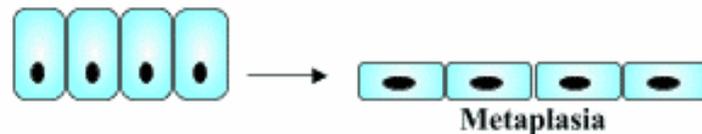
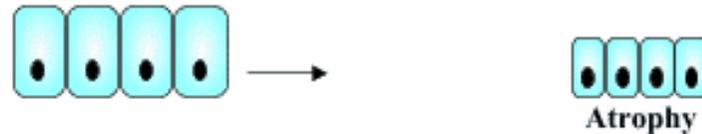


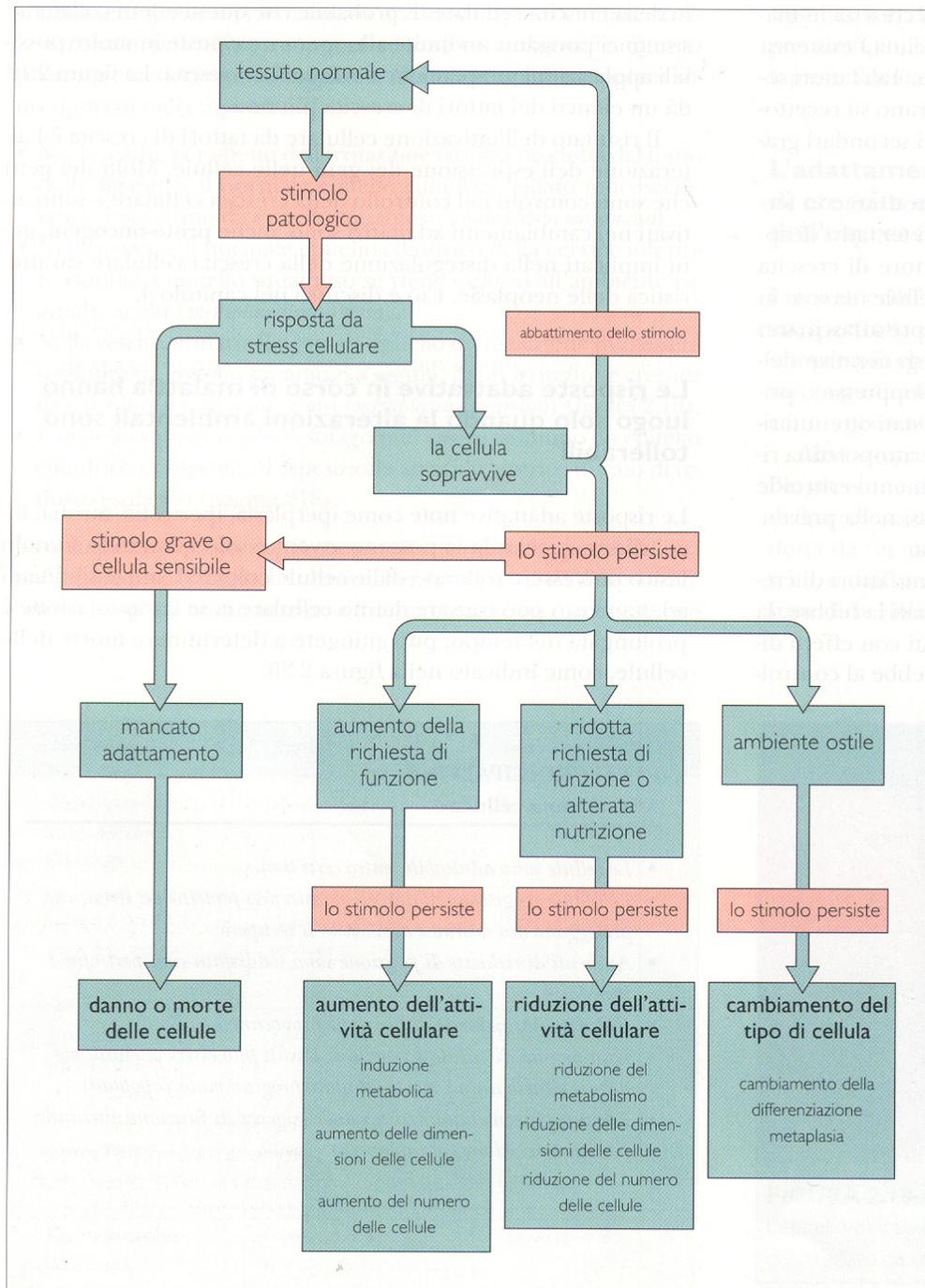
ADATTAMENTO TESSUTALE:

ADATTAMENTI CELLULARI DELLA CRESCITA E DIFFERENZIAZIONE

- Atrofia (meglio ipotrofia)
- Ipertrofia
- Iperplasia
- Metaplasia

Cellular Adaptation to Stress





IPERTROFIA E IPERPLASIA

Iperplasia

L'iperplasia costituisce un aumento del n° delle cellule in un organo o tessuto, che quindi avrà un volume >.

Ipertrofia

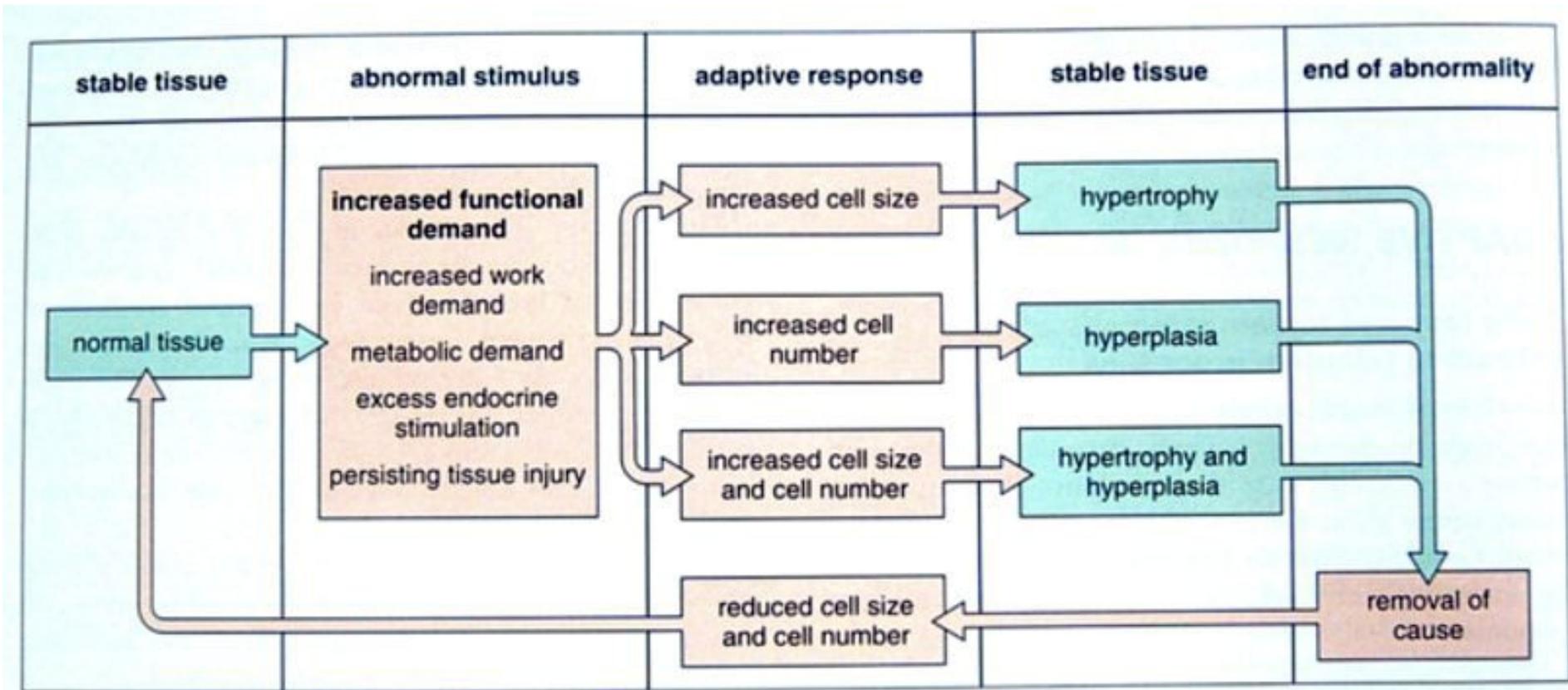
L'ipertrofia si riferisce ad un aumento della dimensione delle cellule, e quindi dell'organo, che avrà non più cellule, ma cellule più grandi. L'aumento di dimensioni non è dovuto a rigonfiamento cellulare, ma alla sintesi di più componenti strutturali.

Spesso iperplasia e ipertrofia, benché siano due processi distinti, avvengono insieme e possono essere innescati dagli stessi meccanismi.

Es. estrogeni inducono la crescita dell'**utero** sia ↑ sintesi DNA, sia dimensione cellule muscolari lisce ed epiteliali.

In alcune circostanze però cellule in grado di dividersi vanno incontro a sola ipertrofia e non iperplasia.

L'ipertrofia non coinvolge la divisione cellulare, mentre l'iperplasia avviene solo in popolazioni cellulari capaci di sintetizzare DNA. In cellule incapaci di dividersi (es. fibre miocardio, multinucleate) avviene la sola ipertrofia.



Iperplasia

L'iperplasia può essere fisiologica o patologica.

Fisiologica

Può essere divisa in:

- iperplasia ormonale (es. epitelio ghiandola mammaria durante pubertà e in gravidanza, utero gravido);
- iperplasia da compensazione, es. quando una porzione di fegato è rimossa. **(Prometeo)**.



Patologica: la > parte delle forme sono dovute ad eccessiva stimolazione ormonale o a effetti di GF su cellule bersaglio.

Ciò che differenzia l'iperplasia dal cancro è la normale risposta ai meccanismi che controllano la crescita cellulare. Tuttavia l'iperplasia patologica costituisce un terreno fertile per l'insorgenza di proliferazione neoplastica.

L'iperplasia è anche una normale risposta del tessuto connettivo nella riparazione delle ferite. In questa circostanza i GF sono i responsabili dell'iperplasia.

La stimolazione da parte di fattori di crescita è associata anche a certe **infezioni virali** (es. papillomavirus → masse di epitelio iperplastico).

Ipertrofia

L'ipertrofia si riferisce ad un aumento della dimensione delle cellule, e quindi dell'organo, che avrà non più cellule, ma cellule più grandi.

Fisiologica, es. di ipertrofia indotta da ormoni: crescita massiva dell'utero in gravidanza e ipertrofia del seno durante l'allattamento

L'ipertrofia come adattamento è esemplificata nelle cellule muscolari striate cardiache e scheletriche, le quali non possono adattarsi ad una richiesta metabolica > con la divisione mitotica, aumentando il N° di cellule per condividere il lavoro.

Gli stimoli più comuni sono un aumento di carico di lavoro:

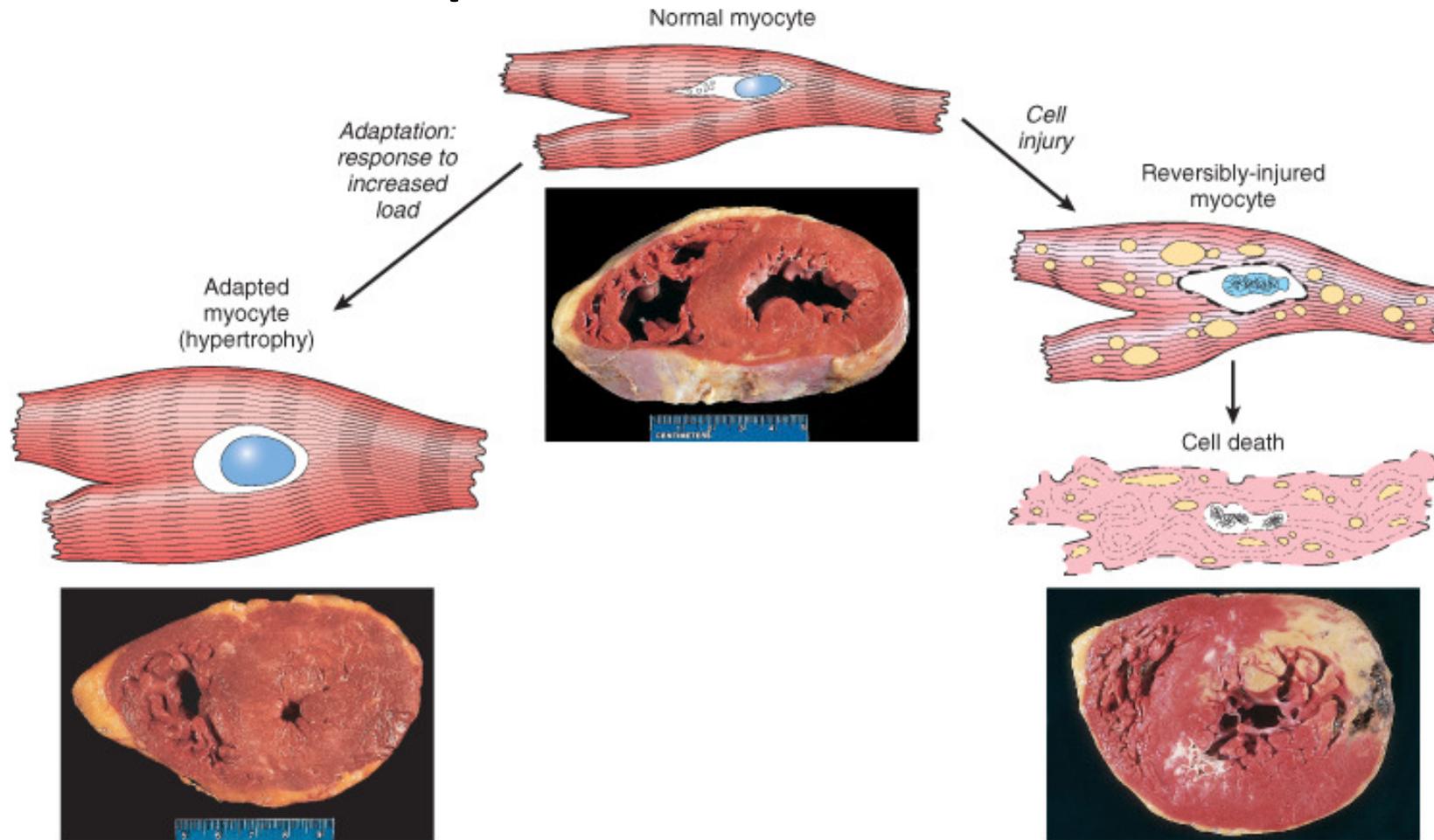
Es. nel  un **sovraccarico emodinamico da ipertensione** o difetto valvole,

Es. nel muscolo scheletrico un duro lavoro



La sintesi di più proteine e filamenti permette di raggiungere un nuovo equilibrio tra la domanda e la capacità funzionale della cellula

L'ipertrofia come adattamento



© Elsevier 2005

Tuttavia l'ipertrofia raggiunge un limite al di là del quale l'aumento di volume non riesce più a compensare ... a questo punto avvengono dei cambiamenti degenerativi nelle fibre miocardiche: lisi e perdita degli elementi contrattili miofibrillari. Le cellule muoiono (sia per apoptosi che per necrosi).

Le cause non sono chiare, forse è limitante l'irrorazione sanguigna delle fibre maggiorate, forse si riduce la capacità ossidative dei mitocondri...

Common sense suggests that infinite hypertrophy is impossible



Muscles in bodybuilders can be as much as 74% larger than in the normal population.

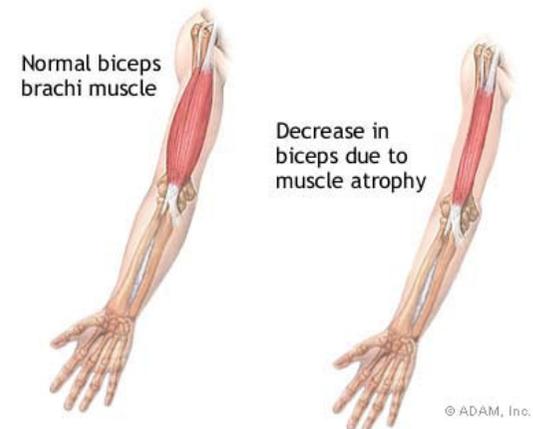
Atrofia (meglio ipotrofia)

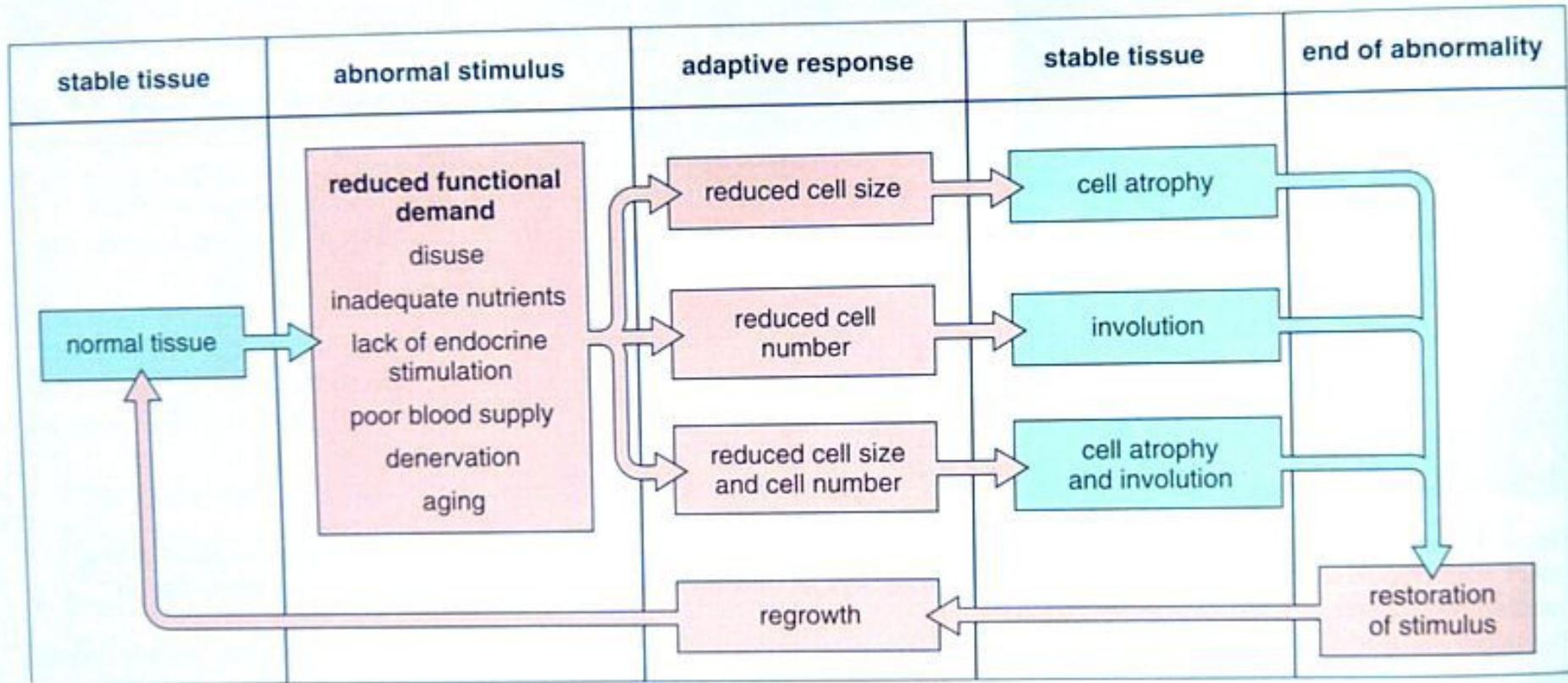
Ipotrofia = diminuzione del volume di un organo o di un tessuto determinato dalla riduzione del volume e/o del numero delle cellule che lo compongono.

Si realizza con 2 modalità:

- **riduzione del numero delle cellule** per rallentamento della moltiplicazione o più spesso per **apoptosi**;
- **riduzione delle dimensioni cellulari** per degradazione proteica, a livello lisosomiale o a livello di proteasoma (=sistema multienzimatico di degradazione delle proteine citoplasmatiche o del RE, previa ubiquitinazione. Le proteine vengono convertite in peptidi molto più piccoli convertiti in aminoacidi nel citoplasma).

Il recupero di uno stato di ipotrofia avviene con l'arresto dei processi catabolici e la ripresa della sintesi delle proteine.





Atrofia fisiologica: comune durante lo sviluppo precoce (es. notocorda durante sviluppo fetale, utero dopo parto).

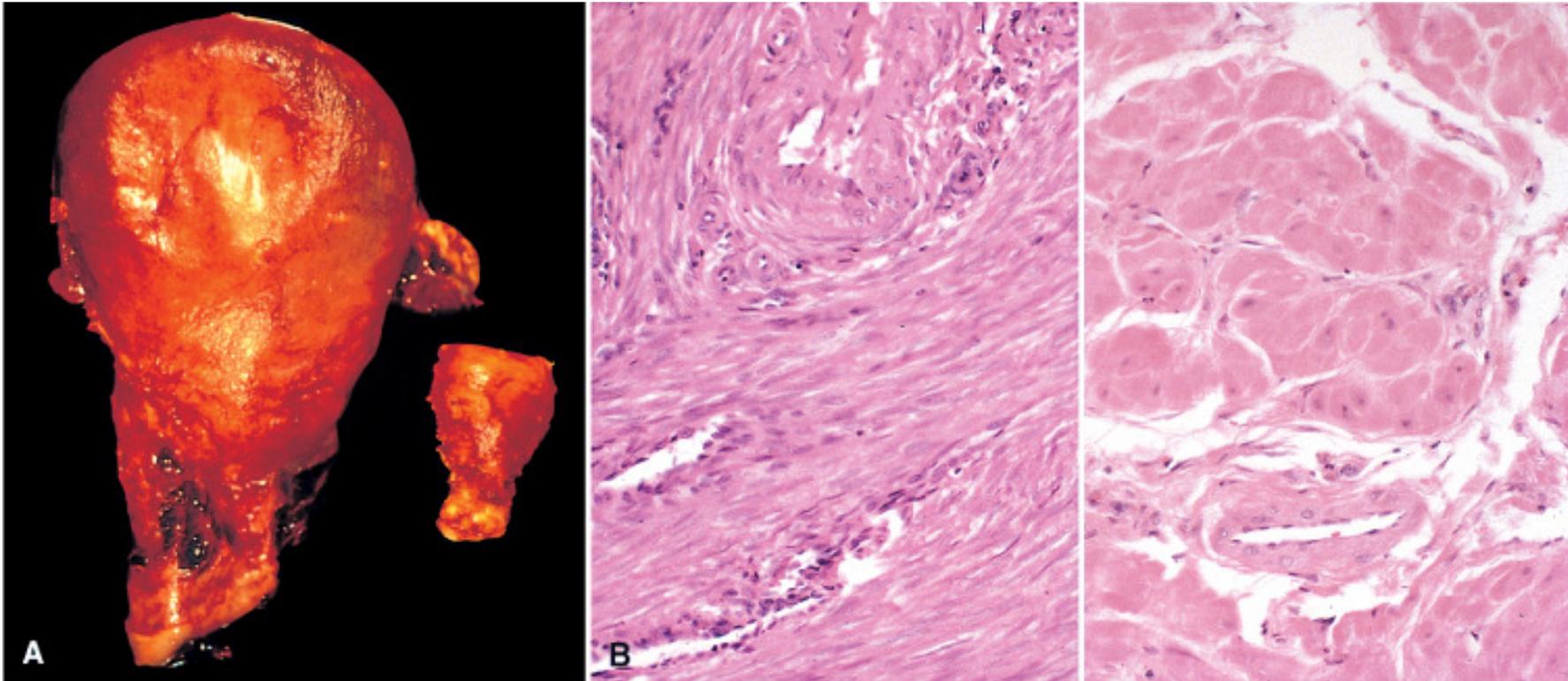
Atrofia patologica: dipende dalle cause, le più comuni:

- **Disuso**, atrofia da disuso (gamba rotta, immobilizzata rapida atrofia del muscolo scheletrico). Reversibile quando si riprende l'attività.
- **Perdita di innervazione**, atrofia da denervazione. La normale funzione muscolare dipende dall'innervazione.
- Ridotto flusso sanguigno (**ischemia**) es. in vecchiaia il cervello va incontro ad una progressiva atrofia, probabilmente per occlusione da aterosclerosi.
- **Nutrimiento inadeguato**. In malnutrizione muscolo scheletrico usato come fonte di energia dopo esaurimento depositi adiposi.
- **Perdita di stimolazione endocrina**. Es. ghiandole riproduttive necessitano di stimolo endocrino per funzionare normalmente, perdita stimolazione estrogeni in menopausa → atrofia endometrio, seno...
- **Età** (atrofia senile). L'invecchiamento è associato a perdita cellulare, specialmente nei tessuti contenenti cellule permanenti (cervello e cuore).
- **Pressione**. Compressione tessutale per un Δt → atrofia. (Es. ingrandirsi di un tumore benigno può causare atrofia dei tessuti circostanti, probabilmente compromissione di rifornimento sanguigno da parte della massa in espansione).

L'atrofia rappresenta una riduzione dei componenti strutturali della cellula → riduzione della cellula a < dimensioni alle quali è possibile la sopravvivenza. Le cellule atrofiche hanno ridotte funzioni, ma non sono morte. Tuttavia **l'apoptosi può essere indotta dagli stessi segnali che inducono l'atrofia e quindi contribuire alla diminuzione della massa dell'organo.**

Anche l'atrofia può procedere fino al punto in cui le cellule sono danneggiate e muoiono. Se il flusso sanguigno è insufficiente anche per le cellule rimpicciolite, sopravvengono danno e morte.

Atrofia dell'utero dopo la gravidanza



© Elsevier 2005

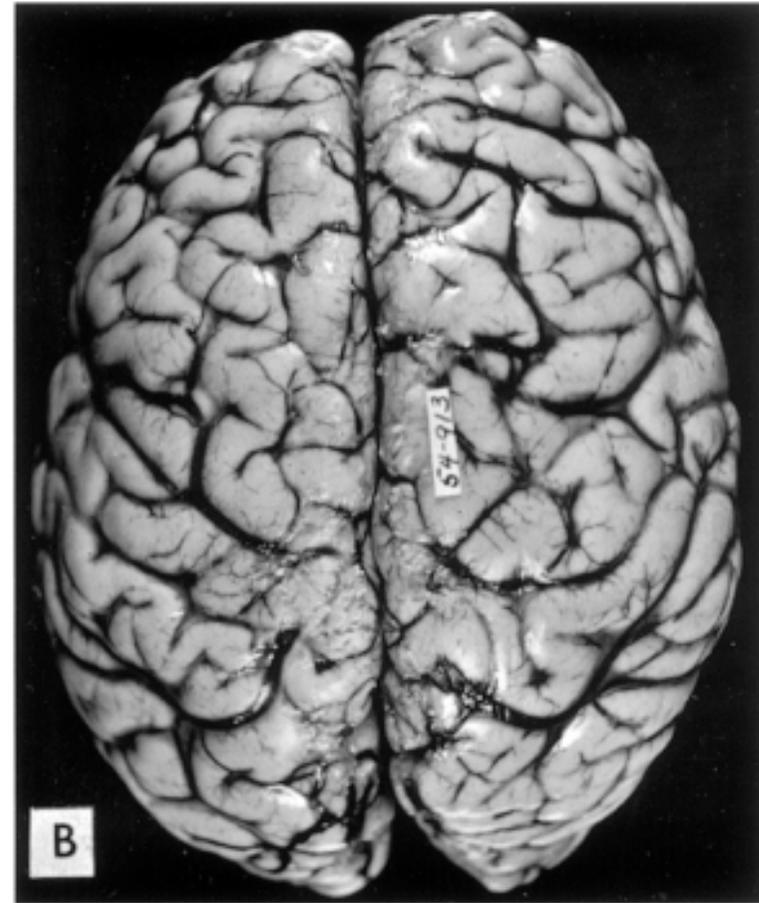
Atrofia del cervello

A sinistra: 82yrs con aterosclerosi (atrofia da ridotto apporto ematico)

A destra. Cervello normale (36yrs)



© Elsevier 2005

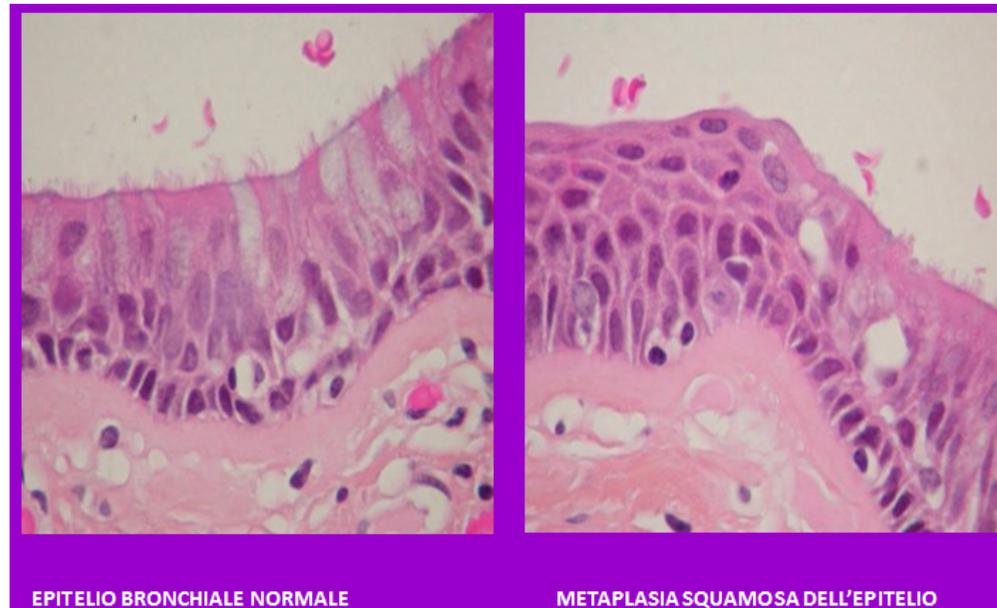


© Elsevier 2005

Metaplasia

Tale trasformazione può essere considerata come fenomeno di ***adattamento in risposta ad un cambiamento ambientale, a causa del quale delle cellule più sensibili vengano sostituite da cellule più resistenti. Le forme più comuni di metaplasia si osservano nei tessuti epiteliali:***

ES: trasformazione dell'epitelio cilindrico muciparo e ciliato che tappezza la mucosa bronchiale in epitelio piatto pluristratificato (m. squamosa), che si osserva in caso di irritazione cronica di questa mucosa (nei fumatori, nelle bronchiti croniche)



EPITELIO BRONCHIALE NORMALE

METAPLASIA SQUAMOSA DELL'EPITELIO

COME FANNO LE CELLULE SOFFERENTI AD ATTIVARE IL PROCESSO INFIAMMATORIO?

Quando le cellule sono dai danneggiate reversibilmente possono ancora decidere se suicidarsi (morire per apoptosi, che ha comunque un costo in termini energetici) senza compromettere il tessuto circostante o lasciarsi morire passivamente per necrosi ed innescare il processo infiammatorio.

In tutti i tessuti ischemici c'è sempre sovrapposizione tra necrosi e apoptosi.

Nel danno ischemico le cellule che stanno per morire mettono in moto un ultimo adattamento a livello superiore: innescare il processo infiammatorio, il quale anche se amplificherà il danno ischemico, porterà alla guarigione (rigenerazione e/o riparazione).

Definizione di processo infiammatorio (in una prospettiva benefica): *portare in qualsiasi distretto dell'organismo con rapidità ed efficienza un numero sufficiente di fagociti (neutrofili, monociti ed eosinofili,) il cui scopo è quello di eliminare i frammenti di tessuto necrotico ed iniziare il processo di guarigione (rigenerazione e/o riparazione in dipendenza del tessuto e dei tipo di danno).*

COME FANNO LE CELLULE SOFFERENTI AD ATTIVARE IL PROCESSO INFIAMMATORIO?

I meccanismi che innescano il processo infiammatorio iniziano già durante la fase reversibile e si

scatenano dopo la necrosi. Vengono Rilasciate molecole che possiedono le caratteristiche di veri e propri mediatori infiammatori (= far esprimere molecole di adesione, fattori chemiotattici e attivare i fagociti).

FATTORI PRODOTTI DALLE CELLULE SOFFERENTI

Tutti i tessuti finora esaminati durante la fase di sofferenza cellulare reversibile producono due

citochine:

- **IL-1** iniziano a far esprimere all' endotelio le molecole di adesione
- **IL-8** fattore chemiotattico per i neutrofilii

FATTORI RILASCIATI DOPO LA NECROSI

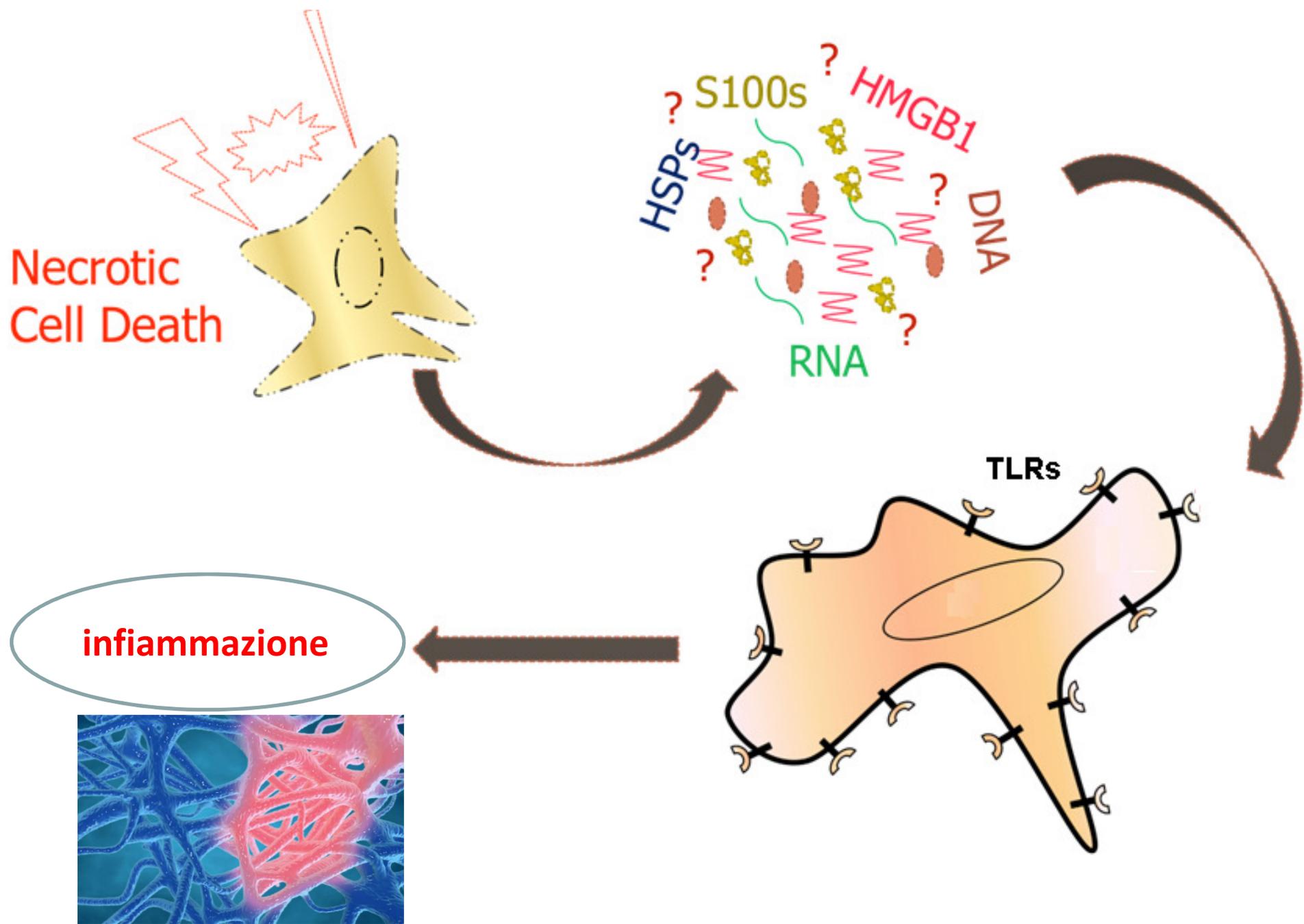
Dopo la necrosi dall'interno delle cellule escono :

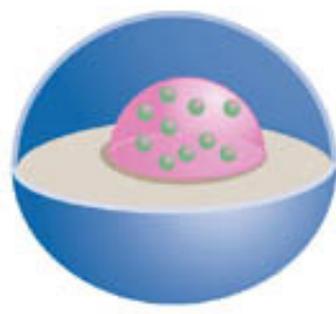
- **ACIDO URICO** dal metabolismo totale dell'ATP, ATP, DNA...
- **HPSs**
- **High-mobility-group box 1 (HMGB1)** proteina non istonica della cromatina.
- Proteine S100
- **Enzimi lisosomiali** che degradano i proteoglicani (ac. ialuronico ed eparansolfato) e le proteine della **matrice** producendo diversi **frammenti (frammaneti ialuronano)**.

ALLARMINE E DAMPS



- **ALLARMINE** (HMGB1 e altre...) sono **danger-associated molecular patterns (DAMPs)**, che vengono attivamente secrete dalle cellule infiammatorie o passivamente rilasciate dalle cellule necrotiche.
- Una volta nell'ambiente extracellulare le allarmine attivano le cellule bersaglio attraverso il legame con recettori come i TLR.



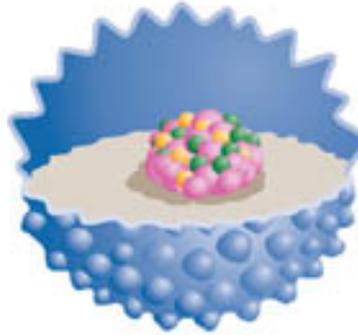


Any cell

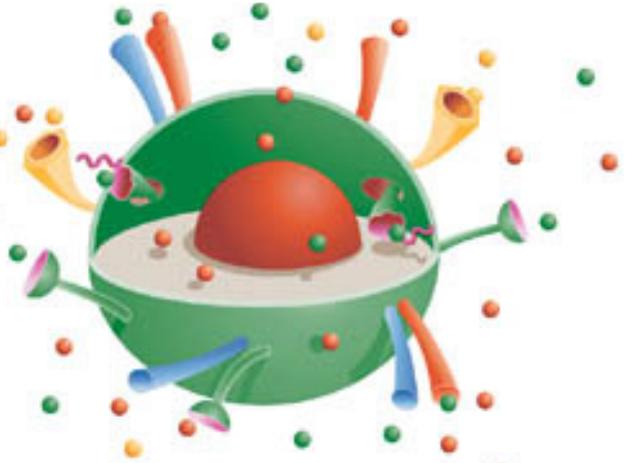
Injuries



Necrosis



Apoptotic cell



Target cell

Al contrario HMGB1 si lega irreversibilmente alla cromatina delle cellule apoptotiche.

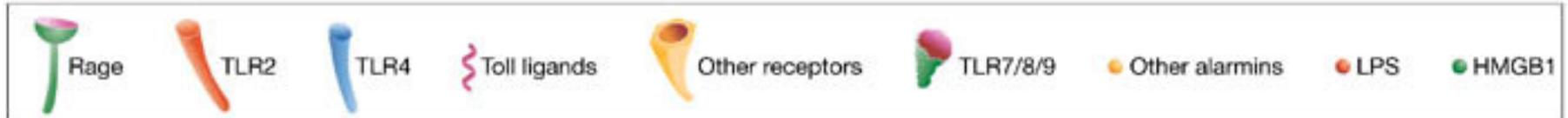
Inflammatory cell



Activation



Active secretion





TLR (=Toll Like Receptor) riconoscono i DAMPse i PAMPs

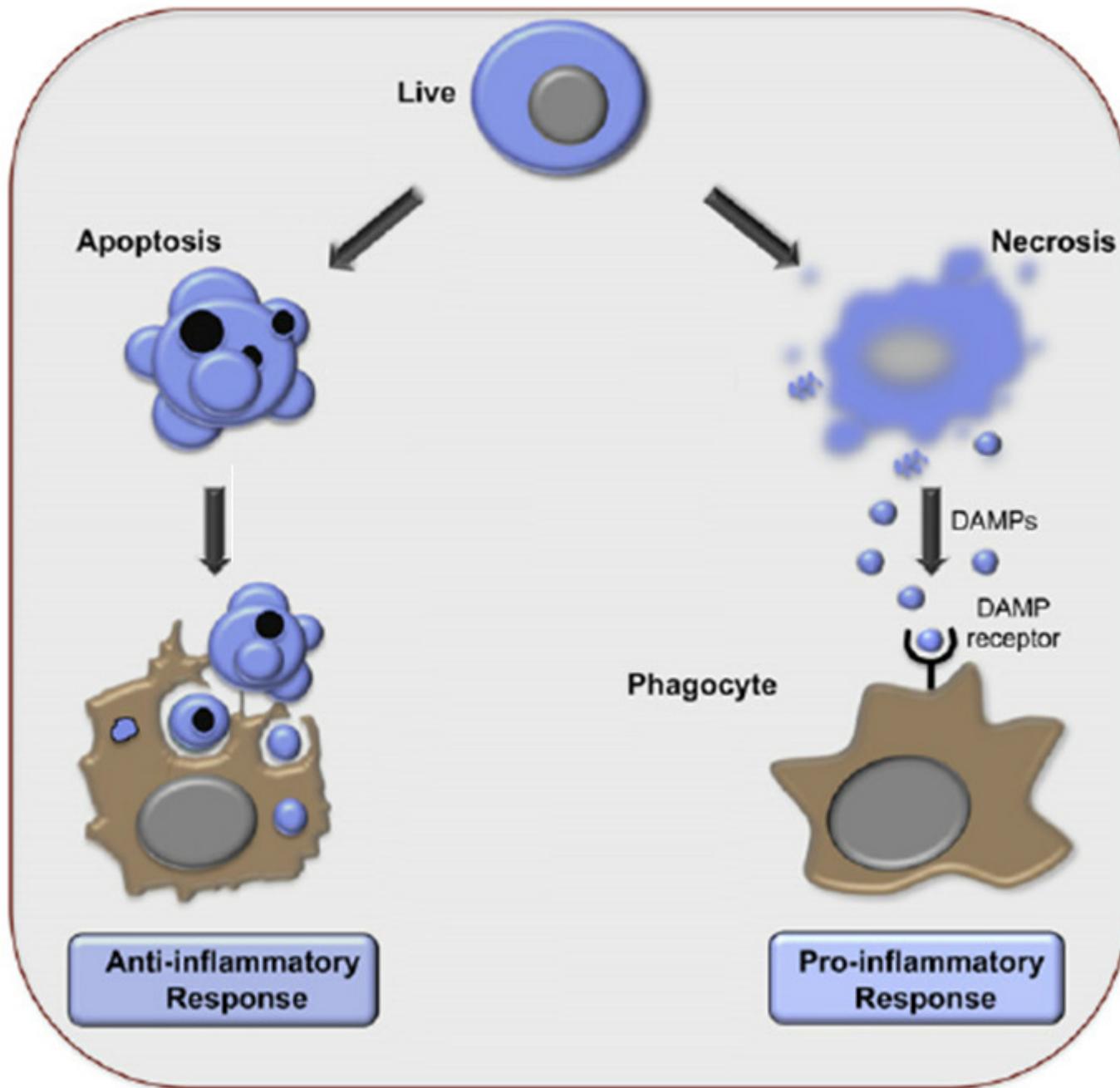


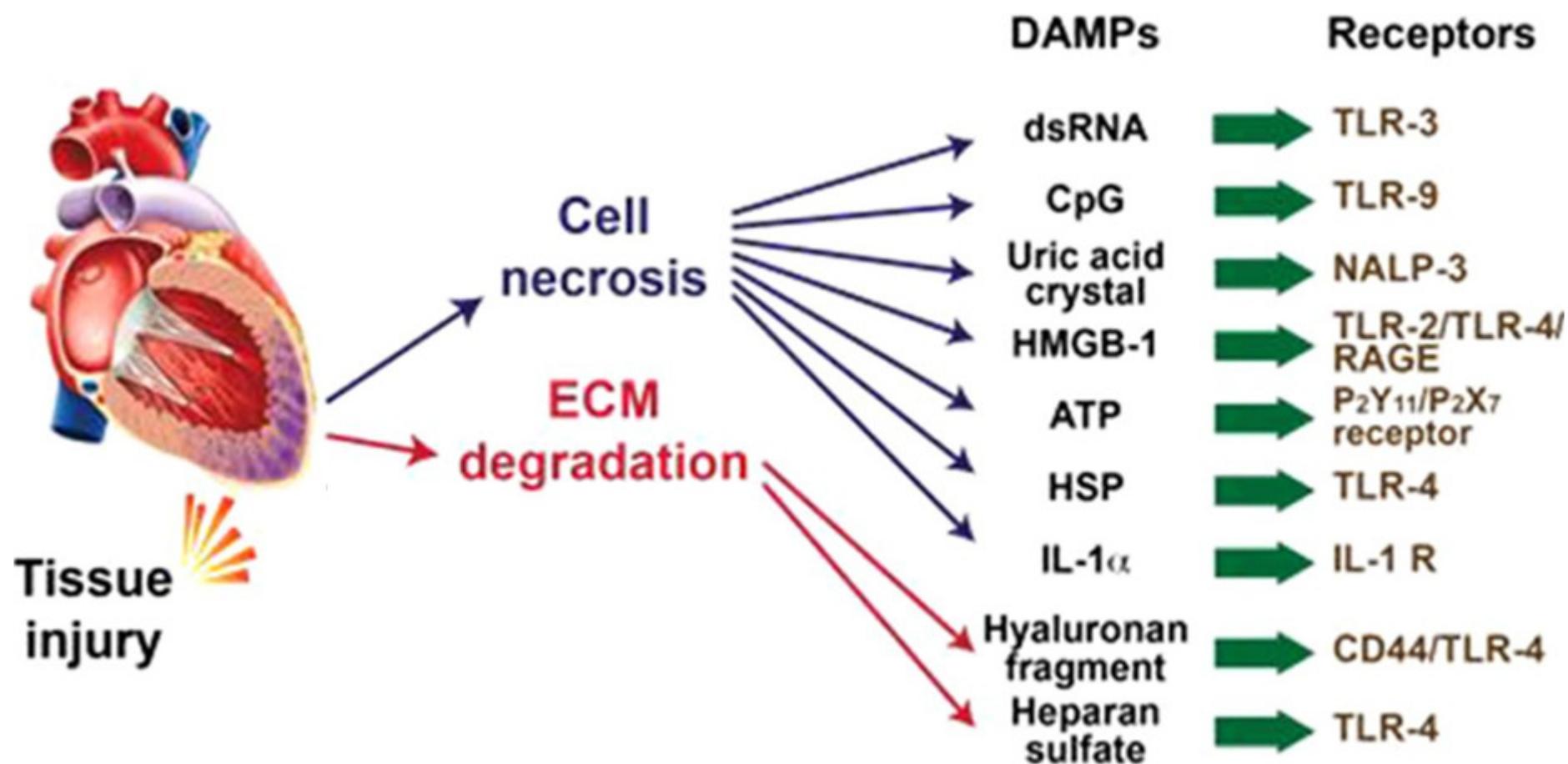
Questi fattori vengono riconosciuti da recettori presenti sui fagociti tra cui i **TLR (=Toll Like Receptor)**.

Nell'uomo sono stati finora individuati **una decina** di TLRs che rappresentano **la più numerosa famiglia di recettori dell'immunità innata**.

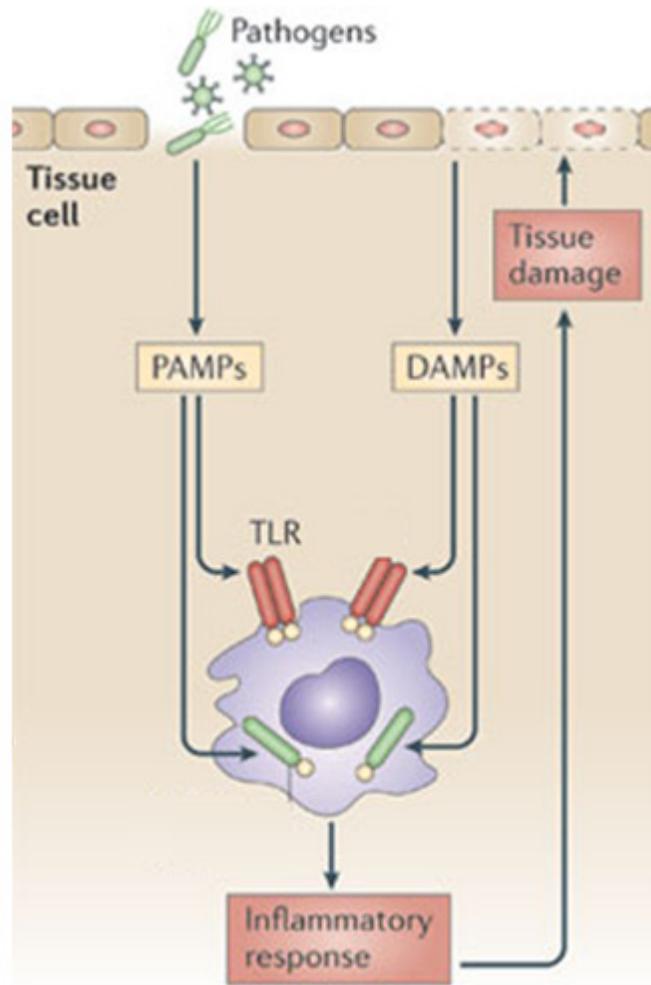
I TLRs percepiscono la presenza di un evento necrotico (riconoscendo le HSPs, i frammenti di eparansolfato, acido ialuronico, FN=DAMPs), ma anche di componenti microbiche: RNA virale, DNA batterico, parete batterica., [Pathogen-associated molecular pattern (PAMPs)] e inducono l'espressione di numerosi geni per mediatori infiammatori (**IL-1, IL-8, MCP, TNF,...**).

I TLR sono ubiquitari, presenti sulle mast cells o mastociti (MC), cellule epiteliali, cellule infiammatorie, dendritiche (CD)...

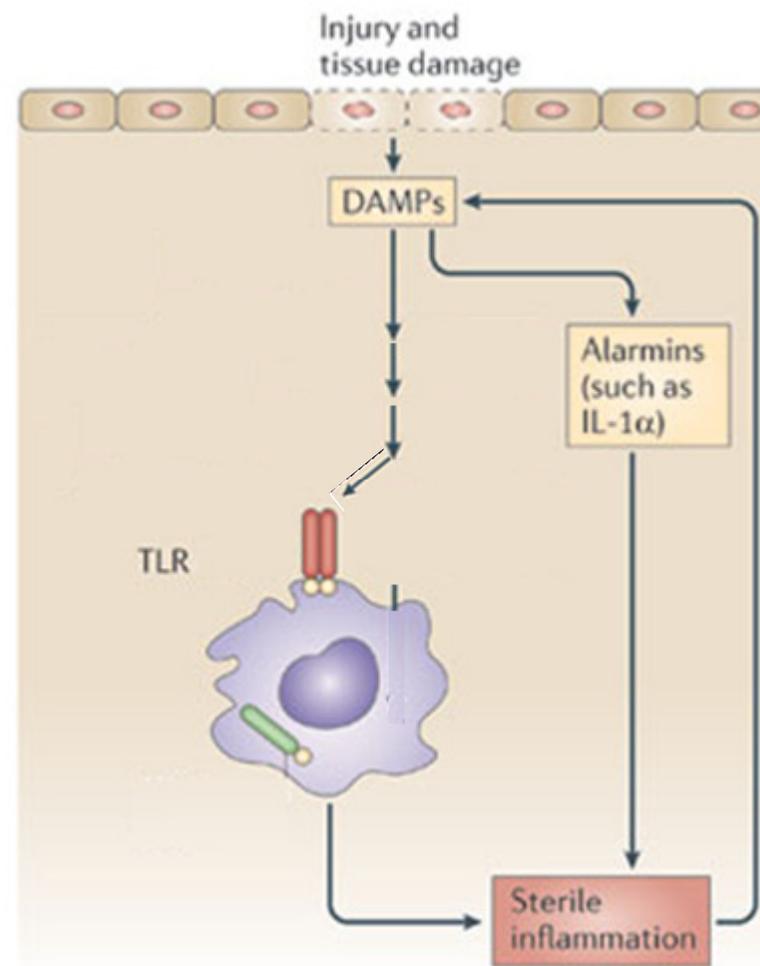




a Infection (PAMPs)



b Tissue damage (DAMPs)



Pathogen-associated molecular pattern

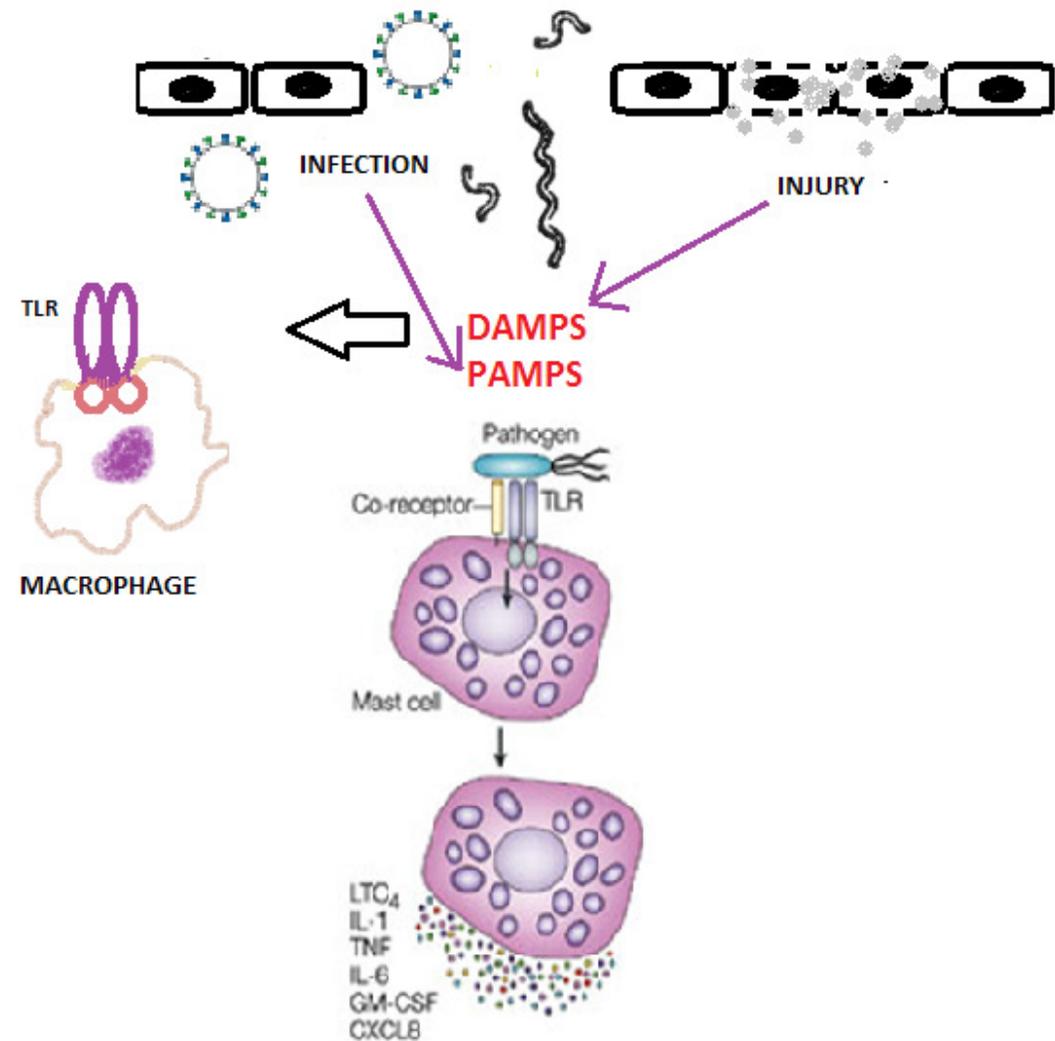
(PAMPs):

- RNA virale
- DNA batterico
- parete batterica
- fimbrie
- HSPs batteriche
- ...

Damage-associated molecular pattern

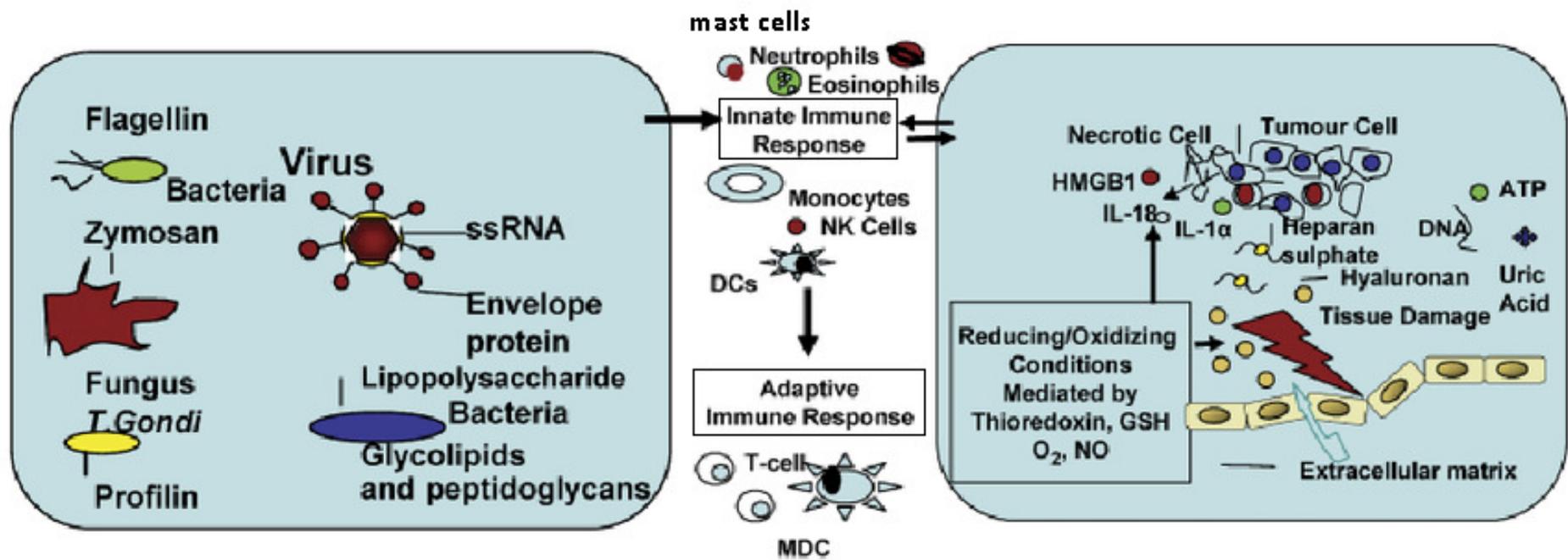
(DAMPs)

- acido urico
- HSPs
- HMGB1
- frammenti matrice



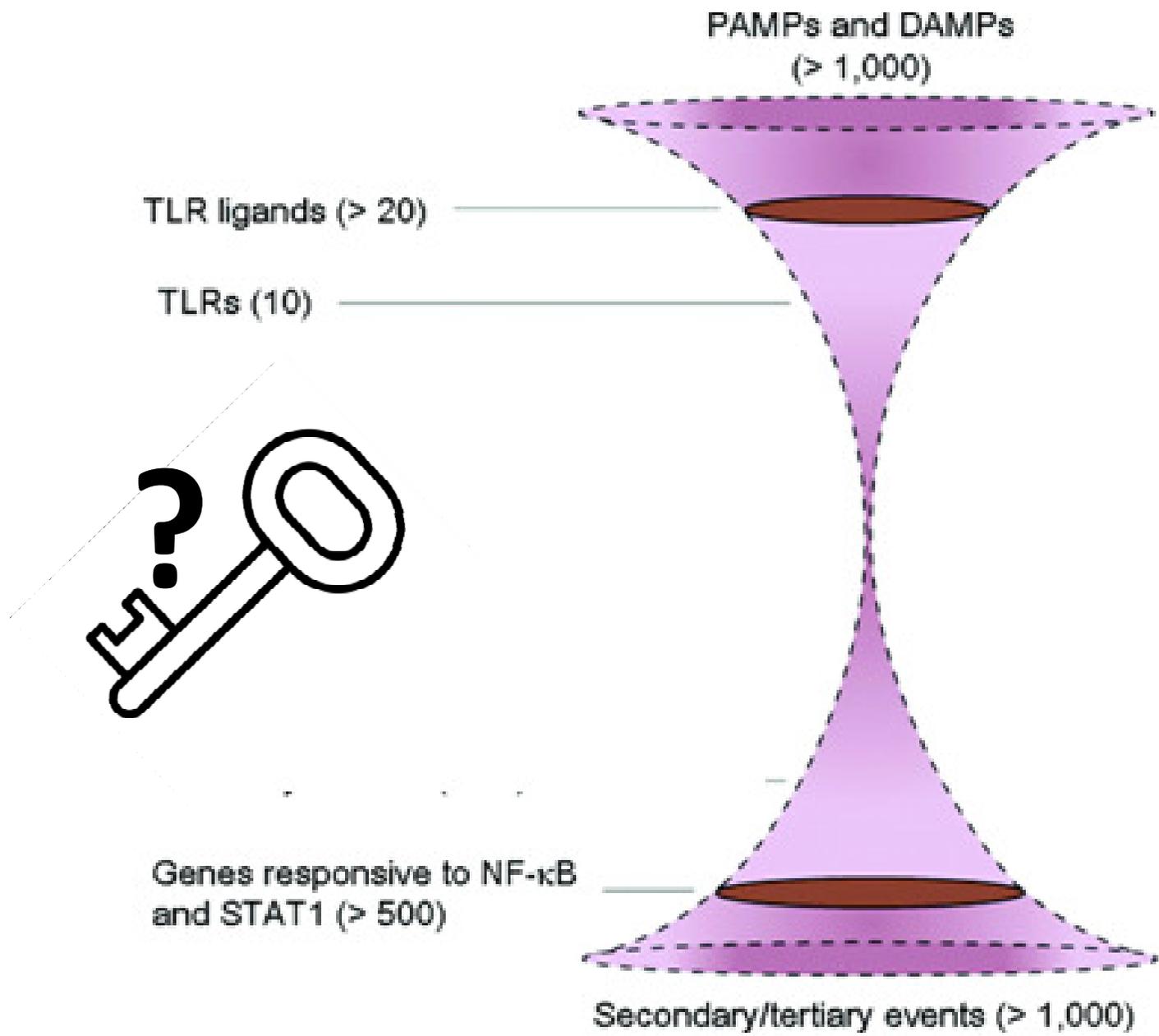
PAMPs

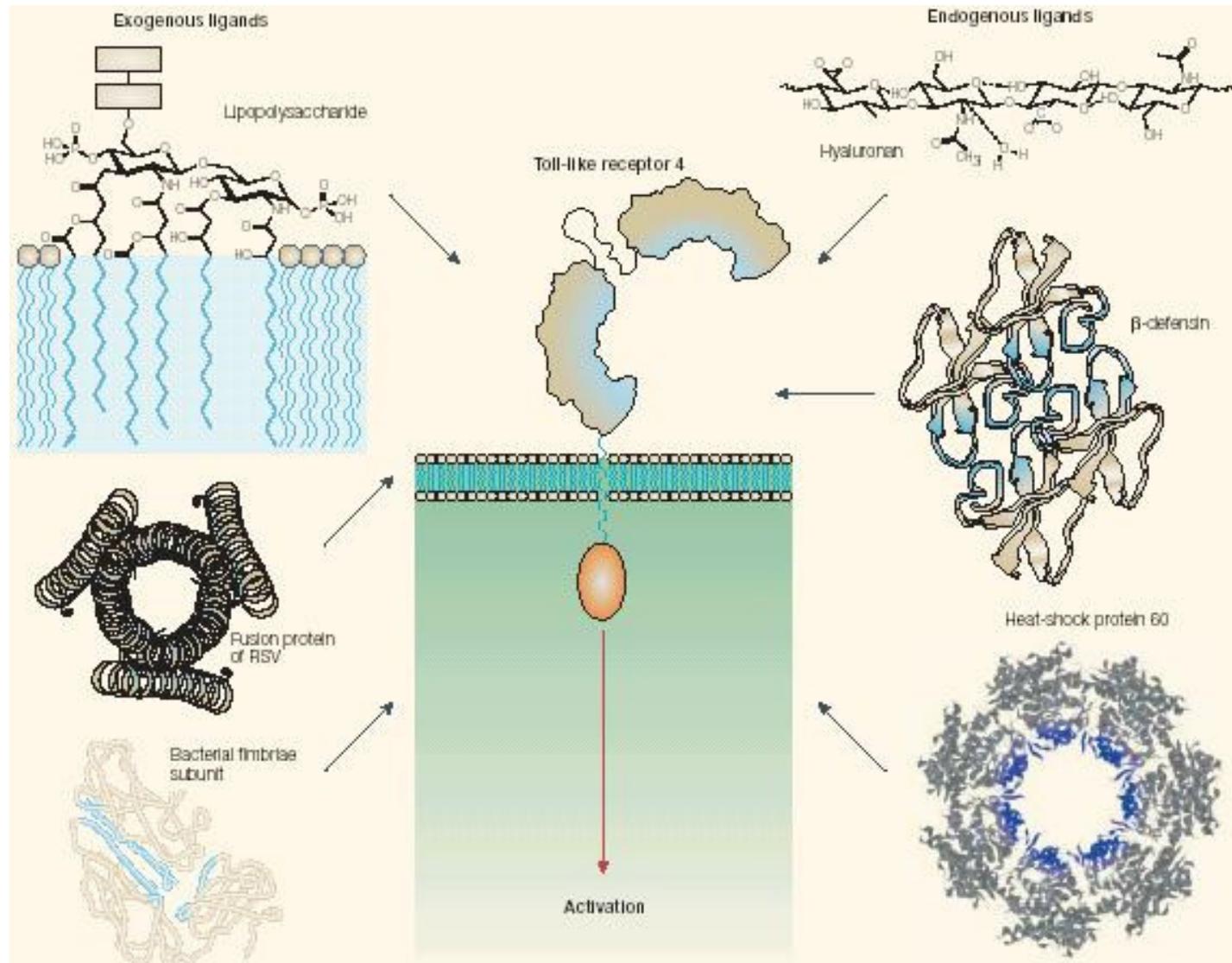
DAMPs



Damage-associated molecular pattern (DAMPs) Pathogen-associated molecular pattern (PAMPs)

TLR	Ligand DAMP	Ligand PAMP
TLR1		Triacyl lipoproteins
TLR2	Heat Shock proteins	Peptidoglycan
	HMGB1 (high mobility group box 1—amphoterin)	Lipoprotein
		Lipoteichoic acid
		Zymosan
TLR3	Self dsRNA	Viral dsRNA
TLR4	Heat shock proteins	Heat shock proteins
	Fibrinogen	Lipopolysaccharides
	Heparan sulfate	RSV fusion protein
	Fibronectin	MMTV (Mouse mammary tumor virus) envelope proteins
	Hyaluronic acid	Paclitaxel
	HMGB1	
TLR5		flagellin
TLR6		Lipoteichoic acid
		Triacyl lipoproteins
		zymosan
TLR7/TLR8	Self ssRNA	Viral ssRNA
TLR9	Self DNA	Bacterial and viral DNA
TLR10		
TLR11		Profilin





Ligands for TLR4 include both exogenous ligands, such as LPS, the fusion protein of RSV and bacterial fimbriae, and endogenous ligands, such as hyaluronan, β-defensin and HSP60.

These ligands do not seem to have common structural motifs. Blue colouration indicates hydrophobicity. (hypos=hydrophobic portions of molecules).

hyppos

hyppos=hydrophobic portions of molecules

Molti dei recettori che attivano l'immunità innata si sono evoluti per riconoscere e reagire alle porzioni idrofobiche (*hyppos*) delle molecole, non appena queste vengono esposte.



Gli organismi hanno un gran da fare per prevenire l'aggregazione delle *hyppos*, che per questo motivo sono raramente esposte in condizioni normali.

Lo diventano invece in condizioni di:

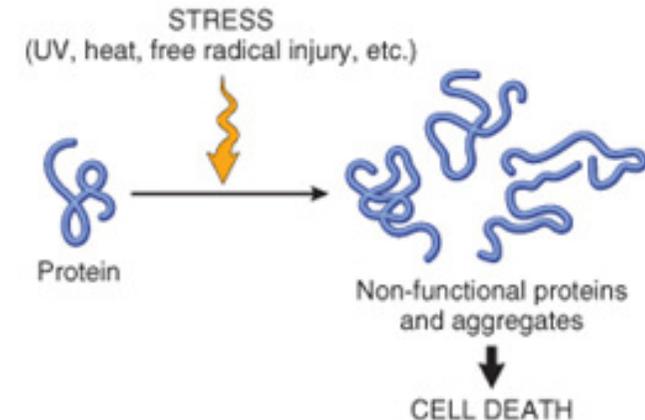
- **Danno cellulare:** possono essere rilasciate diverse specie di *hyppos*, compresi lipidi di membrana, molecole integrali di membrana e peptidi nascenti o denaturati.
- **Esposizione di *hyppos* anche in patologie da *misfolding* e in seguito a modificazioni della matrice extracellulare indotte da enzimi tissutali o derivati dai patogeni.**

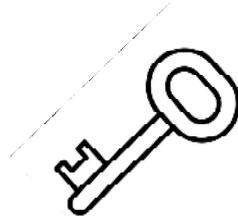
L'improvvisa esposizione delle *hyppos* è quindi un segnale di danno e recettori specifici per le *hyppos* sono comparsi precocemente nell'evoluzione per percepire ed innescare la risposta cellulare a danno e promuovere la rigenerazione/riparazione.

Rewind



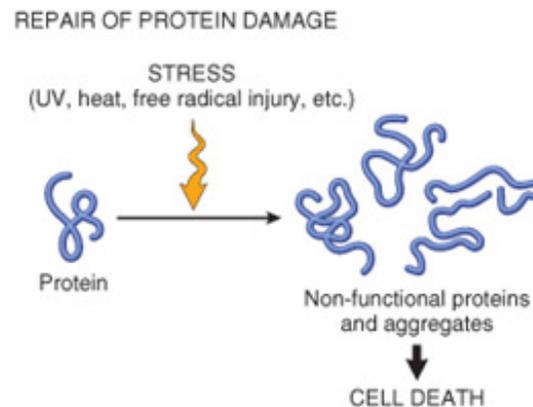
REPAIR OF PROTEIN DAMAGE





Molti dei recettori che innescano l'inflammation hanno ligandi che sono endogeni (self) ed esogeni (non-self), in ogni caso

è l'esposizione delle *hyppos* che fa di un ligando esogeno o endogeno un segnale di pericolo.

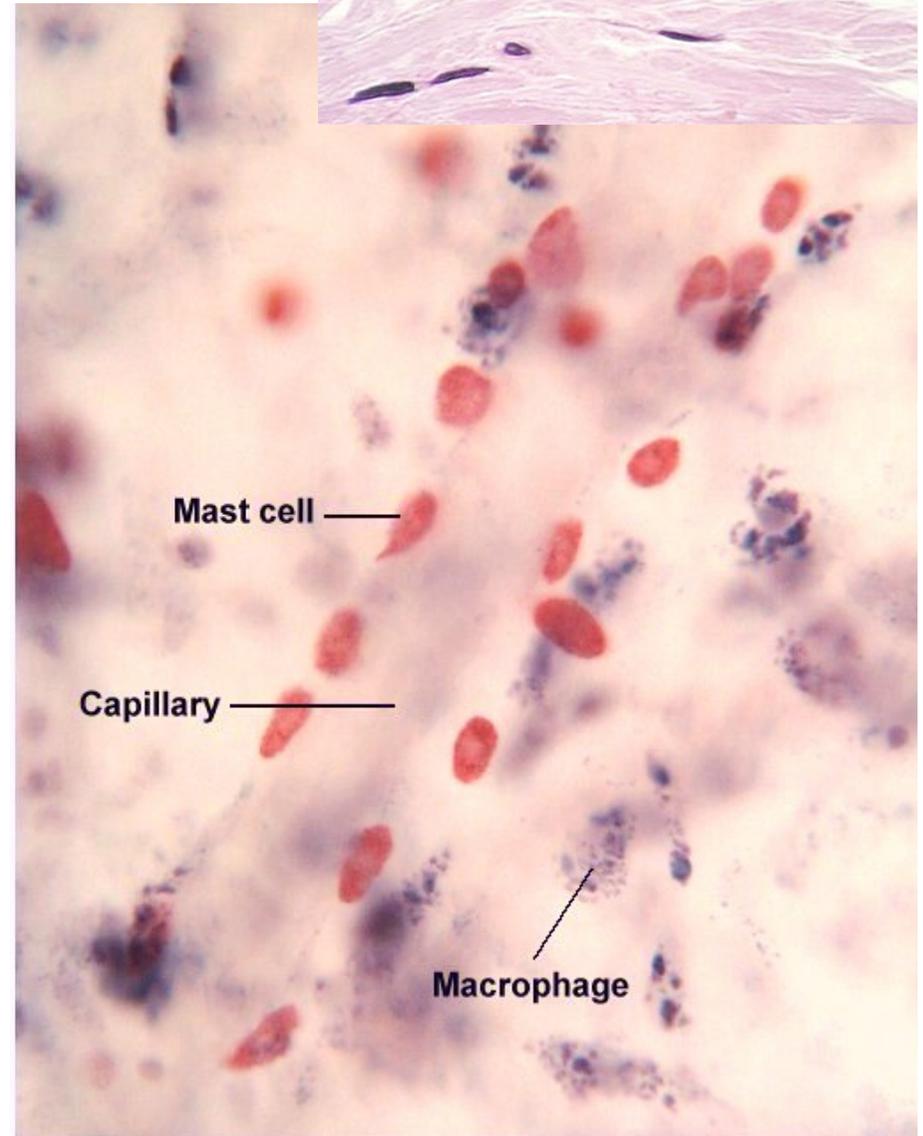
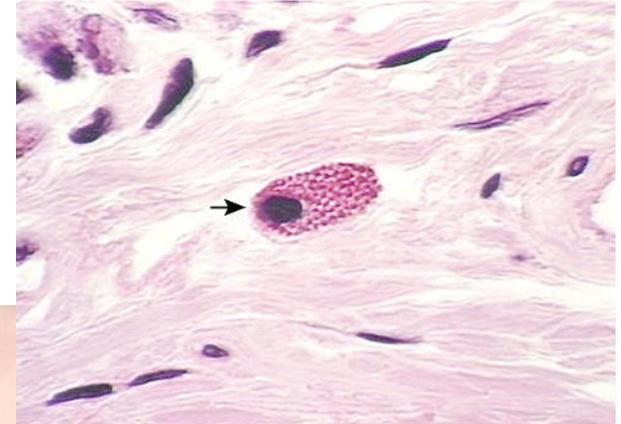


MAST CELLULE (MC)

Le mast cellule derivano dal midollo osseo e sono ampiamente distribuite nei tessuti, principalmente nei pressi dei vasi sanguigni e dei nervi al di sotto degli epitelii (su mucose e sierose es. peritoneo). Il citoplasma delle mast cellule contiene granuli che contengono diversi mediatori biologicamente attivi.

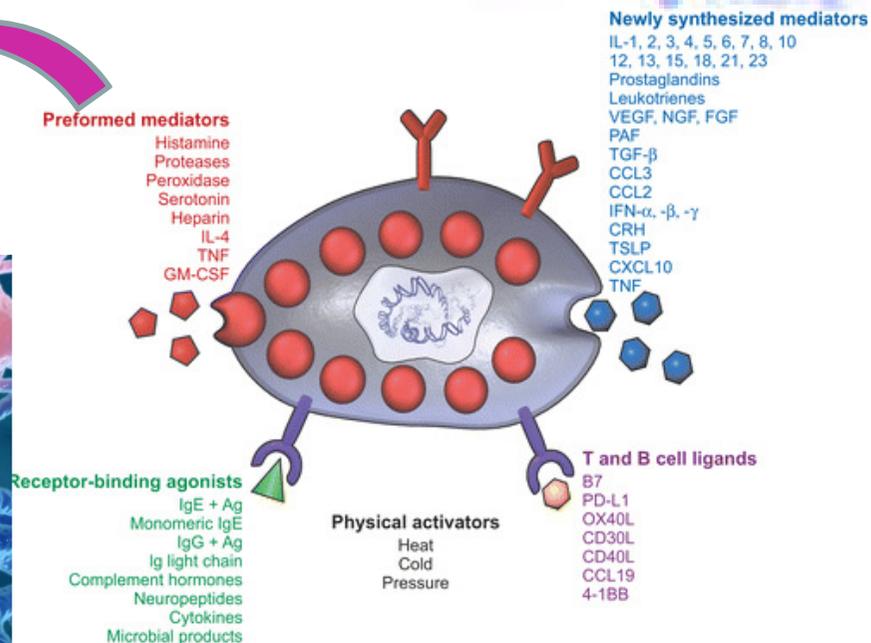
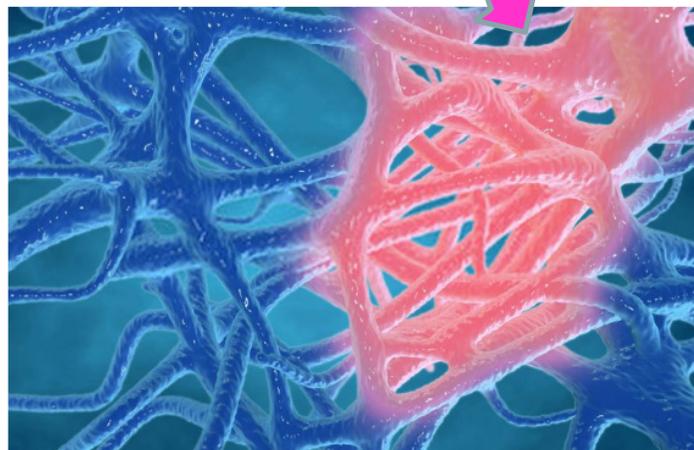
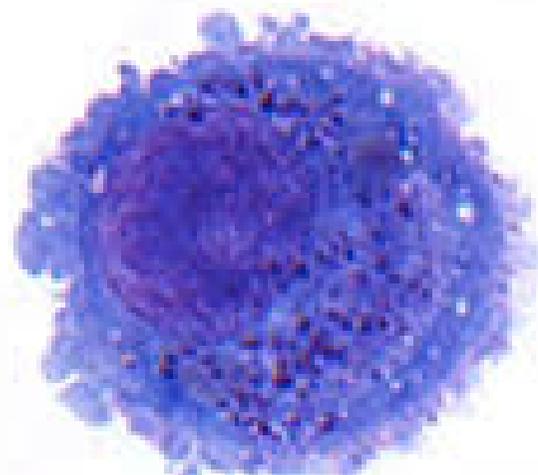
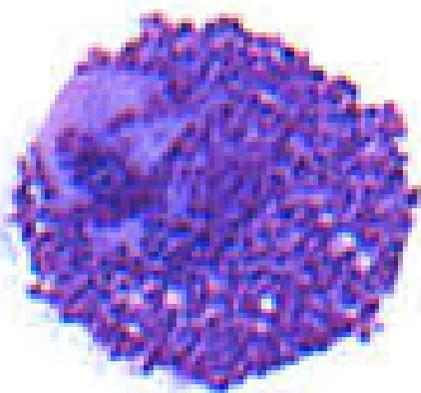
Le MC sono estremamente sensibili alle variazioni ambientali →
Attivatori delle MC:

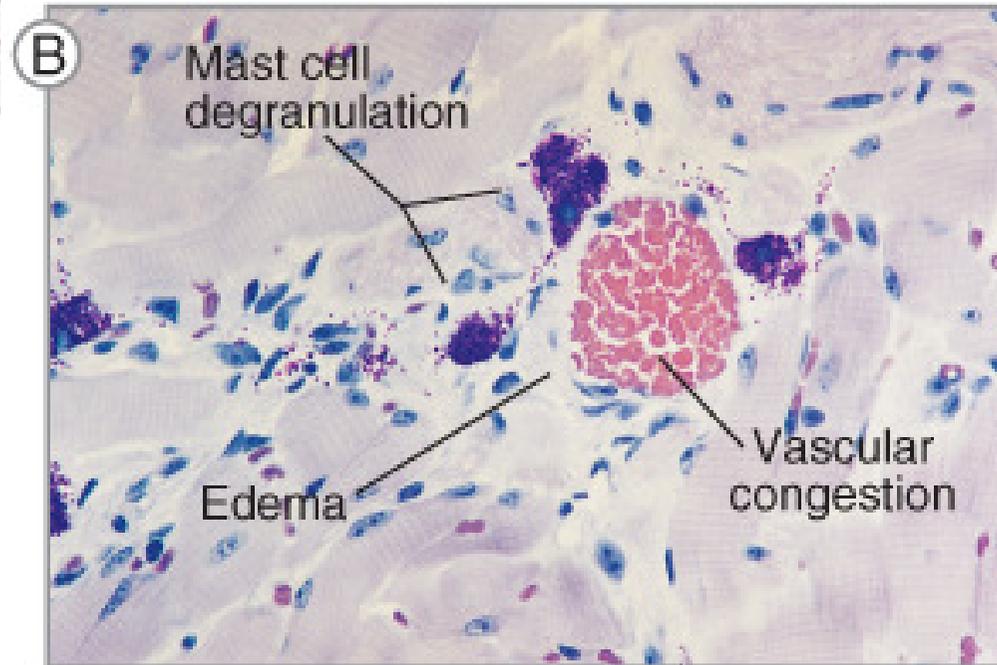
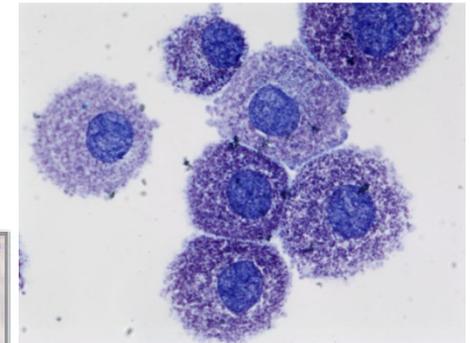
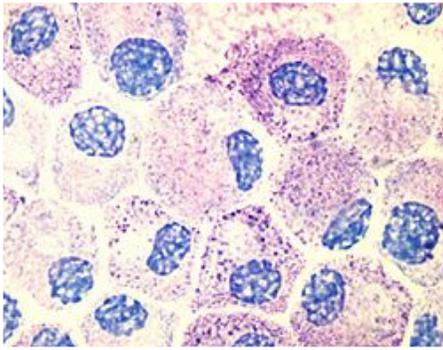
- UV
- CALORE/FREDDO
- TRAUMA MECCANICO
- LPS
- FRAMMENTI DEL COMPLEMENTO (C3a e C5a)
- TUTTI I LIGANDI DEI TLRs
- Anticorpi IgE e IgG con i loro antigeni.



Resting mast cell

Activated mast cell





© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com