

Basic Science Tip

Titolo dell'abstract: Indagine sul meccanismo cellulare della disfunzione delle cellule staminali legata all'età.

<https://www.ors.org/transactions/2023/2053.pdf>

Titolo del *Basic Science Tip*: Disfunzione delle cellule staminali legata all'invecchiamento.

L'indebolimento dello scheletro con l'età aumenta la suscettibilità alle lesioni ossee e comporta un'alterata rigenerazione del tessuto osseo. Studi precedenti sui topi suggeriscono che l'invecchiamento sia associato ad una diminuzione nel numero e nella funzione delle cellule staminali e progenitriche scheletriche (SSPC – dall'inglese *Skeletal Stem and Progenitor Cells, ndt*). Tuttavia, i risultati sono incoerenti e i meccanismi alla base di questo cambiamento dannoso non sono ben compresi. La densità minerale ossea diminuisce con l'età e si pensa che anche il potenziale osteogenico delle SSPC sia ridotto. Inaspettatamente, mentre le SSPC invecchiate mostrano una ridotta capacità di auto-rinnovamento rispetto alle SSPC giovani, esse producono tuttavia una quantità significativamente maggiore di matrice ossea *in vitro*. Pertanto, l'ipotesi di questo studio è che le SSPC invecchiate si differenzino prematuramente in osso, portando infine ad una diminuzione del numero e della funzione delle SSPC *in vivo* con l'età.

Le cellule stromali del midollo osseo di topi *wild-type* (C57BL/6) giovani (8-16 settimane) e di mezza età (52-82 settimane) e il concentrato di aspirato midollare umano (BMAC) dalla cresta iliaca di soggetti previo consenso informato sono stati raccolti e piastrati individualmente per l'analisi delle unità formanti colonie (CFU-F) ed altri saggi funzionali.

I ricercatori hanno osservato un maggior differenziamento osteogenico delle SSPC murine e umane invecchiate rispetto alle SSPC giovani *in vitro*. Le SSPC invecchiate esprimevano geni osteogenici e adipogenici e hanno mostrato attività enzimatica della fosfatasi alcalina, un marcatore precoce di differenziamento. Inoltre, le SSPC invecchiate hanno mostrato una ridotta capacità di auto-rinnovamento nel tempo, mentre si differenziavano in modo efficiente in osteoblasti maturi. Una delle popolazioni progenitriche più differenziate, denominata pre-BCSP (*Bone, cartilage, stromal progenitor*), risultava essere più abbondante, proliferante e indirizzata verso il differenziamento osseo nei topi invecchiati. Mentre le cellule staminali scheletriche giovani e invecchiate si sono differenziate in osso in maniera simile, le cellule non-SSPC invecchiate presentavano una maggiore deposizione di matrice mineralizzata rispetto alle cellule giovani. Infine, analisi trascrittomiche tramite RNA-seq hanno mostrato che diversi componenti delle principali vie di segnalazione coinvolte nel differenziamento osteogenico (Wnt e BMP) sono upregolati durante l'invecchiamento.

Riassumendo, sebbene si pensi che la formazione ossea diminuisca con l'età a causa della perdita della capacità osteogenica delle SSPC, gli autori hanno dimostrato che le SSPC invecchiate, in particolare le pre-BCSP, presentano livelli più elevati di differenziamento osteogenico *in vitro* rispetto alle controparti giovani. È importante notare come le pre-BCSP invecchiate sembrano essere maggiormente indirizzate verso la linea osteogenica e differenziare più rapidamente rispetto alle pre-BCSP giovani. Questo suggerisce che un differenziamento prematuro delle SSPC invecchiate ne determini una diminuzione del numero con l'età *in vivo*. Infine, questi risultati indicano le pre-BCSP come un bersaglio cellulare di interesse e le vie di segnalazione BMP e



WNT come bersagli molecolari per interventi terapeutici volti a ripristinare la funzione delle SSPC al fine di rigenerare lo scheletro invecchiato.