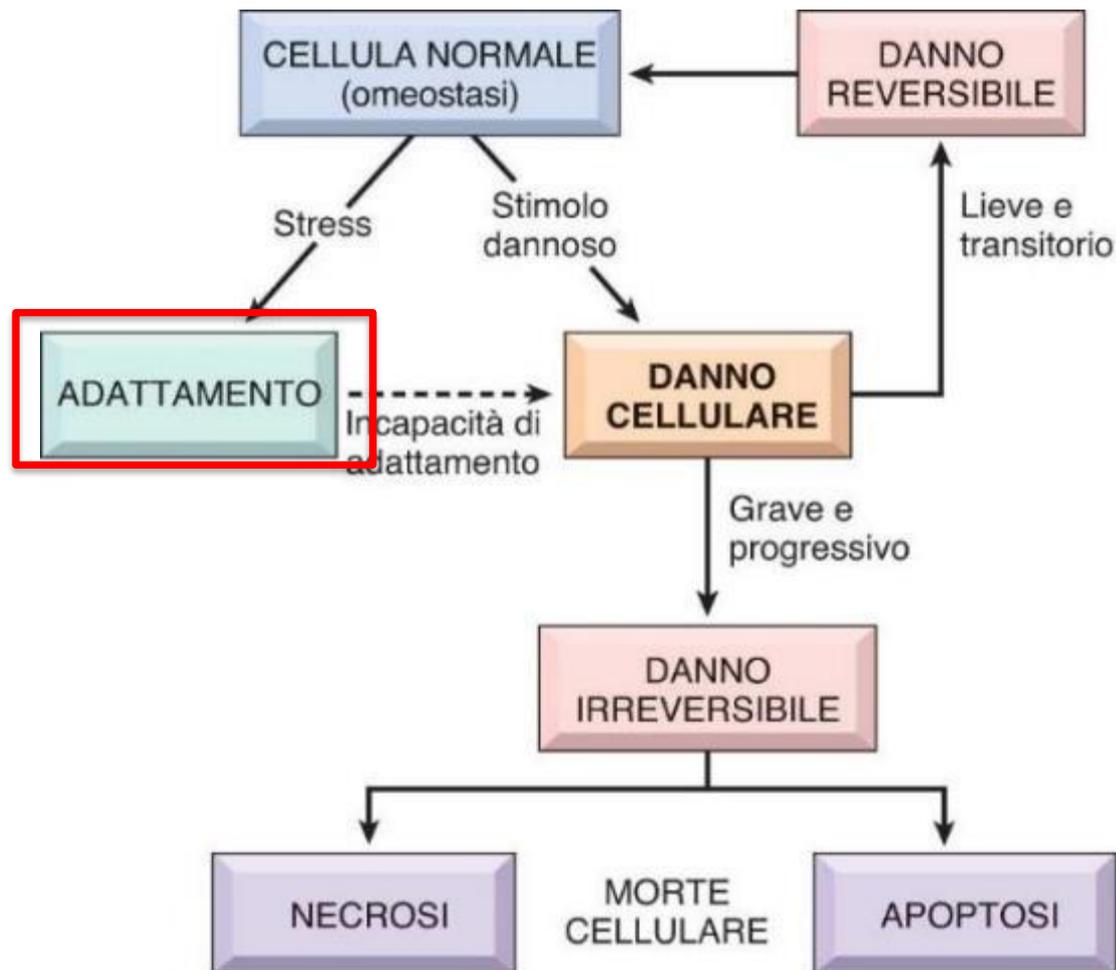


CITOPATOLOGIA

LE RISPOSTE CELLULARI AGLI STIMOLI

In condizioni normali le cellule tendono a conservare la struttura e le funzioni intracellulari in un ambito ottimale di funzionalità, cioè a mantenere la cosiddetta **OMEOSTASI**



Risposte adattative

Le cellule devono costantemente adeguarsi, anche in condizioni normali ai cambiamenti. Quindi rispondono andando incontro a una varietà di adattamenti cellulari di tipo **morfologico e funzionale** che richiedono tempo. In questa situazione la cellula acquisisce un nuovo equilibrio che ne preserva la vitalità e ne modula le funzioni in risposta a stimoli.

Gli **adattamenti** sono **cambiamenti reversibili** nelle dimensioni, nel numero, nel fenotipo, nell'attività metabolica, o nelle funzioni delle cellule in risposta a cambiamenti del loro ambiente

GLI ADATTAMENTI CELLULARI

- **Rigenerazione**, cioè la proliferazione cellulare per rimpiazzare le perdite
- **Ipertrofia**, cioè l'aumento di dimensioni
- **Iperplasia**, cioè l'aumento di numero
- **Atrofia**, cioè la diminuzione di dimensioni
- **Metaplasia**, cioè la sostituzione con un altro tipo cellulare

Rigenerazione

- **La rigenerazione è la sostituzione delle cellule perdute con cellule dello stesso tipo**

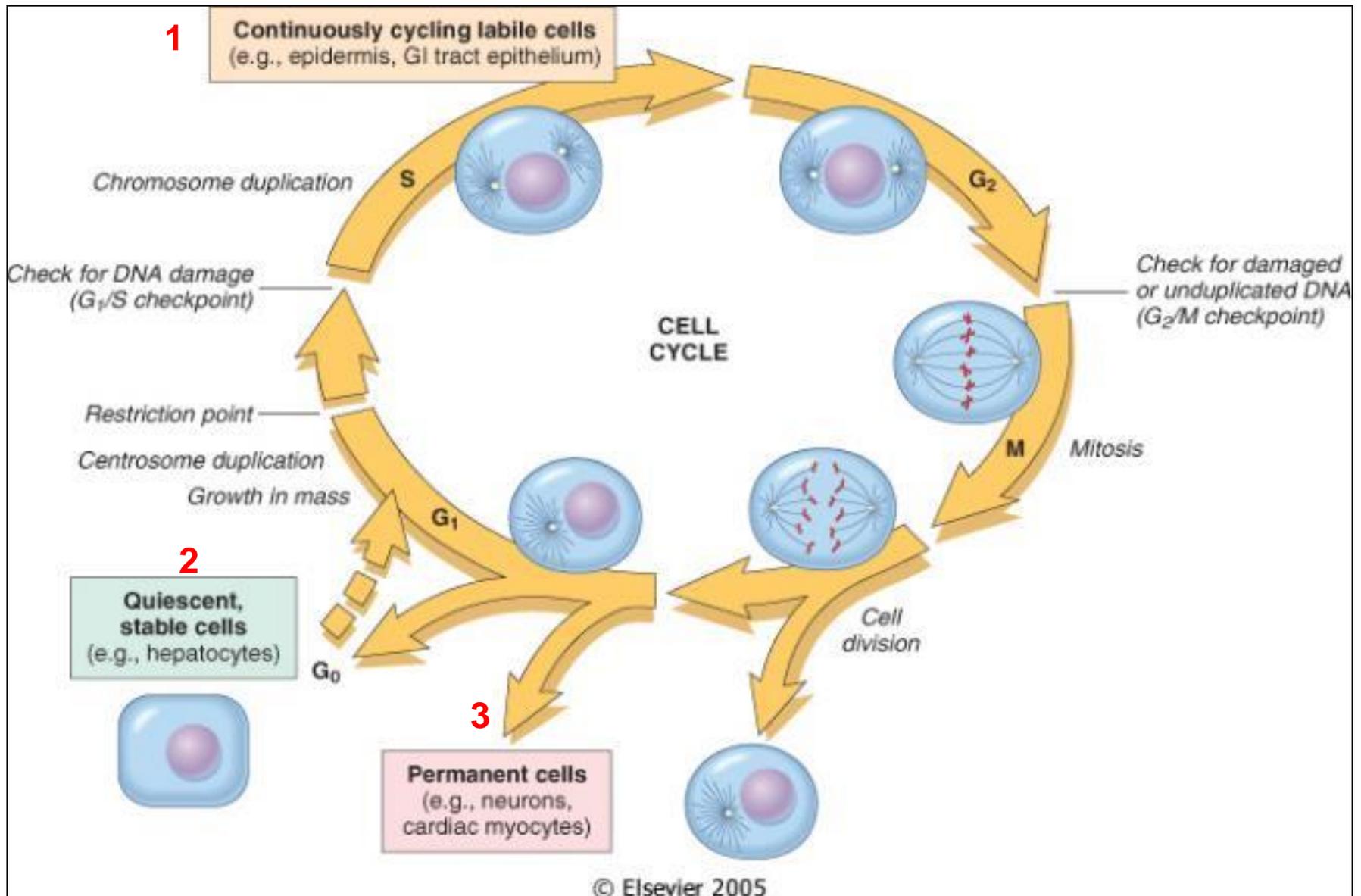
Oltre che in risposta ad un danno, può avvenire normalmente, ad es. il *midollo osseo* sostituisce sempre i globuli rossi ed i leucociti danneggiati

Non tutte le cellule hanno la stessa capacità di rigenerare

Classificazione dei tessuti proposta nel 1894 da Giulio Bizzozzero

Un organo può essere costituito da:

- a) Cellule che si dividono e si replicano continuamente (cellule labili); epiteli di rivestimento (epidermide, endometrio, mucose);
- b) Cellule che non si replicano continuamente ma che sono capaci di divisione cellulare in risposta a certe richieste (cellule stabili); tessuti ghiandolari (fegato dopo epatectomia);
- c) Cellule che sono incapaci di divisione cellulare (cellule perenni); cellule altamente specializzate (neuroni, cellule muscolari cardiache).

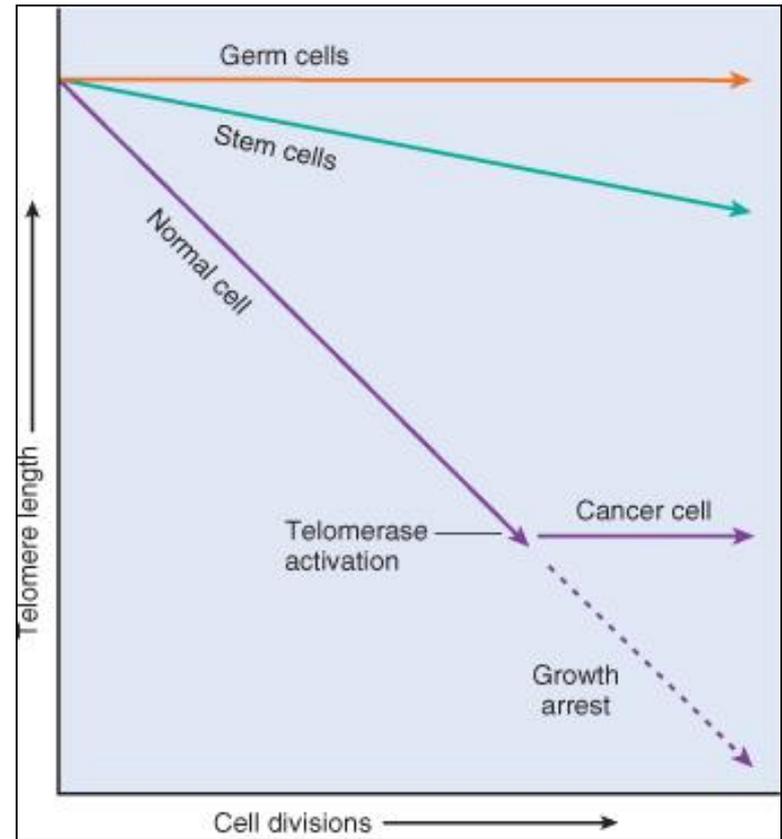


Cell-cycle landmarks. The figure shows the cell-cycle phases (G_0 , G_1 , G_2 , S, and M), the location of the G_1 restriction point, and the G_1/S and G_2/M cell-cycle checkpoints. Cells from labile tissues such as the epidermis and the gastrointestinal tract may cycle continuously; stable cells such as hepatocytes are quiescent but can enter the cell cycle; permanent cells such as neurons and cardiac myocytes have lost the capacity to proliferate

Ruolo dei telomeri nella senescenza replicativa cellulare

La **rigenerazione non è illimitata**: esiste un orologio biologico che stabilisce per quante volte una cellula possa replicare.

- L'orologio è dato dai **telomeri**, pezzi di DNA non codificante posti agli estremi dei cromosomi che si accorciano ogni volta che la cellula replica. Quando si esauriscono, la cellula non può più rigenerare. Le cellule che invece debbono poter essere immortali, come quelle germinali, hanno un enzima, la telomerasi, che ricostruisce i telomeri.



NOBEL PRICE in PHYSIOLOGY and MEDICINE 2009

Elisabeth Blackburn (San Francisco)
Carol Greider (Baltimora)
Jack Szostak (Boston)

COSA FA RIGENERARE LE CELLULE?

- Il segnale che “accende” il programma di replicazione cellulare è dato per la maggior parte dei casi dai

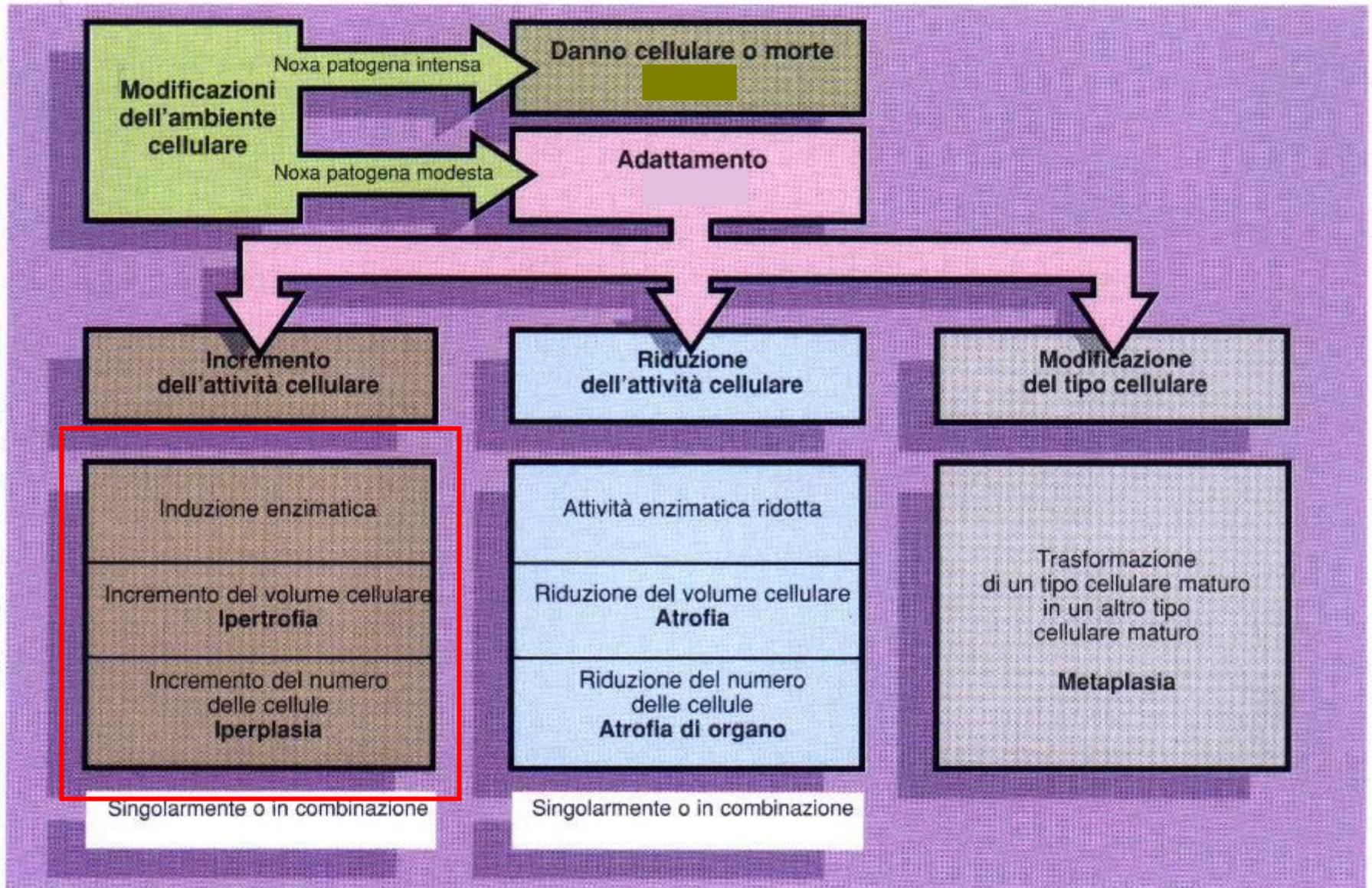
FATTORI DI CRESCITA
polipeptidi (5.000 → 30.000 Da)

rilasciati nel microambiente, attivano specifici recettori sulla superficie cellulare

A) hanno effetti terapeutici

B) implicati nella carcinogenesi (protooncogeni)

*- Gli **stimoli nervosi** facilitano la rigenerazione muscolare*



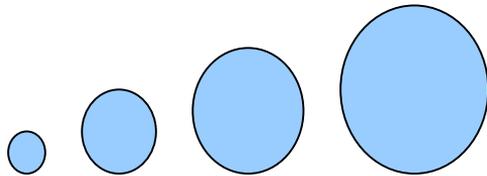
***AUMENTO DI DIMENSIONE* di un TESSUTO/ ORGANO può avvenire in 2 modi:**

- Aumento di **volume cellulare: IPERTROFIA**
- Aumento di **numero cellulare: IPERPLASIA**

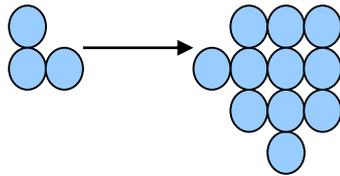
Cellule capaci di dividersi rispondono a una situazione di stress sia mediante iperplasia sia mediante ipertrofia, mentre in cellule che non sono in grado di dividersi (es. cell. muscolo cardiaco) l'incremento di massa del tessuto è dovuto solo all'ipertrofia. In diversi organi, l'ipertrofia e l'iperplasia possono coesistere.

Accrescimento cellulare adattativo

IPERTROFIA CELLULARE



IPERPLASIA



accrescimento
di organo o tessuto

La caratteristica fondamentale che distingue questi adattamenti dalla neoplasia è il fatto che una volta cessato lo stimolo, la situazione può tornare alla normalità.

Caratterizzate da REVERSIBILITA' E DISTRETTUALITA'

Cause di ipertrofia/iperplasia

- Aumentata richiesta funzionale
- Stimolazione ormonale
- Aumentata nutrizione (aumento del tessuto adiposo)
- Stimolazione delle difese biologiche (iperplasia di organi linfoidei, per esempio linfonodi)

Ipertrofia

- L' ipertrofia è un aumento delle dimensioni di un organo o di un tessuto dovuto all'aumento delle dimensioni delle cellule che lo costituiscono.
- Il numero delle cellule non varia, quindi il rapporto DNA/peso tissutale diminuisce.
- L'incremento delle dimensioni cellulari sono dovute ad un aumento della sintesi proteica e di altri componenti intracellulari.

L'ipertrofia può essere fisiologica o patologica

1) Fisiologica

✓ compensatoria/aumento della richiesta funzionale

✓ Ormonale

2) Patologica

✓ compensatoria: (miocardio per stenosi aortica)

IPERTROFIA Fisiologica: ipertrofia del muscolo scheletrico per aumento del carico di lavoro

Esempi di muscolatura ipertrofica



IPERTROFIA Fisiologica: stimolazione ormonale

Es: stimolazione estrogenica della muscolatura liscia della parete uterina in corso di gravidanza

Ipertrofia (e iperplasia) uterina in gravidanza

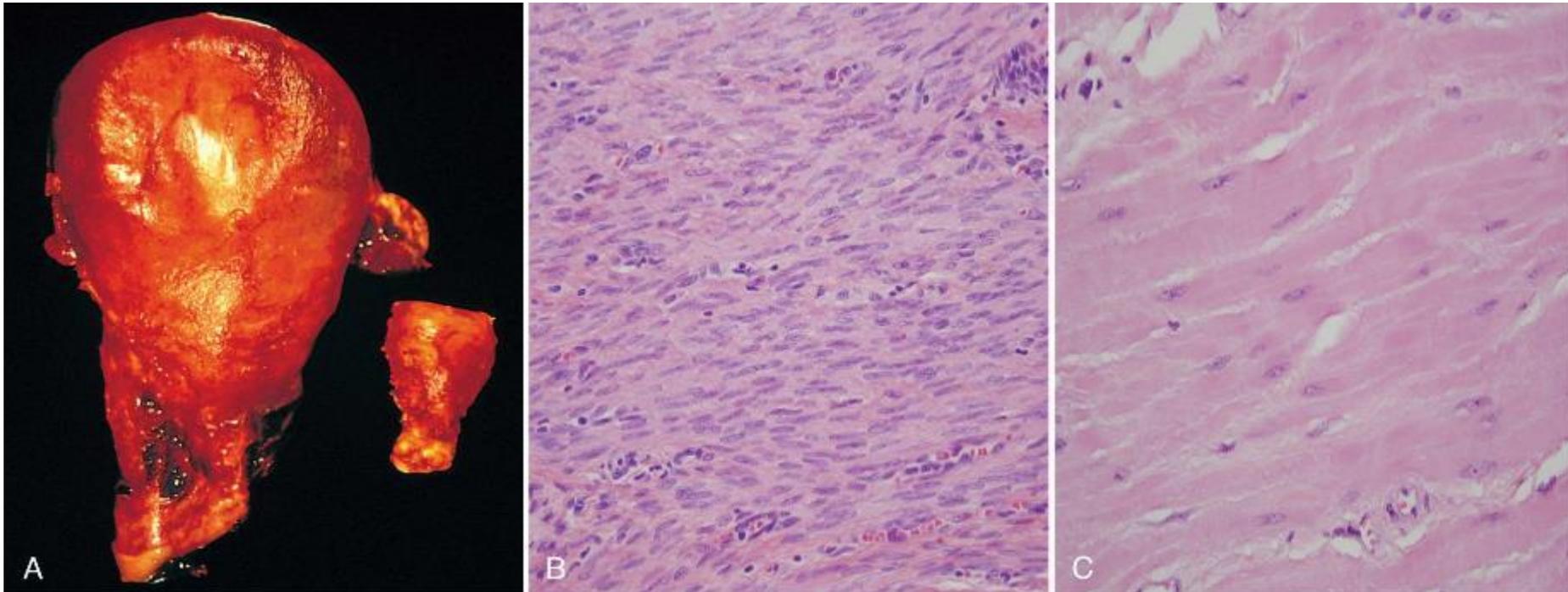


Figure 2-3 Physiologic hypertrophy of the uterus during pregnancy. A, Gross appearance of a normal uterus (right) and a gravid uterus (removed for postpartum bleeding) (left). B, Small spindle-shaped uterine smooth muscle cells from a normal uterus (left) compared with large plump cells in gravid uterus (right).

Ipertrofia fisiologica

- **Ipertrofia cardiaca adattativa:** avviene negli atleti in seguito ad allenamenti intensi e prolungati e in gravidanza

Caratteristiche

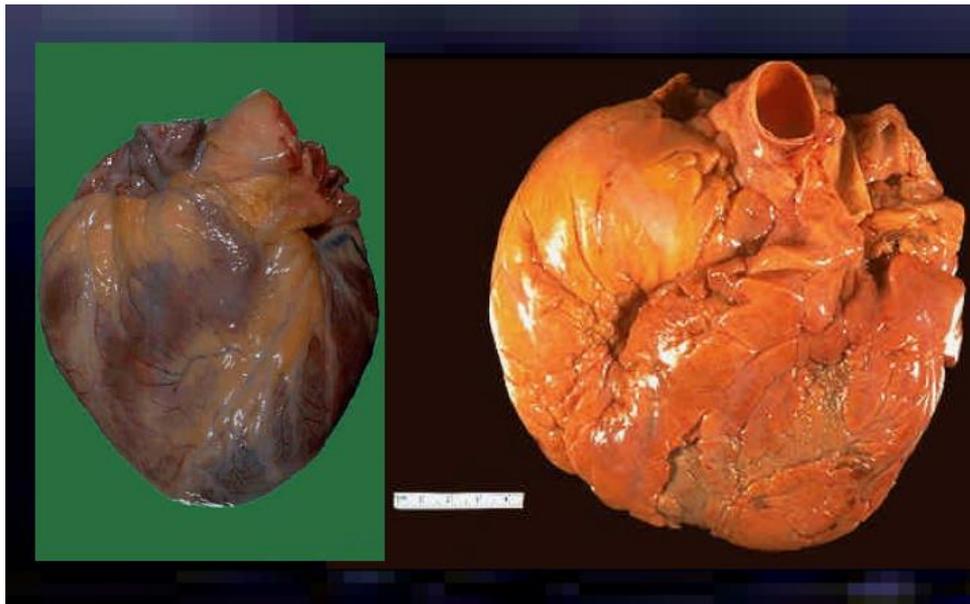
- 1) Normale ECG
- 2) modesto spessore della parete (ipertrofia eccentrica)
- 3) non accompagnato da accumulo di collagene
- 4) nessuna riattivazione di programmi genici fetali
- 5) ipertrofia reversibile

IPERTROFIA PATOLOGICA

Es: Ipertrofia cardiaca

Le principali cause di ipertrofia patologica sono:

- ipertensione
- insufficienza valvolare (pervietà delle valvole cardiache e/o grossi vasi)
- stenosi valvolare
- infarto (l'insulto ischemico porta a morte di alcuni cardiomiociti e quelli residui limitrofi ipertrofizzano per compensare il deficit funzionale)
- cardiomiopatie familiari



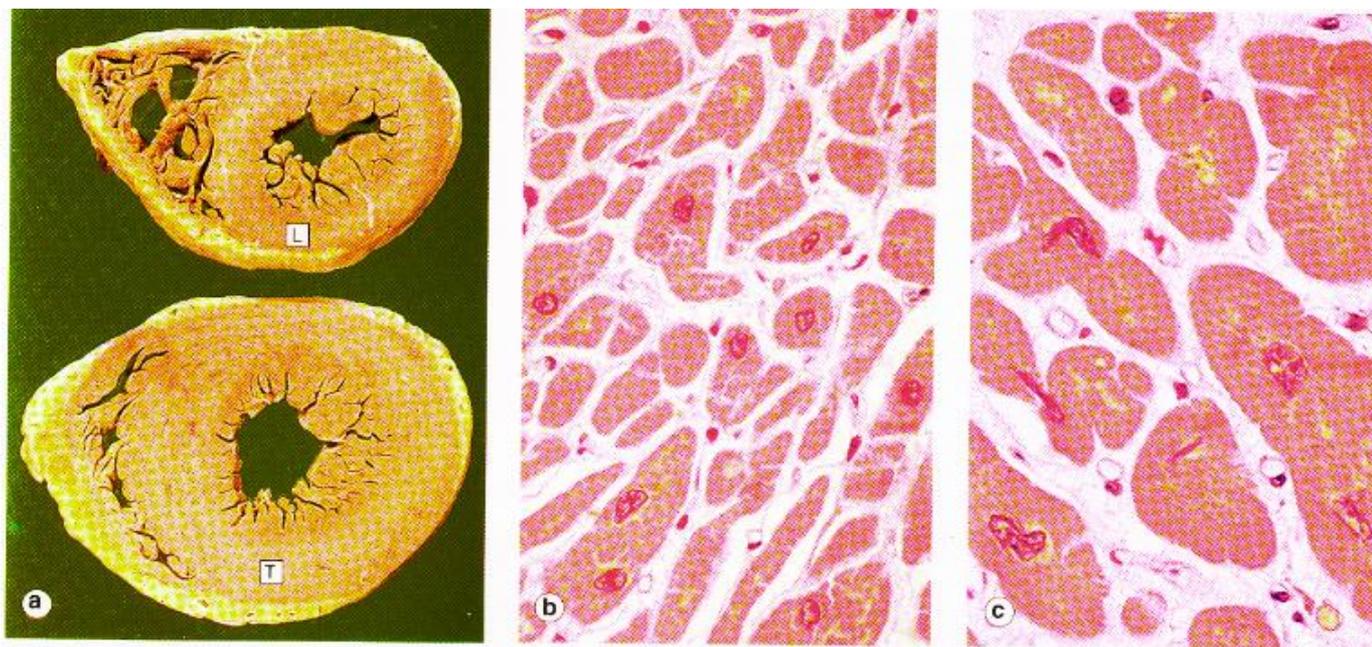
cuore ipertrofico

cuore normale

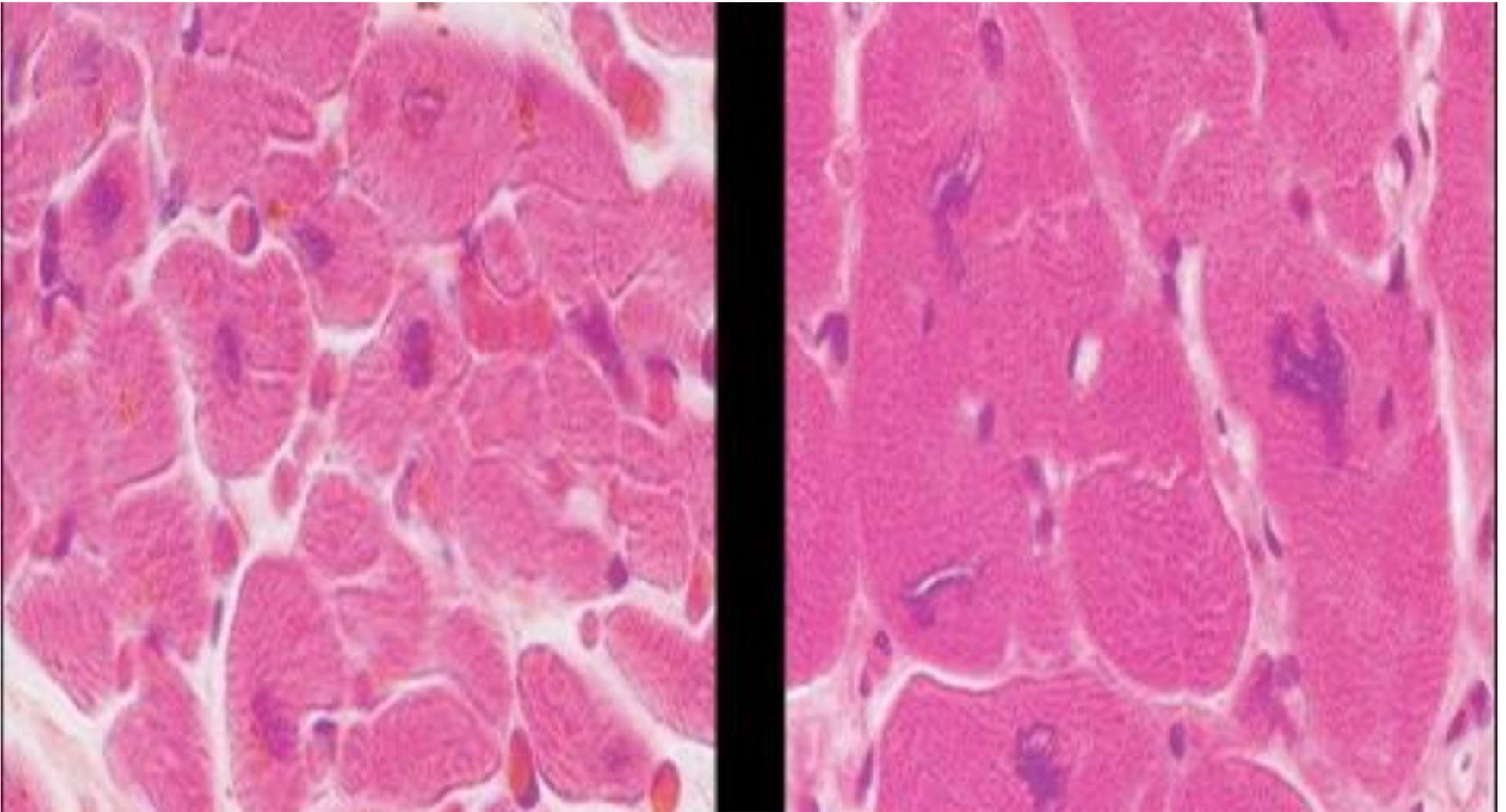
IPERTROFIA CARDIACA Patologica da sovraccarico emodinamico cronico

Es. da ostacolato flusso sanguigno aortico per alterazioni valvolari o per ipertensione sistemica, che sottopone la pompa cardiaca ad un **carico emodinamico cronico** che, se perdura nel tempo, può portare ad un cuore ipertrofico in cui le cui pareti ventricolari si ispessiscono (diminuisce il volume delle camere cardiache), e il volume di ogni singolo cardiomiocita aumenta.

CUORE IPERTROFICO



Ipertrofia cardiaca



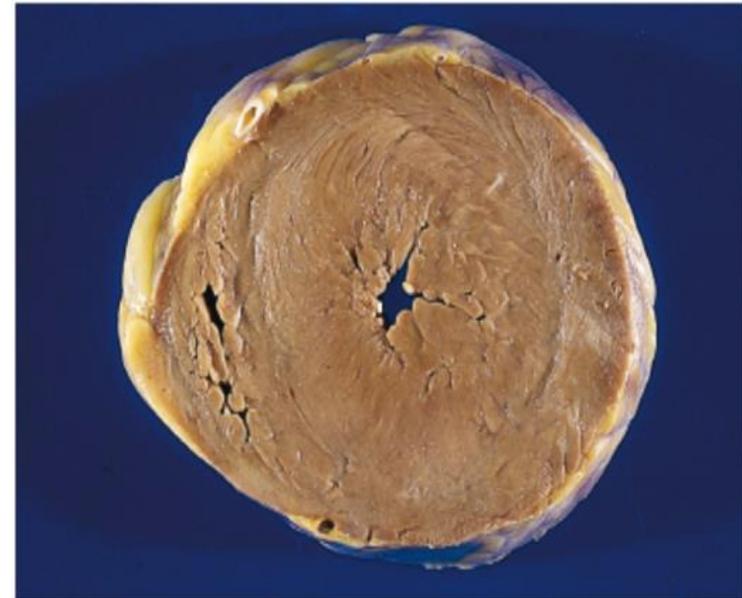
Ipertrofia cardiaca patologica

- L'ipertrofia cardiaca patologica da ipertensione o stenosi aortica o valvolare produce **ipertrofia di tipo concentrico**,

CARATTERISTICHE CONCENTRICA

IPERTROFIA

- *Un aumento dello spessore sia delle pareti che del setto.*
- *Una diminuzione netta delle dimensioni delle camere ventricolari.*
- *Un aumento di spessore dei miociti conseguente ad un'aggiunta di sarcomeri in parallelo*

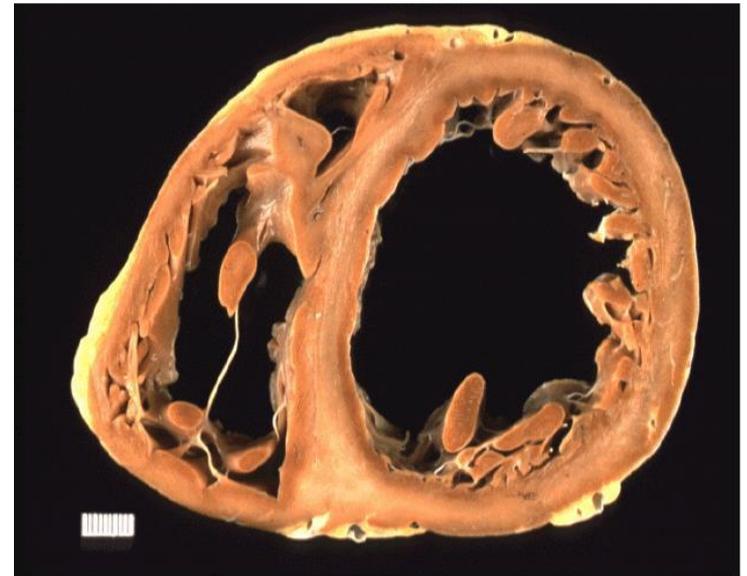


Cuore in iperteso cronico

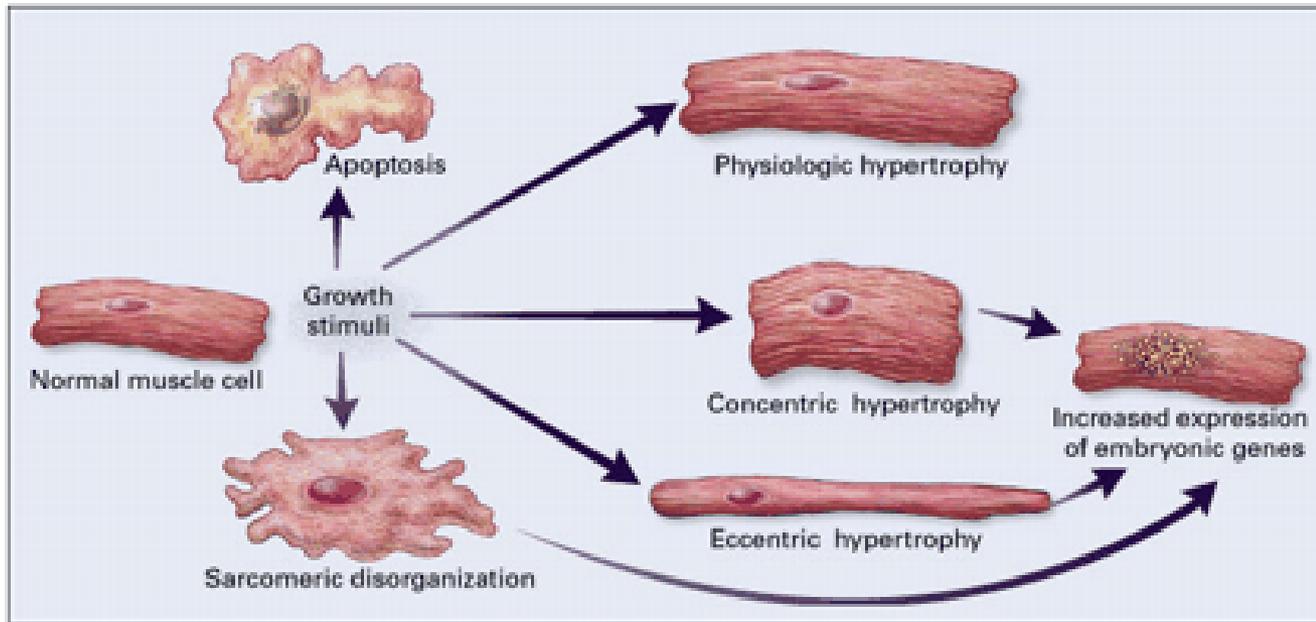
- L'**ipertrofia** patologica può però produrre anche un fenotipo di crescita **eccentrica dilatativa** (es. cardiomiopatie dilatative). Tale risposta è il risultato di una crescita patologica del miocita più in lunghezza, con aggiunta predominante di sarcomeri in serie. A livello macroscopico, la parete ventricolare ed il setto si assottigliano e le camere si dilatano

CARATTERISTICHE DELL'IPERTROFIA ECCENTRICA DILATATIVA

- Una diminuzione dello spessore delle pareti e del setto
- Un aumento netto delle dimensioni delle camere ventricolari.
- Un aumento in lunghezza dei cardiomiociti con aggiunta di sarcomeri in serie



Cardiac hypertrophy at the cellular level

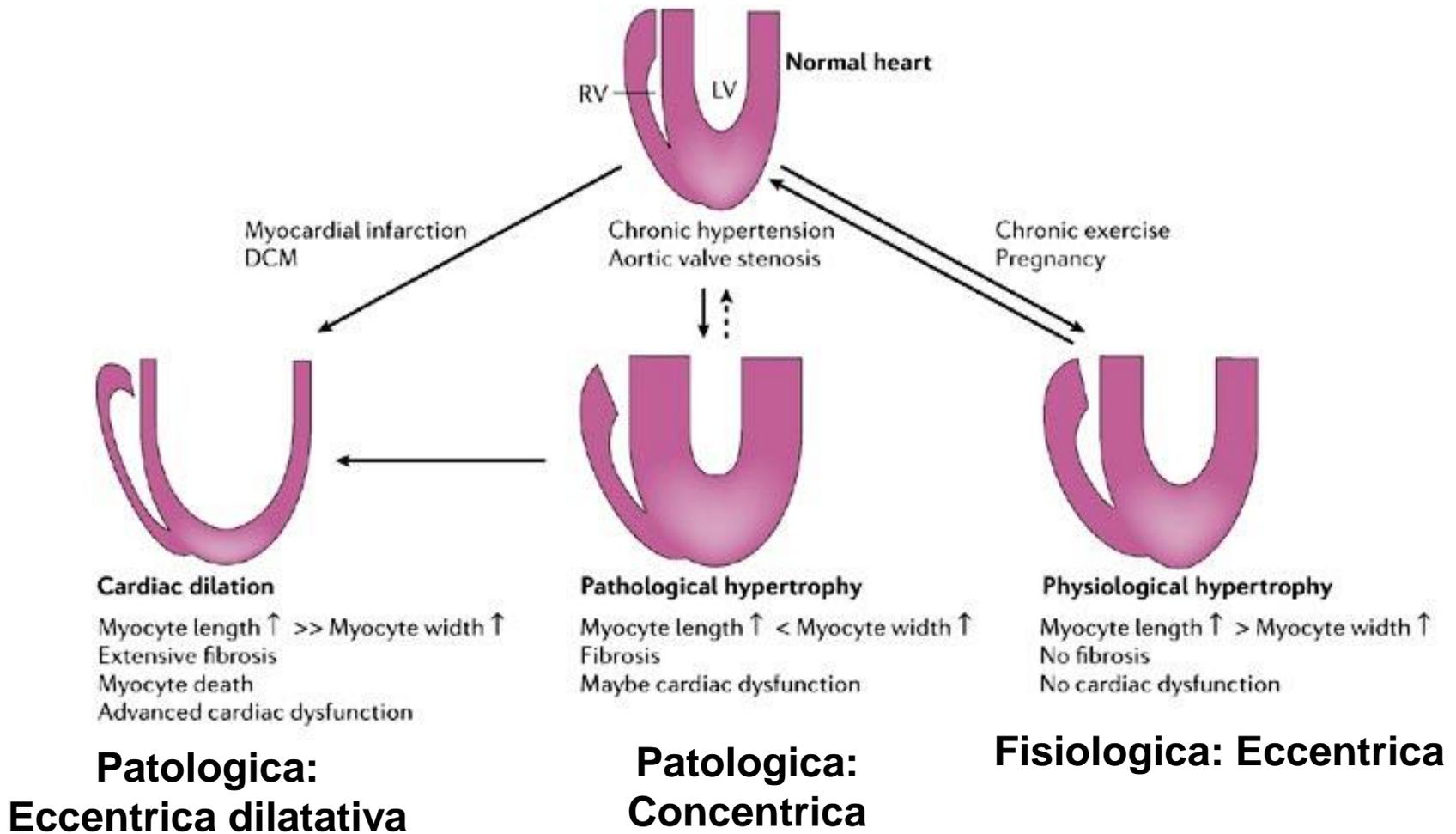


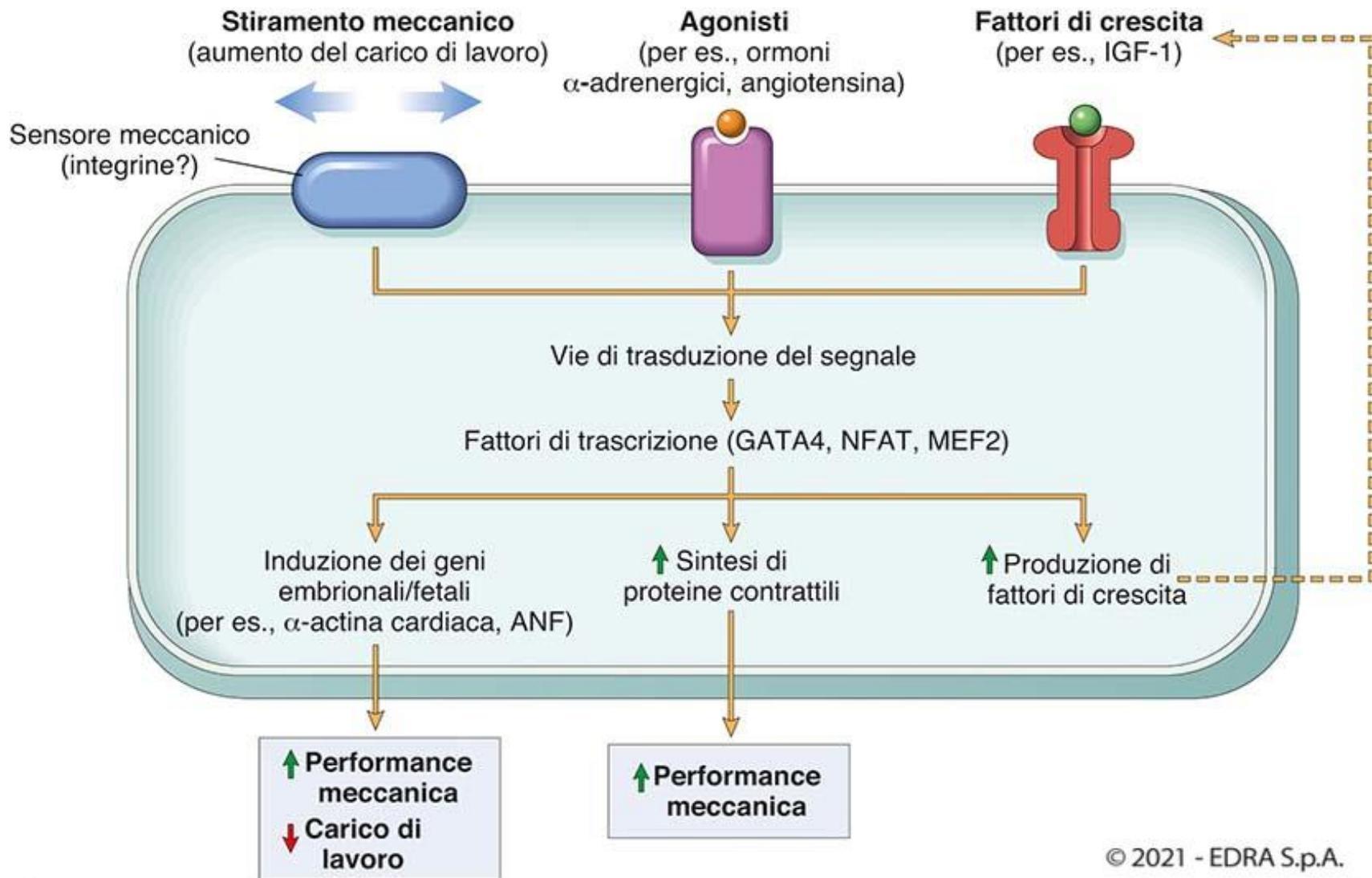
Ipertrofia fisiologica (eccentrica)

Ipertrofia patologica concentrica

Ipertrofia patologica eccentrica dilatativa

Tipi di ipertrofia cardiaca





Cap_02_Fig_004.jpg

Robbins e Cotran Le basi patologiche delle malattie

Meccanismi biochimici dell'ipertrofia miocardica. Vengono mostrate le principali vie di segnalazione note e i loro effetti funzionali. I sensori meccanici sembrano essere i principali fattori scatenanti dell'ipertrofia fisiologica e gli agonisti e i fattori di crescita possono essere più importanti negli stati patologici. <i>ANF</i>, fattore natriuretico atriale; <i>GATA4</i>, fattore di trascrizione che si lega alla sequenza di DNA GATA; <i>IGF1</i>, fattore di crescita simile all'insulina; <i>NFAT</i>, cellule T attivate dal fattore nucleare; <i>MEF2</i>, fattore di miglioramento miocardico 2.

Dal punto di vista molecolare l'ipertrofia cardiaca patologica possiede alcuni tratti distintivi:

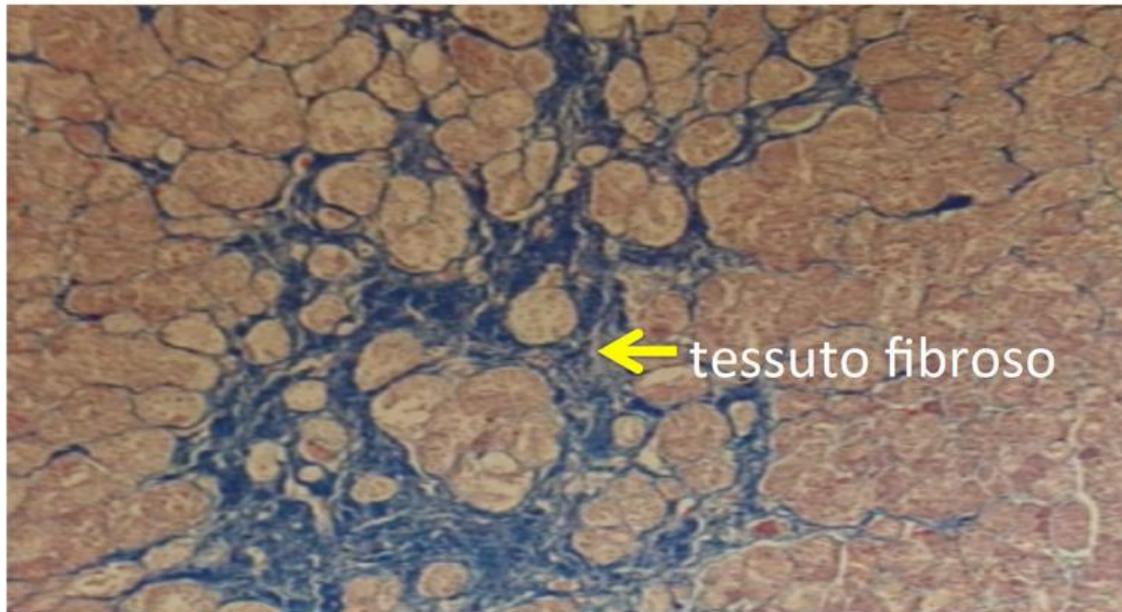
-Riattivazione di geni fetali: questi geni nella vita fetale codificano per proteine contrattili (es: *isoforme miosina*) che ad un certo punto vengono sostituite da delle isoforme adulte. L'ipertrofia patologica si accompagna alla *riattivazione di questi geni*, i quali tuttavia sono inadatti a sostenere l'attività contrattile del cuore adulto.

-Switch metabolico: si passa *da un metabolismo ossidativo ad uno glicolitico* (tipico del cuore fetale)

-Comparsa di fibrosi: si assiste all'attivazione di geni pro-fibrotici che portano per l'appunto alla comparsa di fibrosi. Questa FIBROSI REATTIVA, non è più in grado di rispondere all'aumentato carico di lavoro e può portare a insufficienza cardiaca, ad aritmie e a morte improvvisa.

Inoltre.....

nell'ipertrofia patologica si assiste ad uno **sbilanciamento tra massa cardiaca e irrorazione**, poiché all'aumento di volume dei cardiomiociti non corrisponde una neoangiogenesi; questo deficit dell'irrorazione comporta quindi un **danno ischemico e di conseguenza la morte dei cardiomiociti**, i quali vengono **sostituiti da materiale fibrotico**



Iperplasia

- È l' aumento del numero di cellule in un organo o in un tessuto oltre i limiti della norma
- E' il risultato della proliferazione indotta dal fattore di crescita delle cellule mature e, in alcuni casi da una maggiore produzione di nuove cellule da cellule staminali dei tessuti
- L' iperplasia è molto spesso il risultato di **un' aumentata richiesta funzionale** con conseguente aumento del numero di cellule per reagire allo stimolo

- **Avviene in tessuti in cui le cellule possono proliferare** (le cellule perenni rispondono con l'ipertrofia)

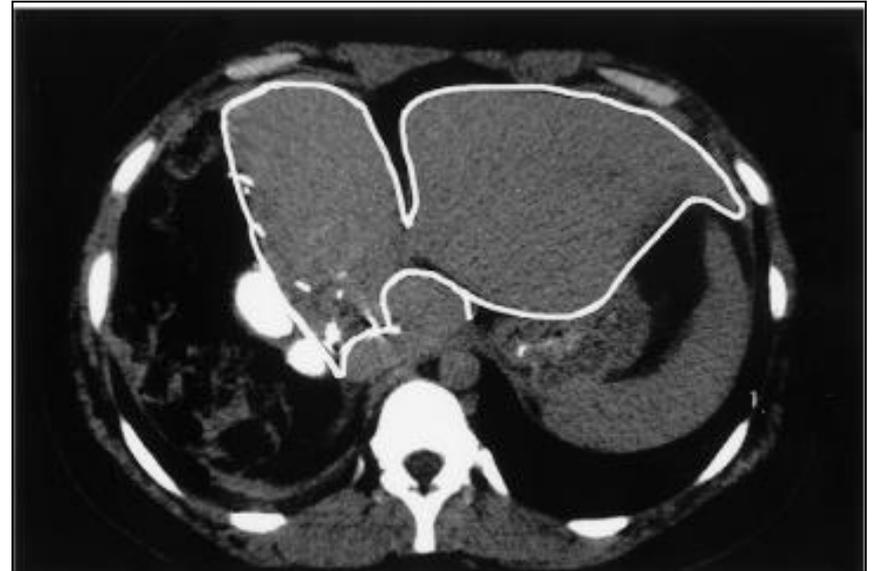
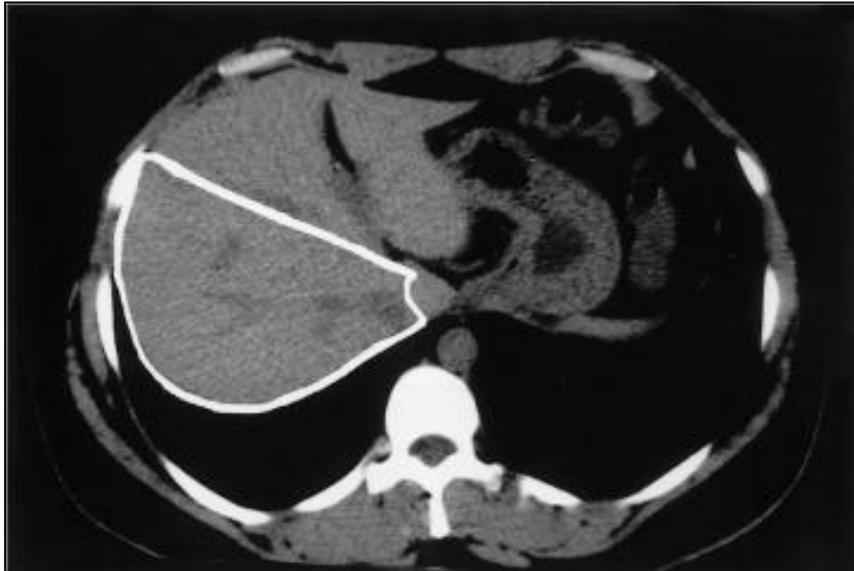
1) Fisiologica

- ✓ A seguito dell'aumento della richiesta funzionale-**compensatoria**
- ✓ A seguito di aumento della stimolazione **ormonale**

2) Patologica

- ✓ **ormonale**
- ✓ **riparazione** delle ferite (da eccesso di fattori di crescita)
- ✓ **iperalimentazione**

A) Iperplasia compensatoria: proliferazione cellule epatiche dopo epatectomia parziale dopo asportazione del lobo dx, il lobo sx aumenta di volume per compensare il tessuto asportato

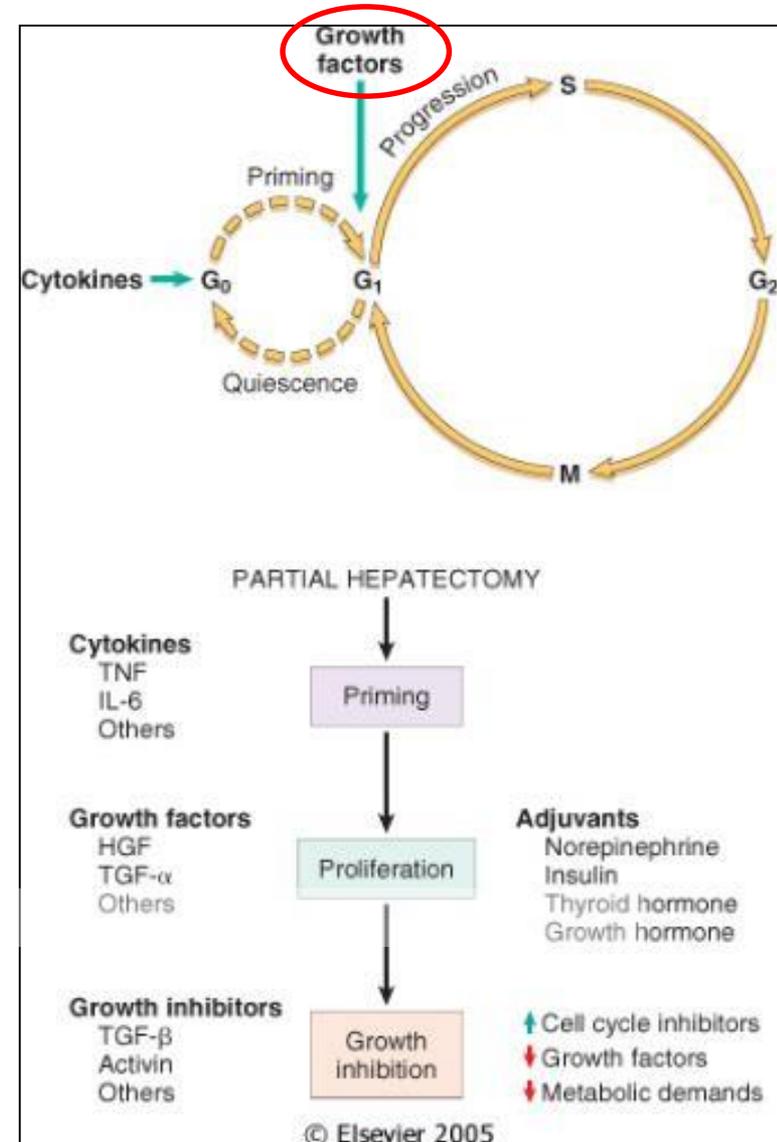


Meccanismi molecolari **nell'iperplasia compensatoria:**

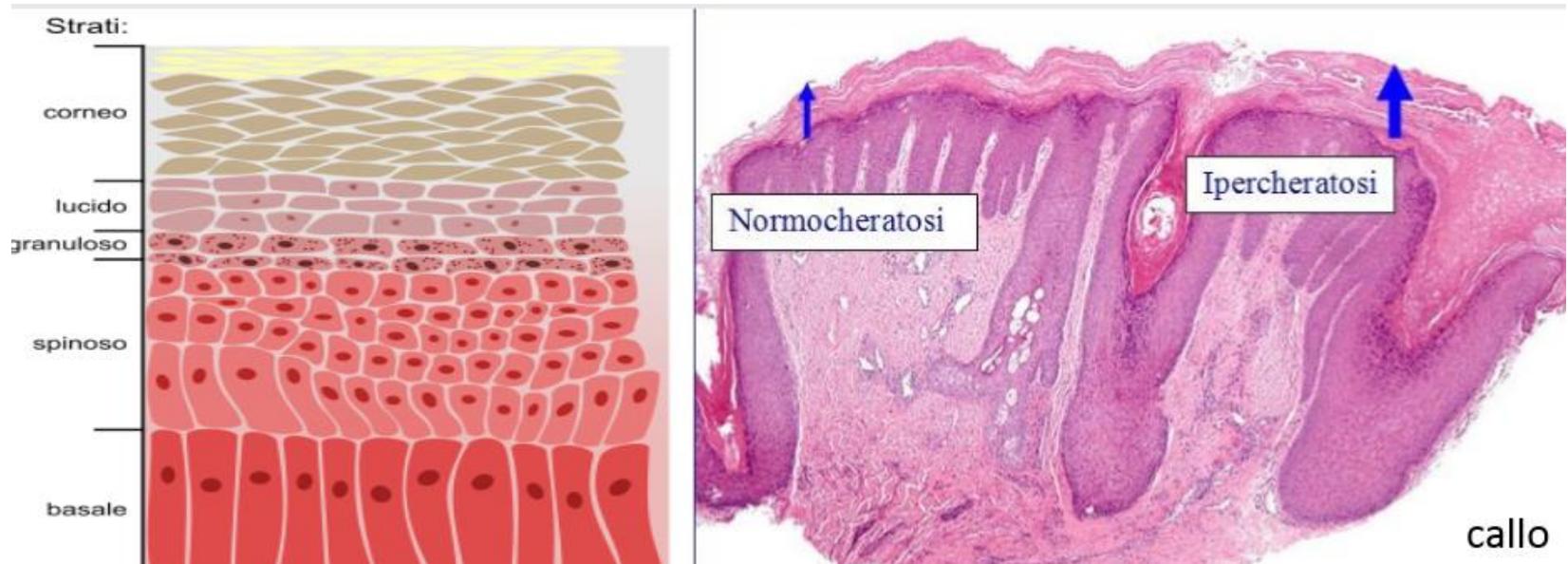
Rigenerazione/iperplasia cellule epatiche dopo epatectomia parziale per produzione di fattori di crescita dal fegato che stimolano gli epatociti rimasti a proliferare (se capacità proliferativa compromessa come in epatiti virali
→ coinvolgimento cells staminali intra-epatiche)

Si è visto che le cellule epatiche, le quali normalmente sono cellule stabili nello stato di quiescenza G₀, vengono indotte ad entrare nel ciclo cellulare da una serie di Citochine come **TNF ed IL6** prodotte dagli Epatociti stessi del lobo epatico. Questa prima segnalazione porta alla produzione di **fattori di crescita quali HGF** (Growth Factor Hepatocyte) e TGF α che agiscono a livello delle cellule epatiche stesse che hanno intrapreso il ciclo cellulare, permettendone la progressione e quindi replicazione del DNA.

Ad un certo punto vengono prodotti degli **Inibitori** della Replicazione cellulare, come ad esempio **TGF β ed Activina**, i quali stimolano le cellule epatiche ad uscire dal ciclo cellulare e riacquisire lo stato di quiescenza G₀ di origine.



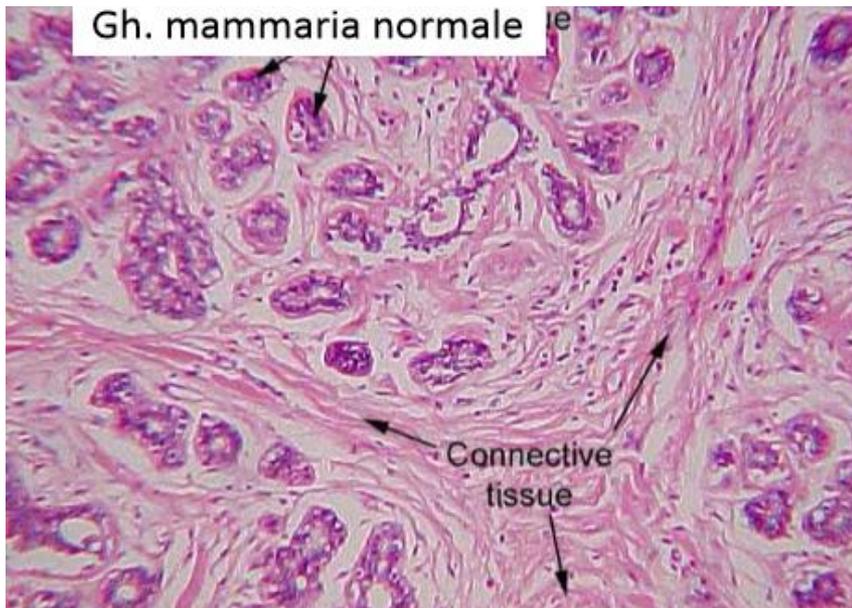
La formazione di un callo costituisce un altro esempio di iperplasia fisiologica: il callo è considerato una risposta fisiologica ad uno stimolo meccanico di lieve entità. L'iperplasia è a carico delle cellule dell'epidermide ed è associato alla formazione di uno spesso strato corneo ricco di cheratina



B) Iperplasia ormonale:

Fisiologica

- iperplasia utero –endometrio durante il ciclo mestruale e miometrio in gravidanza;
- proliferazione epitelio ghiandolare della mammella femminile in gravidanza e durante l'allattamento



IPERPLASIA Patologica

Esempi

- Iperplasia della tiroide (Malattia di Graves)
- Iperplasia dell'endometrio per iperestrogenismo (lesione pre-cancerogena)
- Iperplasia benigna della prostata indotta da androgeni
- Leucocitosi da risposta infiammatoria

Cause di iperplasia della tiroide

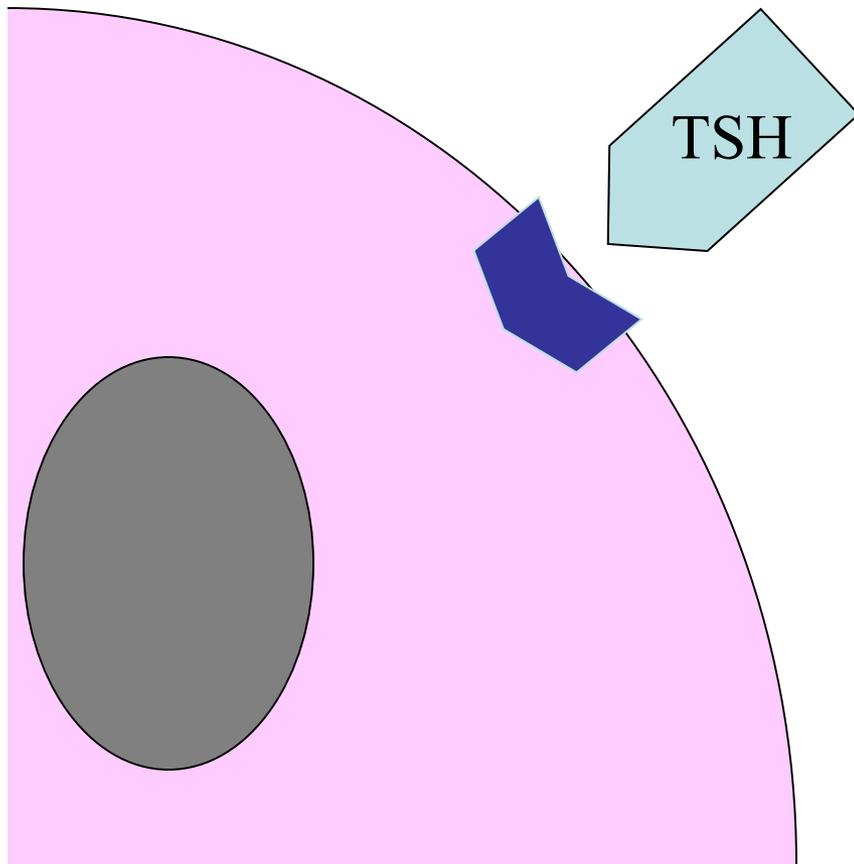
Es. **Malattia di Graves**: la causa più comune di ipertiroidismo

- aumento di volume e peso dell'organo
- le cellule follicolari aumentano di numero

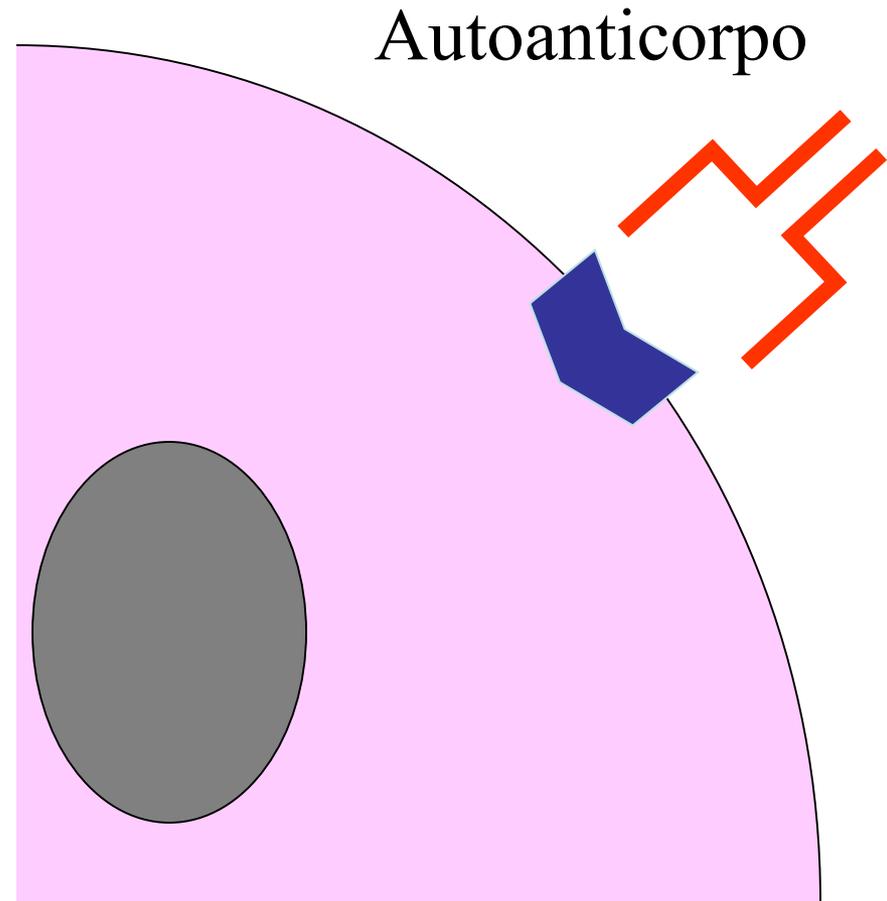
Patogenesi: stimolazione da parte di autoanticorpi del recettore per TSH (Thyroid-Stimulating Hormon). Gli anticorpi simulano l'effetto dell'ormone. **Risultato**: iperstimolazione delle cellule della tiroide e della secrezione ormonale.

Rappresenta la principale causa di **ipertiroidismo**

Malattia di Graves

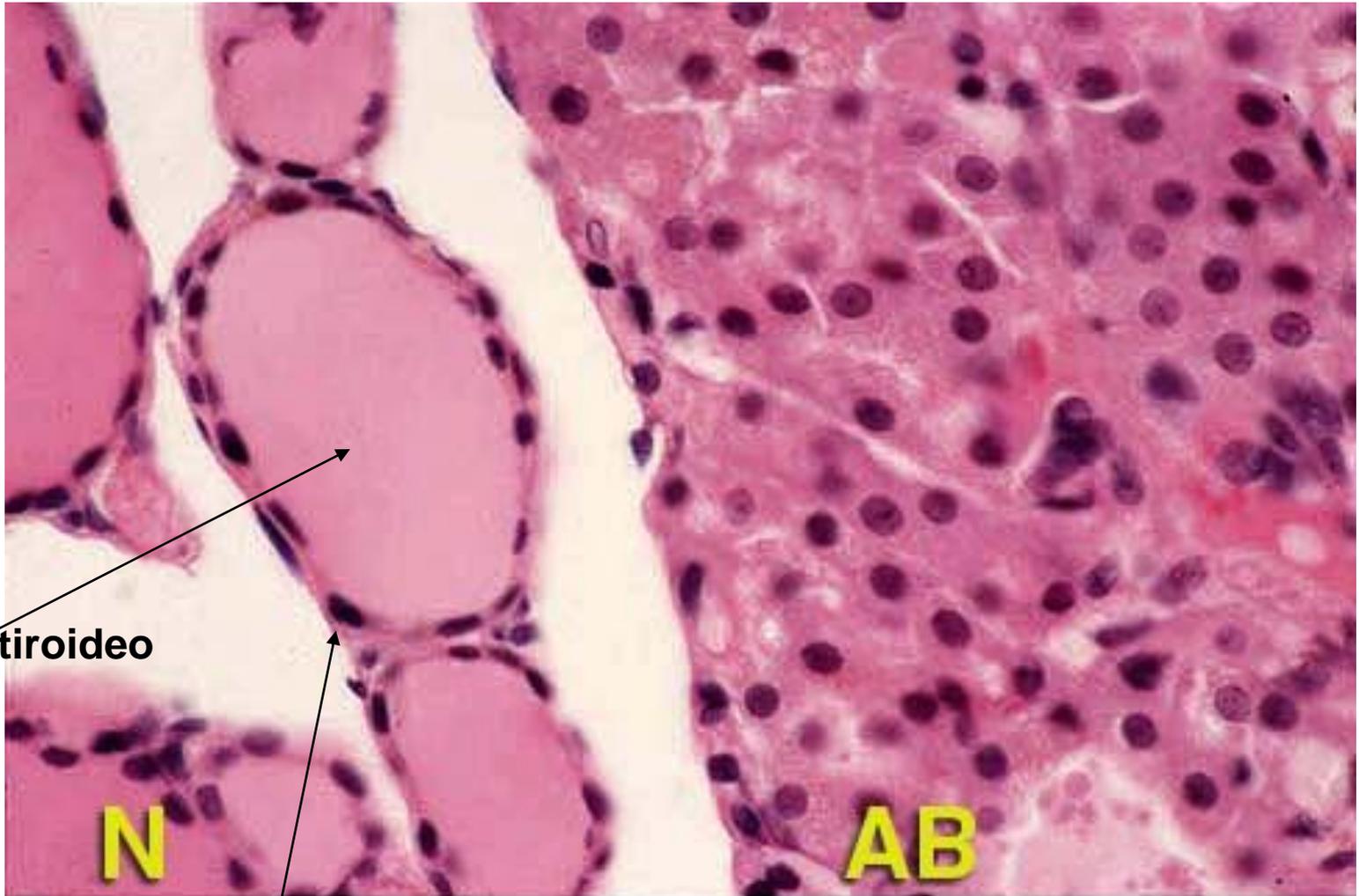


normale



Graves

Tiroide normale (N) e tiroide iperplastica



Follicolo tiroideo

N

AB

Cellule follicolari

IPERPLASIA/IPERTROFIA Patologica

Il **gozzo tiroideo** (endemico), in caso di **carenza di iodio**, è causato da iperproduzione ipofisaria di ormone TSH



LOW IODINE
ENDEMIC AREAS



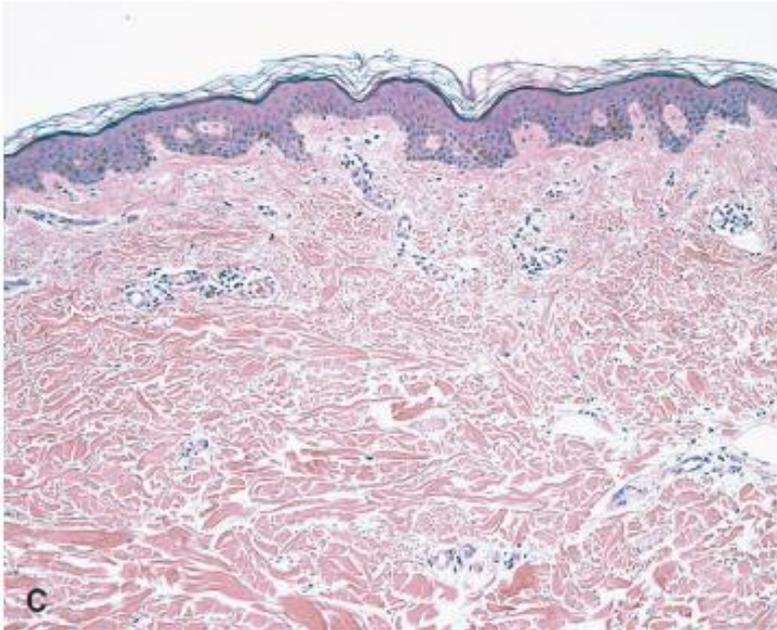
TSH ↑



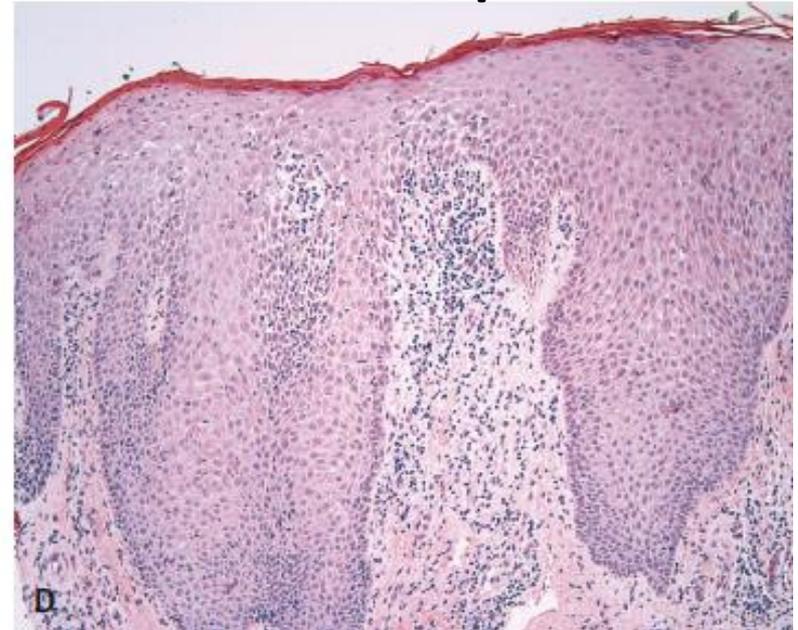
FOLLICULAR
CELL PROLIFERATION /
HYPERTROPHY

La **psoriasi** è un esempio di iperplasia patologica: lo spessore della cute aumenta in seguito ad uno stimolo infiammatorio autoimmune

cute sana



cute affetta da psoriasi



Esempio di iperplasia patologica è l'**iperproliferazione della mucosa intestinale** definita **pseudopolipo intestinale** cioè un polipo iperplastico. Tipico di quadri infiammatori intestinali cronici, come la *rettocolite ulcerosa* o il *morbo di Crohn*. Morfologicamente il polipo appare come un'estroflessione della mucosa e della sottomucosa

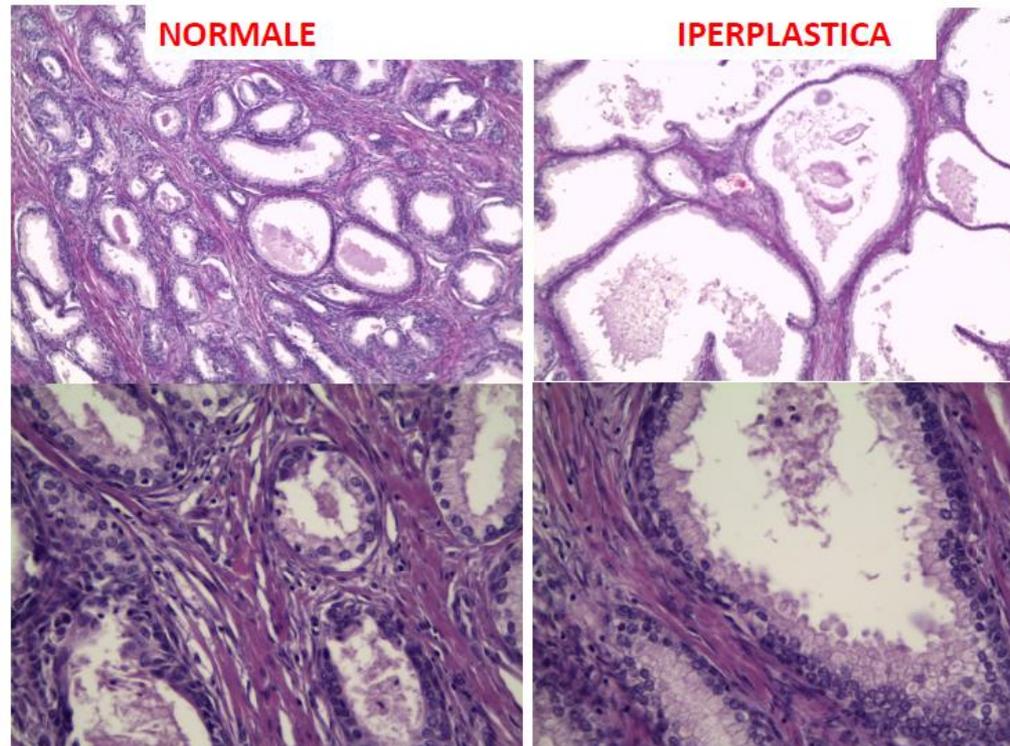
Pseudopolipo infiammatorio in un quadro di colite ulcerosa



Iperplasia prostatica benigna

Molto comune, interessa soprattutto gli anziani, consiste in un aumento del numero delle cellule epiteliali della prostata con formazione di noduli nella zona periuretrale. L'iperplasia spesso determina anche un aumento delle dimensioni della ghiandola ma non è corretto parlare di ipertrofia della prostata, poiché c'è un aumento del numero e non delle dimensioni delle cellule. I noduli tendono a comprimere l'uretra e questo provoca una frequente tendenza alla minzione.

L'iperplasia prostatica non è una condizione precancerosa: ci possono essere delle evoluzioni tumorali, ma non c'è legame stretto tra le due condizioni.



Ipertrofia/iperplasia tessuto adiposo

Obesity

```
graph TD; Obesity --> Hypertrophic; Obesity --> Hyperplastic;
```

Hypertrophic

- Increased size of adipocytes
- Cell number fairly constant
- Mature onset obesity – **adult type**

Hyperplastic

- Increased number of adipocytes
- Increase in cell size
- Childhood obesity-**juvenile type**

Meccanismi

I meccanismi che portano all'iperplasia non sono del tutto chiari, anche se sembra che sia la conseguenza di perdita del controllo negativo esercitato dalle cellule del tessuto sulla proliferazione delle loro simili (inibizione da contatto)

Segnalazione:

- aumento produzione locale di fattori di crescita e recettori per tali fattori (RTK);
 - attivazione segnale intracellulare (cascata delle MAP kinasi);
 - attivazione fattori trascrizionali;
 - trascrizione di geni per la proliferazione cellulare
-
- In alcuni casi: attivazione e proliferazione delle cellule staminali adulte presenti nei tessuti

L'iperplasia patologica è reversibile (benigna) e può regredire al cessare dello stimolo.

Tuttavia può costituire terreno fertile sul quale può instaurarsi una proliferazione neoplastica.