APPUNTI DI EMATOLOGIA

AK 2015-2016

Prof. Papineschi

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

D.D.

master
COPY
COPISTERIA
050/8312126 388/9837745

EMOPOIESI

Le cellule circolanti devono essere continuamente ricambiate, ed il processo di generazione dei nuovi elementi cellulari viene detto **emopoiesi**. All'interno di essa si distinguono a seconda dei citotipi considerati:

- Mielopoiesi: riguarda tutte le cellule del sangue eccetto quelle linfocitarie, al suo interno quindi sono inserite la **eritropoiesi**, la **granulo-monocitopoiesi,** e la **piastrinopoiesi** (o megacariocitopoiesi).
- Linfopoiesi: linea di sviluppo che dà origine ai **linfociti**.

Nel corso dell'emopoiesi le cellule progenitrici vanno incontro a:

- Proliferazione: le cellule compiono mitosi dando luogo a due cellule figlie diverse (più differenziate).
- Differenziazione: la cellula acquisisce delle proprietà caratteristiche mentre perde altre potenzialità del genoma.
- Commissione: la cellula prende una strada definita che la porterà a differenziarsi in un citotipo preciso.
- Maturazione: il percorso che la cellula compie dalla commissione alla cellula completamente differenziata.
- Amplificazione: il numero di cellule definitive che derivano da un singolo progenitore commissionato.

Cellule circolanti

Quelle individuabili e contabili tramite l'**esame cromocitometrico** (importante per qualsiasi specialità) sono:

- Globuli rossi: emivita di 100-120 giorni, produzione giornaliera pari a 3×10^9/Kg
- Globuli bianchi: emivita fino a 7 ore, produzione giornaliera pari a $0,8 \times 10^9$/Kg
- Piastrine: emivita di 48h, produzione giornaliera pari a $1,5 \times 10^9$/Kg

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Cenni di istologia

Ontologia

Durante la **fase embrionale** dello sviluppo l'emopoiesi viene svolta prima da cellule del **sacco vitellino**, per poi spostarsi dopo alcune settimane a livello dei grandi vasi e del cuore in formazione. Dal primo-secondo mese interviene il **fegato**, che si occuperà dell'emopoiesi insieme alla milza anche in fase fetale fino alla nascita. Il midollo osseo comincia a fare emopoiesi da circa il 5° mese per poi diventarne l'unico organo deputato dopo la nascita, all'inizio sono soprattutto le ossa lunghe, poi con l'età l'attività emopoietica rimane solo in ossa piatte come vertebre, sterno, coste e ali iliache.

Struttura del midollo

Il midollo è composto da diversi **elementi cellulari** che, insieme a quelli stromali (vd dopo) formano un microambiente adatto all'emopoiesi:

- Cellule endoteliali: esprimono **molecole di adesione** (V-CAM, selectine), possono fenestrarsi permettendo il passaggio di sostanze, hanno anche capacità fagocitica.
- Cellule reticolari: contribuiscono a creare l'impalcatura midollare con le loro fibre.
- Cellule stromali: derivati dei fibroblasti, formano le nicchie specifiche per i progenitori emopoietici grazie a differenti fattori di crescita.
- Adipociti: sono in equilibrio con gli osteoblasti.
- Osteoblasti: sostengono e regolano la mielopoiesi producendo diversi fattori
- Altri elementi: macrofagi, linfociti, osteoclasti, cellule endostee

La **matrice extracellulare** viene sintetizzata dalle cellule mesenchimali e forma uno strato molto sottile di diversi elementi proteici:

- Proteoglicani: molti contengono **acido ialuronico** e **condroitin-solfato**, permettono l'adesione delle cellule immature alla matrice della nicchia.
- Collagene
- Laminina
- Fibronectina
- Trombospondina: interagisce con collagene e fibronectina e sembra che così permetta la formazione delle **nicchie** che accolgono le staminali emopoietiche.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Le cellule emopoietiche assumono delle posizioni ben precise nel contesto del midollo a seconda della linea differenziativa:

- Precursori eritroidi: localizzazione **iuxtasinusoidale** a formare degli **isolotti** (temine coniato da Di Guglielmo)
- Megacariociti: si trovano in sede **parasinusoidale**
- Mieloidi: in sede **intersinusoidale**

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Teoria della nicchia

Esistono nel midollo due tipi di nicchie: la nicchia **osteoblastica** e la nicchia **vascolare**, situata in posizione parasinusoidale. Entrambe sono responsabili del mantenimento delle cellule staminale emopoietiche nello stato di **dormienza** (soprattutto la nicchia vascolare) e poi di attivarle per la proliferazione e differenziazione, oltre che permettere uno stretto contatto tra le stesse cellule e lo stroma midollare. Le cellule staminali hanno poi la capacità di migrare da una nicchia all'altra.

Il microambiente midollare è stato studiato su modelli animali, tramite cavie affette da **anemia di Steel**, dove si ha un difetto a livello dello **stroma midollare**. In questi casi un trapianto di midollo non portava ad alcun miglioramento, mentre era necessario un trapianto splenico in modo da fornire all'organismo il fattore di crescita **C-Kit ligando,** che permetto lo sviluppo dello stroma midollare.

Questo microambiente midollare, di cui lo stroma è componente essenziale, favorisce i processi differenziativi dell'emopoiesi i tre modi: tramite **interazioni cellulari** (dirette o mediate), **fattori regolatori** secreti, e una **componente extravascolare** (ovvero mesenchima, fibroblasti e macrofagi).

Fisiologia delle cellule emopoietiche

Dalle cellule staminali **pluripotenti** possono originare tutte le cellule del sangue, ovvero sia linea linfoide che mieloide.
Da queste si possono originare infatti le cellule staminali **multipotenti** addette o alla mielopoiesi o alla linfopoiesi, e da queste invece si hanno i **progenitori commissionati**, che si differenziano necessariamente verso un determinato citotipo.
Tutte le cellule staminali hanno una capacità proliferativa inversamente proporzionale con il loro grado di differenziazione (logicamente quelle meno differenziate devono originare più cellule di quelle differenziate); mentre in condizioni basali la maggior parte delle cellule è in fase quiescente G_0, i progenitori commissionati sono per gran parte in attiva replicazione.

Dato che le diverse cellule commissionate non sono riconoscibili al microscopio ottico, vengono differenziate tramite gli **antigeni di superficie**:

- Linea eritroide: si riconoscono due classi di progenitori commissionati:
  - BFU-E: (*burst* forming unit- erythroid) dà luogo a grandi colonie cellulari
  - CFU-E: (colony forming unit-erythroid) dà luogo a piccoli aggregati cellulari eritroidi
- Linea megacariocitaria: come per la eritroide si riconoscono due classi di progenitori commissionati:
  - BFU-MK
  - CFU-MK

Tutte le cellule ematopoietiche comunque esprimono sempre l'antigene **CD34,** che infatti è il loro marcatore specifico. Altri marcatori permettono invece di distinguere i precursori di una linea da quelli di un'altra.

Fattori di regolazione

Si tratta di **citochine** prodotte dalle cellule stromali midollari, sono essenzialmente **fattori di crescita** e **interleuchine**. Si possono raggruppare in tre categorie:

- Fattori linea specifici: **EPO** (linea eritroide), **TPO** (megacariocitaria), **M-CSF** (monociti macrofagi), **IL5** (eosinofili),...
- Fattori linea non specifici**:** agiscono sui **progenitori intermedi**, sono **G-SCF, GM-SCF**, IL-3, IL-4.
- Fattori per progenitori primitivi: reclutano dei progenitori inerti, sono **IL-6**, IL-11, e altri.

Tutti questi fattori stimolano la produzione dei citotipi a cui si riferiscono, e sono quindi utilizzati come **farmaci** in molte malattie ematologiche.

D'altra parte però si hanno anche i fattori regolatori in **senso negativo**, con i principali che sono: **MIP-α** (proteina infiammatoria macrofagica-1-α), **TNF-α**, **interferoni**, **prostaglandine**, **TGF-β**, che operano sull'emopoiesi in generale.
Alcuni agiscono poi a livello di una singola linea differenziativa: **GATA-1** (eritropoiesi), **GATA-2** (megacariocitopoiesi).

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745