

25. Novembre

Centralità della glutamina nell'eritopoiesi

Pensai a quanti luoghi qualcuno ha nel sangue e nessun altro li sa.

Cesare Pavese

L'istituzione e il mantenimento del sistema sanguigno si basano su **cellule staminali ematopoietiche (HSC) auto-rinnovabili** che normalmente risiedono in piccole quantità nella nicchia del midollo osseo dei mammiferi adulti.

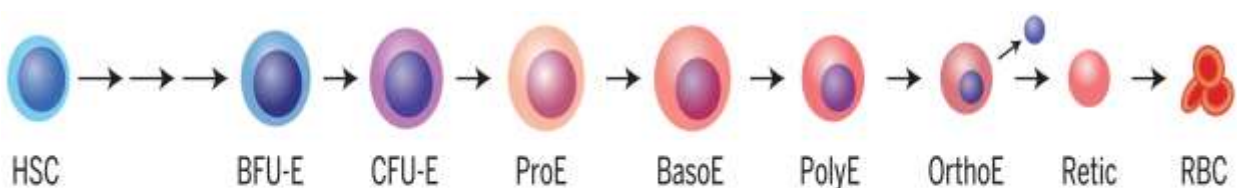


Le **HSC** si trovano adiacenti agli osteoblasti che sono sotto la regolazione della proteina morfogenetica ossea (BMP) (la nicchia osteoblastica). Le **HSC** si trovano anche adiacenti ai vasi sanguigni (la nicchia vascolare). La *chemiochina CXCL12* regola la migrazione delle **HSC** dalla circolazione al midollo osseo. Le nicchie osteoblastiche e vascolari in vivo si trovano in stretta prossimità o possono essere interdigitate. Lo spazio del midollo contiene anche cellule stromali che supportano l'ematopoiesi, inclusa la produzione di citochine, come il ligando c-Kit, che stimolano le cellule staminali e i progenitori. Le *citochine*, tra cui *interleuchine*, *trombopoietina (Tpo)* ed *eritropoietina (Epo)*, influenzano anche la funzione e la sopravvivenza dei progenitori.

Lo sviluppo e la specializzazione dei tessuti dei mammiferi richiedono un controllo squisito dei programmi metabolici.

L'eritopoiesi, la formazione dei globuli rossi (RBC), pone sfide metaboliche distinte poiché le

ERITROPOIESI



L'eritopoiesi progredisce da HSC auto-rinnovabili a cellule eritroidi formanti unità burst (BFU-E) e cellule eritroidi formanti unità colony (CFU-E), seguite dalla maturazione attraverso la generazione di proeritroblasti (ProE) eritroblasti basofili (BasoE) eritroblasti policromatici (PolyE) eritroblasti ortocromatici (OrthoE) reticolociti (Retic) e RBC maturi.

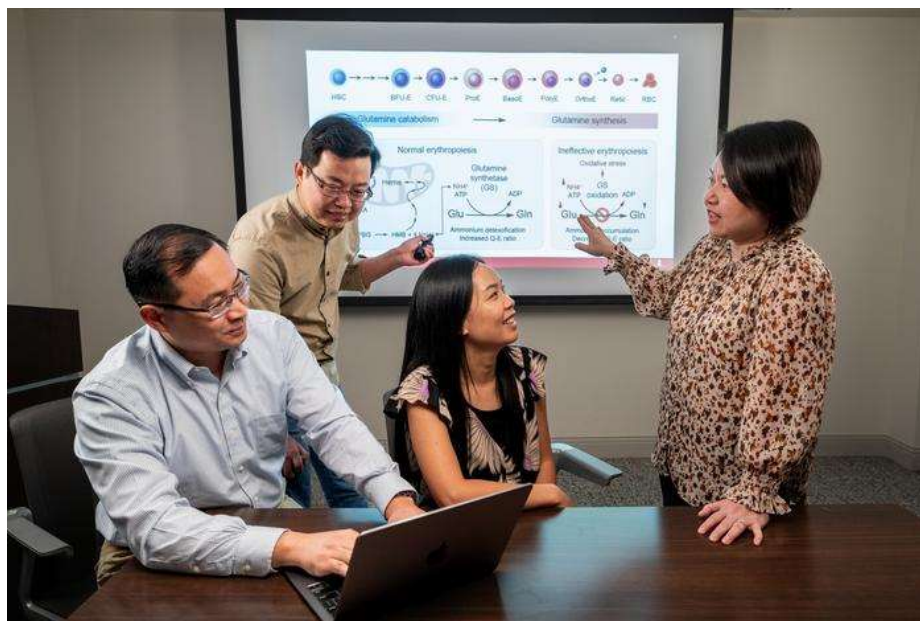
cellule staminali ematopoietiche multipotenti (**HSC**) subiscono impegno di lignaggio, differenziazione e maturazione in cellule altamente specializzate che mancano della maggior parte degli organelli, inclusi i mitocondri, e sono piene di emoglobina per il trasporto dell'ossigeno. Le carenze genetiche in numerosi enzimi metabolici causano disturbi dei globuli rossi, mentre altre comuni malattie ereditarie, come la β -talassemia, presentano anomalie metaboliche specifiche.

Tuttavia, la nostra comprensione dei processi metabolici che supportano l'eritropoiesi e del loro potenziale di modulare la fisiopatologia della malattia rimane incompleta.



Center of Excellence Leukemia Studies

Alcuni ricercatori del **Center of Excellence for Leukemia Studies, Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital di Memphis**, hanno pensato che una profilazione completa dell'espressione genica e dei cambiamenti metabolici nei precursori RBC definiti da topi sani e β -talassemici e da esseri umani avrebbe rivelato percorsi metabolici come regolatori essenziali dell'eritropoiesi, e che i risultati potrebbero avere implicazioni per lo sviluppo di strategie di targeting del metabolismo per gestire i disturbi RBC.



Pochi giorni fa hanno pubblicato su Science il report:

yu J et al

A glutamine metabolic switch supports erythropoiesis.

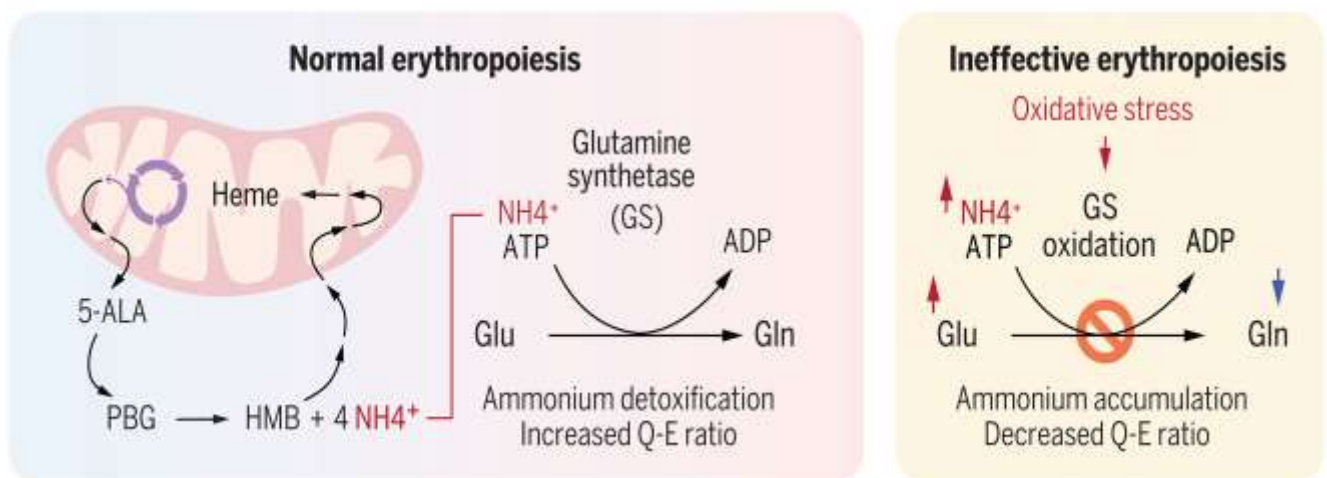
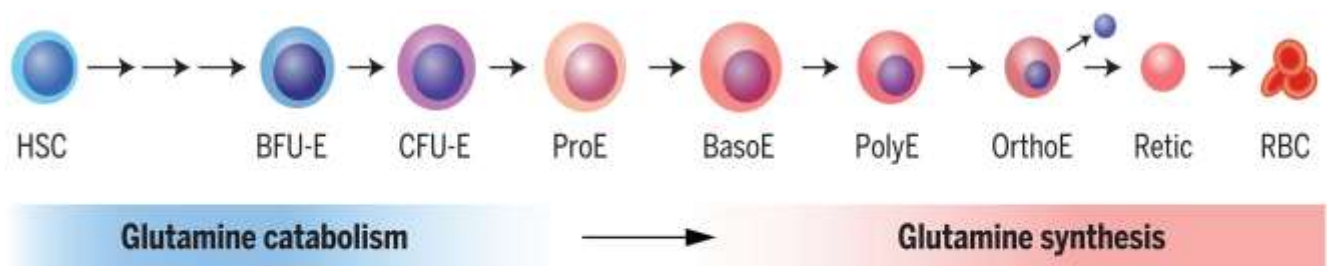
Science. 2024 Nov 15;386(6723):eadh9215.

Hanno scoperto cambiamenti metabolici pervasivi, tra cui un importante passaggio metabolico dal catabolismo della **glutamina** alla sintesi durante la maturazione eritroide.

La **glutamina sintetasi (GS)**, **codificata da Glul**, è indotta durante l'eritropoiesi, mentre i geni che codificano gli enzimi metabolici responsabili del catabolismo della glutamina vengono progressivamente silenziati. Di conseguenza, l'abbondanza di glutamina aumenta progressivamente, mentre l'abbondanza di glutammato diminuisce, con conseguente aumento dei rapporti glutamina-gluttammato (QE) nelle cellule eritroidi in fase avanzata.

GS, uno dei geni funzionanti più antichi, converte il glutammato e l'ammonio in **glutamina**. L'inattivazione di GS nei precursori eritroidi del topo ha causato accumulo di ammonio e stress ossidativo, portando a una maturazione eritroide difettosa e a un recupero ritardato dall'anemia.

La profilazione metabolomica delle *cellule eritroidi β-talassemiche* ha rivelato profonde alterazioni nel metabolismo intracellulare. In particolare, *gli eritrociti β-talassemici* mostrano una maggiore abbondanza di glutammato e rapporti QE ridotti, coerenti con un'attività GS compromessa e una sintesi difettosa di glutamina.



Un interruttore metabolico della glutamina è essenziale per l'eritropoiesi.

Le cellule eritroidi differenzianti regolano positivamente la glutamina sintetasi e riducono il catabolismo della glutamina, con conseguente aumento dei rapporti glutamina-gluttammato durante l'eritropoiesi. Questo passaggio metabolico è essenziale per la disintossicazione dell'ammonio generato dalla biosintesi dell'eme attraverso la legatura glutammato-ammonio catalizzata da GS. Nella maggiore emoglobinopatia β-talassemia, GS è compromessa dall'ossidazione proteica, causando accumulo di glutammato e ammonio e riduzione dei rapporti QE negli eritrociti. 5-ALA, acido 5-amminolevulinico; NH₄⁺, ammonio; ATP, adenosina trifosfato; ADP, adenosina difosfato.

Per supportare la produzione di emoglobina durante l'eritropoiesi, la sintesi dell'eme è massicciamente regolata verso l'alto. In una fase intermedia di questo processo, la **porfobilinogeno deaminasi, nota anche come idrossimetilbilano sintasi**, catalizza la conversione del porfobilinogeno (PBG) in idrossimetilbilano (HMB), rilasciando **quattro molecole di ammonio**.

Negli esperimenti di tracciamento degli isotopi, la sintesi della glutammina catalizzata da GS assimila e detossifica l'ammonio generato dalla biosintesi dell'eme.

Nelle cellule eritroidi β -talassemiche, l'attività di GS è compromessa dall'ossidazione proteica, portando all'accumulo di **glutammato e ammonio**. Il potenziamento dell'attività di GS ha alleviato i difetti metabolici e patologici associati alla β -talassemia.

Inoltre, il trattamento di topi e pazienti β -talassemici con l'agente terapeutico luspatercept ha migliorato l'eritropoiesi inefficace con una ridotta abbondanza di glutammato e un aumento dei rapporti QE nel plasma, suggerendo che i miglioramenti clinici nell'eritropoiesi sono associati a un metabolismo della glutammina migliorato. Questi risultati stabiliscono anche il rapporto QE come un potenziale biomarcatore metabolico per l'eritropoiesi normale e patologica.

In conclusione

Il catabolismo della glutammina è essenziale per l'eritropoiesi.

Gli autori ipotizzano che ritengono che la necessità di assimilare e detossificare l'ammonio dalla biosintesi dell'eme e da altri processi metabolici abbia portato all'attivazione selettiva della sintesi della glutammina come adattamento metabolico specializzato per la generazione di eritrociti.

Nella β -talassemia, lo stress ossidativo causa un'attività GS compromessa e l'accumulo di glutammato e ammonio, mentre il potenziamento dell'attività GS allevia questi difetti metabolici e patologici. I risultati identificano un adattamento metabolico specializzato, evolutivamente conservato, che potrebbe potenzialmente essere sfruttato per mitigare i comuni disturbi dei globuli rossi.

In sintesi

Attraverso la profilazione dei profili trascrizionali delle cellule precursori queste hanno mostrato una produzione aumentata dell'enzima glutammina sintetasi. La sintesi biochimica dell'eme per produrre emoglobina provoca l'accumulo di ammonio, che causa stress ossidativo. Gli autori propongono che l'attività aumentata della glutammina sintetasi aiuti a consumare l'eccesso di ammonio e prevenga i danni cellulari. La perdita di glutammina sintetasi nei topi ha causato cambiamenti metabolici simili a quelli negli eritrociti dei topi con beta-talassemia, una malattia del sangue che causa anemia. L'eritropoiesi difettosa nella beta-talassemia è stata migliorata dagli antiossidanti o dall'espressione della glutammina sintetasi.

Considerazioni di Baedeker

La glutammina, che di solito viene scomposta dalle cellule staminali per varie esigenze metaboliche, questo processo è completamente invertito durante la successiva differenziazione. Le cellule smettono di scomporre la glutammina e iniziano a sintetizzarla invertendo completamente la reazione.

La glutammina sintetasi è la chiave per la rimozione delle tossine

I globuli rossi iniziano a produrre glutammina sintetasi per facilitare la rimozione dell'ammonio combinando il glutammato con l'ammonio per produrre glutammina.

Tuttavia, poiché la glutammina sintetasi si trova in tutto il corpo, la sua rimozione è letale. (embriotossicità)

I ricercatori hanno identificato l'ossidazione della glutammina sintetasi come fonte di questa carenza nella β -talassemia. Inoltre, aumentando l'espressione della proteina, i ricercatori hanno riacquisito l'attività enzimatica per trattare la condizione. Attualmente, l'anemia nella β -talassemia può essere trattata con il farmaco luspatercept; tuttavia, il funzionamento di questo farmaco non è ancora del tutto chiaro. Il farmaco probabilmente funziona recuperando i livelli di glutammina.

Oltre al suo impatto diretto sul trattamento delle patologie dei globuli rossi, i risultati suggeriscono che caratteristiche metaboliche come i rapporti glutammina-glutammato possono essere utilizzate come biomarcatori per molte altre malattie.

BRUNO

Bruno, 40 anni, si è presentato con una storia di 2 giorni di **eruzione cutanea bruciante** su entrambe le mani.



L'esame fisico ha evidenziato una regione confluyente di eritema che si estendeva dall'aspetto dorsale dei pollici all'aspetto mediale del secondo dito.

Sono state osservate chiazze sparse di eritema sulle nocche e sulle altre dita, e una piccola vescica è stata notata sulla base del pollice sinistro. Qual è la diagnosi più probabile?

- Dermatite atopica (8%)
- Malattia mani-piedi-bocca (7%)
- Dermatite irritativa da contatto (24%)
- Fitofotodermatite (43%)
- Porfiria cutanea tarda (17%)

Tra parentesi le percentuali da 18.440 diagnosi