Pillole di Ricerca di Base

Destino e Sopravvivenza dei Condrociti Nelle Cartilagini di Accrescimento Postnatale

https://www.ors.org/transactions/2024/12.pdf

La cartilagine di accrescimento (CA) è essenziale per il mantenimento della crescita ossea; tuttavia, i meccanismi che controllano l'omeostasi della CA postnatale sono poco conosciuti. Alcuni ricercatori dimostrano come ADGRG6 (adhesion G protein-coupled receptor G6), un recettore accoppiato alle proteine G (GPCR) presente nella cartilagine, sia dispensabile per lo sviluppo embrionale dell'arto ma svolga un ruolo cruciale nella regolazione dell'omeostasi postnatale della CA.

Topi privi del gene *Adgrg6* nelle cellule progenitrici osteocondrali sono stati generati incrociando topi portatori dell'allele *floxed Adgrg6* con ceppi *Col2Cre*. Gli arti posteriori dei topi, sia del gruppo di controllo che dei mutanti, sono stati raccolti e trattati per analisi istologiche, espressione genica/proteica e di trascrittomica spaziale (10xGenomics). Inoltre, è stata raccolta la CA epifisaria tibiale dei topi di controllo e dei mutanti per il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNA-seq).

Questo gruppo di lavoro ha scoperto che ADGRG6 è altamente espresso sia nei condrociti quiescenti che quelli proliferanti della CA. La perdita di *Adgrg6* nelle cellule progenitrici osteocondrali porta all'esaurimento prematuro delle cellule della zona di riposo, alla formazione di gruppi di cellule proliferanti e alla differenziazione ipertrofica precoce nella CA della tibia. Questo processo è associato a un aumento della morte cellulare e a una proliferazione cellulare indotta a livello regionale all'interno dei grandi ammassi cellulari. La trascrittomica spaziale e scRNA-seq hanno dimostrato che l'ablazione di *Adgrg6* determina la sovraregolazione di alcuni geni osteogenici e catabolici e una differenziazione ipertrofica precoce associata a un'aumentata espressione del collagene di tipo X (COLX) e a un'attivazione anomala della segnalazione tramite *Indian Hedgehog* (IHH). Il fenotipo ipertrofico prematuro può essere rivertito attenuando la segnalazione tramite IHH in topi *Col2Cre*; *Adgrg6*$^{f/f}$; *Smo*$^{f/+}$. Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che la perdita dell'espressione di *Adgrg6* determina una ridotta espressione di PTHrP (peptide correlato al paratormone) nelle cellule della zona di riposo e una ridotta espressione di SOX9 nelle cellule proliferanti della CA. Tutti questi dati suggeriscono che ADGRG6 regola l'omeostasi della CA mantenendo le cellule PTHrP (+) all'interno della zona di riposo per preservare le cellule progenitrici e sopprimendo l'attivazione anomala di IHH per prevenire una differenziazione ipertrofica prematura.

Questo studio ha portato a diversi risultati. Questo lavoro ha fatto progredire l'applicazione della trascrittomica spaziale ai tessuti articolari mineralizzati. Ha dimostrato che un GPCR espresso nella cartilagine regola fattori chiave per il mantenimento del destino, della sopravvivenza e della differenziazione condrocitaria, tra cui PTHrP, IHH e SOX9. ADGRG6 sembra inoltre funzionare a monte di PTHrP per preservare le cellule progenitrici all'interno della zona di riposo della CA al fine di mantenere l'omeostasi della CA postnatale.

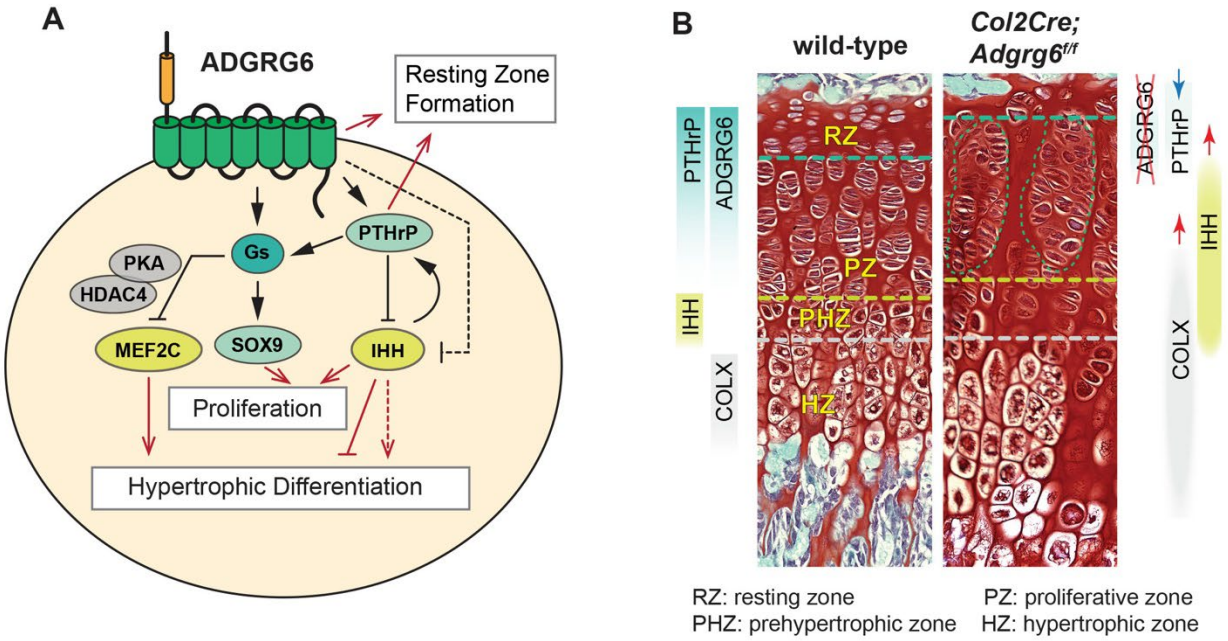

Figura 1: (A) Ruolo proposto per il GPCR ADGT6, presente nella cartilagine, nella regolazione della via di segnalazione PTHrP/IHH. (B) La perdita di Adgrg6 nelle cellule progenitrici osteocondrali porta all'esaurimento prematuro delle cellule della zona di riposo, alla formazione di gruppi di cellule proliferanti e alla differenziazione ipertrofica precoce nella cartilagine di accrescimento epifisaria.

RZ: Zona di riposo

PZ: Zona proliferativa

PHZ: Zona pre-ipertrofica

HZ: Zona ipertrofica

Thanks to Claudia Siverino and Elena Della Bella for providing this translation and proofreading.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu or Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.