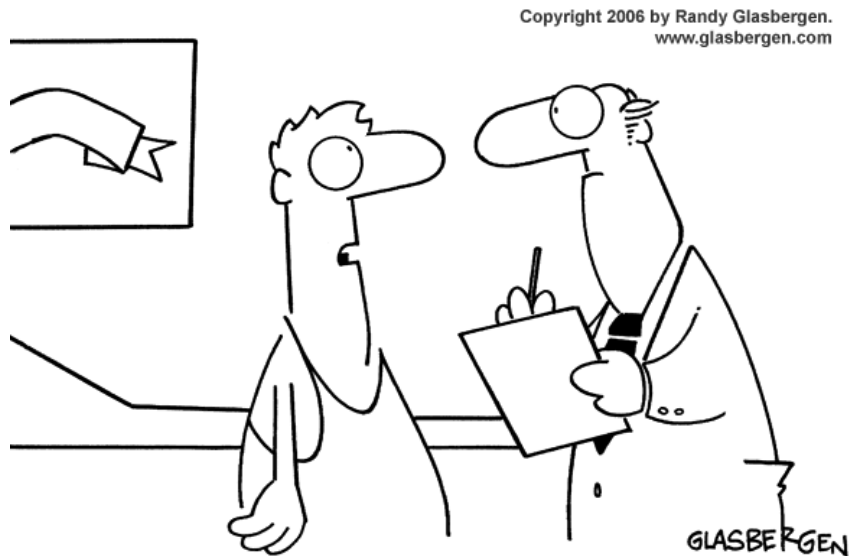


Reazioni cellulari allo stress



“Everyone at my workplace is infected with negativity!
Is there some kind of vaccine for that?”

Adattamento

Danno

Morte



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

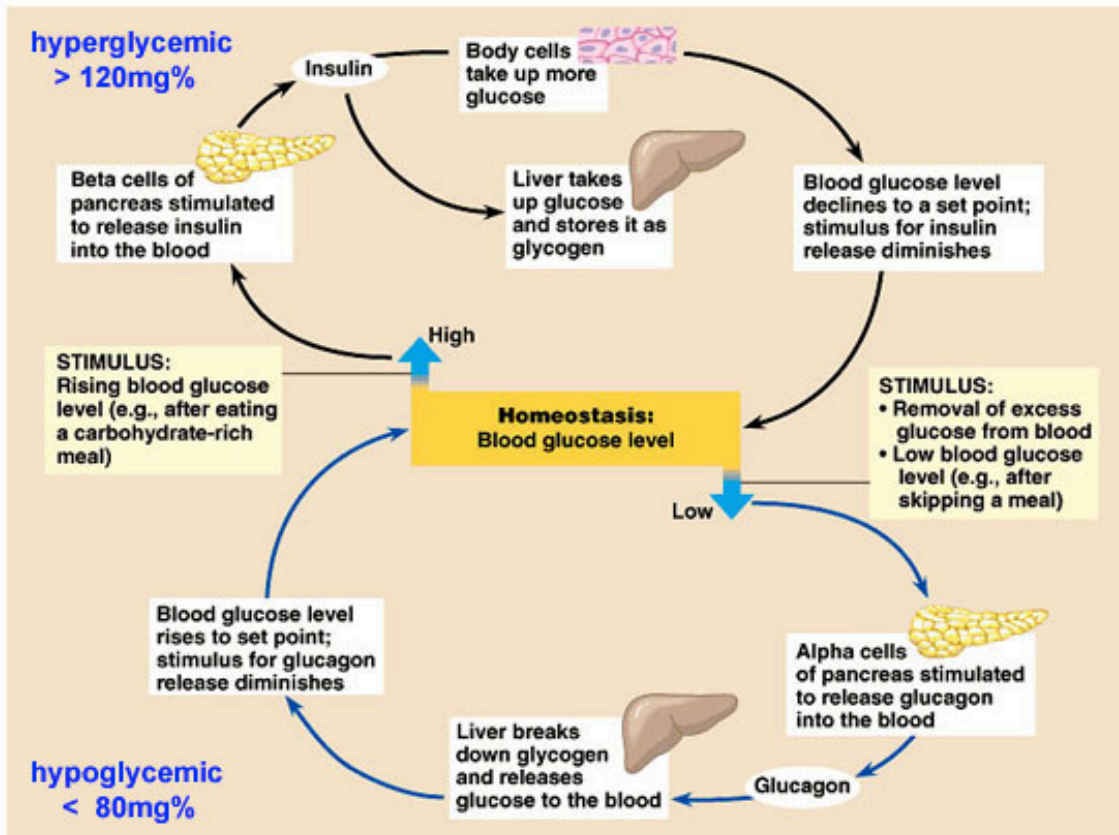
Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

OMEOSTASI

Fisiologo francese Claude Bernard (1813 – 1878) introdusse il concetto che la vita si svolge in quanto l'**organismo** di tutti gli esseri viventi ha la possibilità di **adattare la funzione dei suoi organi e sistemi** a stimolazioni perturbanti di varia natura, in modo da riuscire a mantenere costante, nell'ambito di confini rigidamente ristretti, la composizione del proprio ambiente interno.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Omeostasi

insieme di meccanismi messi in atto da ogni essere vivente per mantenere costante sia sotto l'aspetto quantitativo che sotto quello funzionale la sua composizione.

Esempi:

- ❖ Termoregolazione;
- ❖ Glucemia;
- ❖ Leucociti circolanti;
- ❖ Battito cardiaco;
- ❖ Pressione sanguigna.

OMEOSTASI

A LIVELLO DI ORGANISMO

- **Calcemia:** valori medi di calcio nel sangue (10 mg/ml).
Regolazione complessa ad opera di paratormone e calcitonina

- **Glicemia:** valori medi di glucosio nel sangue (80 mg/ml).
regolata da:

- ✓ apporto esterno di glucidi
- ✓ formazione di glucidi nell'organismo (glicogenosintesi)
- ✓ utilizzo dei depositi di glicogeno (glicogenolisi)
- ✓ Tutte queste funzioni sono soggette a regolazione ormonale

- **Omeostasi del numero di globuli bianchi nel sangue:**

produzione nel midollo
rilascio nel sangue
uscita verso i tessuti
adesione all'endotelio dei vasi

- **Omeostasi della temperatura corporea:**

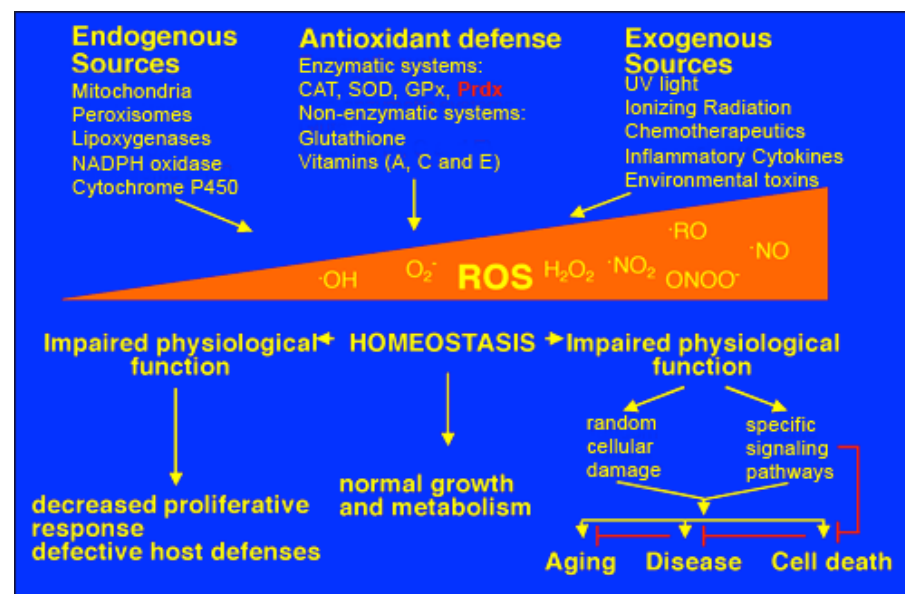
termogenesi
termodispersione

A LIVELLO DI ORGANO

Il volume di un organo è mantenuto costante da meccanismi che regolano

- 1) il numero di cellule di quell'organo
- 2) il volume dell'organo

- 1) Meccanismi di proliferazione e/o di perdita cellulare
- 2) Variazione di volume a causa di variazione del contenuto di acqua delle singole cellule (edema cellulare) o dell'organo (edema), o per variazioni metaboliche delle singole cellule (ipertrofia o ipotrofia)



Risposte cellulari allo stress

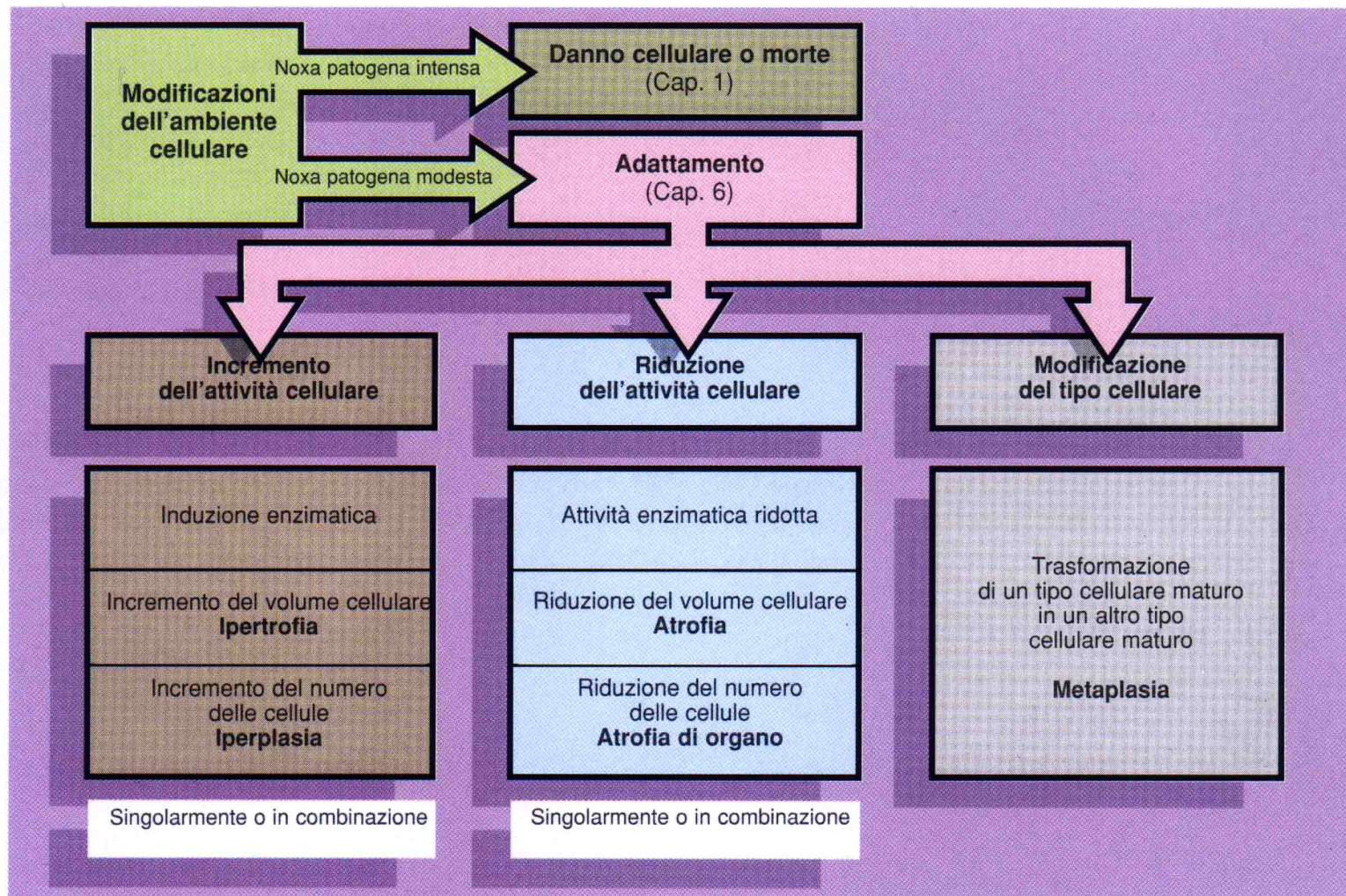


Fig. 1.1 Adattamento cellulare

Risposta cellulare al danno: Adattamenti cellulari

CELLULE SANE -->

ADATTAMENTI CELLULARI -->

DANNO CELLULARE



FATTI PRINCIPALI Adattamento cellulare

- Le cellule possono adattarsi entro limiti fisiologici.
- Le cellule possono rispondere alla lesione producendo proteine cellulari da stress, che proteggono dal danno e facilitano il recupero.
- L'aumento di funzione è soddisfatto con l'ipertrofia e l'iperplasia.
- Riduzioni di funzione sono soddisfatte con l'atrofia
- La riduzione del numero di cellule dei tessuti è ottenuta con la morte cellulare programmata (apoptosi)
- I tessuti possono adattarsi alla funzione con un cambiamento di differenziamento noto come metaplasia.

Adattamenti cellulari: dipendenza dalle caratteristiche cellulari

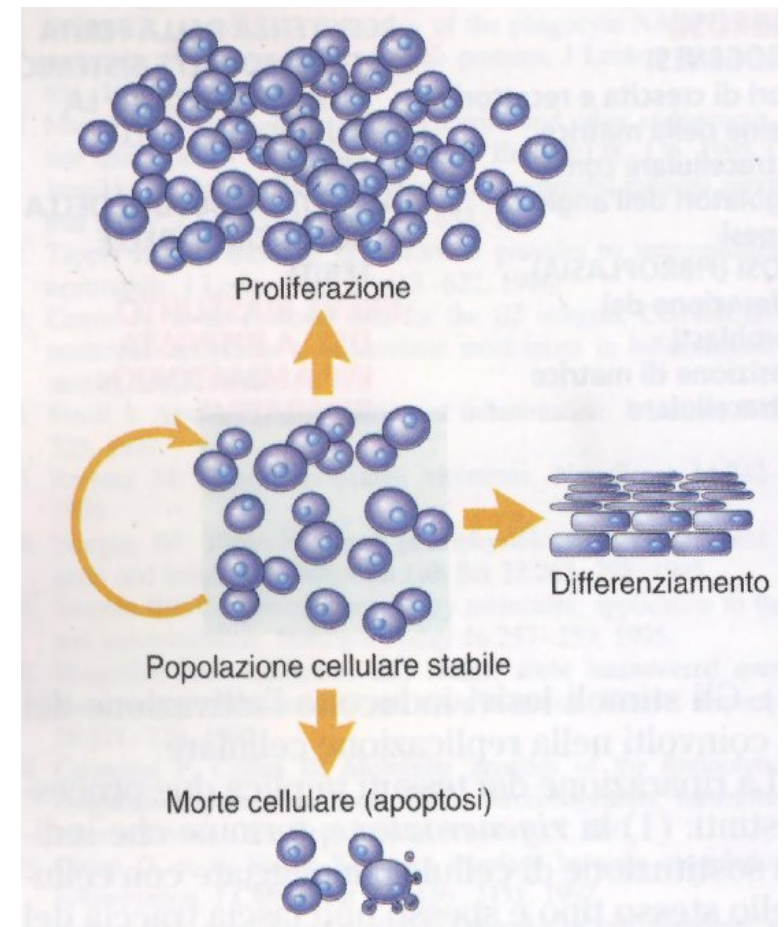
La capacità di un tessuto di adattarsi ad uno “stress” ambientale **dipende** dal tipo di cellule che lo compongono

- **Giulio Bizzozzero** (1846-1901, Professore di Patologia all'Università di Torino) scoprì che l'eritropoiesi/leucopoiesi hanno luogo nel midollo osseo (1868) e scoprì le piastrine.
- Bizzozzero comprese che il **rinnovamento cellulare varia nei diversi tessuti**, che conseguentemente classificò:

Tabella 2.1

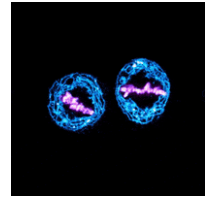
Capacità rigenerativa di vari tipi cellulari

	TIPO CELLULARE	COMMENTO
CELLULE PERENNI Incapaci di replicare il DNA	Neuroni Cellule del Sertoli Adipociti (?) Cellule del cristallino	Neuroni: il DNA non si replica durante la vita postneonatale (eccezioni: il “centro del canto” nel cervello dei canarini, la corteccia murina <i>in vitro</i>). Gli adipociti non si replicano, ma possono convertirsi in un fenotipo di tipo fibroblastico capace, forse, di replicazione.
Capaci di replicare il DNA	Muscolo striato Miocardio Podociti glomerulari	I nuclei mantengono la capacità di replicarsi (muscolo) o di diventare poliploidi (miocardio) o di moltiplicarsi <i>in vitro</i> (podociti)
CELLULE STABILI	Epatociti Fibroblasti Endotelio Muscolo liscio (e altre)	Il tasso mitotico normale è molto basso, ma può insorgere un'ondata di rigenerazione
CELLULE LABILI	Midollo osseo La maggior parte degli epiteli	Continuano a replicarsi per tutta la vita

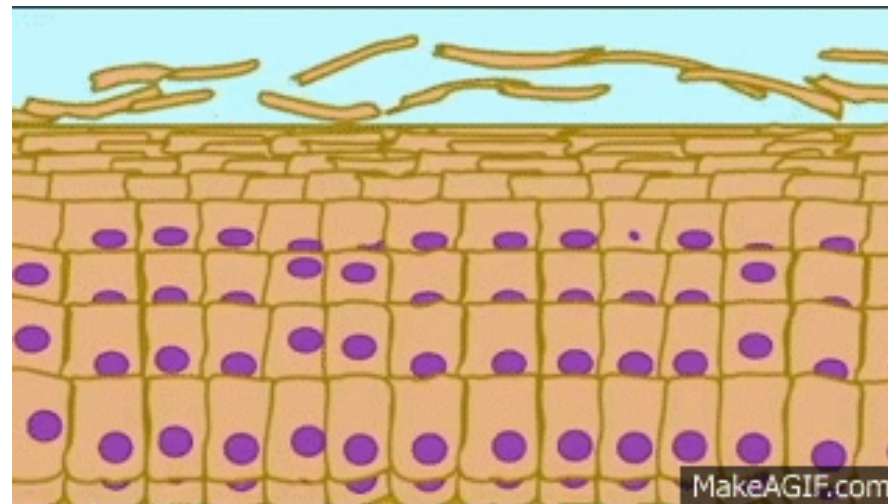
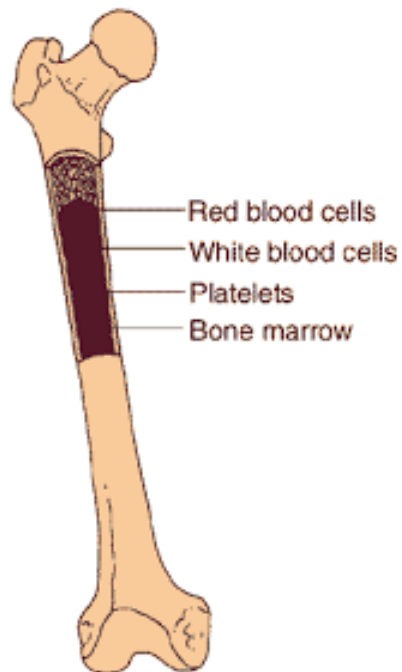


Cellule LABILI

Tutte le cellule di superficie hanno una vita programmata breve che termina per apoptosi e sono rimpiazzate dalla continua proliferazione dei compartimenti germinativi



- ❖ Cellule di tutte le superfici epiteliali
- ❖ Cellule emopoietiche
- ❖ Epidermide
- ❖ Cellule del rivestimento della cavità orale e del tratto gastrointestinale
- ❖ Cellule del rivestimento dell'apparato respiratorio
- ❖ Cellule del rivestimento di vari dotti e canalicoli



Cellule STABILI

Compartimento germinativo PRESENTE, ma ATTIVO solo in caso di NECESSITA'

- **Cellule stabili in condizioni normali non proliferano MA mantengono la possibilità di rigenerare**
- **Rigenerazione indotta solo in seguito a diminuzione della massa tissutale differenziata**

TESSUTI ghiandolari

Le cellule parenchimali degli organi ghiandolari sono tutte cellule stabili:

- ❖ Fegato e pancreas esocrino
- ❖ Ghiandole salivari e sudoripare
- ❖ Ghiandole e tessuti endocrini
- ❖ Cellule tubulari del rene

FEGATO

- ❖ Nel fegato adulto le mitosi sono rare (1-2%)
- ❖ Il fegato, se amputato, ha la possibilità di rigenerare gran parte del suo parenchima: è possibile resecare l'80% ad un animale da esperimento, e trovare in capo ad una settimana un fegato di peso quasi normale
- ❖ Il fegato può rigenerare anche negli uomini

CELLULE MESENCHIMALI

- ❖ fibroblasti, condrociti, osteociti, adipociti

ENDOTELI

- ❖ Endotelio vascolare ha un basso indice di ricambio. Lesione delle cellule endoteliali => rigenerazione a partire dalle cellule vicine.

Cellule PERENNI

Compartimento germinativo funzionalmente se non anatomicamente assente

- ❖ Cellule muscolari scheletriche
- ❖ Cellule muscolari cardiache
- ❖ Neuroni

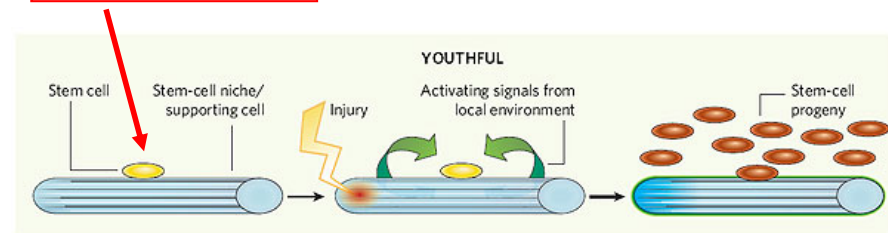
MUSCOLO STRIATO VOLONTARIO E CARDIACO

- ❖ Cellule muscolari cardiache e scheletriche possono in qualche caso rigenerare.
- ❖ Anche se tale capacità esiste, essa ha uno scarso significato in condizioni normali nei processi riparativi in quanto la perdita del muscolo viene sempre rimpiazzata da un tessuto connettivo con formazione di una cicatrice.
- ❖ **Cicatrice:** inevitabile seguito di un infarto miocardico. Ai margini della zona infartuata non si riesce praticamente mai ad osservare un'attività replicativa a carico delle cellule miocardiche che siano ancora vitali

- I mioblasti possono generare così nuove cellule muscolari.
- Questo processo (**iperplasia**) ricopre un ruolo marginale nella crescita muscolare, che viene regolata soprattutto dall'**ipertrofia**.
- Le **cellule satelliti** sono staminali muscolari unipotenti mononucleate, localizzate tra sarcolemma e lamina basale;
- In un muscolo adulto, i nuclei delle cellule satelliti costituiscono il 2-7% del numero totale

! Cellule staminali del muscolo !

Cellula satellite



In seguito a lesioni alle fibre muscolari, vengono prodotti dei segnali locali che inducono la proliferazione delle cellule satellite, allo scopo di generare una progenie cellulare sufficientemente numerosa per riparare il danno tissutale

Adattamenti cellulari: definizioni

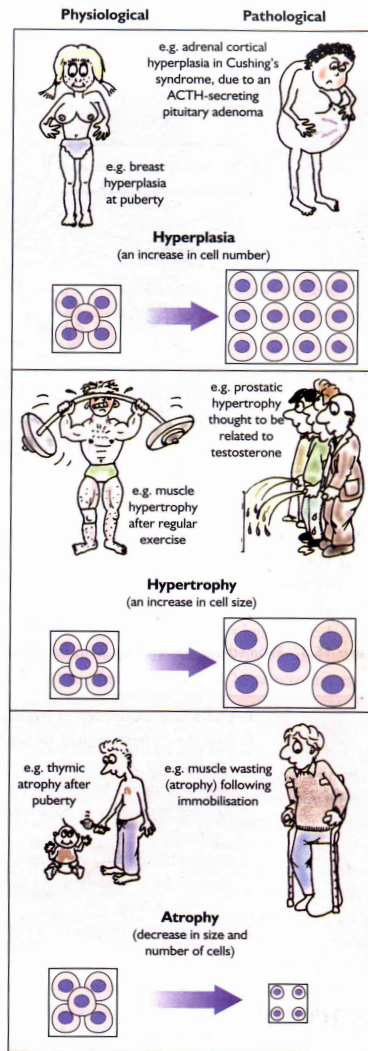
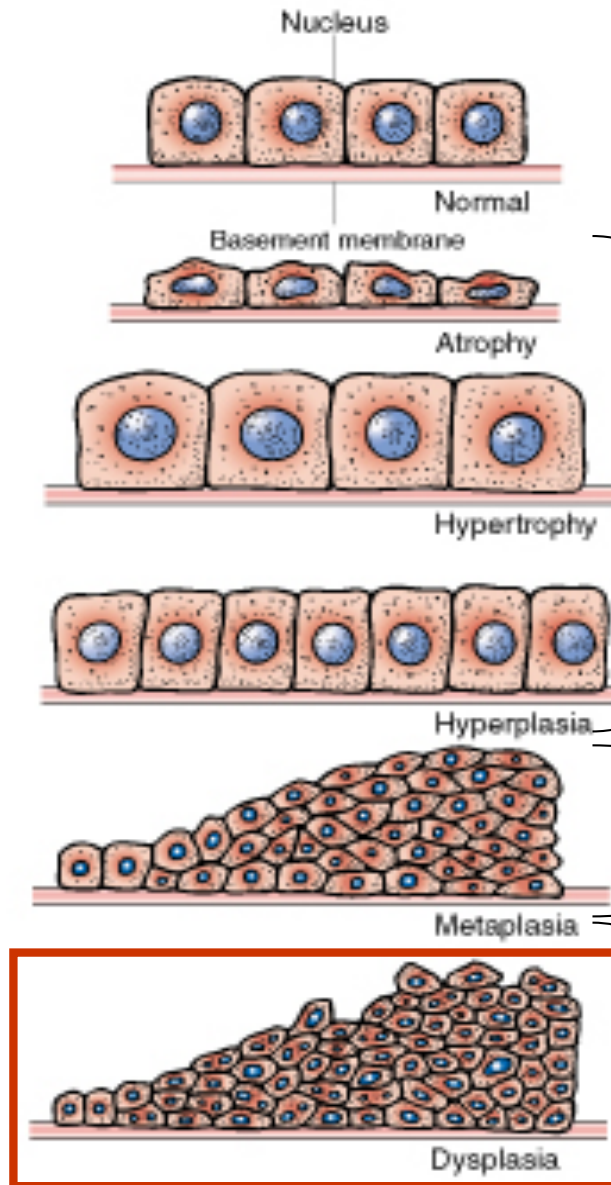


Figure 15.4 Physiological and pathological examples of hyperplasia, hypertrophy and atrophy



Cambiamenti delle caratteristiche di crescita delle cellule

Cambiamento di grandezza delle cellule

Atrofia Riduzione di grandezza delle cellule
Ipertrofia Aumento di grandezza delle cellule

Cambiamento di numero delle cellule

Involuzione Riduzione del numero delle cellule
Ipertrofia Aumento del numero delle cellule

Cambiamento del differenziamento delle cellule

Metaplasia Cambiamento stabile a tipo cellulare diverso

Adattamenti Normali

Adattamento border-line

Adattamento Anormale

Adattamenti cellulari: Ipertrofia

IPERTROFIA: AUMENTO DELLE DIMENSIONI CELLULARI

• **FISIOLOGICA** (a seguito di un aumento delle richieste funzionali)

– **ORMONALE** (utero in gravidanza)

– **COMPENSATORIA**

(aumentata richiesta funzionale)

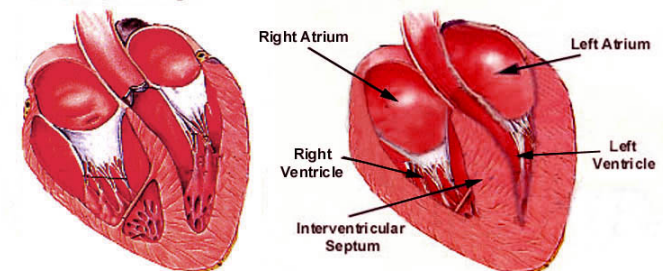
✓ Fegato in risposta a farmaci che richiedono detossificazione

✓ Rene dopo asportazione compagno

• **PATOLOGICA**

Ipertensione, malattie delle
valvole cardiache ->
ipertrofia cardiaca

Hypertrophic Cardiomyopathy



Normal Heart

Hypertrophied Heart

Ipertrofia muscolare

Ipertrofia = aumento del volume del muscolo

adattamento che avviene in risposta ad un sovraccarico

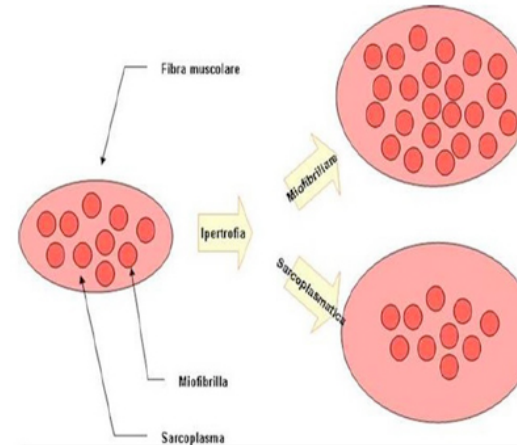
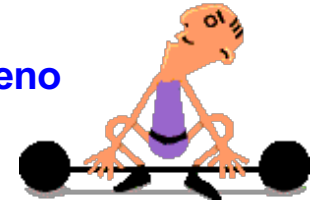
- ✓ **ipertrofia funzionale / miofibrillare** (aumento del numero di miofibrille per fibra muscolare => aumento dei sarcomeri);
- ✓ **ipertrofia non funzionale / sarcoplasmatica** (crescita nel sarcoplasma – NO crescita delle proteine contrattili);

Coinvolge TUTTE le strutture sub-cellulari.

In seguito all'allenamento con l'uso di sovraccarichi si osserva:

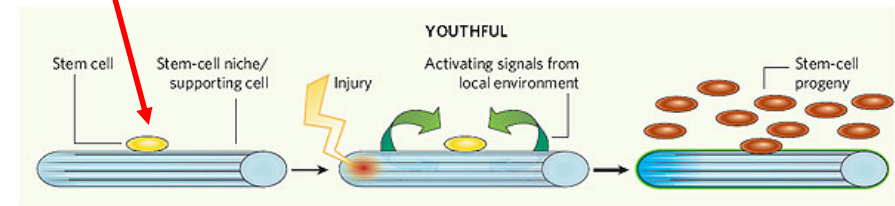
- Aumento di numero delle miofibrille.
- Aumento di spessore delle miofibrille.
- Formazione di nuovi sarcomeri.
- Aumento della ritenzione intracellulare di ATP.
- Aumento della ritenzione intracellulare di fosfocreatina.
- Aumento della ritenzione intracellulare di glicogeno.
- ispessimento e irrobustimento del tessuto connettivo.
- Aumento in numero e dimensione dei vasi capillari e mitocondri.

- Aumento mitocondri
- Aumento tessuto connettivo
- Aumento ritenzione fosfati e glicogeno



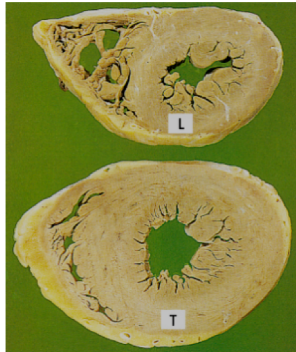
! Cellule staminali del muscolo !

Cellula satellite



In seguito ad un danno alle fibre muscolari, vengono prodotti dei segnali locali che inducono la proliferazione delle cellule satellite (cellule staminali UNIPOTENTI), allo scopo di generare una progenie cellulare sufficientemente numerosa per riparare il danno tissutale

Hypertrofia cardiaca

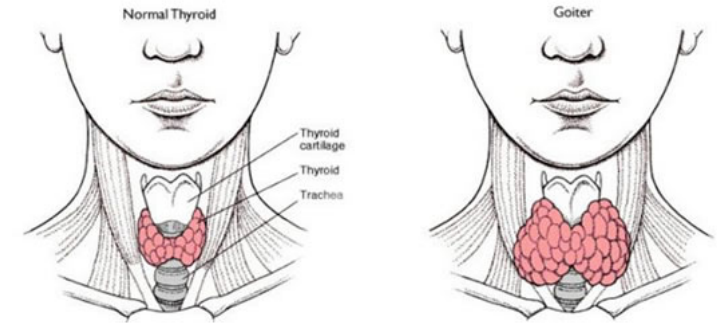


<https://youtu.be/8RnkKB8xvwA>

	Physiological hypertrophy	Pathological hypertrophy
Cause	Hemodynamic overload:	
	<ul style="list-style-type: none"> - Pregnancy - Exercise - Postnatal growth 	<ul style="list-style-type: none"> - High blood pressure - Myocardial infarction - Valvular heart disease - *Cardiomyopathy (diabetes, alcoholic/toxic, genetic/familial)
Molecular/biological characteristics:		
Heart size	↑	↑
Heart function	Normal or ↑	Initially: ↑ Later: ↓ (depressed)
Cardiomyocyte size	↑	↑
Fibrosis**	No	Yes
Apoptosis	No	Yes
Fetal gene reactivation	No	Yes such as atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) (both regulate blood pressure and volume)
Protein synthesis	↑	↑
Metabolism***	↓ Fatty acid oxidation ↑ Glucose metabolism	↑ Fatty acid oxidation ↑ Glucose metabolism
Symptoms	Increased heart performance	
	(usually associated with proportional chamber enlargement)	(only initially; usually accompanied by increased wall thickness of the ventricles)
Reversible?	Yes	No
Treatment	No treatment necessary	<ul style="list-style-type: none"> - Medication to lower blood pressure - Physical exercise - Healthy lifestyle

GOZZO

- ❖ **Deficit di iodio.** Causa più frequente. Lo iodio è indispensabile per la sintesi degli ormoni tiroidei, perciò una sua carenza porterà ad un conseguente deficit. L'adenipofisi "percepisce" la riduzione di T3 e T4 in circolo e, mediante l'azione del TSH, stimola l'attività della tiroide, determinandone un ingrandimento. Aumento volumetrico omogeneo della tiroide, in assenza di noduli. In alcune zone geografiche il gozzo può essere definito endemico, in particolare quando colpisce più del 5% della popolazione presa in esame. Nelle zone non endemiche è invece chiamato gozzo sporadico.
- ❖ **Eccesso di iodio nella dieta.** In Giappone, dove si verifica un alto consumo di alghe e di pesce (alta quantità di iodio) => stimolo attività tiroide => aumenta di volume.
- ❖ **Difetti di sintesi degli ormoni tiroidei.** Mutazioni genetiche, molto rare, che colpiscono proteine coinvolte nella produzione degli ormoni T3 e T4; può essere alterato qualsiasi "step": dall'internalizzazione di iodio nei tireociti fino all'assemblaggio degli ormoni. Viene iperprodotto TSH per sopperire alla carenza => ingrandimento della ghiandola tiroidea.
- ❖ **Farmaci gozzigeni.** Terapia cronica con litio (la struttura chimica del litio simula quella dello iodio).
- ❖ **Gozzigeni ambientali.** Cibi possono stimolare la formazione di gozzo: radice di manioca, le verdure della famiglia delle Cruciferae (cavoletti di Bruxelles, cavolfiore, cavolo).
- ❖ **Patologie autoimmuni tiroidee.** Malattia di Graves sono prodotti degli auto-anticorpi che mimano l'azione del TSH, sono diretti contro le cellule tiroidee e causano un ingrandimento della tiroide.
Tiroidite di Hashimoto: la funzione dei tireociti si riduce sempre di più e la tiroide aumenta di volume per poter mantenere una corretta sintesi di ormoni tiroidei.



Ingrossamento della tiroide dovuto ad ipertrofia e iperplasia sulla base di uno stimolo patologico

- ❖ La tiroide produce due ormoni: tiroxina (FT4), triiodotironina (FT3).
- ❖ L'ormone tireotropo o tireostimolante (TSH), secreto dalla ghiandola ipofisi che si trova nel cervello, regola la produzione degli ormoni tiroidei.
 - Quando i livelli ormonali sono bassi, l'ipofisi rilascia più TSH.
 - Quando i livelli sono alti, l'ipofisi riduce la produzione di TSH.
- ❖ Quantità di iodio assunta normale => TIROIDE: Sintesi gli ormoni tiroidei T3 e T4 => circolo sanguineo => controllo a feedback negativo sulla sintesi del TSH.
- ❖ Carenza di iodio: TIROIDE NON immette T3 e T4 in circolo e quindi oltre alla mancanza dell'effetto biologico di questi ormoni verrà a mancare anche il controllo sulla produzione di TSH: la produzione di TSH aumenterà ed andrà a stimolare i tireociti che diventeranno ipertrofici (a seguito di un aumento della stimolazione ormonale) ma sarà un'ipertrofia patologica perché la quantità di TSH prodotta è anomala.

Adattamenti cellulari: Iperplasia

I P E R P L A S I A: AUMENTO DEL NUMERO CELLULARE

•FISIOLOGICA

- **ORMONALE** (utero in gravidanza)
- **COMPENSATORIA**
 - ✓ Fegato rigenerante
 - ✓ Midollo osseo da alta quota o per emorragia
 - ✓ Risposta immune
 - ✓ Guarigione delle ferite

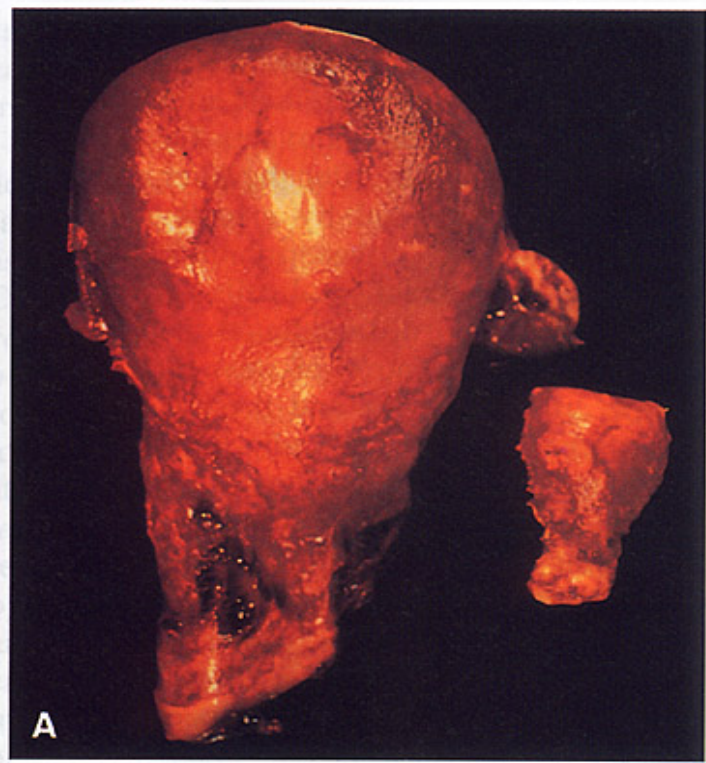
•PATOLOGICA

- ✓ Iperplasia adenomatosa dell' endometrio
- ✓ Iperplasia ghiandolare (prostata)
- ✓ Iperplasia dell'epidermide da Verruche
- ✓ Iperplasia epitelio della vescica da infezioni croniche (cistiti)

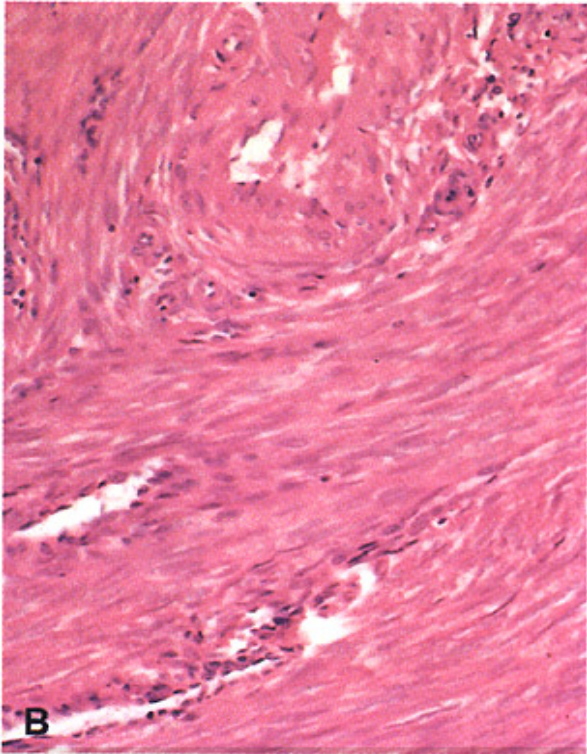
Possibili cause di Iperplasia & Ipertrofia

- Aumentata richiesta funzionale
- Stimolazione ormonale
- Aumentata nutrizione
- Traumi meccanici ripetuti
- Agenti farmacologici

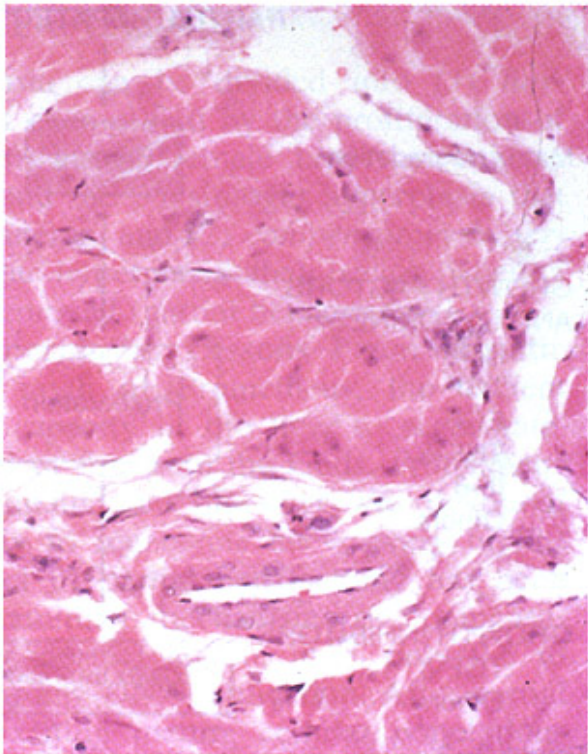
Iperplasia ed Ipertrofia fisiologiche dell' Utero in gravidanza



Utero gravido normale

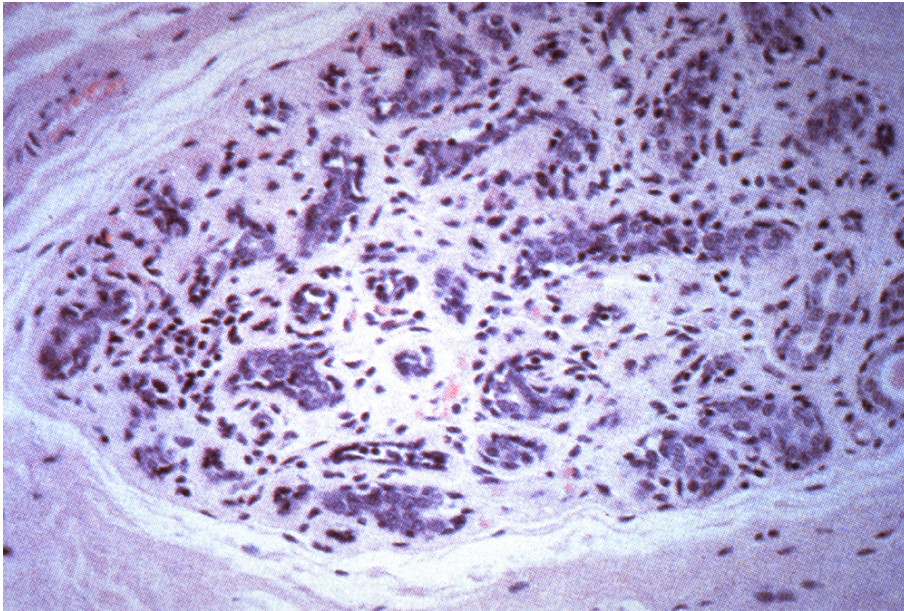


Muscolo utero normale

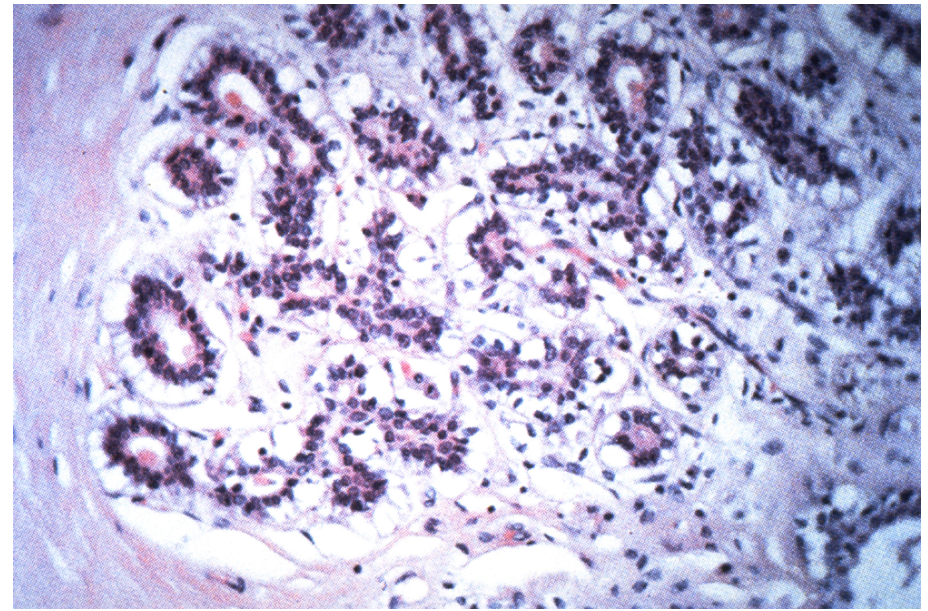


M. utero in gravidanza

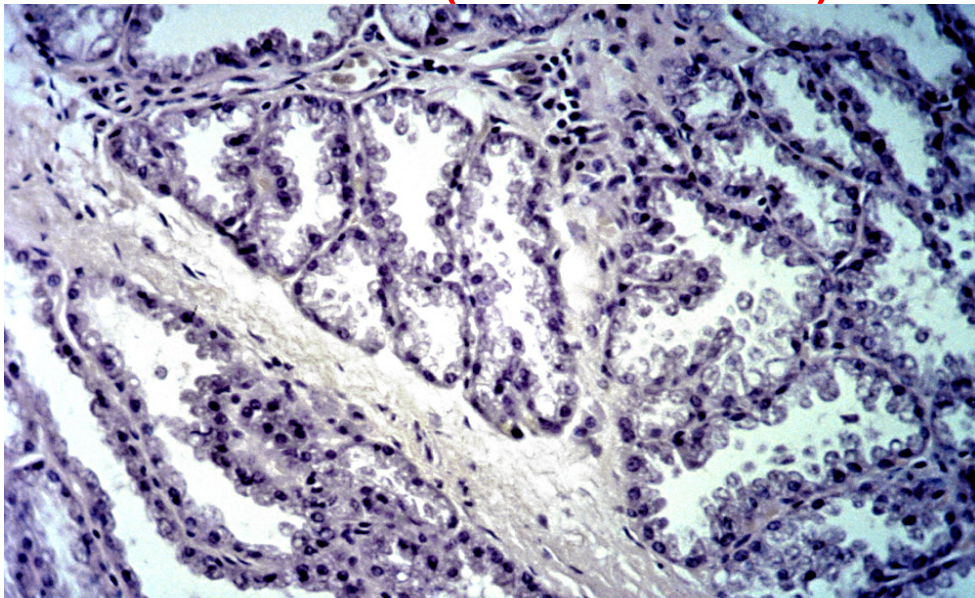
Iperplasia ed Ipertrofia fisiologiche della Ghiandola mammaria



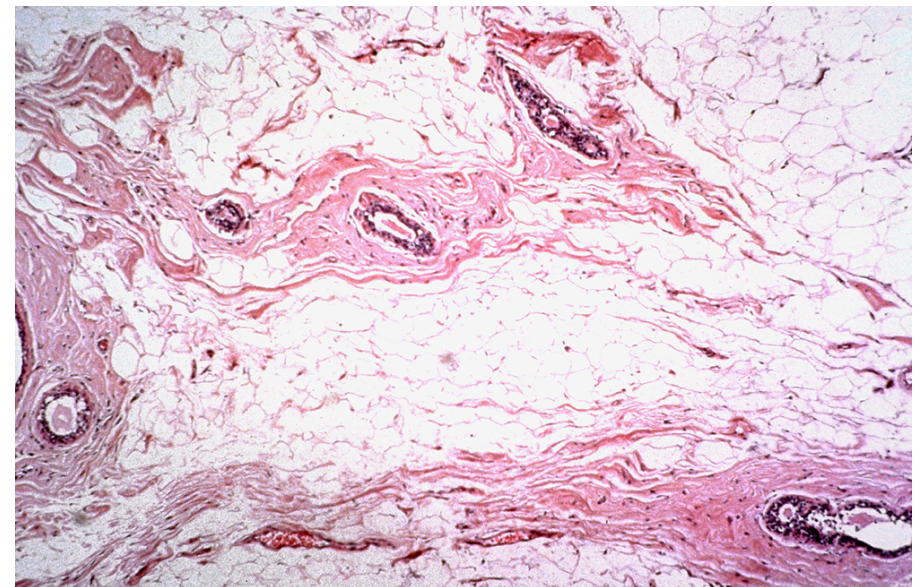
Seno maturo (I metà del ciclo)



Seno maturo (II metà del ciclo)



Seno in allattamento

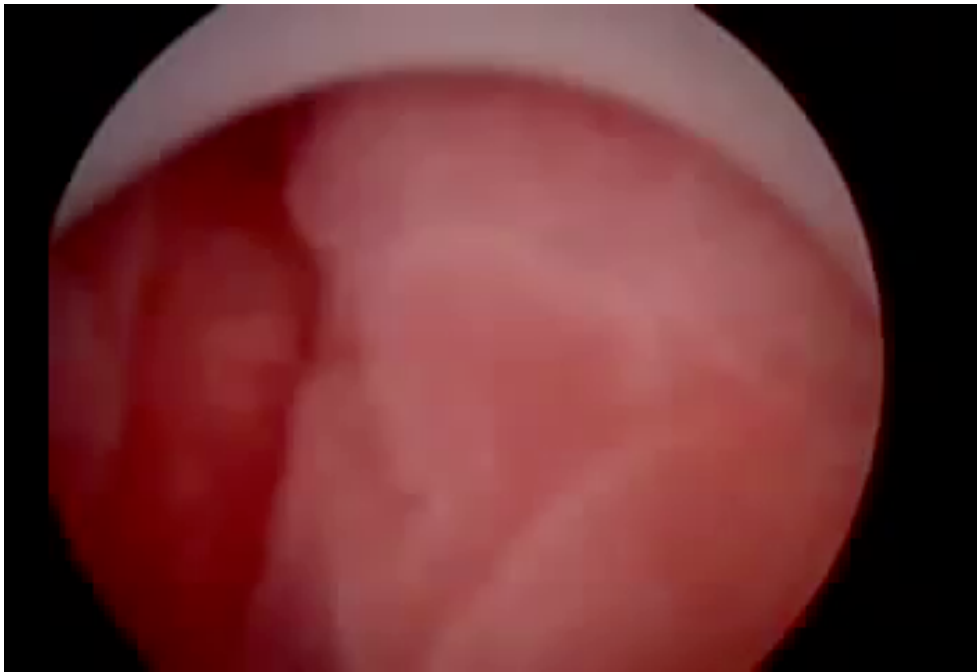


Seno post-menopausa

Attenzione! Iperplasia dell'endometrio \neq Polipi endometriali

IPERPLASIA

<https://youtu.be/dc1PlttmJrY>



Polipi

<https://youtu.be/8t-f0nbbFdo?list=PL6JtvgeUmQaOI7usEkhasdUQ-5yQV2V2>



IPERPLASIA

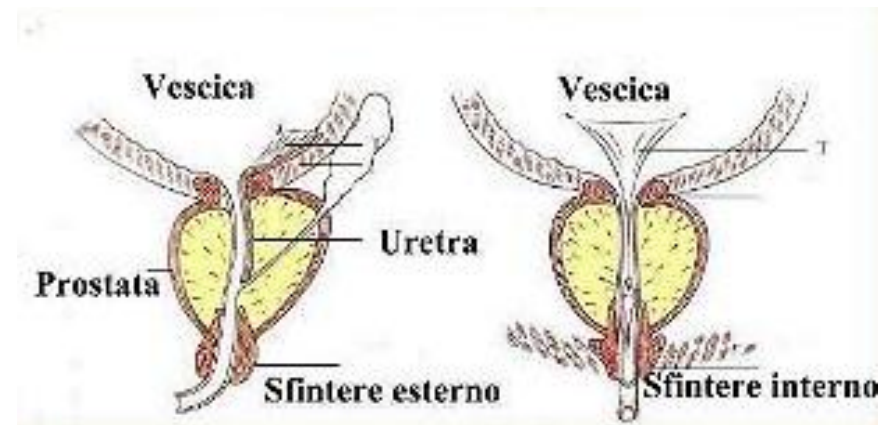
\neq

Polipi

<https://youtu.be/H7IE6Eyresc>

Iperplasia Prostatica Benigna

- Iperplasia o **iperplasia prostatica benigna** (BPH o IPB), conosciuta come adenoma prostatico (BEP) = incremento del volume della ghiandola prostatica, frequentemente causato all'invecchiamento.
- Incremento benigno accade nell'area di transizione della prostata, schiacciando l'uretra prostatica e bloccando la fuoriuscita di urina.
- Interessa ~5-10% degli uomini dopo i 40 anni di età e oltre l'80% dopo i 70 e 80 anni (genera sintomi solo in 50% degli interessati).
- Malattia benigna e reversibile
- Non è stata riscontrata nessuna relazione fra iperplasia prostatica e il carcinoma, anche se le malattie possono coesistere.



Attenzione!
Iperplasia Prostatica =>>>
In realtà si tratta di
IPERPLASIA

Altri esempi di Iperplasia ed Ipertrofia fisiologiche

- **Guarigione delle Ferite** Iperplasia (epiteli & connettivi)
- **Aumento carico funzionale** Ipertrofia (muscolo scheletrico)
Iperplasia (calli epidermici)
- **Stress anossico** Iperplasia (Midollo osseo - globuli rossi)
- **Infezioni** Iperplasia (Midollo osseo - globuli bianchi)
- **Rigenerazione organi** Iperplasia (Fegato rigenerante)
- **Ormoni** Ipertrofia & Iperplasia (Utero in gravidanza)
Ipertrofia & Iperplasia (Endometrio)
Ipertrofia & Iperplasia (Ghiandola mammaria)

Risposta adattative che portano ad aumenti della massa cellulare

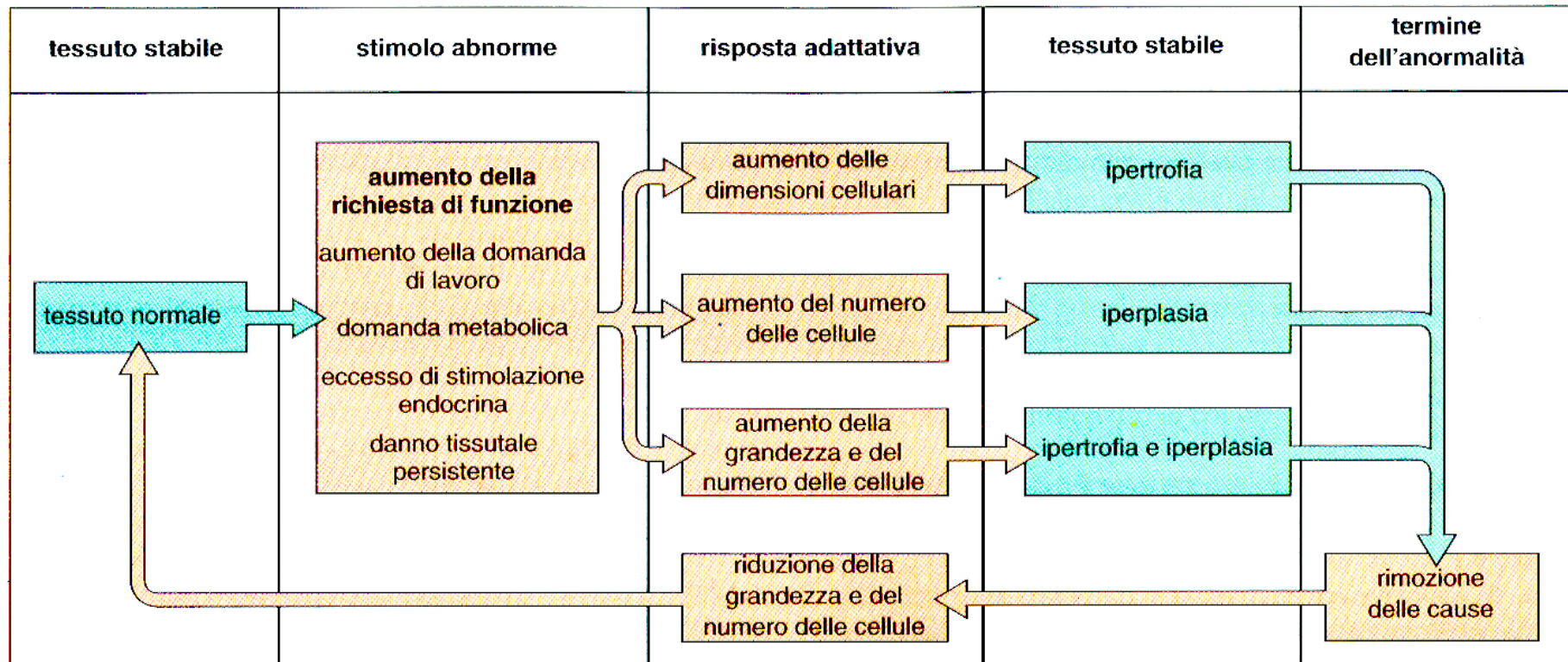


Figura 2.4 Risposte adattative che portano ad un aumento della massa cellulare.

Un aumento della richiesta di funzione o una stimolazione ormonale sono gli stimoli abitualmente responsabili di ipertrofia e di iperplasia. Questi nuovi tipi di crescita si mantengono finché persiste lo stimolo causale. Una volta rimosso lo stimolo causale il tipo di crescita torna alla normalità.

Adattamenti cellulari: Atrofia

A T R O F I A (IPOTROFIA):

**RIDUZIONE DELLE DIMENSIONI CELLULARI,
TISSUTALI O DEGLI ORGANI**

- **FISIOLOGICA (Involuzione)**

- sviluppo embrionale, utero post-gravidanza
- Timo nell'infanzia

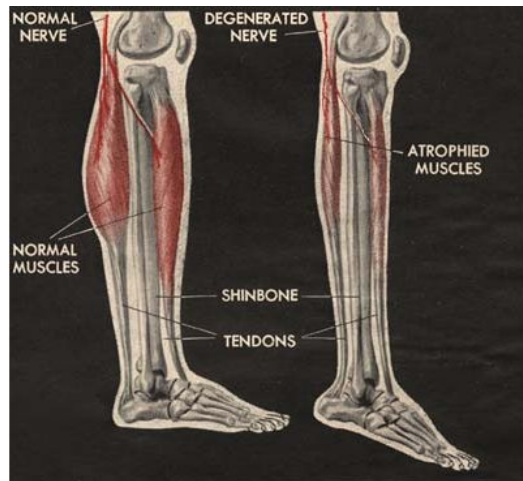
- **PATOLOGICA**

- DISUSO
- PERDITA DELL'INNERVAZIONE
- DIMINUIZIONE DELL'APPORTO EMATICO
- DIMINUIZIONE DELL'APPORTO TROFICO
- PERDITA DELLA STIMOLAZIONE ENDOCRINA
- DA COMPRESSIONE
- INVECCHIAMENTO

Fattori che influenzano l'Atrofia muscolo-scheletrica

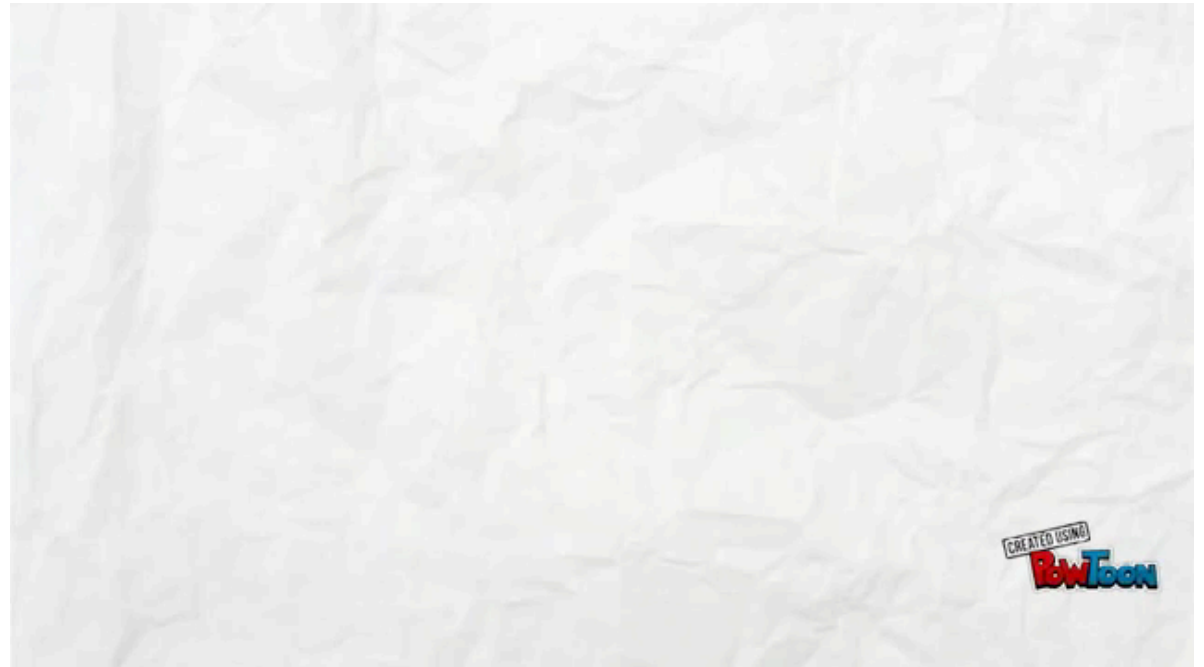
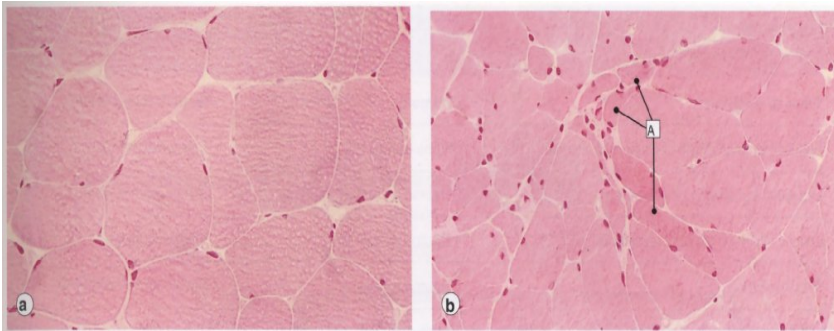
- Età e sesso
- Durata del periodo di immobilizzazione
- Pretrattamenti o alimenti precedentemente assunti
- Grado di non utilizzo comparato a quello di uso normale

Atrofia muscolare da denervazione



Spinal Muscular Atrophy

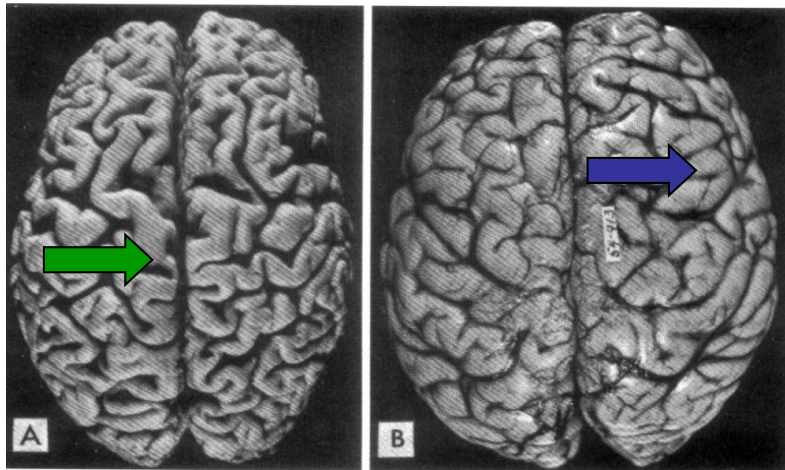
<https://www.youtube.com/watch?v=aEMM2ThYHLE>



CAUSE:

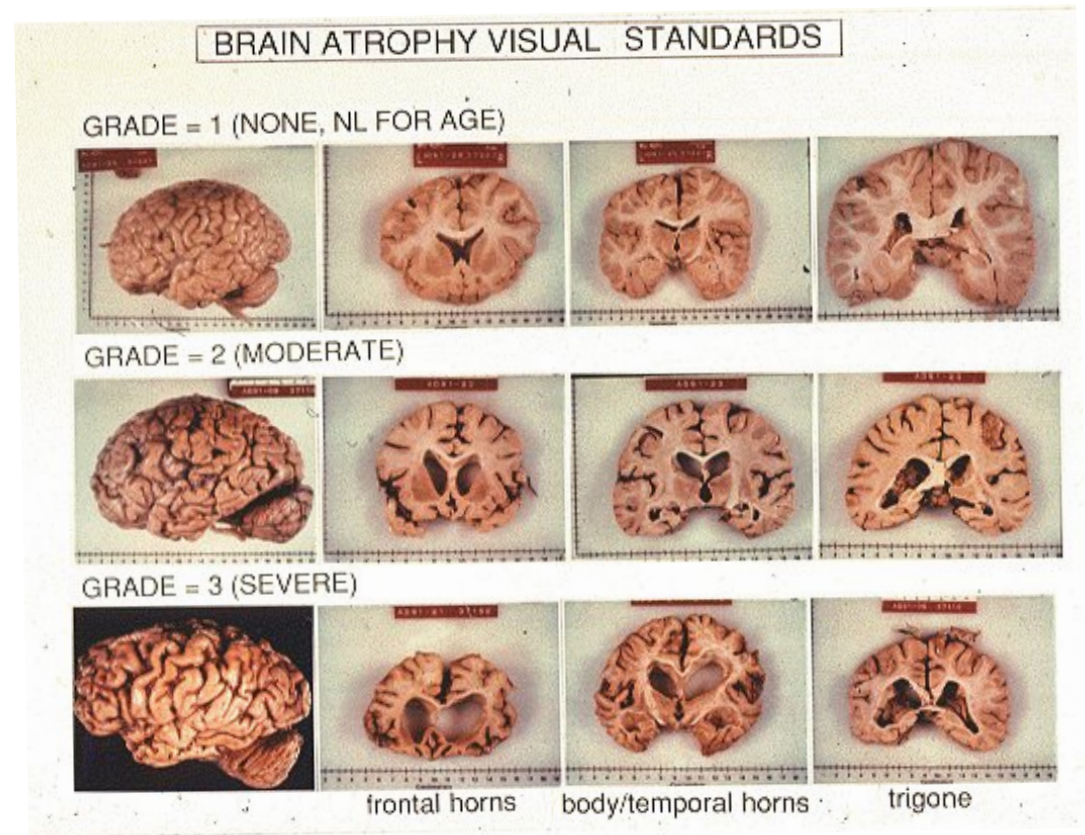
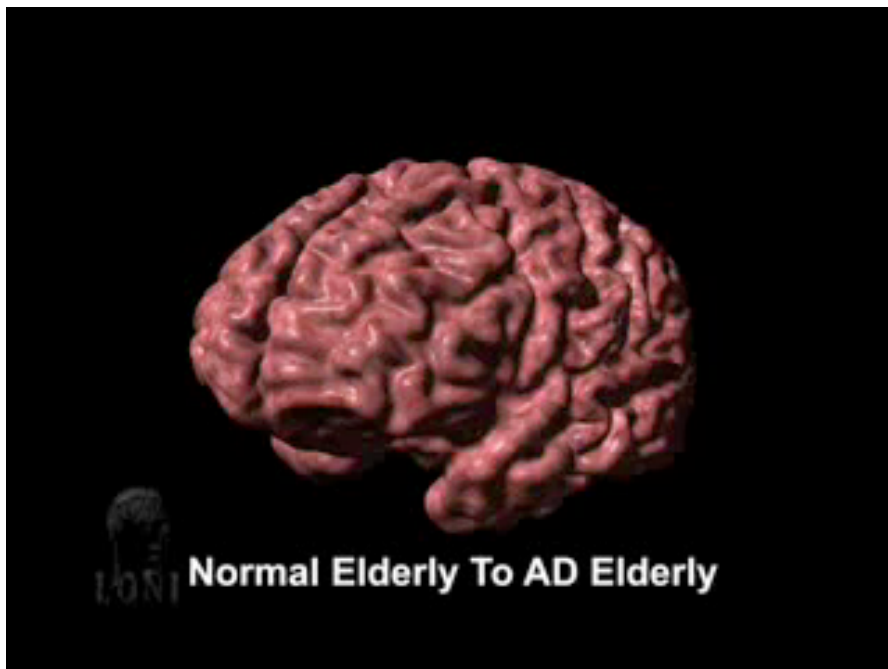
-Interruzione parziale o totale delle connessioni nervose da trauma o da patologia, (poliomielite)

Atrofia del Cervello senile e nell'Alzheimer



Caratterizzata da un quadro tipico di atrofia cerebrale, dovuto alla perdita neuronale, soprattutto a carico della corteccia cerebrale temporo-parietale.

Si verifica una rarefazione accentuata a carico dei neuroni la cui attività è mediata dall'acetilcolina.



Risposta adattative che portano a riduzione della massa cellulare

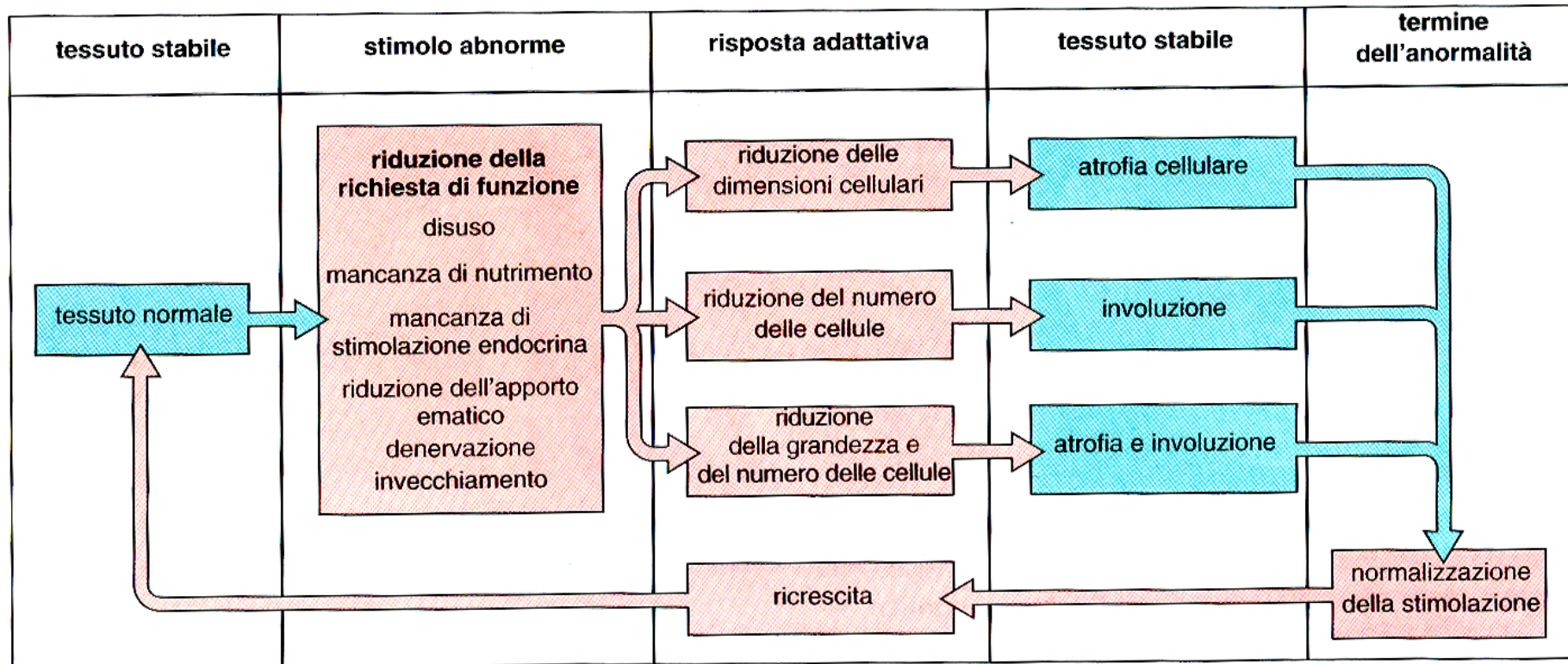


Figura 2.10 Risposte adattative che determinano la riduzione della massa cellulare dei tessuti.

Una riduzione della richiesta di lavoro, degli stimoli trofici, o di nutrimento sono gli stimoli di solito responsabili dell'involutione e dell'atrofia cellulare. I tessuti atrofici o involuti rappresentano stati stazionari di crescita che persistono finché dura la mancanza di stimolazione o di richiesta di funzione. Tuttavia, una volta che siano ripristinate le condizioni opportune, il tessuto ritorna al normale stato di crescita.

Adattamenti cellulari: Metaplasia



METAPLASIA: MODIFICAZIONE DEL DIFFERENZIAMENTO CELLULARE

(epiteliale o mesenchimale)

• Nei fumatori, l'epitelio cilindrico della trachea e bronchi è sostituito da epitelio pavimentoso stratificato

• Carenza di vitamina A induce metaplasia pavimentosa dell'epitelio respiratorio

• Calcoli nei dotti biliari, del pancreas, dei reni

• Esofagite di Barrett, epitelio pavimentoso dell'esofago -> epitelio cilindrico intestino-simile (può esitare in adenocarcinoma)

• Metaplasia dei tessuti connettivi, con formazione di cartilagine, osso, tessuto adiposo in tessuti che normalmente non contengono tali elementi (fratture -> ossificazione del muscolo)

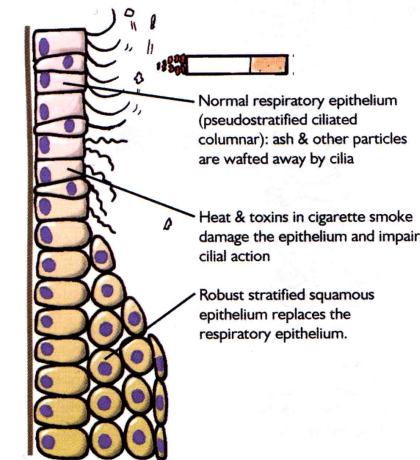
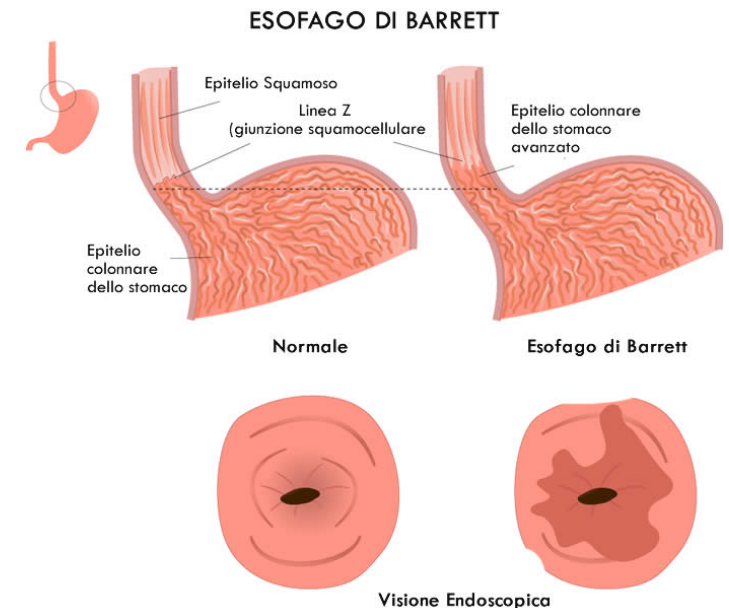


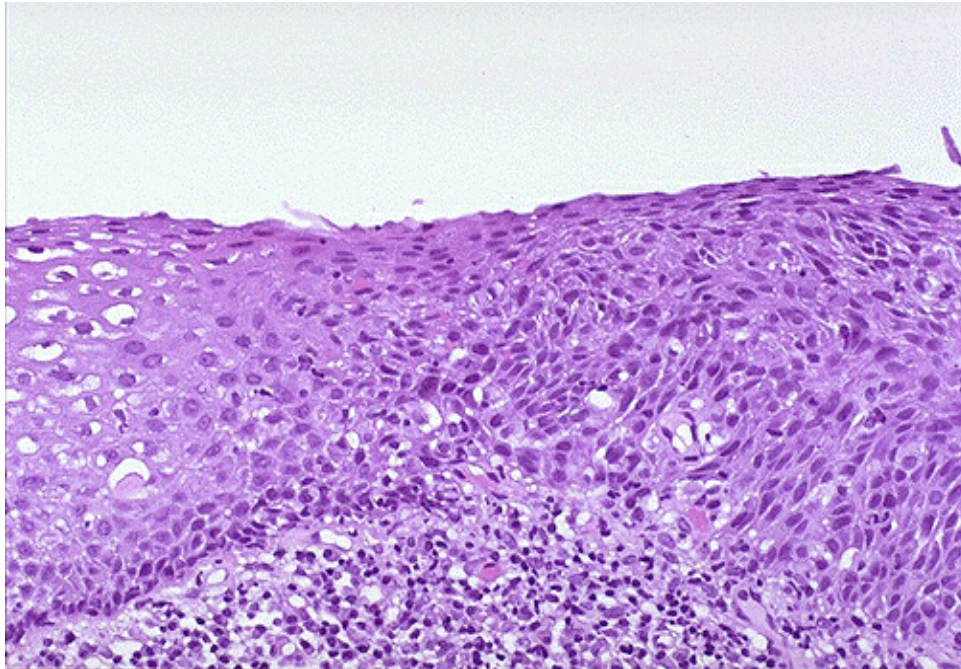
Figure 15.5 Squamous metaplasia of the bronchus



Visione Endoscopica

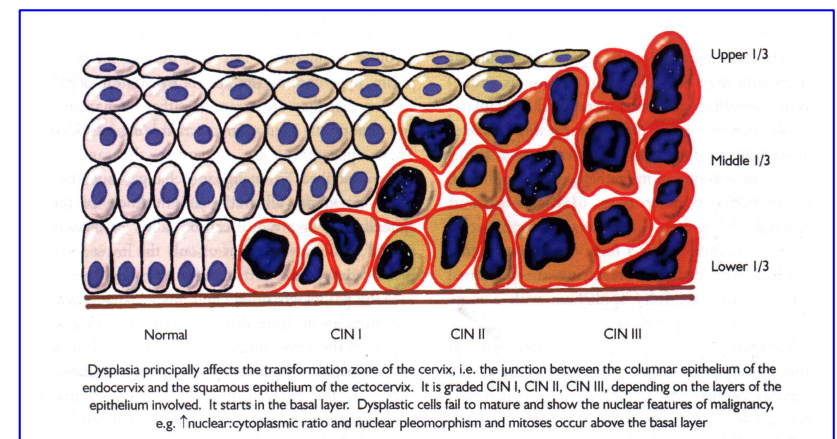
Adattamenti cellulari: Displasia

Displasia: **ALTERAZIONE della CRESCITA + DIFFERENZIAMENTO**

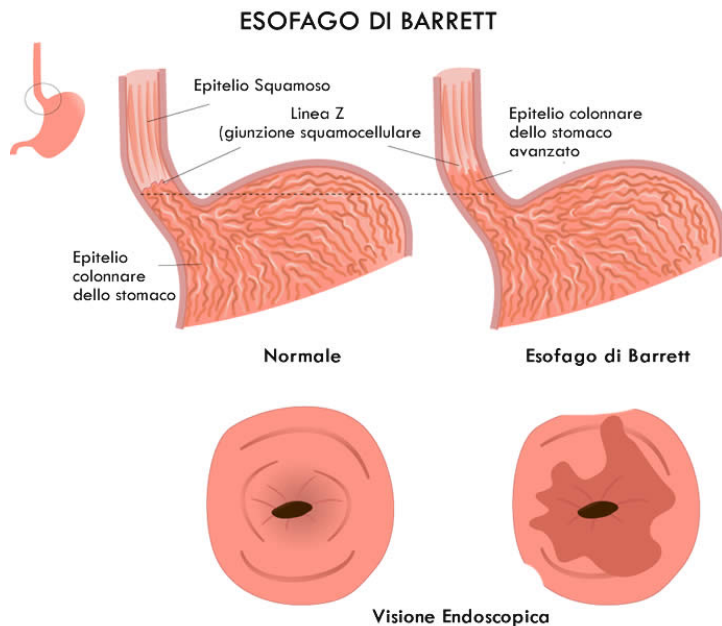
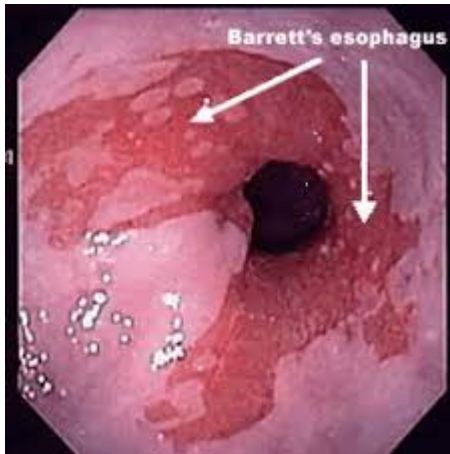


Il normale strato epiteliale spinoso (a sinistra) si altera nella crescita e differenziazione (a destra)

Può essere vista come una iperplasia atipica ed è un precursore della neoplasia



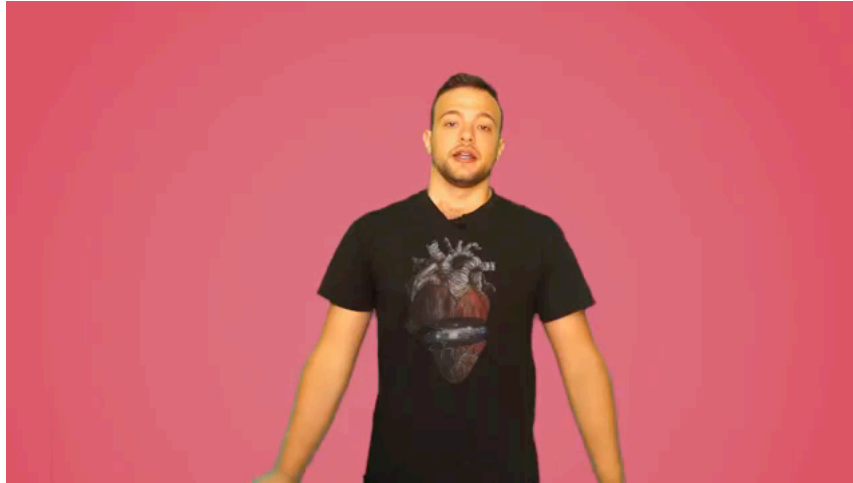
Esofagite di Barret: Metaplasia e Displasia



- Caratterizzato dalla sostituzione con epitelio colonnare metaplasico dell' epitelio squamoso che normalmente riveste l'esofago distale.
- Il reflusso gastrointestinale sembra essere il fattore che danneggia le cellule squamose esofagee mature e stimola alla riparazione della mucosa mediante metaplasia colonnare.
- Si può trovare nello 0,2-1 % dei soggetti sottoposti a gastroscopia e il 10 % dei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo.
- Il 10% dei pazienti con mucosa di Barrett sviluppa una displasia epiteliale che, dal punto di vista anatomopatologico, può essere distinta in lieve (molto frequente) e grave (più rara).
- Nonostante la storia naturale della displasia non sia nota, viene considerata alla stregua di una precancerosi e come tale oggetto di trattamenti preventivi.
- Il rischio generico di carcinoma associato alla displasia grave è 40 volte maggiore rispetto alla popolazione sana; rischi specifici sono il fumo, il reflusso non controllato, la presenza di mucosa intestinale ed una estensione > 5 cm.
- Il 40 % dei pazienti resecati per displasia grave rivela, all'esame istologico definitivo, focolai di carcinoma invasivo.

Esofagite di Barret: Metaplasia e Displasia

<https://youtu.be/Xv4DFxT5KIg>



<https://youtu.be/A63i2Vsd45E>



Test di Papanicolau Pap-test

Esame cito-oncologico che permette di analizzare le cellule di sfaldamento provenienti da un organo per la ricerca di cellule neoplastiche.

Tabella 10.2. Classi diagnostiche dell'esame citooncologico vaginale (Pap-Test)

Classe I	Striscio costituito da cellule esenti da alterazioni.
Classe II	Striscio caratterizzato sotto l'aspetto citologico dalla presenza di modeste alterazioni citoplasmatiche e nucleari non compatibili con una condizione neoplastica ovvero dalla presenza di lesioni deponenti per un'infezione virale o batterica o fungina o protozoaria.
Classe III	Striscio che presenta cellule con anomalie nucleari e citoplasmatiche di dubbia interpretazione le quali danno adito al sospetto di probabile presenza di processo neoplastico.
Classe IV	Striscio con presenza di cellule con alterazioni di sicura natura neoplastica.
Classe V	Striscio con presenza di molte cellule neoplastiche.

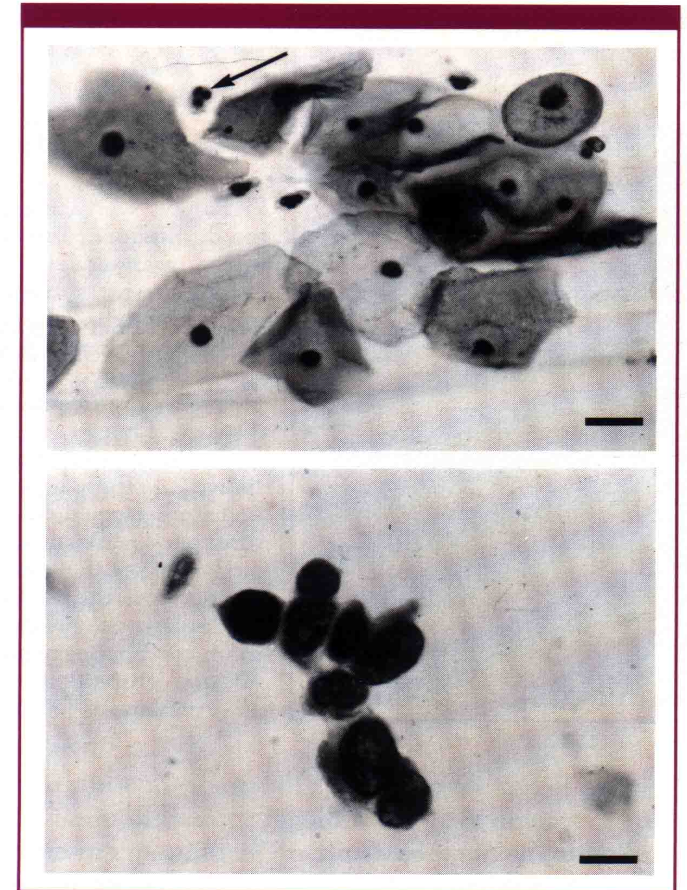


FIGURA 29.19 Due strisci preparati con la tecnica di Papanicolau e fotografati con lo stesso ingrandimento. *In alto*: striscio normale. Le cellule grosse e piatte sono esfoliate dall'epitelio e sono andate incontro a morte programmata; si notino i piccoli nuclei picnotici. La cellula rotonda (sulla destra) deriva da uno strato intermedio che fornisce molte meno cellule allo striscio. **Freccia**: un neutrofilo fra tanti, un reperto del tutto normale. *In basso*: gruppo di cellule epiteliali del tipo che desquama da un carcinoma *in situ*; si notino le dimensioni variabili del nucleo che occupa la gran parte del citoplasma; si paragonino questi nuclei con quelli picnotici dello striscio normale. Un tal gruppetto di cellule è sufficiente per una diagnosi presuntiva di carcinoma *in situ* della cervice. **Segmenti** = 5 μm . (Per gentile concessione di J. M. Compton e del Dr. F. R. Reale, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, MA, USA.)

Risposte cellulari allo stress

