

# DANNO VASCOLARE E TROMBOEMOSTASI

## Fisiopatologia e patologia clinica

Vincenzo Sica • Claudio Napoli

# **DANNO VASCOLARE E TROMBOEMOSTASI**

## **Fisiopatologia e patologia clinica**

Presentazione a cura di  
**Giovanni Delrio**

 Springer

VINCENZO SICA  
Professore Ordinario  
di Patologia Clinica  
Dipartimento di Patologia Generale  
Seconda Università degli Studi di Napoli  
Napoli

CLAUDIO NAPOLI  
Professore Straordinario  
di Patologia Clinica  
Dipartimento di Patologia Generale  
Seconda Università degli Studi di Napoli  
Napoli

ISBN 978-88-470-0626-3

Springer fa parte di Springer Science+Business Media

springer.com

© Springer-Verlag Italia 2007

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

In copertina: il primo pannello in alto a sinistra e il terzo pannello in alto a destra sono tratti da J Clin Invest, 1997, n. 100, p 2685, con autorizzazione

Layout di copertina: Simona Colombo, Milano

Impaginazione: C & G di Cerri e Galassi, Cremona

Stampa: Arti Grafiche Nidasio, Assago (Milano)

*Stampato in Italia*

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

Finito di stampare nel mese di marzo 2007

*Al nostro Maestro,  
Professor Francesco Bresciani,  
e a tutti coloro che ci hanno  
insegnato l'amore per la ricerca*

# Ringraziamenti

Ringraziamo le dottoresse Heidi Eisele, Paola Mantovano, Stefania Onesto e Michela Pietropaolo per la collaborazione nella stesura del testo e la Fondazione Banco di Napoli per il supporto economico cortesemente concesso che ci ha consentito di ottenere alcuni dei risultati pubblicati in questo libro.

# Presentazione

Sono particolarmente grato ai Colleghi Sica e Napoli per avermi chiesto di presentare il loro libro sul danno vascolare e sulla tromboemostasi.

L'opera si colloca nella fascia di volumi destinati agli studenti dei Corsi di Laurea Magistrale che prevedono lo studio di tali problematiche, dal momento che gli argomenti vengono affrontati dal punto di vista sia della fisiopatologia sia della patologia clinica.

L'attenzione dedicata all'evoluzione delle conoscenze acquisite nel settore, rende il volume particolarmente utile anche per gli specializzandi.

Un altro pregio dell'opera è costituito dalla trattazione degli aspetti più innovativi della terapia delle vasculopatie, che il Prof. Napoli studia da ormai quindici anni, a partire dalla sua pregressa esperienza presso laboratori statunitensi. In questa opera viene, infatti, descritta la terapia basata sulle cellule midollari autologhe la cui sperimentazione da parte del Prof. Napoli, in collaborazione con il Prof. Sica, è in corso già da due anni presso la nostra Facoltà. Sento, quindi, di poter consigliare il testo *Danno Vascolare e Tromboemostasi* a tutti gli studenti e specializzandi dell'area sanitaria, perché sono certo che i contenuti di questa opera contribuiranno ad ampliare notevolmente le loro conoscenze in un campo di enorme interesse clinico.

*Napoli, 1 marzo 2007*

*Prof. Giovanni Delrio*  
Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Seconda Università degli Studi di Napoli  
Napoli

# Prefazione

La neo-proliferazione di vasi sanguigni (processo conosciuto come angiogenesi) è essenziale per lo sviluppo e la riparazione degli organi. I vasi, infatti, svolgono un ruolo cruciale per la crescita degli organi nell'embrione e per la riparazione dei tessuti danneggiati nell'adulto. Uno squilibrio nei meccanismi riparativi endogeni può contribuire alla patogenesi di alcune patologie di natura ischemica, neoplastica, infiammatoria o infettiva. In appena quindici anni l'interesse per le ricerche sull'angiogenesi è cresciuto in maniera esponenziale ed ha fornito la spinta necessaria per lo sviluppo dei primi agenti anti-angiogenetici o pro-angiogenetici clinicamente approvati. Recentemente, infatti, i primi agenti anti-angiogenetici sono stati approvati per il trattamento del cancro e delle malattie oculari. La ricerca su tematiche riguardanti l'angiogenesi terapeutica cambierà probabilmente il volto della medicina nei prossimi decenni, ed alcuni milioni di individui della popolazione mondiale beneficeranno di trattamenti pro- o anti-angiogenetici.

In questa opera, lo sforzo principale è stato quello di fornire elementi di fisiopatologia e patogenesi del danno vascolare ed alcune indicazioni di tipo clinico che concorressero a creare un quadro di insieme di queste patologie. La parte introduttiva risente della volontà di fornire una serie di informazioni embriologiche, tese a colmare le più frequenti lacune della conoscenza in questo settore. La patogenesi dei difetti dell'emostasi e della coagulazione è altrettanto approfondito per offrire un risvolto applicativo ma al tempo stesso di rigore diagnostico. La trattazione dell'ipertensione arteriosa e dei difetti del quadro lipidico sono inseriti in un contesto di fisiopatologia e metodologia clinica che vuole essere di supporto all'inquadramento terapeutico. Infine, la parte dedicata ai nuovi approcci terapeutici nelle vasculopatie comprende, oltre alla descrizione degli strumenti farmacologici, anche quella dell'utilizzo di sangue midollare autologo ad attività staminalica, che costituisce oggi un interessante risvolto curativo del danno vascolare avanzato. Il testo si propone a studenti di corsi di laurea o di specializzazione dell'area biomedica, ma è rivolto anche agli specialisti del settore che vogliono mantenere aggiornato il complesso quadro patogenetico delle malattie vascolari e delle sindromi cliniche ad esse associate.

# Indice

<b>Capitolo 1 – Sviluppo dei sistemi emopoietico e vascolare . . . . .</b>	<b>1</b>
Sviluppo embrionale del sistema emopoietico – Produzione extra-embryonale delle cellule emopoietiche – Inizio della circolazione sanguigna – Colonizzazione di tessuti embrionali emopoietici – Sviluppo dell’arteriogenesi a livello embrionale – Relazione familiare tra cellule emopoietiche ed endoteliali – Letture consigliate	
<b>Capitolo 2 – Espansione ex vivo di cellule emopoietiche . . . . .</b>	<b>10</b>
Introduzione – Sistema di coltura Dexter – Sistema di coltura con aggiunta di citochina – Sistema di coltura di cellule stromali ed emopoietiche separate da membrane – Sistema di coltura tridimensionale (3-D) – Letture consigliate	
<b>Capitolo 3 – Fisiopatologia dell’angiogenesi . . . . .</b>	<b>13</b>
Letture consigliate	
<b>Capitolo 4 – Fisiopatologia dell’emostasi . . . . .</b>	<b>16</b>
Introduzione – Cenni storici – L’emostasi primaria – L’emostasi secondaria – La regolazione dell’emostasi – Il sistema fibrinolitico – L’ipercoagulazione primaria – Gli squilibri del sistema fibrinolitico – Altre forme di ipercoagulazione primaria – Il ruolo delle piastrine – La trasmissione del segnale dipendente dal contatto – Letture consigliate	
<b>Capitolo 5 – Fisiopatologia del sistema circolatorio . . . . .</b>	<b>44</b>
Regolazione del sistema vasale – La circolazione periferica e i meccanismi di controllo – Ossido nitrico, disfunzione vascolare ed aterosclerosi – Impatto dei polimorfismi genetici sulla biosintesi di NO – Rilascio di NO da parte di agenti farmacologici – Ipercolesterolemia ed infiammazione nell’aterogenesi – Fisiopatologia clinica delle vasculopatie periferiche – Diagnostica delle vasculopatie – Classificazione delle arterio-	



patie periferiche – Arteriopatia diabetica – Arteriopatie a impronta flogistica – Nuovi approcci diagnostici in patologia clinica: la tecnologia del *microarray* – La proteomica nella Medicina Cardiovascolare – Letture consigliate

**Capitolo 6 – Alterazioni della pressione sanguigna arteriosa . . . . . 90**

Introduzione – Patogenesi e classificazione dell'ipertensione arteriosa – Valutazione del paziente iperteso e stile di vita – Agenti antipertensivi attualmente disponibili e loro razionale scientifico – Linee guida per il trattamento terapeutico dell'ipertensione arteriosa – Specie di ossigeno reattivo (ROS) e stress ossidativo vascolare – Letture consigliate

**Capitolo 7 – Terapia del danno vascolare e trombotico . . . . . 116**

Emostasi e trombosi: sviluppi nelle strategie di trattamento – Terapia delle dislipidemie – L'angiogenesi come bersaglio del trattamento terapeutico – Letture consigliate

**Principali abbreviazioni usate . . . . . 133**

**Indice analitico . . . . . 137**

## CAPITOLO 1

# Sviluppo dei sistemi emopoietico e vascolare

### Sviluppo embrionale del sistema emopoietico

L'emopoiesi inizia nel sacco vitellino durante la terza settimana dello sviluppo. Nello stesso tempo la capacità di produrre cellule del sangue aumenta nell'embrione, nella splancnopleura, ma questo potenziale non è espresso prima del ventisettesimo giorno, quando le cellule staminali emopoietiche emergono dalla porzione ventrale dell'aorta e dell'arteria vitellina. La nascita di cellule emopoietiche nelle pareti dei vasi riflette il differenziamento di cellule endoteliali locali, che probabilmente sono derivate da progenitori mesodermici angio-emopoietici migrati dalla splancnopleura. Le cellule staminali derivate dal sacco vitellino sono limitate allo sviluppo mielo-eritroide, mentre quelle nate nell'embrione sono linfopoietiche e perciò rappresentano i primi progenitori multipotenti del sangue di tipo adulto che appaiono nell'ontogenesi, precedendo brevemente l'inizio dell'emopoiesi del fegato e permettendo la riuscita di una nuova gerarchia di tessuti che formano il sangue nello sviluppo umano. Questa catena di eventi è sostenuta dal risultato degli esperimenti eseguiti in parallelo nell'embrione dei topi e dei polli, che indicano la conservazione, in tutti i vertebrati, di una strada ancestrale di produzione di cellule sanguigne attraverso le pareti dei vasi embrionali (vedi Capitolo 6).

Nei mammiferi adulti, l'emopoiesi normalmente avviene nel midollo osseo, in cui le cellule staminali sono presenti durante tutta la vita e in cui vi è la produzione regolata di cellule linfoidi, mieloidi ed eritroidi mature. Le cellule staminali emopoietiche trovate nel midollo osseo dell'adulto si originano per replicazione e amplificazione di una porzione di cellule staminali emopoietiche (HSC = *Hematopoietic Stem Cells*) che emerge prematuramente nell'ontogenesi, quando il midollo osseo non è ancora formato.

Diversi organi sostengono la produzione di cellule del sangue durante l'embriogenesi dei vertebrati. In questi, la prima attività emopoietica è indicata dalla comparsa di isole sanguigne nel mesoderma del sacco vitellino extraembrionale.

Il sacco vitellino, che sostiene principalmente l'eritropoiesi primitiva, è sostituito in seguito dal fegato e dalla milza, quindi dal timo e dal midollo osseo, dove l'emopoiesi dopo la nascita diventa stabile. Lo sviluppo di tessuti intra-embriionali, che formano il sangue, dipende dalla colonizzazione dei loro rudimenti da parte di cellule progenitrici emopoietiche, trasportate dal sangue. Il sacco vitelli-

no potrebbe essere l'unico fornitore di HSC, poiché nessun potenziale emopoietico può essere attribuito ad altri tessuti embrionali.

Su questa base, lo sviluppo del sistema sanguigno nei vertebrati è stato a lungo definito sistema "monofiletico", in cui da una sola cellula totipotente deriva un'unica serie di cellule emopoietiche, nel sacco vitellino. Queste cellule poi colonizzano altri organi: per primo il fegato, poi il timo, la milza, e infine il midollo osseo.

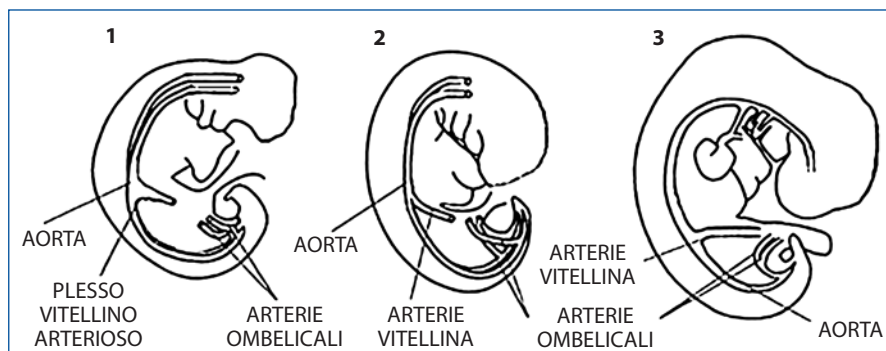
La scarsità di tessuti umani disponibili nei primi stadi embrionali hanno reso difficile lo studio del sistema emopoietico umano. Questa situazione è cambiata alla fine degli anni '80 grazie all'individuazione di una serie di marcatori per le cellule emopoietiche umane, con lo sviluppo delle colture di HSC umane a lungo termine e con l'innesto, con successo, di cellule emopoietiche dell'uomo in topi immunodeficienti. Tali tecniche hanno permesso di ottenere nuove conoscenze nello sviluppo della embriologia ematologica, inclusa l'identificazione di HSC umane in stadi precedenti e successivi al parto. L'accesso ai primi stadi di gestazione umana è diventato più facile grazie al composto antiprogestinico RU486, usato per l'interruzione di gravidanza in Francia.

Grandi contributi all'ematologia e all'immunologia dello sviluppo sono stati ottenuti creando molteplici combinazioni di tessuti mediante le "chimere" tra quaglie e polli, individuando l'inizio e la cronologia dell'insediamento di HSC nel timo, nella borsa di Fabrizio e nel midollo osseo e chiarendo il ruolo dell'epitelio timico nell'induzione della tolleranza dei propri tessuti. In questo modo si sono potuti individuare i marcatori molecolari precoci per le cellule emopoietiche nei polli, che sono stati poi usati per caratterizzare l'ontogenesi delle linee delle cellule del sangue nell'embrione normale e nelle chimere. È stato visto che negli uccelli sono le cellule staminali che emergono nell'embrione e non quelle del sacco vitellino, all'origine della emopoiesi definitiva. Conclusioni simili sono state raggiunte sull'origine delle HSC nell'embrione dei topi. La Figura 1.1 mostra la nascita delle cellule staminali emopoietiche nell'embrione umano.

## Produzione extra-embriale delle cellule emopoietiche

Nei vertebrati superiori, l'emopoiesi inizia fuori dall'embrione, nel sacco vitellino, poi avanza nel fegato fino a stabilizzarsi nel midollo osseo. Solo le cellule T sono prodotte nello stesso tessuto in stadi embrionali, fetali e dopo la nascita.

Nei vertebrati superiori, una rete di aggregati di cellule mesodermiche, all'origine sia del sistema vascolare che di quello emopoietico, si sviluppa velocemente dopo lo stato di gastrulazione nell'area extra-embriale. Le cellule periferiche acquisiscono la morfologia e i marcatori delle cellule endoteliali, mentre quelle non circolanti contribuiscono alla formazione del lume dei primi vasi. Gruppi di cellule primitive mesodermiche, che rimangono aderenti all'endotelio vascolare neoformato – chiamate isole sanguigne – sono all'origine dell'emopoiesi extra-



**Fig. 1.1.** Sequenza della nascita delle cellule staminali emopoietiche nell'embrione umano. Dal ventisettesimo giorno dello sviluppo appaiono gruppi di poche cellule staminali emopoietiche, che aderiscono all'endotelio aortico nella regione pre-ombelicale. Gruppi di 2-3 cellule sono anche spesso rilevati nella regione craniale, dove l'aorta è ancora bifida (1). Dal trentesimo giorno dello sviluppo gruppi di cellule emopoietiche aumentano di misura e sono rintracciabili alla biforcazione dell'arteria vitellina, sempre associate alla zona ventrale dell'endotelio vascolare (2). Al trentaseiesimo giorno dello sviluppo si possono contare diverse centinaia di cellule emopoietiche. Dal quarantesimo giorno dello sviluppo le cellule staminali subiscono una graduale diminuzione (3) (Modificata da: Tavian M, Péault B (2005) Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J Dev Biol* 49:243-250, con autorizzazione)

embrionale. Siccome sia le cellule endoteliali che quelle emopoietiche si sviluppano dagli stessi gruppi mesodermici, si è pensato che esistesse un precursore ancestrale comune per entrambe le linee: l'*angioblasto*, successivamente rinominato *emangioblasto*. Questo termine cadde nell'oblio fino a quando non fu provata l'esistenza di cellule staminali angioemopoietiche. Il mesoderma del sacco vitellino umano mostra aree localizzate più dense, che rappresentano probabilmente le primordiali isole sanguigne, a circa 16 giorni dallo sviluppo. Studi istologici hanno rivelato che il sacco vitellino umano produce per la maggior parte cellule eritroidi con presenza occasionale di macrofagi e di megacariociti primitivi. Dal diciannovesimo giorno dello sviluppo la sequenza descritta nell'embrione animale si verifica anche nel sacco vitellino umano. Gruppi mesodermici di cellule primitive emopoietiche – o isole sanguigne – si sviluppano in stretta associazione con l'endotelio dei nascenti vasi sanguigni del sacco vitellino. L'espressione di una molecola di superficie chiamata CD34, sia nelle cellule emopoietiche nelle isole sanguigne che nelle adiacenti cellule endoteliali in sviluppo, dimostra che vi è realmente un precursore comune per il sangue e per le cellule endoteliali.

L'espressione della CD34 del sacco vitellino umano ricorda quella di un'altra proteina, la glicoproteina MB1 nel sacco vitellino delle quaglie. Come per la CD34 nell'uomo, la MB1 è espressa sulla superficie delle cellule endoteliali e di quelle emopoietiche durante la vita embrionale. La MB1 nel sacco vitellino è espressa prima sulle cellule endoteliali. Le cellule endoteliali del sacco vitellino sono perciò dei precursori delle cellule emopoietiche.

Il primo studio funzionale dell'emopoiesi del sacco vitellino umano ha dimostrato l'esistenza di diversi tipi di progenitori a 4 settimane e mezzo dello sviluppo che possono dare diversi cloni; il progenitore pluripotente indicato con l'acronimo CFU-GEMM, gli eritroidi precoci (BFU-E), gli eritroidi tardivi (CFU-E) e i progenitori granulo-macrofagici. La loro frequenza diminuisce rapidamente fino a sparire definitivamente dopo 6 settimane di gestazione. La scomparsa totale dell'emopoiesi del sacco vitellino avviene dopo il sessantesimo giorno dello sviluppo.

## Inizio della circolazione sanguigna

Le cellule rosse del sangue prodotte nel sacco vitellino sono per la maggior parte eritrociti nucleati, che sintetizzano emoglobina embrionale. La prima ondata di produzione è conosciuta come *primitiva*, in contrapposizione alla produzione di eritrociti *definitivi*, che ha luogo successivamente nel fegato. Gli eritrociti *primitivi*, che già esprimono una molecola di superficie specifica, la *glicoforina A*, sono stati rilevati nella cavità cardiaca dopo il ventunesimo giorno. Tali osservazioni indicano che le connessioni vascolari tra il sacco vitellino e l'embrione iniziano in questo stadio, poiché nessun globulo rosso è mai stato trovato nell'embrione prima del 19° giorno di sviluppo.

## Colonizzazione di tessuti embrionali emopoietici

L'inizio della circolazione, che avviene in concomitanza con l'inizio del battito cardiaco, permette alle cellule del sangue derivate dal sacco vitellino di entrare nei tessuti embrionali. Il primo organo ad essere colonizzato è il fegato, che rimane il principale tessuto che forma il sangue nell'embrione prima dell'inizio dell'emopoiesi del midollo.

Il fegato si sviluppa da un diverticolo endodermale dell'intestino anteriore, a livello duodenale, che migra e penetra nel *septum transversum* mesodermico. Questi due tessuti contribuiscono rispettivamente alle corde epatiche parenchimali e ai sinusoidi vascolari. Nell'embrione umano la piastra epatica è stata identificata come un ispessimento endodermico all'estremità rostrale intestinale, caudale rispetto al cuore a circa 22 giorni di gestazione. L'affermazione che il rudimento del fegato embrionale umano non è capace di produrre cellule progenitrici del sangue, come nei topi, ma riceve cellule emopoietiche di origine fetale, che in seguito proliferano e si differenziano, fu dimostrata nel 1979.

La transizione dell'emopoiesi dal sacco vitellino al fegato è stata studiata analizzando il programma di sintesi dell'emoglobina e attraverso studi cronogenici *in vitro*. Il cambiamento da emoglobina embrionale a fetale, che avviene nel fegato, riflette il passaggio da eritrociti primitivi nucleati (megaloblasti) a eritrociti enucleati (macroцитi). I megaloblasti sono presenti nei primi rudimenti epatici dalla

quarta settimana alla quinta settimana con un calo rapido nel numero, per essere rimpiazzati da macrociti. Questo fenomeno può impiegare un modello monoclonale, dove un singolo gruppo di cellule staminali potrebbe dar vita alla eritropoiesi primitiva del sacco vitellino, poi migra nel fegato per generare la linea eritroblastica definitiva. Tale conclusione è stata suggerita anche da analisi *in vitro* di “cellule formanti colonie” (CFC = *Colony-Forming Cells*) identificate nel sacco vitellino, nel fegato e nelle colture di cellule prelevate dal sangue circolante. Nella quinta settimana, il gruppo BFU-E del sacco vitellino si riduce, ed i progenitori diventano rapidamente visibili nel flusso sanguigno e nel parenchima del fegato. Alla fine del primo trimestre la maggior parte dei progenitori CFU-GEMM e CFC con un alto potenziale di proliferazione (HPP-CFC = *High-Proliferative Potential Colony-Forming Cells*) sono identificati nel fegato. Vi è anche la presenza di cellule emopoietiche all'interno dei rudimenti epatici durante i primi stadi dello sviluppo. Al ventitreesimo giorno, vi sono poche cellule eritro-mieloidi CD34, nella sinusoidale epatica in via di sviluppo. Ciò significa che una prima colonizzazione epatica (precedentemente non sospettata) avviene in questo stadio.

I primi progenitori emopoietici CD34 potrebbero essere riconosciuti nel fegato solo dal trentesimo giorno, lo stadio nel quale si pensa che vi sia una seconda colonizzazione epatica. È soltanto dopo il trentaduesimo giorno dello sviluppo che il fegato contiene precursori primitivi capaci di stabilire emopoiesi *in vitro* a lungo termine.

Il midollo osseo, il principale tessuto emopoietico nel mammifero adulto, è anche l'ultimo che si sviluppa nell'ontogenesi, quando l'emopoiesi è già finita nel sacco vitellino e procede nel fegato per poi svilupparsi nel timo. L'emopoiesi midollare, studiata con metodi immuno-istochimici, inizia durante l'undicesima settimana dello sviluppo in strutture mesodermiche specializzate – o *primary logettes* – costituite da una rete libera di cellule mesenchimali sorrette da un denso materiale fibrillare e che circondano un'arteria centrale.

Le prime cellule del sangue che si differenziano nel midollo osseo sono le cellule mieloidi, che esprimono sulla superficie un epitomo antigenico riconosciuto da anticorpi anti CD15+, subito seguite da eritrociti glicoforina A+. Stranamente questo processo non è preceduto dalla presenza di precursori emopoietici CD34+. Le *primary logettes*, dove l'emopoiesi si manifesta anche attraverso la formazione di trabecole cartilaginee ossificanti, costituiscono una superficie su cui giacciono gli osteoblasti del midollo osseo. Ciò è rilevante in quanto gli osteoblasti rappresentano dei componenti chiave dell'emopoiesi dello stroma del midollo osseo, e possono partecipare alle terapie basate su cellule staminali emopoietiche.

## Sviluppo dell'arteriogenesi a livello embrionale

Nell'endotelio ventrale delle arterie embrionali umane si è osservato la presenza di cellule emopoietiche densamente raggruppate, che aderiscono fermamente ad esso. Questi elementi sono inizialmente individuati (nel 27° giorno dello svilup-

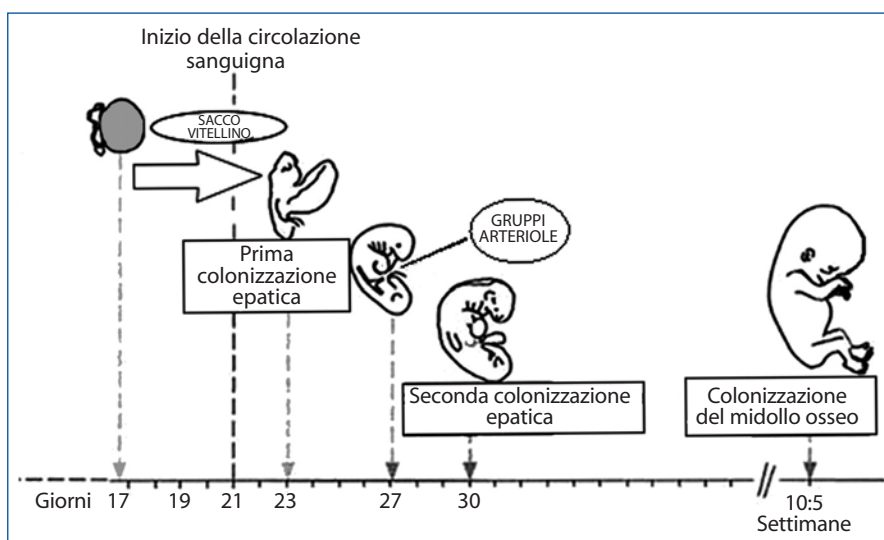
po) come piccoli gruppi di 2-3 cellule nella sezione rostrale dell'aorta, ma poi rapidamente proliferano per costituire, al trentacinquesimo giorno, gruppi di diverse centinaia di cellule, che si estendono verso la regione ombelicale dell'aorta e dell'arteria vitellina, per sparire definitivamente dopo il quarantesimo giorno di gestazione.

Le colorazioni immunoistochimiche e le ibridazioni su sezioni embrionali hanno rivelato la loro natura. Queste cellule aderenti all'endotelio mostrano un fenotipo di superficie, che caratterizza i primi epitomi presenti su tali cellule (CD45, CD34, CD31, CD43, CD44, CD164, ma possono essere CD38-). Essi esprimono anche altre proteine e fattori di trascrizione (GATA-2, GATA-3, c-myb, SCL/tal, c-kit) che regolano i primi stadi dello sviluppo delle cellule sanguigne.

L'emergere di queste cellule nei tronchi arteriosi è stato anche correlato all'apparire di progenitori emopoietici funzionali in quel territorio.

Da tessuti preombelicali dissezionati da embrioni umani a 5 settimane si possono ottenere colture di cellule emopoietiche a lungo termine e produrre una quantità circa 8 volte maggiore di progenitori clonogenici dei rudimenti del fegato durante la stessa fase di sviluppo.

Questi risultati confermano l'esistenza di un gruppo di cellule staminali emopoietiche, non identificato precedentemente, associate all'endotelio vascolare nelle arterie embrionali umane, che potrebbero essere omologhe a quelle presenti nell'aorta embrionale dei polli e all'interno della regione mesonefro-gonade e aorta embrionale dei topi. La Figura 1.2 riassume la cronologia dello sviluppo nell'uomo di cellule staminali emopoietiche.



**Fig. 1.2.** Cronologia dello sviluppo di cellule staminali emopoietiche nello sviluppo dell'embrione umano (Modificata da: Tavian M, Péault B (2005) Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J Dev Biol* 49:243-250, con autorizzazione)