Pillole di Ricerca di Base

La Via di Trasduzione PTH-PTHrP/PTH1R Negli Adipociti del Midollo Osseo Regola l'adattamento Scheletrico Materno Durante l'allattamento

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/731.pdf

Introduzione: L'osso e il tessuto adiposo del midollo osseo (BMAT) mostrano comportamenti opposti, pur condividendo lo stesso microambiente. Nonostante questo fenomeno sia ben documentato, entrambi i tessuti subiscono una diminuzione di volume durante l'allattamento, probabilmente a causa della carenza di estrogeni e dell'aumento del peptide correlato all'ormone paratiroideo (PTHrP). Questo periodo causa un intenso stress scheletrico a causa dell'alterazione del metabolismo del calcio ed energetico. Questo studio ha esaminato se elevati livelli di PTHrP possano contribuire alla riduzione sia del BMAT che dell'osso e ha esplorato il ruolo della via di trasduzione dell'ormone paratiroideo/recettore della proteina correlata all'ormone paratiroideo (PPR) negli adipociti del midollo osseo (BMAd) in questi adattamenti.

Metodi: Sono stati utilizzati diversi modelli murini per esaminare i cambiamenti nell'osso e nel BMAT. Gruppi di topi femmine C57BL/6 vergini, o in allattamento da 12 giorni, oppure a 14 giorni dopo lo svezzamento sono stati analizzati utilizzando micro-CT e istologia, rispettivamente, per valutare la microarchitettura dell'osso trabecolare e corticale e i parametri del BMAT. Nei topi CD1, è stata effettuata un'infusione continua di PTHrP o di veicolo tramite pompe osmotiche per 2 settimane, con valutazione dell'osso e del BMAT prima e dopo il trattamento. Per studiare gli effetti della carenza di estrogeni sono stati utilizzati topi CD1 ovariectomizzati (OVX) e topi CD1 non ovariectomizzati della stessa età. Infine, topi knockout condizionali (cKO) (Adipoq-CreERT2;PTH1R^floxed) e topi wild-type (WT) della stessa nidiata hanno ricevuto tamoxifene e sono stati analizzati durante l'allattamento per valutare il ruolo della via di trasduzione PPR nei BMAd.

Risultati: 12 giorni di allattamento hanno portato ad una significativa riduzione dello spessore dell'osso trabecolare e corticale, insieme a una diminuzione delle dimensioni e del numero di BMAT, mentre a 14 giorni post- svezzamento si è osservato un recupero sia del tessuto osseo che del BMAT. L'infusione continua di PTHrP tramite una pompa osmotica ha causato una sostanziale perdita ossea e una riduzione della frazione, delle dimensioni e del perimetro dei BMAT, mentre l'infusione del veicolo ha causato solo una perdita ossea correlata all'età. Al contrario, i topi OVX hanno mostrato una moderata perdita ossea ma un marcato aumento della frazione BMAT. I topi PPR cKO hanno subito una perdita di volume osseo durante l'allattamento simile a quella dei topi WT, ma hanno mantenuto lo spessore trabecolare e corticale, suggerendo una preservazione dell'integrità ossea. Sia i topi cKO che quelli WT hanno mostrato una forte riduzione della frazione di

BMAT durante l'allattamento, senza cambiamenti significativi nelle dimensioni o nel perimetro degli adipociti.

Punti chiave di questo studio: 1) L'allattamento induce una perdita simultanea di osso e BMAT, un modello unico non reciproco probabilmente mediato da un aumento del PTHrP. 2) La segnalazione PPR nei BMAd contribuisce alla perdita ossea senza alterare in modo significativo la riduzione del BMAT, suggerendo che il PPR moduli preferenzialmente l'osso rispetto al tessuto adiposo durante l'allattamento. Questi risultati sottolineano la complessa regolazione ormonale degli adattamenti scheletrici e del BMAT materni, evidenziando il PTHrP come mediatore chiave e la segnalazione PPR nei BMAd come potenziale modulatore dell'integrità ossea. L'importanza di questo lavoro fa progredire la nostra comprensione delle interazioni BMAT-osso e rivela un nuovo ruolo della via di trasduzione PPR nella salute scheletrica materna.

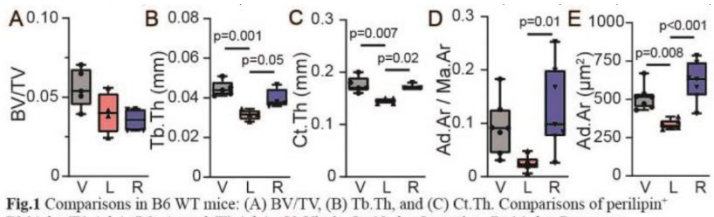

Fig.1 Comparisons in B6 WT mice: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, and (C) Ct.Th. Comparisons of perilipin⁺ BMAds: (D) Ad.Ar/Ma.Ar and (E) Ad.Ar. V: Virgin, L: 12-day Lactation, R: 14-day Recovery

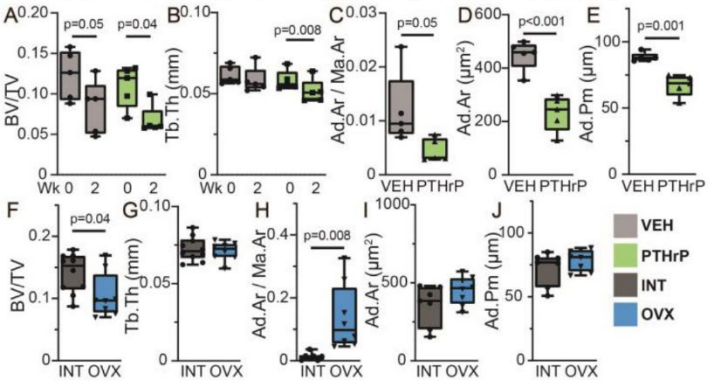

Fig.2 Comparisons of BV/TV, Tb.Th, Ad.Ar/Ma.Ar, Ad.Ar, and Ad.Pm in (A-E) Vehicle and PTHrP infusion and (F-J) Intact and OVX mice

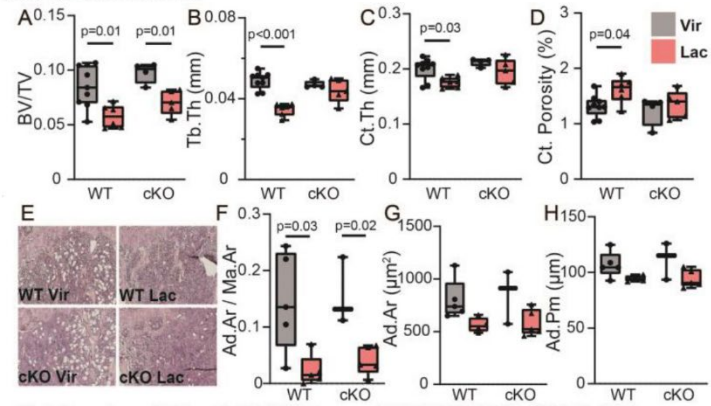

Fig.3 Comparisons of Adipoq-CreER;PPR^{floxed} groups: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, (C) Ct.Th, (D) Ct. Porosity, (E) Representative images of BMAT, (F) Ad.Ar/Ma.Ar, (G) Ad.Ar, and (H) Ad.Pm

Thanks to Elena Della Bella, PhD for translating and Luca Ambrosio, MD for proofreading this abstract.