

**APPROFONDIMENTI
CONSIDERAZIONI**

Ridirezionamento della circolazione sanguigna nei neonati dei mammiferi

Sebbene il feto dei mammiferi abbia in comune con l'adulto la necessità di fornire ossigeno e nutrimento ai tessuti, la sua fisiologia è straordinariamente differente da quella dell'adulto. Una differenza fondamentale è data dal fatto che nel feto i polmoni e l'intestino non funzionano. Tutto l'ossigeno e le sostanze nutritive devono essere totalmente forniti dalla placenta. Questa osservazione porta a due domande. In primo luogo, come fa il feto a ricevere l'ossigeno e i nutrienti dal sangue materno? In secondo luogo, come viene ridirezionata la circolazione del sangue ai polmoni,

quando viene reciso il cordone ombelicale e diviene necessaria la respirazione?

La circolazione embrionale nell'uomo

Il sistema circolatorio embrionale nella specie umana è una modificazione di quello presente in altri amnioti, quali uccelli e rettili. Nella figura 12.10A è illustrato il sistema circolatorio che nel pollo collega l'embrione al sacco vitellino (o sacco del tuorlo). Il sangue pompato nell'aorta dorsale passa negli archi aortici e da lì va giù nell'embrione; parte di questo sangue lascia l'embrione attra-

verso le arterie vitelline e si distribuisce al sacco vitellino, dove riceve ossigeno e sostanze nutritive, per poi ritornare al cuore mediante le vene vitelline e attraverso il seno venoso.

L'embrione dei mammiferi riceve nutrimento e ossigeno dalla placenta. Così, in questo embrione, pur essendo presenti vasi analoghi alle vene vitelline, l'apporto essenziale di sostanze nutritive e di ossigeno deriva dalla vena ombelicale, che collega l'embrione alla placenta (Figura 12.10B). Questa vena, che porta all'embrione sangue ossigenato e ricco di materiale nutritivo, deriva da quella che negli uccelli sarebbe la vena vitellina destra. L'arteria ombelicale, che trasporta alla placenta i prodotti di rifiuto, deriva da quella che nel pollo sarebbe diventata l'arteria allantoidea; dalla porzione caudale dell'aorta, l'arteria ombelicale procede lungo l'allantoide e raggiunge poi la placenta.

L'emoglobina fetale

La soluzione del problema che si presenta al feto nel ricevere l'ossigeno dal sangue materno comporta lo sviluppo di un'emoglobina fetale specializzata. L'emoglobina dei globuli rossi fetali differisce leggermente da quella presente negli eritrociti dell'adulto. Delle quattro catene peptidiche che costituiscono l'emoglobina fetale e quella dell'adulto solo due, le catene α , sono identiche, mentre le altre due catene sono rappresentate da catene β nell'emoglobina dell'adulto, e invece da catene γ nell'emoglobina fe-

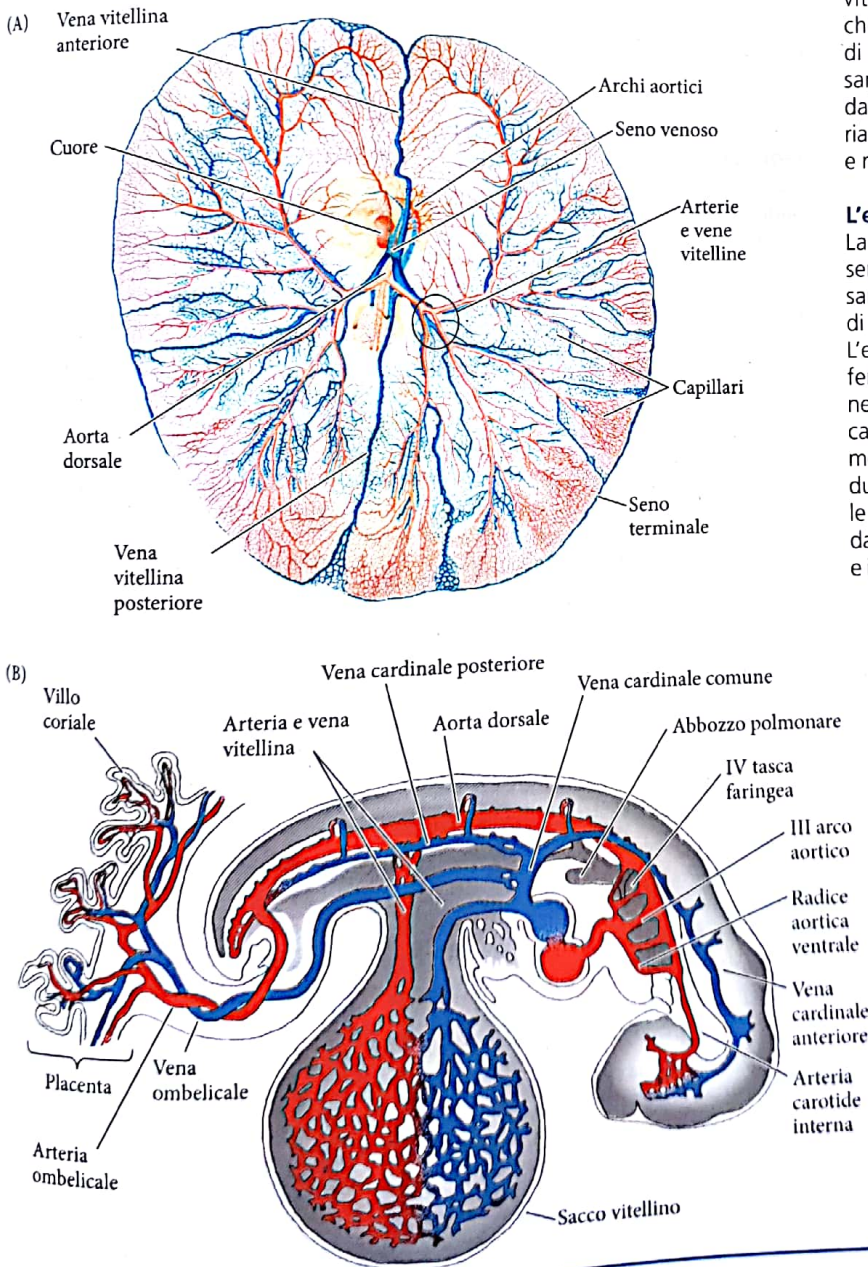
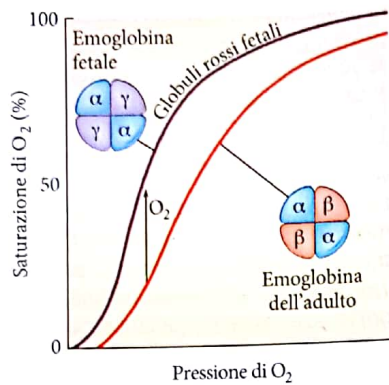


FIGURA 12.10 Sistemi circolatori embrionali. (A) Sistema circolatorio di un embrione di pollo di 2 giorni. Il seno terminale è il limite esterno del sistema circolatorio e il sito di generazione delle cellule del sangue. (B) Sistema circolatorio di un embrione umano di 4 settimane. Sebbene a questo stadio tutti i principali vasi sanguigni siano pari, uno sinistro e uno destro, qui sono raffigurati soltanto i vasi del lato destro. In entrambe le immagini, le arterie sono colorate in rosso, le vene in blu. (A, adattata da Popoff 1894; B, tratta da Carlson 1981.)

(segue)

APPROFONDIMENTI **CONSIDERAZIONI**

(continua)



tale (Figura 12.11). Le catene β legano il regolatore naturale difosfoglicerato, che interviene nella liberazione dell'ossigeno. Le catene proteiche γ non legano analogamente il difosfoglicerato e hanno quindi una maggiore affinità per l'ossigeno. Nell'ambiente a bassa pressione di ossigeno della placenta, l'emoglobina adulta libera l'ossigeno; in questo stesso ambiente, l'emoglobina fetale non libera l'ossigeno, ma lo lega. Questa piccola differenza di affinità per l'ossigeno rende possibile il trasferi-

FIGURA 12.11 Le molecole dell'emoglobina dell'adulto e di quella fetale differiscono per le loro subunità globiniche. Le catene γ dell'emoglobina fetale legano il difosfoglicerato meno avidamente delle catene β dell'emoglobina dell'adulto. Di conseguenza, l'emoglobina fetale può legare l'ossigeno in modo più efficiente. Nella placenta si ha un flusso netto (freccia) di ossigeno dall'adulto (che cede l'ossigeno ai tessuti a più bassa pressione parziale di ossigeno) al sangue fetale (che agli stessi valori pressori invece lega l'ossigeno).

mento dell'ossigeno dalla madre al feto. Nel feto, la mioglobina dei muscoli ha un'affinità ancora più elevata per l'ossigeno, cosicché molecole di ossigeno passano dall'emoglobina fetale ai muscoli fetali. L'emoglobina fetale non è dannosa per il neonato e, nell'uomo, la sostituzione degli eritrociti contenenti emoglobina fetale con eritrociti contenenti emoglobina adulta si completa soltanto 6 mesi circa dopo la nascita. (La base molecolare di questa commutazione è stata discussa nel Capitolo 2.)

Dalla circolazione fetale a quella neonatale

Quando non riceve più l'ossigeno dalla madre, come fa il feto a riorganizzare la sua circolazione in modo da ottenere

l'ossigeno dai propri polmoni? Durante la vita fetale, una via di comunicazione, il **dotto arterioso**, devia il sangue dall'arteria polmonare all'aorta (e quindi alla placenta). Poiché nel feto non si ha un cospicuo ritorno di sangue dalle vene polmonari, deve esistere un altro modo per fare arrivare all'atrio sinistro il sangue da pompare poi nell'aorta. Questo è reso possibile dalla presenza del **forame ovale**, un'apertura nel setto interatriale. Il sangue arriva all'atrio destro, attraverso il forame ovale passa nell'atrio sinistro per entrare poi nel ventricolo sinistro (Figura 12.12). Al primo atto respiratorio, la pressione del sangue nel lato sinistro del cuore aumenta e chiude i setti sul forame ovale, separando così la circolazione polmonare da quella sistemica.

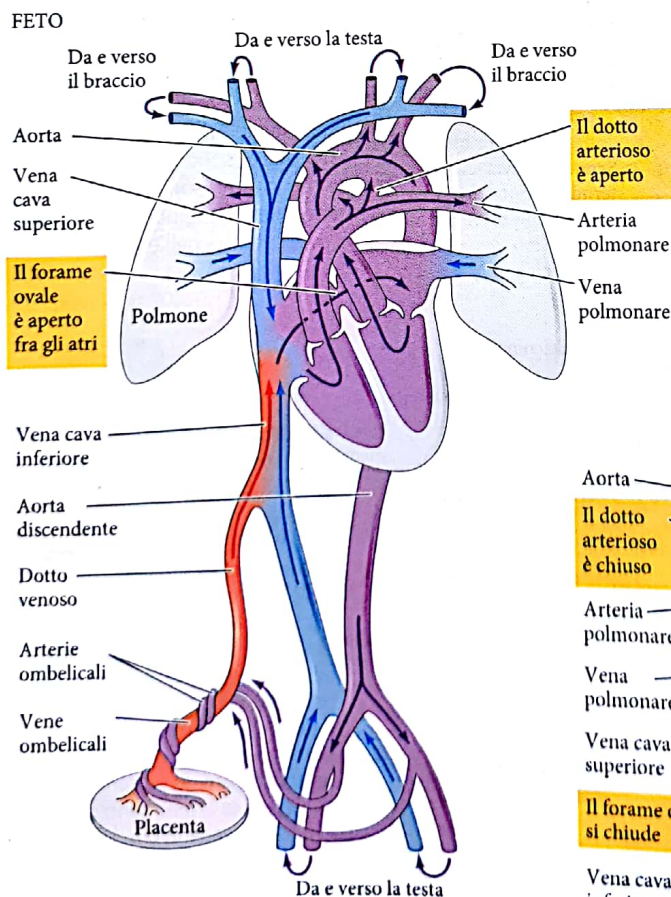
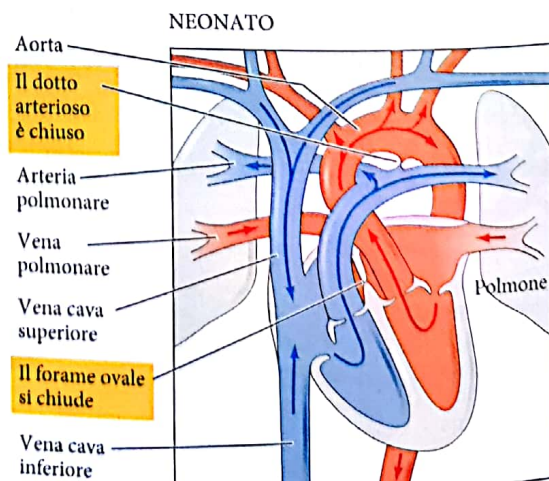


FIGURA 12.12 Ridirezionamento della circolazione sanguigna umana alla nascita. Nel neonato, l'espansione dei polmoni per l'ingresso dell'aria provoca modificazioni che fanno cambiare la direzione del sangue. Il dotto arterioso si chiude per costrizione, interrompendo la connessione dell'arteria polmonare con l'aorta; si chiude anche il forame ovale, che mette in comunicazione l'atrio sinistro con quello destro. In questo modo, si attua la separazione della circolazione polmonare da quella sistemica.



(segue)

APPROFONDIMENTI **CONSIDERAZIONI**

(continua)

Inoltre, la diminuzione delle prostaglandine che si verifica nel neonato provoca la costrizione della muscolatura che circonda il dotto arterioso, portando alla chiusura anche di questo (Nguyen et al. 1997). Così, quando ha inizio l'attività respiratoria, il circolo di ossigenazione del sangue passa dalla placenta ai polmoni. In alcuni bambini, i setti non riescono a

chiudersi e il forame ovale rimane aperto. I difetti dell'atrio e del setto ventricolare sono infatti tra le anomalie congenite più comuni. Di solito, l'apertura atriale è così piccola che non ci sono sintomi fisici, e il forame alla fine si chiude. Se, tuttavia, il forame non si chiude completamente e il setto secondario non riesce a formarsi, l'apertura del setto atriale può causare

l'ampliamento del lato destro del cuore, che può portare a insufficienza cardiaca in età adulta. Questa fine regolazione dell'accrescimento del setto è controllata da *miR-1-2*, un microRNA che regola la traduzione di diverse proteine implicate nella crescita del muscolo cardiaco e nella conduzione elettrica (Zhao et al. 2007).

Formazione dei vasi sanguigni

Sebbene sia il primo organo funzionante dell'organismo, il cuore non comincia a svolgere la sua azione di pompa finché il sistema vascolare dell'embrione non ha stabilito il suo primo circolo del sangue. Anziché gemmare dal cuore, i vasi sanguigni si formano in modo indipendente, unendosi al cuore subito dopo. Il sistema circolatorio di ogni individuo è differente, poiché il genoma non può codificare l'intricata serie di connessioni che si formano tra le arterie e le vene. Il caso, infatti, gioca un ruolo importante nello stabilire la microanatomia del sistema circolatorio. Tuttavia, tutti i sistemi circolatori di una data specie paiono molto simili, perché lo sviluppo del sistema circolatorio è fortemente condizionato da parametri fisiologici, fisici ed evolutivi.

● Condizionamenti nella costruzione dei vasi sanguigni

Il primo condizionamento che influenza lo sviluppo dei vasi è di tipo *fisiologico*. A differenza delle nuove macchine, che non hanno bisogno di funzionare finché non hanno lasciato la catena di montaggio, i nuovi organismi devono funzionare anche *mentre* si sviluppano. Le cellule embrionali devono ricevere nutrimento prima che esista un tratto digerente, utilizzare ossigeno prima che esistano polmoni, espellere sostanze di rifiuto prima che esistano reni. Tutte queste funzioni sono svolte dal sistema circolatorio embrionale. La fisiologia della circolazione dell'embrione che si sta sviluppando deve quindi essere differente da quella dell'organismo adulto. Le sostanze nutritive non sono assorbitate attraverso l'intestino, ma dal tuorlo o dalla placenta, e la respirazione non avviene attraverso le branchie o i polmoni, ma attraverso la membrana del corion o quella allantoidea. I principali vasi sanguigni dell'embrione devono essere costruiti per funzionare con queste strutture extraembrionali.

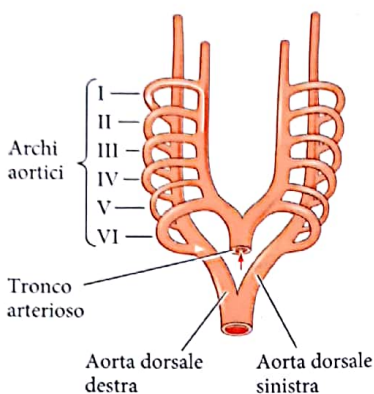
Il secondo condizionamento è di tipo *evolutivo*. L'embrione dei mammiferi invia vasi sanguigni al sacco vitellino anche se al suo interno non è stato accumulato tuorlo (vedi Figura 12.10). Inoltre, il sangue che lascia il cuore attraverso il tronco arterioso percorre, per arrivare nell'aorta dorsale, i vasi che circondano l'intestino anteriore. Sei paia di questi archi aortici circondano la faringe (Figura 12.13). Nei pesci primitivi, questi archi permangono e consentono l'ossigenazione del sangue nelle branchie.

Negli uccelli e nei mammiferi adulti, nei quali il sangue viene ossigenato nei polmoni, un sistema di questo tipo avrebbe poco senso. Tuttavia, negli embrioni dei mammiferi e degli uccelli si formano comunque tutte e sei le paia di archi aortici, prima che l'intero sistema venga semplificato in un unico arco aortico. Anche se la nostra fisiologia non richiede questa struttura, la nostra condizione embrionale riflette pertanto la nostra storia evolutiva.

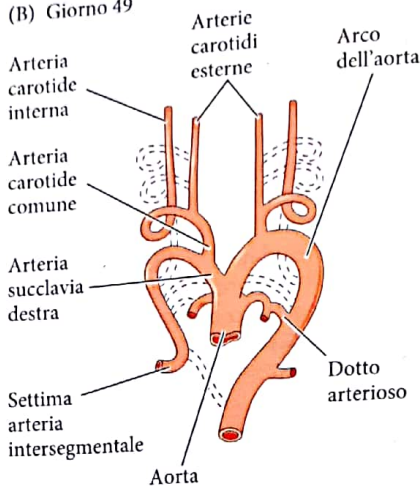
I condizionamenti del terzo tipo sono quelli *fisici*. Secondo le leggi della meccanica dei fluidi, il trasporto più efficiente dei fluidi è quello attuato mediante tubi ad ampia portata. Con il diminuire del diametro di un vaso sanguigno, la resistenza al flusso aumenta in ragione di r^{-4} (secondo la legge di Poiseuille). Un vaso sanguigno di ampiezza pari alla metà di un altro ha una resistenza al flusso 16 volte maggiore. D'altro canto, la diffusione delle sostanze nutritive può avere luogo *soltanto* quando il sangue fluisce lentamente e può arrivare alle membrane cellulari. Ecco dunque un paradosso: le esigenze della diffusione richiedono che il vaso sia piccolo, mentre le leggi dell'idraulica richiedono che sia grande. Gli organismi viventi hanno risolto questo paradosso sviluppando sistemi circolatori con una gerarchia dimensionale dei vasi (LaBarbera 1990). Nel cane, per esempio, il sangue dei grandi vasi (aorta e vena cava) scorre con velocità oltre 100 volte superiore a quella dei capillari. Con un sistema di grandi vasi specializzati per il trasporto e di piccoli vasi specializzati per la diffusione (nei quali il sangue passa la maggior parte del tempo), le sostanze nutritive e l'ossigeno possono raggiungere le singole cellule dell'organismo che si sta sviluppando. Questa gerarchia si stabilisce molto precocemente nello sviluppo (ed è già evidente in un embrione di pollo di 3 giorni).

Ma la storia non finisce qui. Se un fluido a pressione costante passa direttamente da un tubo di grosso calibro a un tubo di piccolo calibro (come nel beccuccio di un tubo per innaffiare), la sua velocità aumenta. Nel corso dell'evoluzione, questo problema è stato risolto con la comparsa di numerosi vasi più piccoli che si ramificano a partire da un vaso più grande, in modo tale che l'area complessiva della sezione trasversale di tutti i vasi più piccoli sia maggiore di quella del vaso più grande. I sistemi circolatori mostrano un rapporto (noto come legge di Murray) per il quale il cubo del raggio del vaso di origine è circa uguale alla somma dei cubi dei raggi dei vasi più piccoli. I modelli al computer della formazione dei vasi sanguigni, se devono poter illustrare in modo completo il ramificarsi e l'anastomizzarsi delle

(A) Giorno 29



(B) Giorno 49



(C) Giorno 56

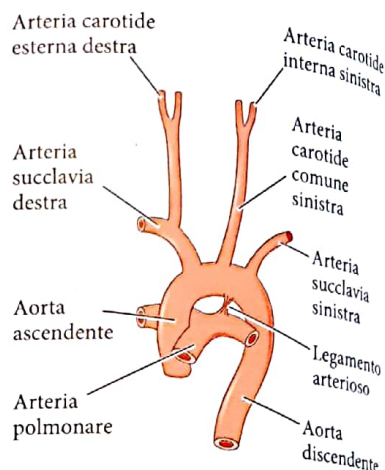


FIGURA 12.13 Gli archi aortici dell'embrione umano. (A) Inizialmente, il tronco arterioso pompa il sangue nell'aorta, che si ramifica ai due lati del tratto digerente anteriore. I sei archi aortici ricevono il sangue dal tronco arterioso e lo immettono nell'aorta dorsale. (B) Con il progredire dello sviluppo, gli archi iniziano a regredire o a modificarsi (le linee tratteggiate indicano le strutture che regrediscono). Le prime due coppie di archi scompaiono completamente. I terzi archi aortici diventano le arterie carotidi interne. Il quarto arco di

destra dà luogo all'arteria succlavia destra, mentre il quarto arco di sinistra diventa l'arco principale della aorta; i quinti archi, invece, scompaiono. Anche il sesto arco di destra scompare, mentre il sesto arco di sinistra dà origine alle arterie polmonari e al dotto arterioso (che inizierà a chiudersi al momento del primo respiro). (C) Alla fine del processo, gli archi che permangono sono modificati e si forma il sistema arterioso dell'adulto. Tuttavia, si noti che nella popolazione umana si trovano numerose variazioni di questo schema.

arterie e delle vene, devono tener conto non soltanto dei profili d'espressione genica, ma anche dell'idrodinamica del flusso sanguigno (Gödde e Kurz 2001). La costruzione di qualunque sistema circolatorio è dunque il risultato di un compromesso tra tutti i condizionamenti descritti: fisici, fisiologici ed evolutivi.

● **Formazione iniziale dei vasi sanguigni: la vasculogenesi**

Lo sviluppo dei vasi sanguigni avviene attraverso due processi separati temporalmente: la **vasculogenesi** e l'**angiogenesi** (Figura 12.14). Nel corso della **vasculogenesi**, una rete di vasi sanguigni si forma *ex novo* dal mesoderma della lamina laterale. Durante l'**angiogenesi**, questa rete primitiva viene rimodellata e sfrondata a formare un distinto letto capillare, arterie e vene.

Nella prima fase della vasculogenesi, le cellule lasciano la stria primitiva nella parte posteriore dell'embrione per divenire emangioblasti⁷, i precursori sia degli elementi del sangue, che dei vasi sanguigni. La marcatura di embrioni di zebrafish con sonde fluorescenti per mappare il destino di singole cellule conferma come gli emangioblasti siano i

progenitori comuni delle cellule emopoietiche (sangue) e di quelle endoteliali (vascolari). Questa popolazione di cellule progenitrici bipotenti si trova solo nel mesoderma ventrale, la regione già nota per la produzione di questi due tipi cellulari. La via, mediante la quale le cellule si differenziano da mesoderma ventrale in emangioblasti, è indotta dal gene *Cdx4*; mentre la determinazione del destino dell'emangioblasto, se divenire un precursore delle cellule del sangue o un precursore dei vasi sanguigni, è regolata dal segnale Notch. Quest'ultimo aumenta la conversione di emangioblasti in precursori delle cellule del sangue, mentre una ridotta quantità di Notch fa in modo che gli emangioblasti diventino precursori endoteliali (Vogeli et al. 2006; Hart et al. 2007; Lee et al. 2009).

Negli amnioti, tuttavia, ci sono molte più controversie riguardo agli emangioblasti, e probabilmente esiste più di una via da cui si generano i vasi sanguigni e le cellule del sangue (Ueno e Weissman 2006; Weng et al. 2007). Gli emangioblasti nel mesoderma splanchnico si addensano in aggregati che sono spesso definiti **isole sanguigne**⁸ (Shalaby et al. 1997; Huber et al. 2004). Generalmente si ritiene che le cellule più interne di queste isole sanguigne diventino cellule staminali emopoietiche e quelle più esterne **angioblasti**, le cellule progenitrici dei vasi sanguigni.

⁷ Il prefisso *emo-* (o *emato-*) si riferisce al sangue (come nel termine emoglobina). Analogamente, il prefisso *angio-* si riferisce ai vasi sanguigni. Il suffisso *-blasto* indica una cellula che si divide velocemente, di solito una cellula staminale. Il suffisso *-poiesi* e *-poietico* si riferisce alla produzione o formazione, ed è anche l'etimo del termine *poesia*. Quindi le cellule staminali emopoietiche sono quelle che generano i differenti tipi di elementi del sangue. Il suffisso derivante dal latino *-genes* (come in *angiogenesi*) ha lo stesso significato di *-poiesi*, derivato invece dal greco.

⁸ Ancora una volta, l'endoderma svolge un ruolo fondamentale nella specificazione del mesoderma della lamina laterale. In questo caso, l'endoderma viscerale della splanchnopleura interagisce con il mesoderma del sacco del tuorlo per indurre le isole sanguigne. L'endoderma secerne con tutta probabilità la proteina Indian hedgehog, un fattore paracrino che attiva l'espressione di BMP4 nel mesoderma. Questa espressione controlla retroattivamente lo stesso mesoderma, inducendolo a formare gli emangioblasti (Baron 2001).

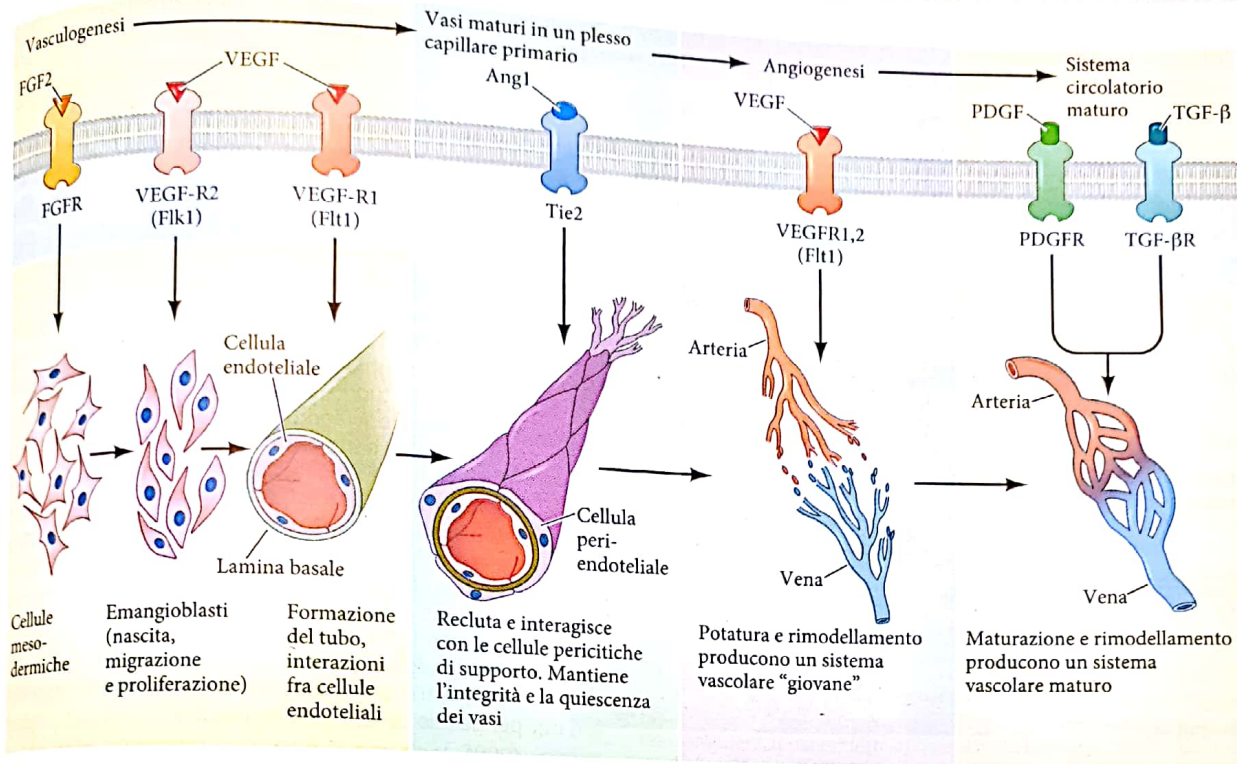


FIGURA 12.14 Vasculogenesi e angiogenesi. La vasculogenesi comporta la formazione di isole sanguigne e la costruzione, a partire da queste, di reti capillari. L'angiogenesi implica la formazione di nuovi vasi sanguigni mediante rimodellamento e costruzione sui vasi preesistenti. L'angiogenesi completa le

connessioni circolatorie iniziate dalla vasculogenesi. In alto nello schema, sono indicati i principali fattori paracrini coinvolti in ogni fase; al di sotto di essi sono indicati i loro recettori (sulle cellule che formano i vasi). (Tratta da Hanahan 1997; Risau 1997.)

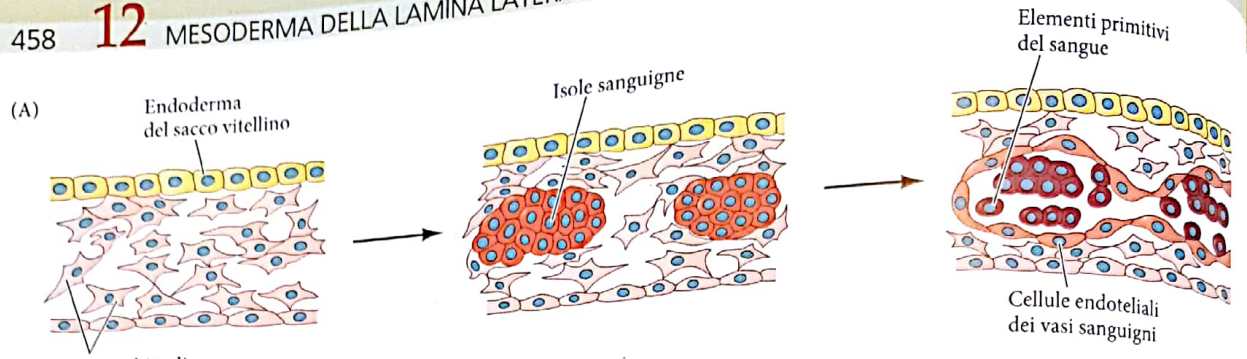
gni. Nella seconda fase della vasculogenesi, gli angioblasti si moltiplicano e si differenziano in **cellule endoteliali**, che formano il rivestimento dei vasi sanguigni. Nella terza fase, le cellule endoteliali formano tubi e si connettono tra loro a formare una rete di capillari, il **plesso capillare primitivo**.

Siti di vasculogenesi Negli amnioti, la formazione delle reti vascolari primitive ha luogo in due regioni distinte e indipendenti. In primis, si ha una **vasculogenesi extra-embryonale** nelle isole sanguigne del sacco del tuorlo. Queste sono le isole sanguigne formate da emangioblasti, e danno luogo alla vascolarizzazione iniziale necessaria per nutrire l'embrione e anche a una popolazione di globuli rossi che funziona nell'embrione iniziale (Figura 12.15A). In secondo luogo, si ha una **vasculogenesi intraembryonale** che forma la grande aorta dorsale; i vasi che si dipartono da essa si collegano con le reti capillari che si formano a partire da cellule mesodermiche all'interno di ogni organo.

L'aggregazione di cellule formanti l'endotelio nel sacco del tuorlo è una fase critica nello sviluppo degli amnioti, poiché le isole sanguigne che lo rivestono formano le vene che portano all'embrione le sostanze nutritive e trasportano i gas respiratori alle (e dalle) sedi in cui avvengono gli scambi (Figura 12.15B). Negli uccelli questi vasi sono le vene vitelline, nei mammiferi sono le **vene onfalomesenteriche (ombelicali)**. Nel pollo, le prime isole sanguigne compaiono nell'area opaca, quando la stria primitiva ha raggiunto

la sua massima lunghezza (Pardanaud et al. 1987). Queste isole formano cordoni di emangioblasti, che ben presto si cavitano dando luogo alle cellule endoteliali appiattite che formano la parete dei vasi (mentre le cellule centrali danno origine alle cellule del sangue). Nell'accrescersi, le isole sanguigne si uniscono formando la rete capillare drenata dalle due vene vitelline, che portano sostanze nutritive ed elementi del sangue al cuore appena formato.

In alcuni vertebrati, la vasculogenesi intraembryonale avviene in un modo che sorprese del tutto i ricercatori. Quando Kamei e collaboratori (2006) filmarono a intervalli di tempo e ad alta risoluzione la formazione endoteliale in coltura e negli embrioni trasparenti di zebrafish, si accorsero che le cellule si riuniscono in gruppi e formano il lume del vaso sanguigno grazie alla fusione di vacuoli intracellulari. I vacuoli pieni di fluido, formati per endocitosi, si fondono all'interno delle cellule per formare vacuoli più grandi. Questi vacuoli più grandi, pieni di fluido, si fondono successivamente con la membrana cellulare nel sito in cui le cellule si incontrano. Il risultato è un lume ricco di fluido tra le cellule (Figura 12.16A). È anche possibile che il vacuolo pieno di fluido si fonda all'interno di una singola cellula per creare un lume costituito da diverse regioni di una stessa cellula (Figura 12.16B). Quest'ultimo meccanismo di formazione dei tubi vascolari, mediata da endocitosi intracellulare e seguita da escitosi per formare il loro lume, è stato osservato anche nella formazione delle vene del cordone



Cellule mesenchimali (indifferenziate)

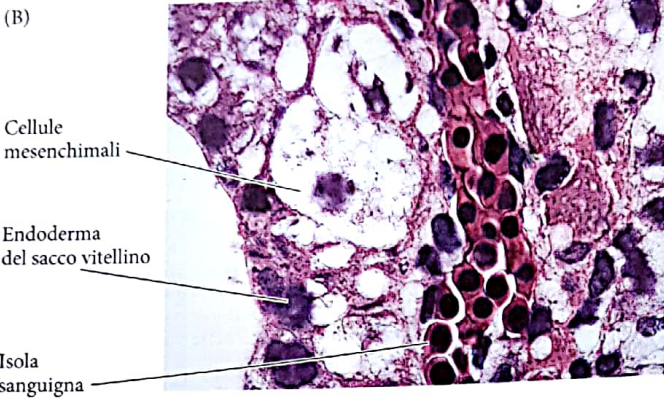


FIGURA 12.15 Vasculogenesi. (A) La formazione di vasi sanguigni si osserva inizialmente nella parete del sacco del tuorlo, dove cellule mesenchimali indifferenziate si raggruppano formando isole sanguigne. La parte centrale di queste isole forma gli elementi del sangue, mentre la parte esterna dei raggruppamenti cellulari si differenzia in cellule endoteliali dei vasi. (B) Fotografia di un'isola sanguigna umana nel mesoderma che circonda il sacco del tuorlo (la fotografia proviene da un embrione che è stato necessario rimuovere, poiché si era impiantato nella tuba uterina anziché nell'utero, dando luogo a una pericolosa gravidanza tubarica). (A, tratta da Langman 1981; B, tratta da Katayama e Kayano 1999; fotografie per gentile concessione degli autori.)

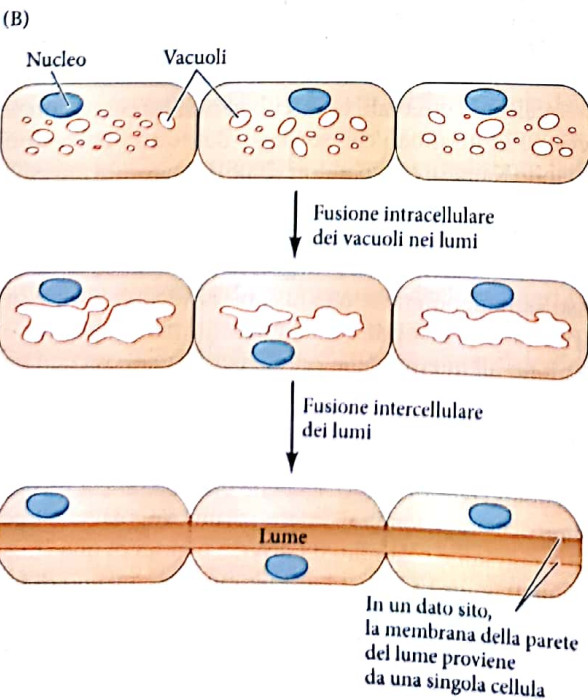
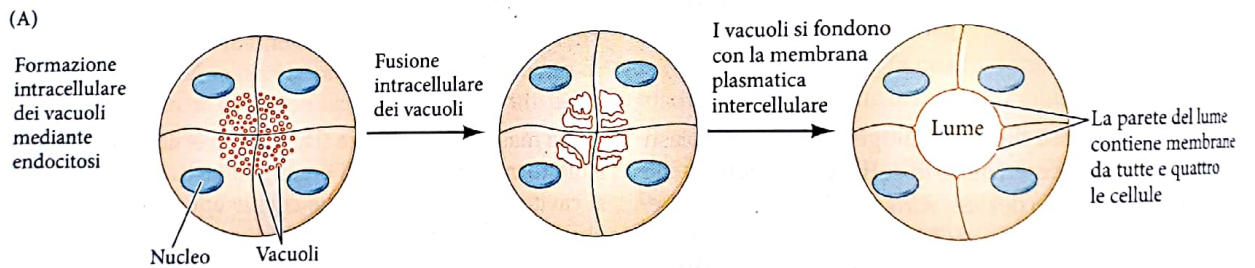


FIGURA 12.16 Il lume dei tubi vascolari, o spazio centrale, si forma grazie alla fusione di vacuoli intracellulari. (A) In questo scenario, i vacuoli si formano all'interno delle cellule endoteliali, a quanto pare per endocitosi. Questi vacuoli si fondono con altri vacuoli per formare vacuoli di maggiori dimensioni. I vacuoli più grandi si fondono poi con le membrane cellulari nel punto in cui le cellule si uniscono, generando così un lume. (B) In alternativa, i vacuoli possono formare lumi intracellulari; questi lumi individuali si fondono poi in modo tale che in ogni singola porzione del lume finale, il rivestimento sia costituito da membrane della stessa cellula. (A, tratta da Mostov e Martin-Belmonte 2006; B, tratta da Kamei et al. 2006.)

ombelicale umano *in vitro*, come pure nella formazione di tubi in *Drosophila* e *C. elegans*. Potrebbe quindi trattarsi di una modalità standard di formazione dei vasi sanguigni.

Le reti vascolari intraembrionali si originano di solito a partire da singole cellule progenitrici degli angioblasti nel mesoderma che circonda un organo che si sta sviluppando. Queste cellule non prendono parte alla formazione degli elementi del sangue, come avviene nelle isole sanguigne extraembrionali (Noden 1989; Pardanaud et al. 1989; Risau 1995). È importante tenere presente che queste reti capillari intraembrionali si originano in seno o attorno all'organo stesso e non sono prolungamenti di vasi più grandi. Anzi, in alcuni casi, l'organo in via di sviluppo produce fattori paracrini che inducono la formazione di vasi sanguigni *soltanto* nel proprio mesenchima (Auerbach et al. 1985; LeCouter et al. 2001). Questo permette a ogni rete capillare di avere delle proprietà specifiche. Per esempio, la rete capillare che si forma nel cervello è modificata da proteine Wnt per produrre le matrici extracellulari della barriera emato-encefalica e per esprimere le proteine trasportatrici del glucosio che consentono al cervello di consumare il 25% di ossigeno del corpo (Stenman et al. 2008). Negli arti, i noduli condrogenei che formano le ossa producono fattori paracrini VEGF al fine di generare vasi sanguigni nel mesenchima circostante (Eshkar-Oren et al. 2009).

Fattori di crescita e vasculogenesi Tre fattori di crescita possono avere la capacità di avviare la vasculogenesi (vedi Figura 12.14). Uno di essi, il **fattore basico di crescita dei fibroblasti** (*basic fibroblast growth factor, Fgf2*), è necessario perché si generino emangioblasti dal mesoderma splancnico. Quando sono dissociate in coltura, le cellule del blastodisco di quaglia non formano isole sanguigne, né cellule endoteliali; se però si coltivano queste cellule in presenza di Fgf2, le isole sanguigne compaiono e formano cellule endoteliali (Flamme e Risau 1992). Nell'embrione di pollo, l'Fgf2 è sintetizzato dalla membrana corio-allantoidea ed è responsabile della vascolarizzazione di questo tessuto (Ribatti et al. 1995).

La seconda famiglia proteica che interviene nella vasculogenesi è quella dei **fattori di crescita endoteliale**

vascolare (*vascular endothelial growth factor, VEGF*). Questa famiglia comprende diversi VEGF, come il fattore di crescita placentale (*placental growth factor, PGF*), che dirige la crescita e l'espansione dei vasi sanguigni nella placenta. Ogni VEGF pare possa consentire il differenziamento degli angioblasti e la loro moltiplicazione a formare tubi endoteliali. Il più importante VEGF nello sviluppo normale, VEGF-A, è secreto dalle cellule mesenchimali vicine alle isole sanguigne, e i recettori per questo VEGF si trovano negli emangioblasti e negli angioblasti⁹ (Millauer et al. 1993). Negli embrioni di topo privi dei geni codificanti il VEGF-A o il suo principale recettore (la tirosin chinasi recettoriale Flk1), non si formano isole sanguigne nel sacco del tuorlo e la vasculogenesi non può aver luogo (Figura 12.17A; Ferrara

⁹ Il VEGF deve essere regolato molto accuratamente nell'adulto e studi recenti indicano che può essere influenzato dalla dieta. Il consumo di tè verde è stato messo in relazione con una minore incidenza del cancro nell'uomo e con l'inibizione della crescita di cellule neoplastiche negli animali da laboratorio. Cao e Cao (1999) hanno dimostrato che il tè verde e in particolare uno dei suoi componenti, l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG), impedisce l'angiogenesi inibendo VEGF. Inoltre, nei topi che hanno bevuto tè verde al posto dell'acqua (in proporzioni simili a quelle di un uomo che beva 2-3 tazze di tè) la capacità del VEGF di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni appare ridotta di oltre il 50%. L'assunzione di quantità moderate di vino rosso è stata messa in relazione con una diminuzione delle patologie coronariche. Si è osservato che il vino rosso riduce la produzione di VEGF nell'adulto e che questo dipende dal fatto che inibisce l'endotelina-1, un composto che induce il VEGF e che è cruciale nella formazione delle placche aterosclerotiche (Corder et al. 2001; Spinella et al. 2002).

FIGURA 12.17 Il VEGF e i suoi recettori in embrioni di topo. (A) Il sacco del tuorlo di un embrione di topo di tipo selvatico e di un suo fratello eterozigote per una mutazione di VEGF-A con perdita di funzione. L'embrione mutante è privo di vasi sanguigni nel suo sacco del tuorlo e muore. (B) In un embrione di topo a 9,5 giorni, VEGFR-3 (in rosso), un recettore di VEGF, presente nelle cellule della punta, si trova nella parte angiogenica anteriore dei capillari (colorata in verde). La sovrapposizione dei due marcatori è visibile in giallo. (A, tratta da Tammela et al. 2008, per gentile concessione degli autori; B, tratta da Ferrara e Alitalo 1999, per gentile concessione di K. Alitalo.)

