "Ci sono molti pezzi che entrano nel budget finale per aver causato la deriva polare", dice Wilson.

Gli scienziati hanno costruito un modello del vagabondaggio polare, tenendo conto di fattori come il riempimento dei bacini idrici a causa di nuove dighe e lo scioglimento delle calotte glaciali, per vedere quanto bene spiegassero i movimenti polari osservati tra il 1993 e il 2010. Durante quel periodo, le misurazioni satellitari erano abbastanza precise per rilevare uno spostamento nei poli di pochi millimetri.

Dighe e cambiamenti di ghiaccio non erano sufficienti per corrispondere al movimento polare osservato. Ma quando i ricercatori hanno anche inserito 2150 gigatonnellate di acque sotterranee che i modelli idrologici stimano siano state pompate tra il 1993 e il 2010, il movimento polare previsto si è allineato molto più strettamente con le osservazioni. Wilson e i suoi colleghi concludono che la redistribuzione del peso dell'acqua negli oceani del mondo ha causato uno spostamento dei poli terrestri di quasi 80 centimetri durante quel periodo.

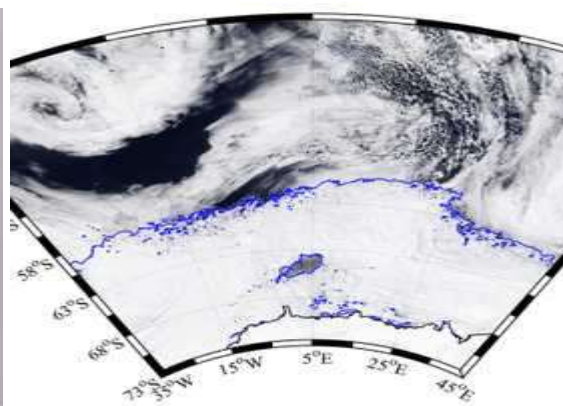
n effetti, la rimozione delle acque sotterranee sembra aver svolto un ruolo più importante in quel periodo rispetto al rilascio di acqua di fusione dal ghiaccio in Groenlandia o in Antartide, hanno riferito gli scienziati giovedì in *Geophysical Research Letters*.

Ki- Ki-Weon et al
**Drift of Earth's Pole Confirms Groundwater Depletion
as a Significant Contributor to Global Sea Level Rise 1993–2010** Weon et al

Lo scioglimento delle calotte polari e dei ghiacciai montani è stato considerato una delle cause principali dell'innalzamento del livello del mare associato al riscaldamento climatico contemporaneo. È stato proposto che un importante contributo antropico sia l'innalzamento del livello del mare dovuto all'esaurimento delle acque sotterranee derivante dall'irrigazione. Una stima del modello climatico per il periodo 1993-2010 fornisce un impoverimento totale delle acque sotterranee di 2.150 GTon, equivalente all'innalzamento globale del livello del mare di 6,24 mm. Tuttavia, mancano prove osservative dirette a sostegno di questa stima. In questo studio, mostriamo che la stima del modello della redistribuzione dell'acqua dalle falde acquifere agli oceani comporterebbe uno spostamento del polo di rotazione terrestre, di circa 78,48 cm verso 64,16°E. In combinazione con altre ben note fonti di redistribuzione dell'acqua, come lo scioglimento delle calotte polari e dei ghiacciai montani,

L'effetto è stato amplificato perché gran parte dell'acqua è stata rimossa alle medie latitudini settentrionali, nei punti caldi di esaurimento delle acque sotterranee come l'India nordoccidentale e gli Stati Uniti occidentali. Se la più grande perdita di acqua si fosse verificata più vicino all'equatore o ai poli, l'effetto sarebbe stato minore, dice Wilson.

L'oscillazione extra è troppo piccola per influenzare il tempo o le stagioni, dice Wilson. Ma i risultati potrebbero consentire agli scienziati di utilizzare la deriva polare come strumento per valutare altri fenomeni. **Ki-Weon Seo**, geofisico della Seoul National University e autore principale dello studio



afferma che offre un modo per verificare quanto innalzamento del livello del mare sta causando il pompaggio delle acque sotterranee, mentre l'acqua scorre a valle e alla fine raggiunge l'oceano.

Il nuovo documento aiuta a confermare che l'esaurimento delle acque sotterranee ha aggiunto circa 6 millimetri all'innalzamento globale del livello del mare tra il 1993 e il 2010. "Sono stato molto felice" che questo nuovo metodo corrispondesse ad altre stime, afferma Seo. Poiché misurazioni astronomiche dettagliate della posizione dell'asse polare risalgono alla fine del XIX

secolo, la deriva polare potrebbe consentire a Seo di tracciare l'impatto umano sull'acqua del pianeta nel secolo scorso.

Secondo gli scienziati, l'estrazione delle acque sotterranee diventerà presto un importante fattore che contribuisce all'innalzamento del livello del mare quanto lo scioglimento dei ghiacciai.

Questo perché l'acqua che viene prelevata per l'irrigazione, l'acqua potabile o anche per uso industriale deve finire da qualche parte dopo essere stata utilizzata: può andare direttamente nei fiumi, evaporare e cadere sotto forma di pioggia o finire nell'oceano. .

Per scoprire quale effetto potrebbe avere sul livello del mare, un team di scienziati olandesi guidati da **Yoshihide Wada** dell'*Università di Utrecht*



ha diviso la superficie terrestre in griglie di 50 chilometri quadrati per calcolare l'uso attuale e il futuro delle acque sotterranee.

Inoltre, hanno utilizzato non solo le statistiche correnti per ciascun paese, ma anche stime della crescita e dello sviluppo economico e hanno tenuto conto dell'impatto del cambiamento climatico. Poiché le falde acquifere, lo strato di acqua immagazzinato sotto la superficie, possono essere ricaricate, gli scienziati hanno utilizzato modelli climatici e idrologici per calcolare il tasso di "ricarica" delle acque sotterranee per ciascuna regione. Da questi dati hanno dedotto il tasso netto di prelievo di acque sotterranee.

Livello del mare in cifre

I nuovi bacini costruiti sul terreno possono compensare la perdita di acque sotterranee, poiché, secondo Wada, trattengono l'acqua che potrebbe raggiungere il mare.

Prima del 1990, il tasso di compensazione era così alto che il gruppo intergovernativo delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici non ha mai preso in considerazione l'estrazione delle acque sotterranee durante le previsioni del livello del mare del 21° secolo.

Tuttavia, "oggi è praticamente insignificante", afferma Wada. "Non ci sono molti siti in cui è possibile costruire nuovi depositi".

Il team ha già concluso che l'estrazione delle acque sotterranee aggiunge 0,6 millimetri al livello del mare. Secondo l'esperto, la crescita della popolazione, lo sviluppo economico e l'aumento dell'irrigazione come conseguenza del riscaldamento globale aggiungeranno 0,82 millimetri all'anno entro il 2050, sufficienti per innalzare il livello del mare di 31 millimetri rispetto al 1990. Secondo alcune stime, tra il 2050 e il 2100 il livello potrebbe aumentare ancora più velocemente.

In questo modo si può affermare che l'estrazione di acque sotterranee aggiunge il 25% ai livelli attesi, diventando così il maggior fattore che contribuisce all'innalzamento del livello del mare, dopo lo scioglimento delle calotte glaciali della Groenlandia e dell'Antartide.

Inoltre, l'estrazione delle acque sotterranee non è l'unico modo per l'acqua immagazzinata sulla terraferma di raggiungere il mare. Il drenaggio delle zone umide, secondo Wada, ha lo stesso effetto.

Anche la deforestazione si aggiunge all'effetto, poiché gli alberi trattengono grandi quantità di acqua che evaporano quando il legno viene utilizzato per fare la carta, per esempio.

"Quell'acqua finisce anche nell'oceano", dice Wada.

In sintesi, questi piccoli fattori aggiungono quasi un altro 6% all'effetto totale.

Mentre sto scrivendo questo report leggo su Science (19 giugno) che un gruppo senza scopo di lucro che sostiene la ricerca sulla manipolazione della chimica degli oceani per rimuovere l'anidride carbonica atmosferica ha annunciato la scorsa settimana le sue prime borse di ricerca, 23 milioni di dollari per nove studi. L'oceano assorbe già naturalmente il 30% delle emissioni annuali di carbonio e contiene 50 volte più carbonio dell'atmosfera. La capacità naturale dell'acqua di immagazzinare carbonio può essere potenziata polverizzando e aggiungendo rocce alcaline come basalto o calcare. I minerali alcalini nelle rocce convertono l'anidride carbonica disciolta in ioni carbonato e bicarbonato di lunga durata, consentendo all'oceano di assorbire più anidride carbonica atmosferica alcalinizzando gli oceani