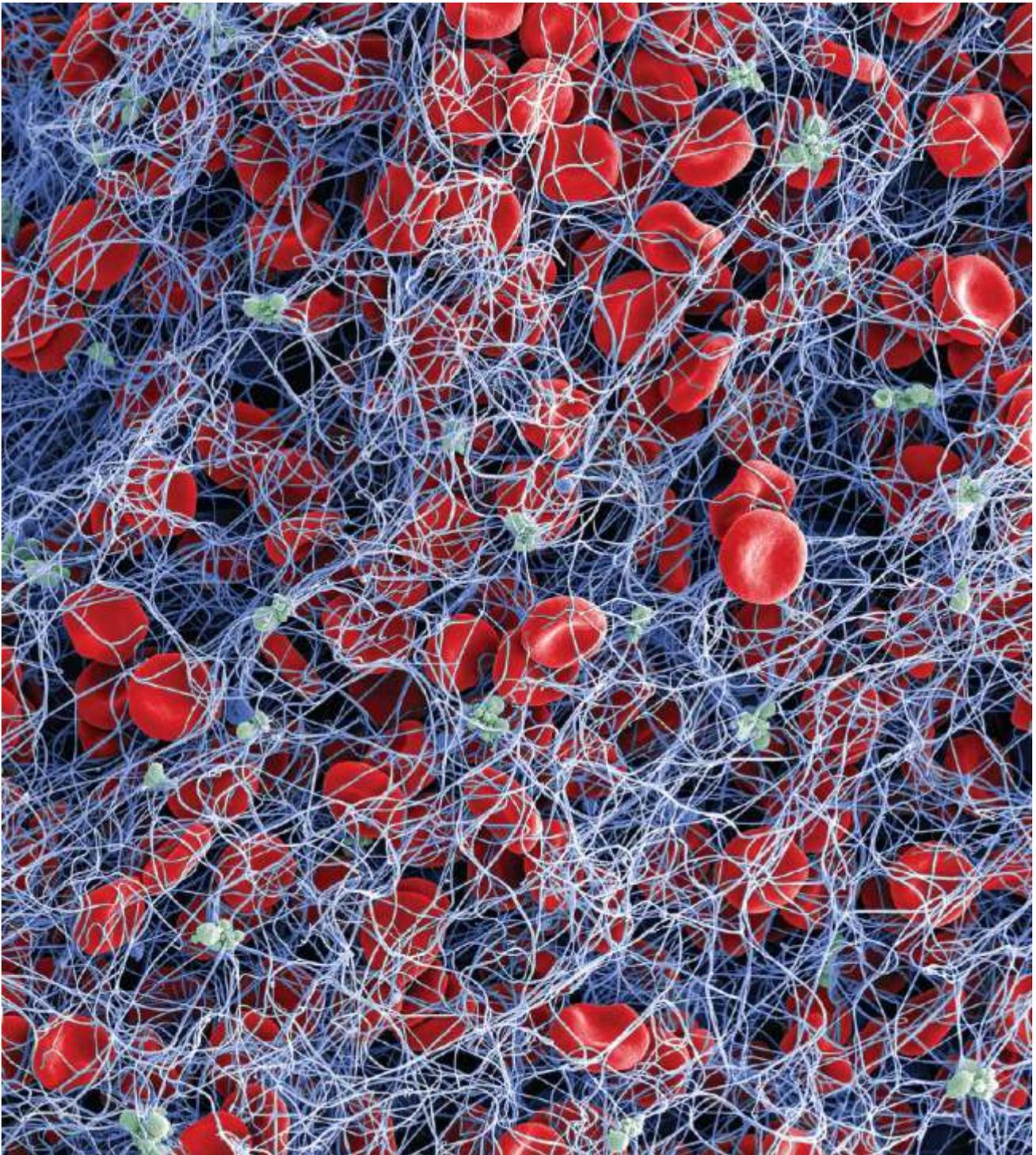


11. Giugno

Le piastrine degli anziani

*Questo cuore di cartavelina,
che sanguina per niente,
come la pelle dei vecchi.
(Gesualdo Bufalino)*

L'aumento della produzione di piastrine man mano che le persone invecchiano, insieme alla loro funzione di coagulazione, rappresenta un importante rischio di malattia.



L'invecchiamento è caratterizzato dal declino stereotipato della funzione dei tessuti ed è il principale fattore di rischio per le principali malattie.

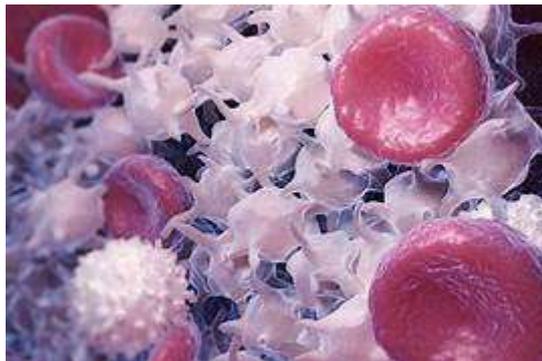
In particolare, mentre **le piastrine (Plt)** sono fondamentali per l'emostasi controllata, la loro produzione e attivazione disregolata durante l'invecchiamento contribuisce alla patogenesi dei disturbi legati alle Plt negli anziani.

Lo spostamento *dell'equilibrio omeostatico* verso una produzione inadeguata di Plt è associato a un rischio più elevato di disturbi emorragici, mentre la sovrapproduzione e l'iperreattività di Plt portano alla formazione patologica di coaguli nelle malattie trombotiche come la **trombosi venosa profonda e l'ictus ischemico**.

Le **Plt** hanno una vita estremamente breve (4 giorni nei topi e circa 8 giorni negli esseri umani) e derivano quindi continuamente da **cellule staminali ematopoietiche (HSC)** nel midollo osseo (BM) attraverso una cascata di differenziazione graduale di cellule progenitrici intermedie verso **progenitori megacariociti (MkP)**.

Sebbene il percorso di differenziazione **dalle HSC alle MkP** possa essere alterato dallo stress *in vitro* o *in vivo* e dall'invecchiamento, è stato dimostrato che nei topi giovani e imperturbabili, MkP e Plt, come tutti gli altri lignaggi ematopoietici adulti, nascono attraverso uno stadio di differenziazione **Flk2+**

Le HSC nel modello murino giovane adulto "FlkSwitch" esprimono Pomodoro (Tom), mentre i progenitori multipotenti (MPP) e le cellule progenitrici e mature a valle passano irreversibilmente all'espressione GFP a causa dell'escissione Tom mediata da Cre ("floxing"). Il modello FlkSwitch etichetta diverse popolazioni cellulari con potenziale combinato Plt/eritroide e i Plt sono GFP+ durante lo sviluppo indipendentemente dal fatto che siano derivati tramite HSC fetali Tom+ o HSC GFP+ coesistenti e limitati dallo sviluppo. (vai al Poscablo DM et al Cell. 2024 Jun 6;187(12):3090-3107.e21)

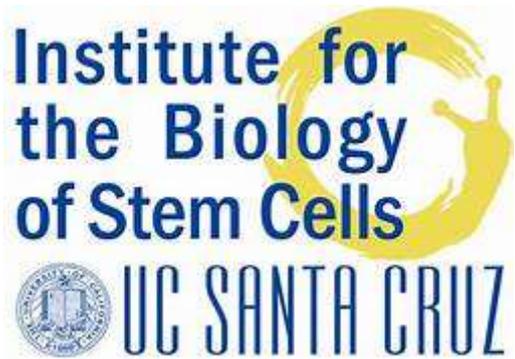


Percorsi di differenziazione e popolazioni progenitrici analoghi possono essere individuati anche **negli esseri umani** e persistono durante l'ontogenesi. Diversi studi indipendenti hanno contribuito alla conclusione consensuale secondo cui l'invecchiamento ematopoietico è caratterizzato dal deterioramento della funzione delle HSC, dimostrato in particolare dalla loro ridotta capacità di ricostituzione rispetto alle HSC giovani (yHSC).

Questo declino funzionale correlato all'età dei vecchi HSC (oHSC) è in netto contrasto con il sorprendente guadagno di funzione recentemente scoperto dei vecchi MkP (oMkP) rispetto ai giovani MkP (yMkP).

Ciò ci ha portato a ipotizzare che le alterazioni legate all'età nei MkP contribuiscano alla disregolazione dei Plt negli anziani.

Il team del Institute for the Biology of Stem Cells, University of California, Santa Cruz, Santa Cruz,



Ha ipotizzato che le alterazioni legate all'età nei MkP possano contribuire alla disregolazione dei Plt negli anziani, ed è stato utilizzato **il modello FlkSwitch** come potente strumento per tracciare i percorsi di differenziazione ematopoietica per dimostrare un meccanismo cellulare (inaspettato) per l'eziologia dei disturbi legati al Plt durante l'invecchiamento.

Nel report pubblicato il 6 giugno su Cell

Poscablo DM et al

An age-progressive platelet differentiation path from hematopoietic stem cells causes exacerbated thrombosis.

Cell. 2024 Jun 6;187(12):3090-3107.e21.

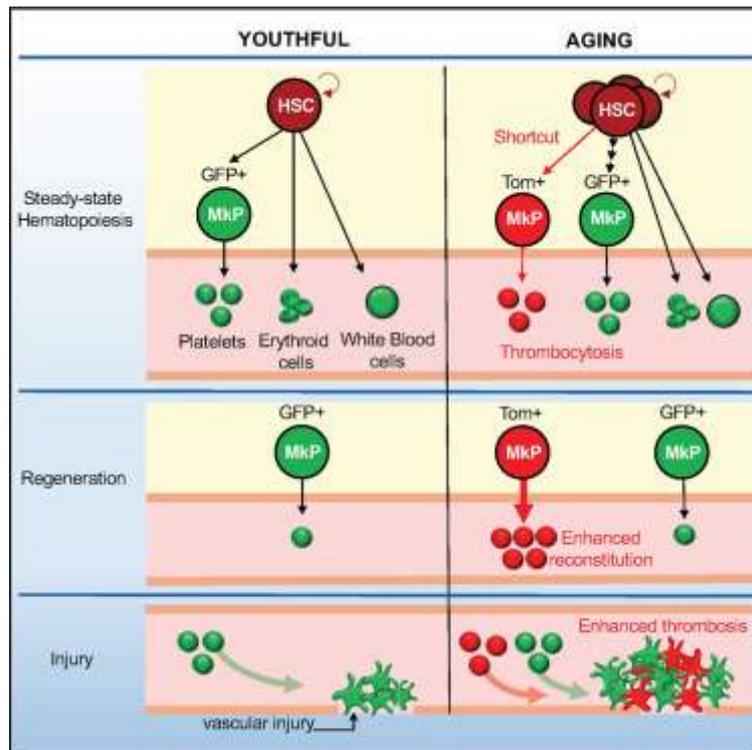
Hanno identificato un percorso di differenziazione diretto dalle cellule staminali ematopoietiche alle piastrine che si propaga progressivamente con l'invecchiamento.

Sorprendentemente, il percorso piastrinico arricchito dall'invecchiamento è disaccoppiato da tutti gli altri lignaggi ematopoietici, inclusa l'eritropoiesi, e opera come uno strato aggiuntivo in parallelo con la produzione canonica delle piastrine.

Ciò si traduce in due popolazioni molecolarmente e funzionalmente distinte di progenitori di megacariociti.

I progenitori dei megacariociti indotti dall'età hanno una capacità profondamente migliorata di innestare, espandere, ripristinare e ricostituire le piastrine *in situ* e dopo il trapianto e produrre un'ulteriore popolazione piastrinica nei topi anziani.

I due pool di piastrine coesistenti causano trombocitosi correlata all'età e un aumento drammatico della trombosi *in vivo*.



Sorprendentemente, le piastrine arricchite con l'invecchiamento sono funzionalmente iper-reattive rispetto alle popolazioni piastriniche canoniche.

In sintesi, i punti salienti

1. L'invecchiamento porta a due percorsi paralleli di specificazione delle piastrine dalle HSC
2. La via piastrinica scorciatoia è perpetuata da MkP altamente espansivi
3. I MkP canonici sono resistenti ai cambiamenti indotti dall'età
4. La via scorciatoia indotta dall'invecchiamento provoca trombocitosi e iperreattività piastrinica

Questi risultati identificano nell'invecchiamento basato sulle cellule staminali come un meccanismo per la disregolazione piastrinica e la trombosi indotta dall'età.

Worldwide Developers Conference

10 giugno, ore 19:00
(ora italiana)



Inizia oggi, 10 giugno, l'Apple Worldwide Developers Conference 2024 (Wwdc), il grande evento annuale che, organizzato dalla big tech di Cupertino, rappresenta uno degli appuntamenti più attesi dell'anno nel mondo della tecnologia.

Il programma fino al 14 giugno, la rassegna sarà un'occasione per presentare tutte le principali novità sviluppate dal colosso statunitense, da iOS a iPadOS, fino a macOS, watchOS, tvOS e visionOS. La manifestazione prenderà il via oggi con un evento in presenza all'Apple Park nella Silicon Valley, dove sviluppatori e sviluppatrici potranno scoprire tutti i software più recenti firmati Apple.

La conferenza di quest'anno ospiterà anche sessioni video e incontri con i team di designer e ingegneri della società fondata da Steve Jobs.

Sto seguendo il keynote in streaming su apple.com/it, sull'app Apple Developer, sull'app Apple TV e sul canale YouTube.

Al termine dello streaming, sarà reso disponibile il **playback on-demand**. **Nei prossimi giorni fino a venerdì 14 giugno annoterò e segnalerò le novità tecnologiche che potranno essere utilizzate in Medicina**

To be continued...