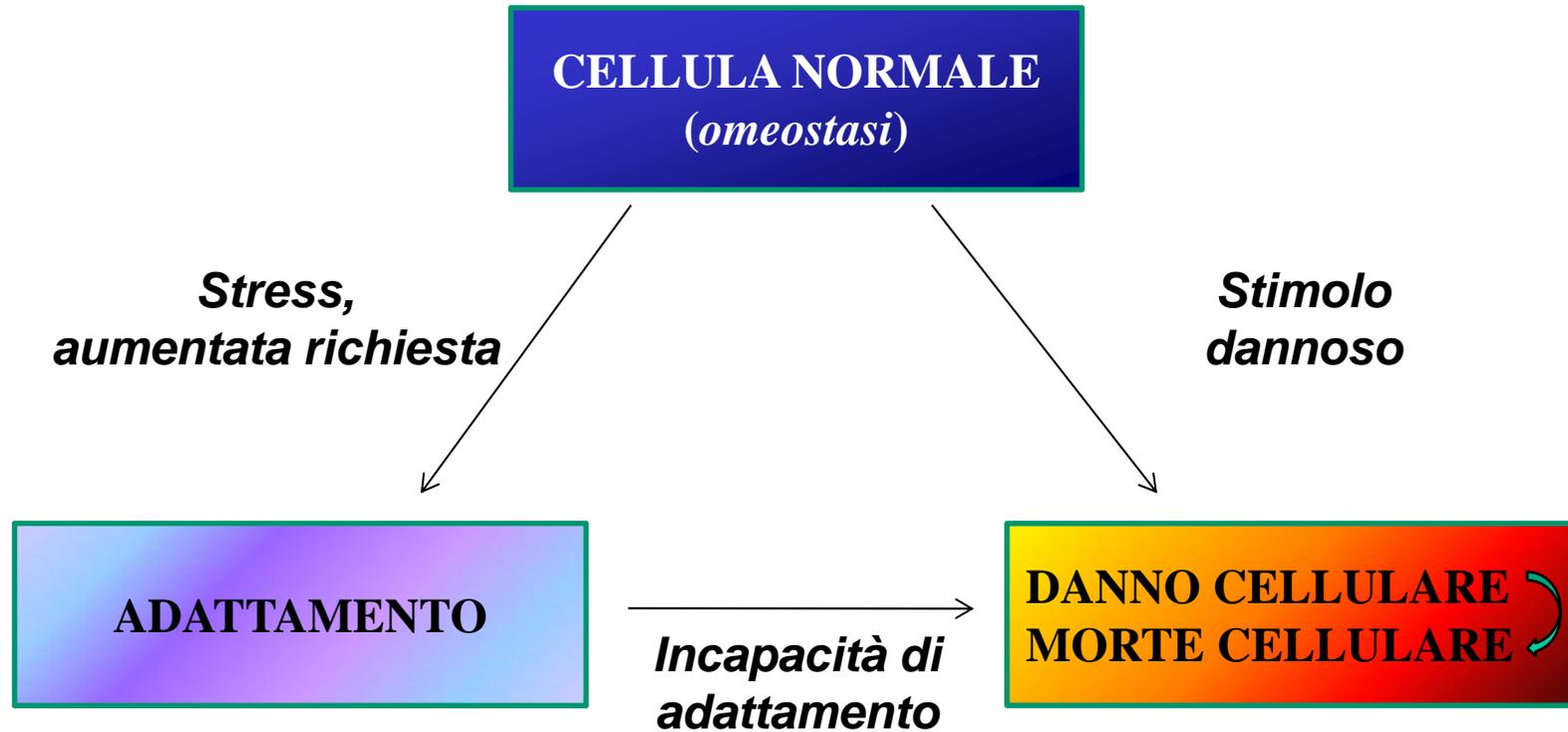


Risposta cellulare a stress e stimoli dannosi



Adattamento cellulare

La cellula *normale* è limitata ad un ambiente piuttosto ristretto di strutture e funzioni dai metabolismi genetici che ne regolano metabolismo, differenziamento e specializzazione, dai rapporti con le cellule vicine e dalla disponibilità dei substrati metabolici.

La cellula è in grado di soddisfare le normali richieste fisiologiche (*normale omeostasi*)

Le cellule rispondono a stress fisiologici e a stimoli patologici mediante vari tipi di adattamento cellulare, per mezzo dei quali si raggiunge un nuovo ma alterato stato di equilibrio:

- Aumento del numero di cellule (*iperplasia*)
- Aumento della dimensione cellulare (*ipertrofia*)
- Riduzione delle dimensioni cellulari (*atrofia*)
- Modificazione reversibile di tipo cellulare (*metaplasia*)

Se la risposta adattativa è insufficiente in relazione allo stimolo e se la cellula è esposta a stress o agenti tossici, si verificano una serie di eventi che vanno sotto il nome di *danno cellulare*

**Eccessive stimolazioni
fisiologiche o patologiche**



Adattamento Cellulare
morfologico o fisiologico



La cellula acquisisce nuove caratteristiche che, seppur anomale, ne preservano la vitalità e ne modulano la funzione in risposta a un dato stimolo



Danno Cellulare



reversibile fino ad un certo punto, ma se lo stimolo persiste o è grave fin dall'inizio, la cellula raggiunge un punto di non ritorno e va incontro al **danno cellulare irreversibile e morte cellulare**

Adattamento Cellulare

La cellula acquisisce un nuovo equilibrio, alterato ma solido, che ne preserva la vitalità e ne modula le funzioni



Adattamento Fisiologico

Modificazioni della crescita , delle dimensioni o del differenziamento cellulare

Iperplasia: aumento del numero di cellule

Ipertrofia: aumento delle dimensioni cellulari

Atrofia: diminuzione delle dimensioni e della funzione cellulare

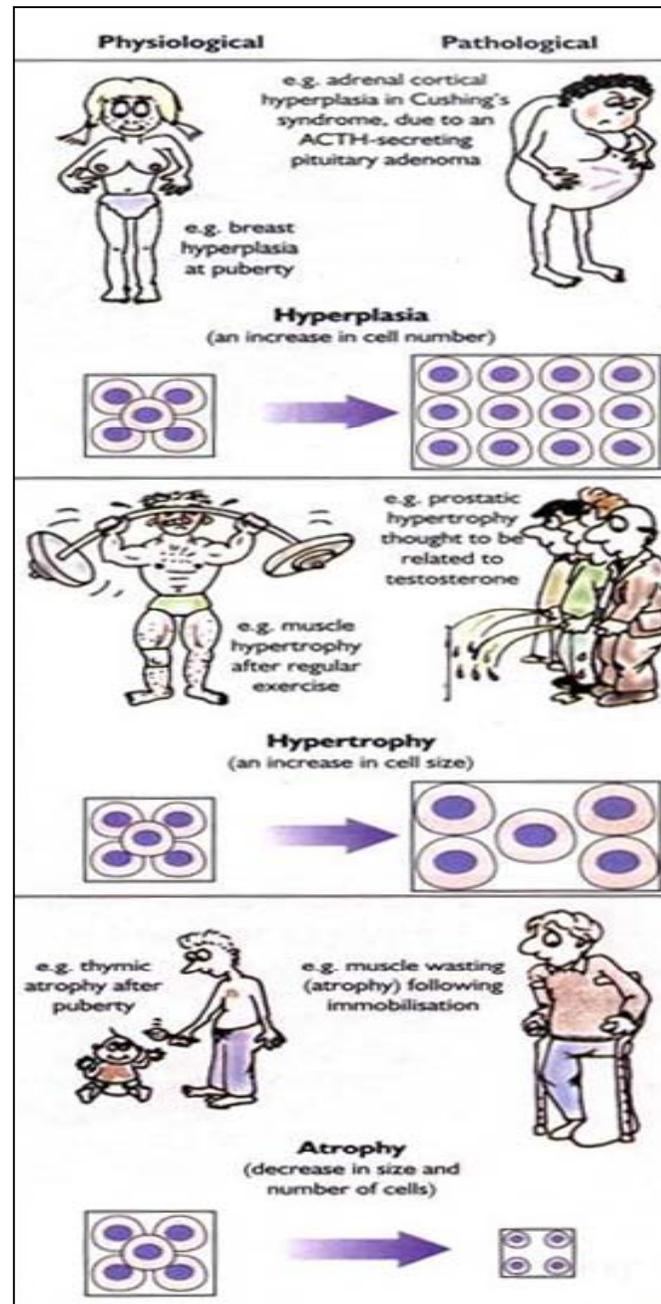
Metaplasia: alterazione del differenziamento cellulare



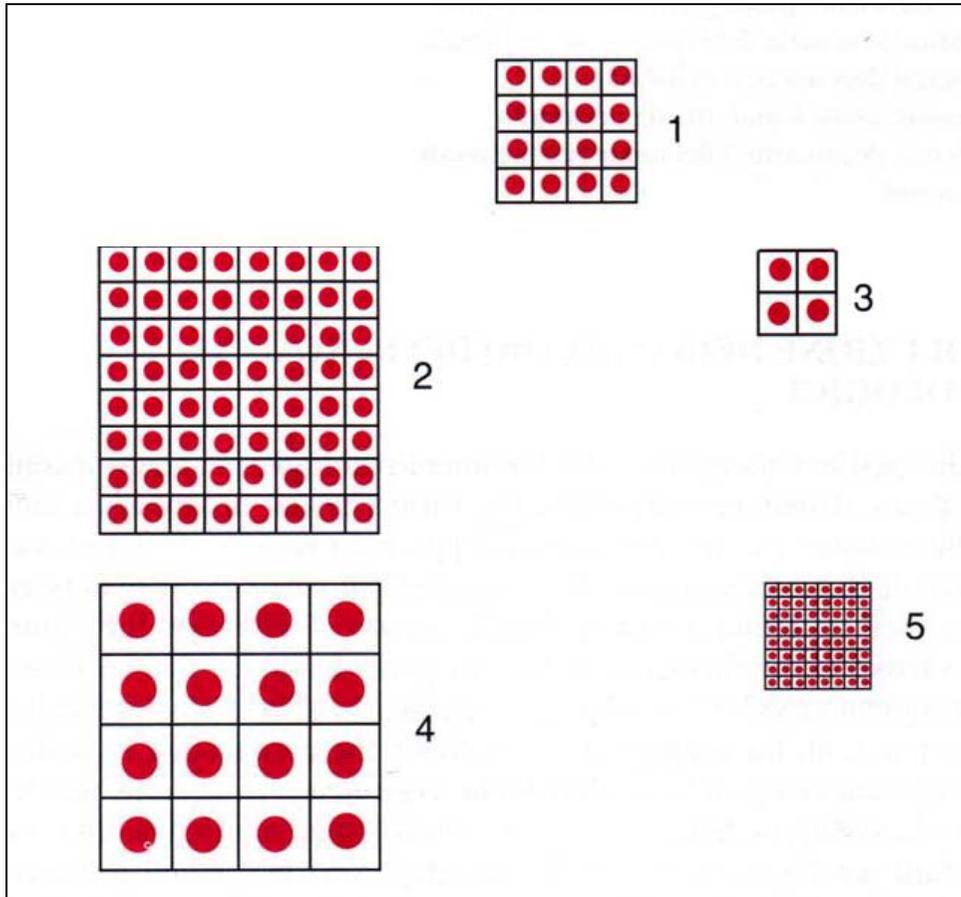
Adattamento Patologico

può avere in comune gli stessi meccanismi dell'adattamento fisiologico, ma permette alle cellule di sopravvivere nel loro ambiente e probabilmente di sfuggire al danno

Adattamenti cellulari della crescita e del differenziamento



Adattamenti Cellulari della Crescita



Variazioni delle dimensioni di un organo.

1) Normoplasia. Ciascun organo ha dimensioni costanti perché costanti sono il numero e le dimensioni delle singole cellule che lo costituiscono.

2) Iperplasia. Aumento delle dimensioni di un organo per aumento del numero delle cellule che lo costituiscono.

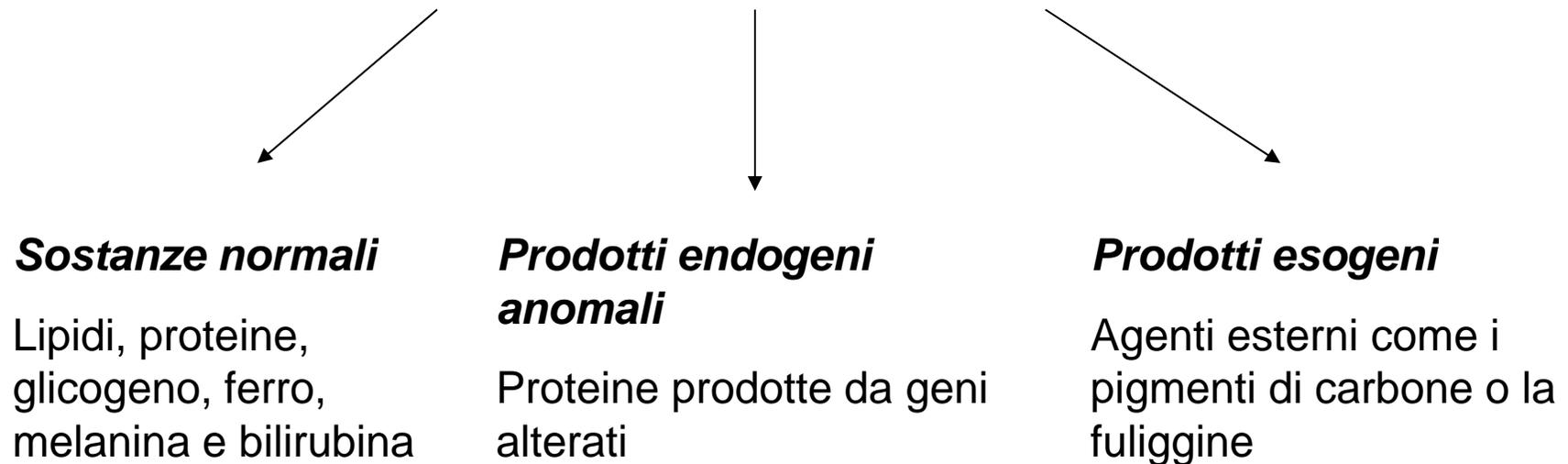
3) Ipoplasia. Riduzione delle dimensioni di un organo per riduzione del numero delle cellule che lo costituiscono.

4) Ipertrofia. Aumento delle dimensioni di un organo per aumento delle dimensioni delle singole cellule che lo costituiscono.

5) Ipotrofia. Riduzione delle dimensioni di un organo per riduzione delle dimensioni delle singole cellule che lo costituiscono.

Le risposte adattative possono comprendere anche gli **accumuli intracellulari** e il deposito di prodotti in quantità anomale

In situazioni particolari, l'accumulo diventa il modo principale di rispondere alla presenza di sostanze che non possono essere metabolizzate o escrete



Possono dare origine sia a modificazioni strutturali che ad alterazioni funzionali

Meccanismi molecolari alla base dell'adattamento cellulare

Stimolazione diretta da parte di fattori prodotti da altre cellule o dalle cellule stesse (es. crescita cellulare)

Sovra o sottoregolazione di specifici recettori cellulari coinvolti nel metabolismo di particolari sostanze (es. regolazione di dei recettori di superficie che partecipano alla captazione e alla degradazione delle lipoproteine a bassa densità)

Induzione della sintesi di nuove proteine da parte delle cellule bersaglio (es. risposta allo shock termico o nella risposta cronica all'ipossia)

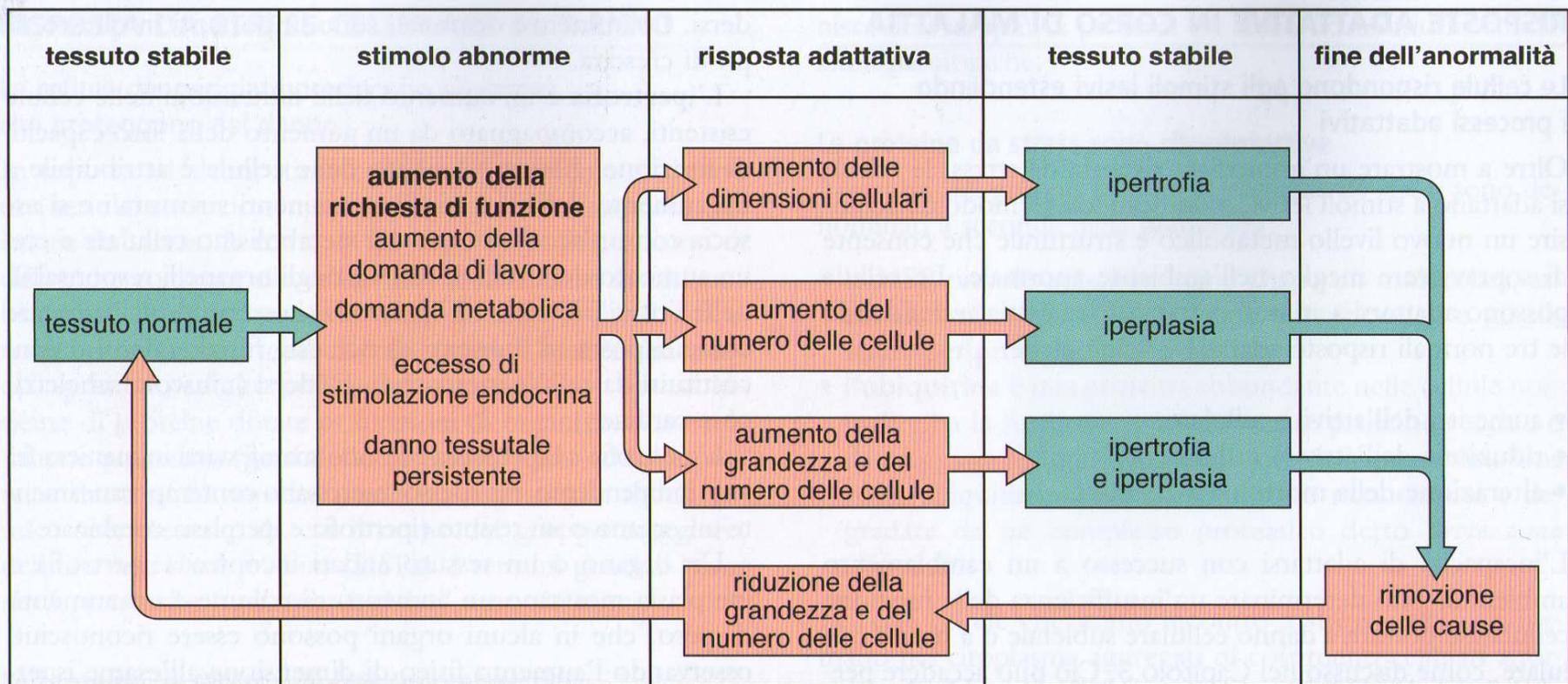


Fig. 2.4 Risposte adattative che portano a un aumento della massa cellulare. Un aumento della richiesta di funzione o una stimolazione endocrina sono gli stimoli abitualmente responsabili di ipertrofia e di iperplasia. Questi nuovi tipi di crescita si mantengono finché persiste lo stimolo causale. Una volta rimosso lo stimolo causale il tipo di crescita torna alla normalità.

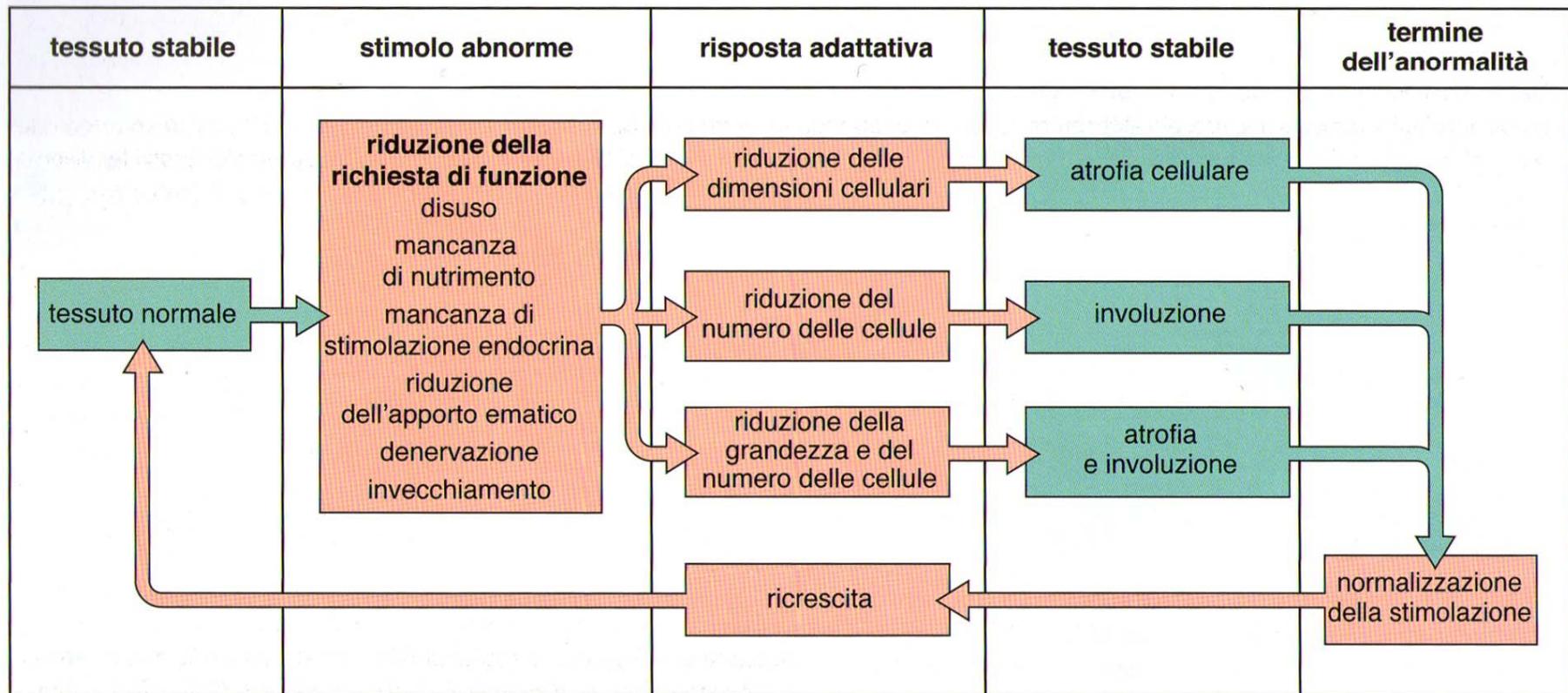


Fig. 2.10 Risposte adattative che determinano la riduzione della massa cellulare dei tessuti. Una riduzione della richiesta di lavoro, degli stimoli trofici, o di nutrimento sono gli stimoli di solito responsabili dell'involuzione e dell'atrofia cellulare. I tessuti atrofici o involuti rappresentano 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.

Iperplasia (aumento del numero di cellule in un tessuto o in un organo che, per questo, possono aumentare di volume)

Iperplasia Fisiologica

Ormonale (proliferazione dell'epitelio ghiandolare della mammella femminile nella pubertà e durante la gravidanza, iperplasia fisiologica dell'utero in gravidanza)

Compensatoria (es. in seguito a epatectomia parziale)

Iperplasia Patologica

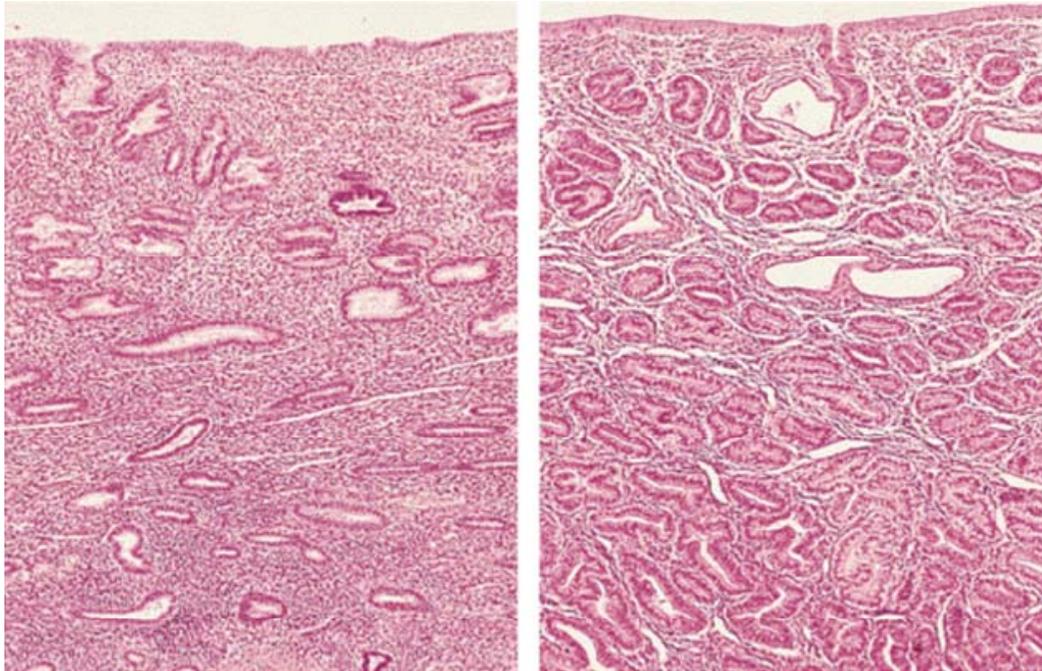
Eccessiva stimolazione ormonale (iperplasia benigna dell'endometrio per eccesso di estrogeni, lesione precancerosa)

Effetto di fattori di crescita su cellule bersaglio (riparazione ferite)

Infezione da virus (verruche o lesioni cutanee delle mucose da papilloma virus)

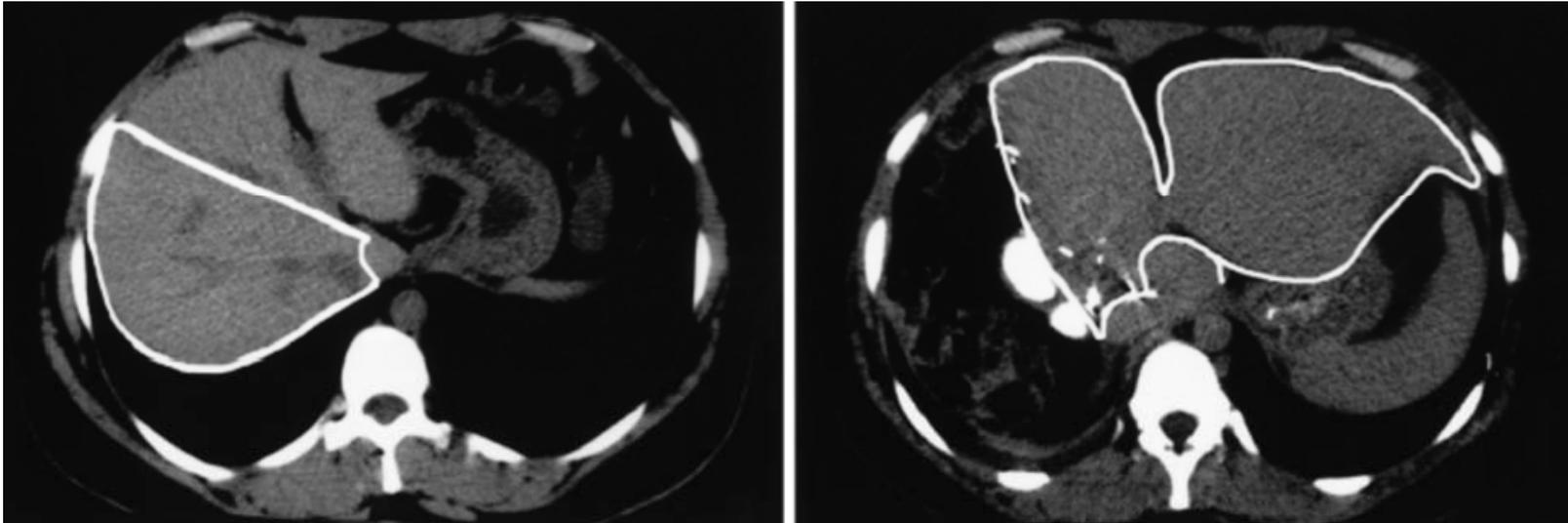
Iperalimentazione (induce iperplasia delle cellule adipose)

Esempi di Iperplasia Fisiologica Ormonale: Endometrio



Aumento delle dimensioni dell'endometrio in risposta agli estrogeni (a destra) rispetto all'endometrio normale (a sinistra)

Esempi di Iperplasia Fisiologica Compensatoria: Epatectomia



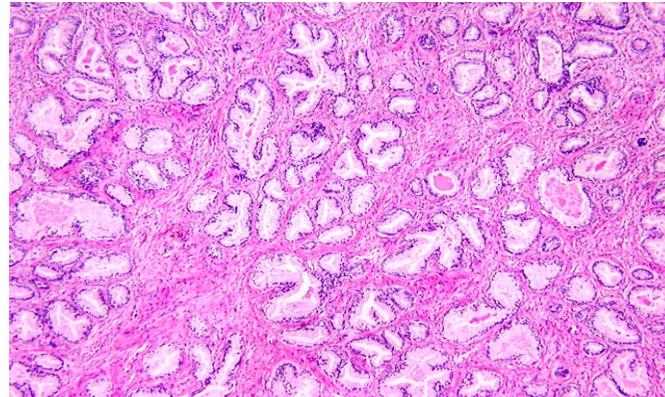
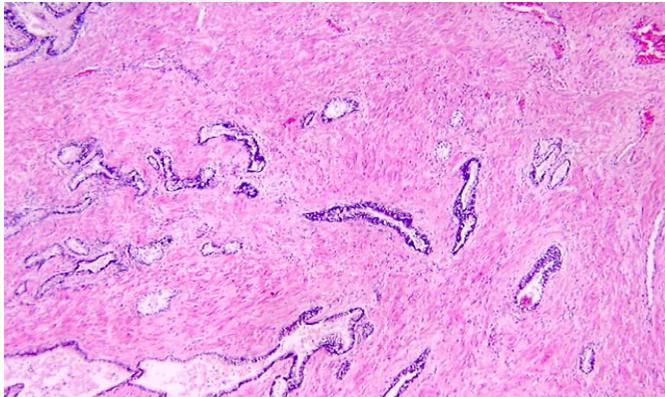
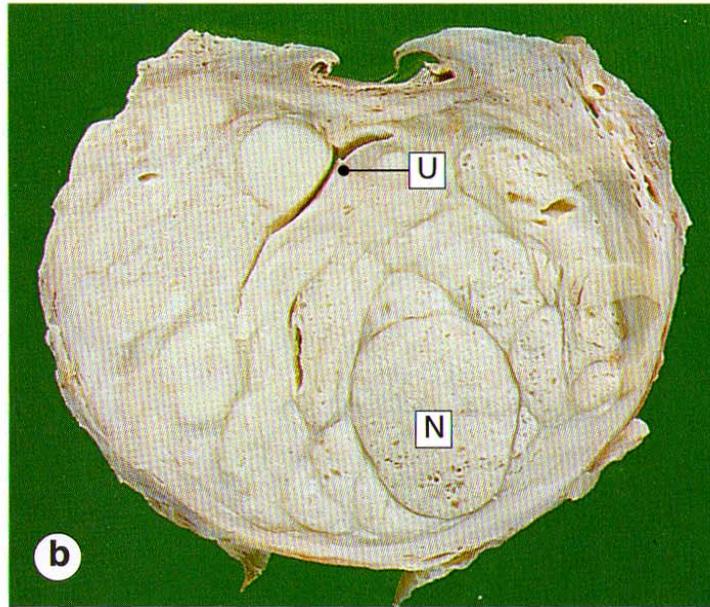
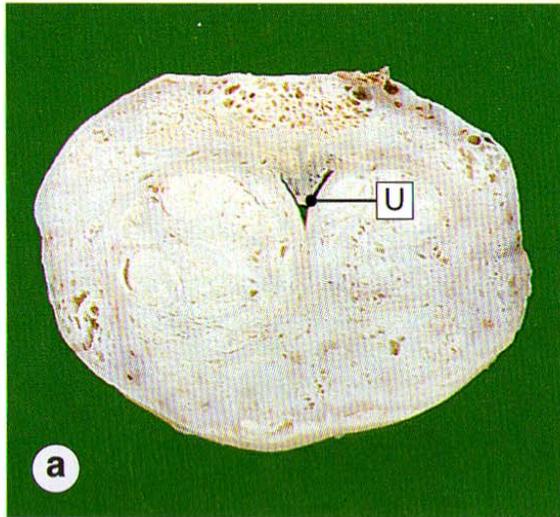
Iperplasia compensatoria del fegato. Dopo l'asportazione del lobo destro, il lobo sinistro è aumentato di volume in modo da compensare il volume del tessuto asportato.

Esempi di Iperplasia Patologica: Endometrio



Iperplasia endometriale patologica
causata da stimolazione estrogenica
eccessiva e prolungata

Esempi di Iperplasia Patologica: Prostata



Iperplasia nodulare prostatica (a destra) rispetto a una prostata normale (sinistra)

Esempi di Iperplasia Patologica: Verruche



Verruca da Papilloma virus umano

Esempi di Iperplasia Patologica: Iperplasia Adipociti



Ipertrofia aumento delle dimensioni cellulari e, di conseguenza, aumento delle dimensioni dell'organo

L'aumento delle dimensioni cellulari non è dovuto a rigonfiamento ma alla sintesi di nuove componenti strutturali

Ipertrofia Fisiologica

Ormonale (utero in gravidanza (ipertrofia + iperplasia); mammella durante l'allattamento)

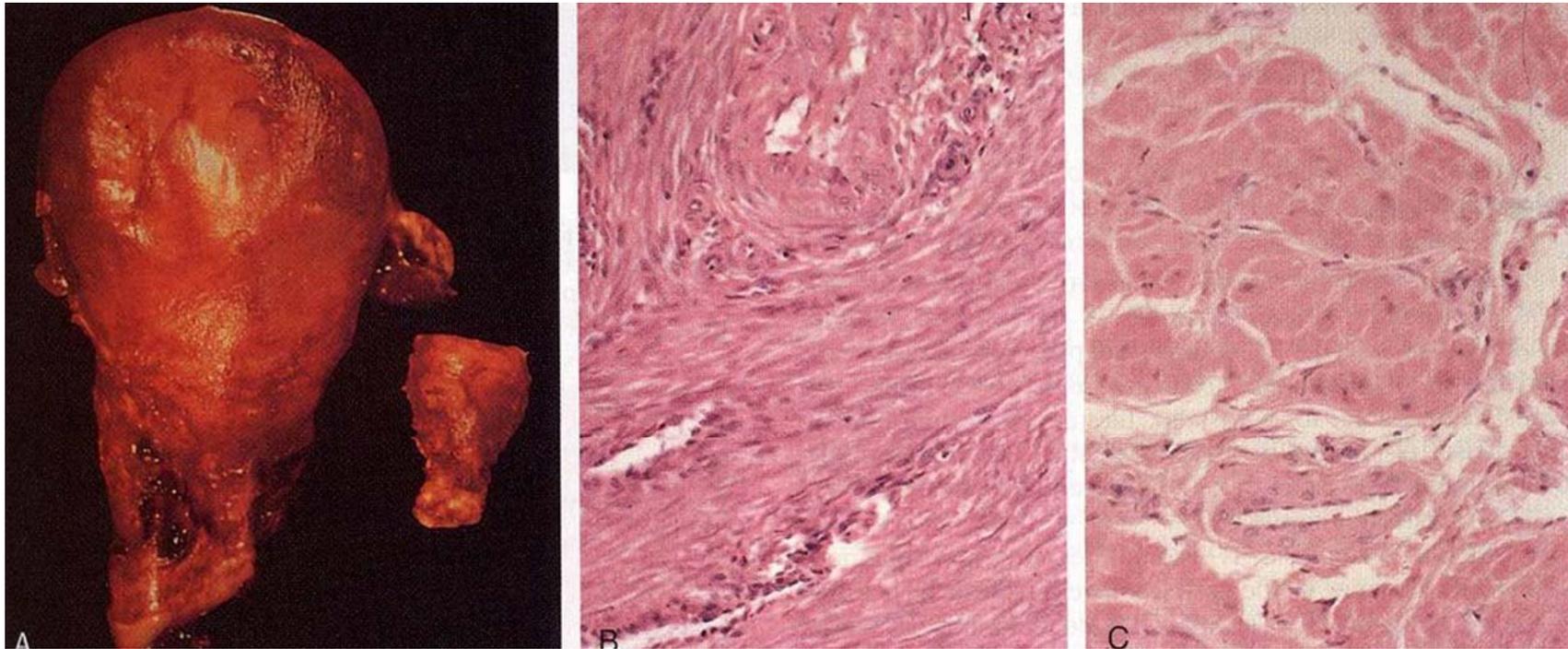
Compensatoria/ aumento della domanda funzionale (muscolo scheletrico nell'atleta)

Ipertrofia Patologica

Compensatoria (miocardio nell'ipertensione, stenosi aortica)

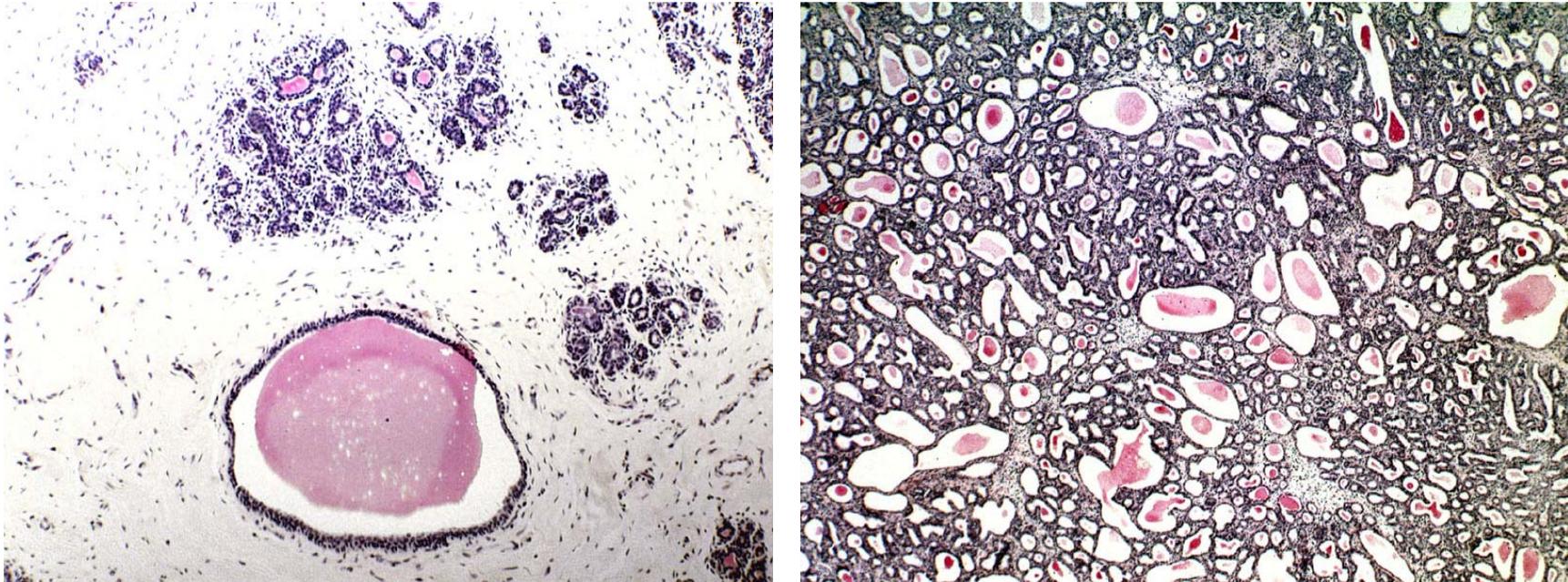
È causata dall'aumento della domanda funzionale o da specifica stimolazione ormonale

Esempi di Ipertrofia Fisiologica Ormonale: Utero



A, Aspetto di un utero normale all'osservazione macroscopica (destra) e di un utero gravido (sinistra). B, cellule muscolari lisce dell'utero a forma di fuso di un utero normale confrontato con grandi cellule rotondeggianti nell'utero gravido.

Esempi di Ipertrofia Fisiologica Ormonale: Ghiandola Mammaria



Ghiandola mammaria normale (a destra) confrontata con la ghiandola mammaria durante l'allattamento (a sinistra)

Esempi di Ipertrofia Fisiologica Compensatoria: Muscolo Scheletrico

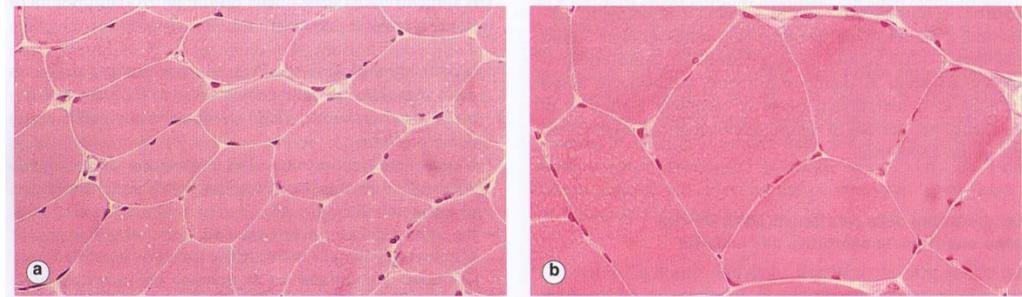
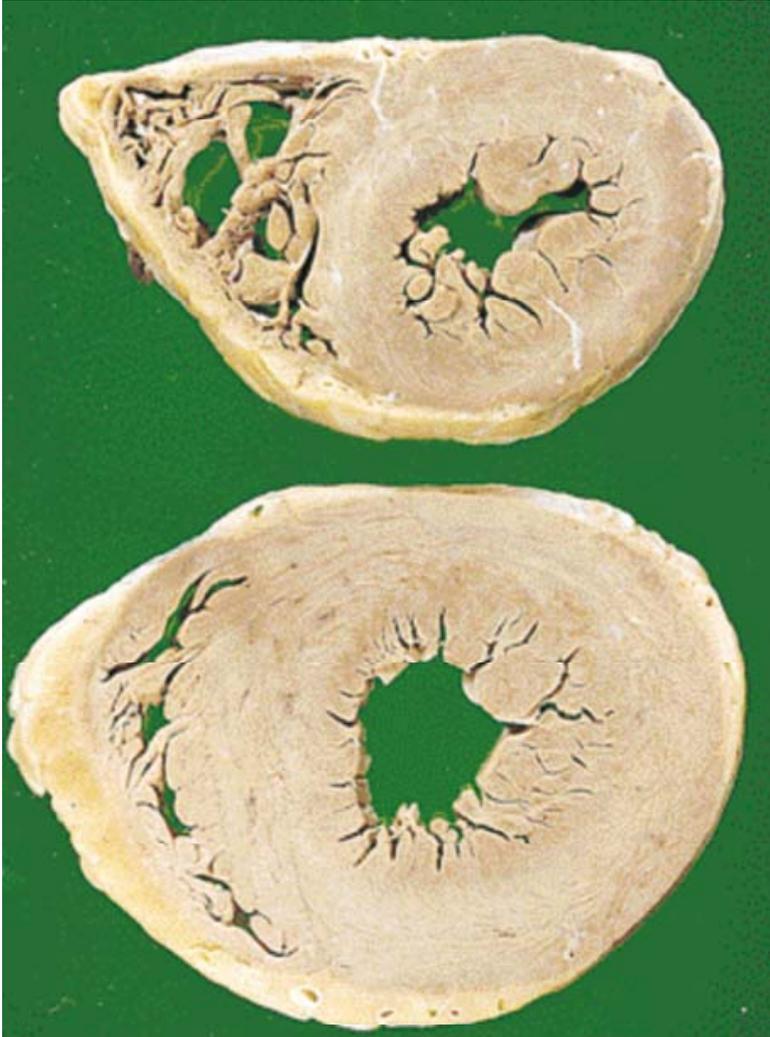


Fig. 2.5 Ipertrofia del muscolo scheletrico in risposta a esercizio fisico. L'iperatrofia in assenza di iperplasia è una caratteristica del muscolo stimolato a un aumento delle prestazioni funzionali. Le micrografie sono tutte allo stesso ingrandimento: (a) sezione trasversale di fibre muscolari del muscolo soleo di un uomo di 50 anni; (b) fibre dello stesso muscolo di un maratoneta veterano. Si noti lo spettacolare aumento di dimensioni delle fibre in risposta alle esigenze della corsa della maratona.

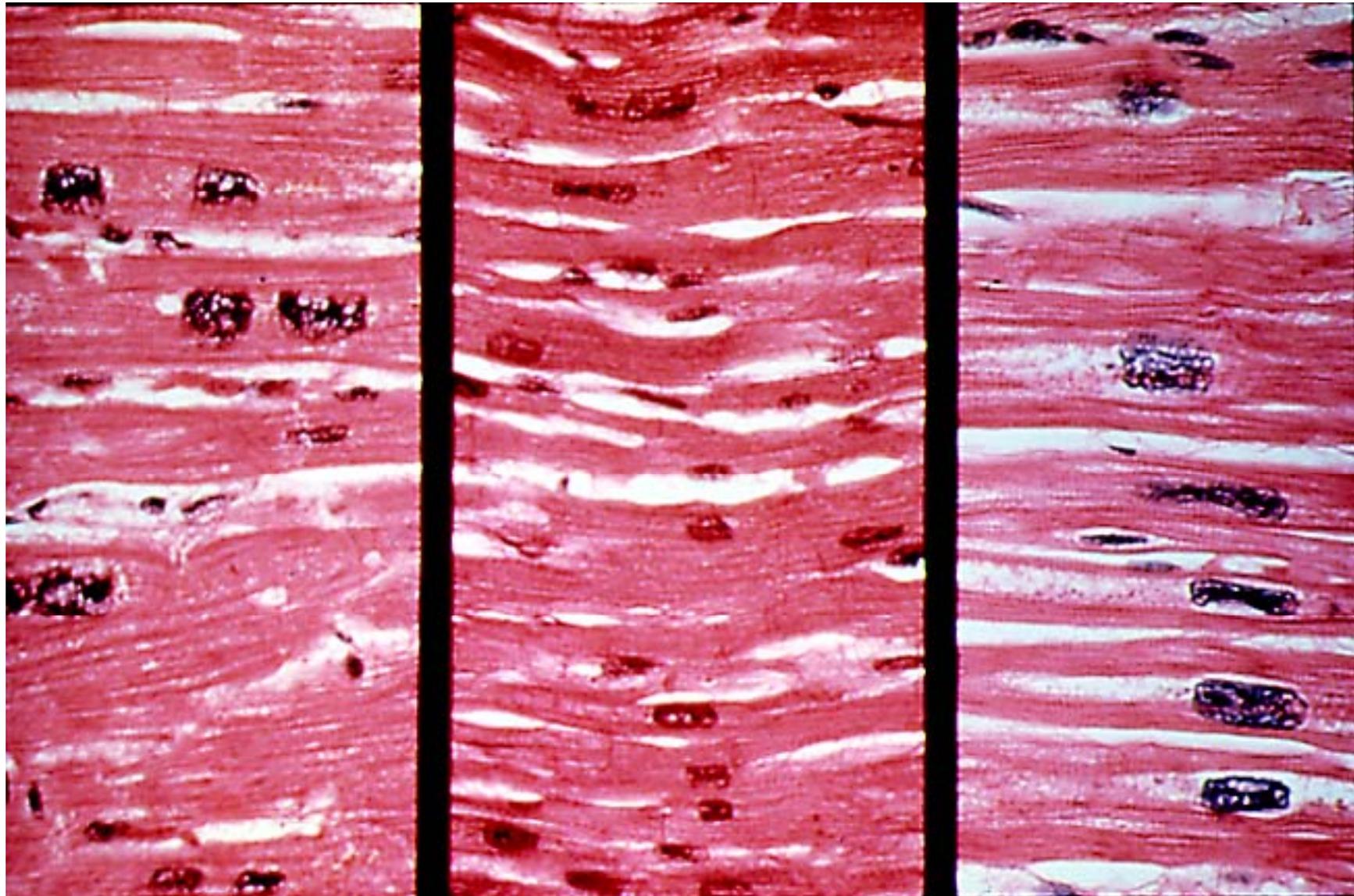
Aumento del volume dei muscoli negli atleti

Esempi di Ipertrofia Patologica: Ipertrofia cardiaca



Aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro di un soggetto iperteso (in basso) rispetto a quello di un soggetto normale (in alto)

Cuore, normale al centro, ipertrofico a sinistra
e a destra



Atrofia riduzione delle dimensioni cellulari per perdita di elementi cellulari

Quando viene coinvolto un numero sufficiente di cellule, l'intero organo o tessuto diminuisce di volume e diviene atrofico

Atrofia fisiologica (comune durante le prime fasi dello sviluppo (es. alcune strutture embionali come la notocorda e il dotto tireoglosso vanno incontro ad atrofia durante lo sviluppo fetale); riduzione del volume dell'utero dopo il parto)

Atrofia patologica (dipende dalla causa e può essere localizzata o generalizzata)

Le cellule atrofiche hanno funzionalità ridotta , ma non sono morte.

L'apoptosi può essere indotta dagli stessi segnali che provocano atrofia e quindi contribuire alla riduzione della massa dell'organo

Un possibile meccanismo alla base dell'atrofia riguarda l'equilibrio fra sintesi e degradazione proteica

Cause di atrofia:

-Ridotto utilizzo (atrofia da disuso): es. arto fratturato immobilizzato in un gesso o paziente costretto all'immobilità a letto

-Perdita di innervazione (atrofia da mancata innervazione): danni ai nervi portano rapidamente ad atrofia delle fibre muscolari innervate dai corrispondenti rami nervosi

-Diminuzione dell'apporto di sangue: ischemia ad un tessuto da origine ad atrofia del tessuto per la progressiva perdita di cellule

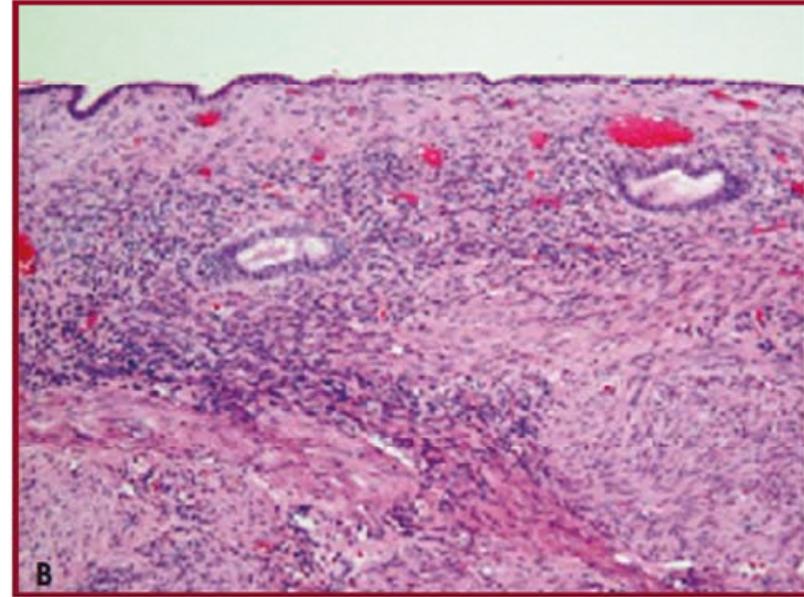
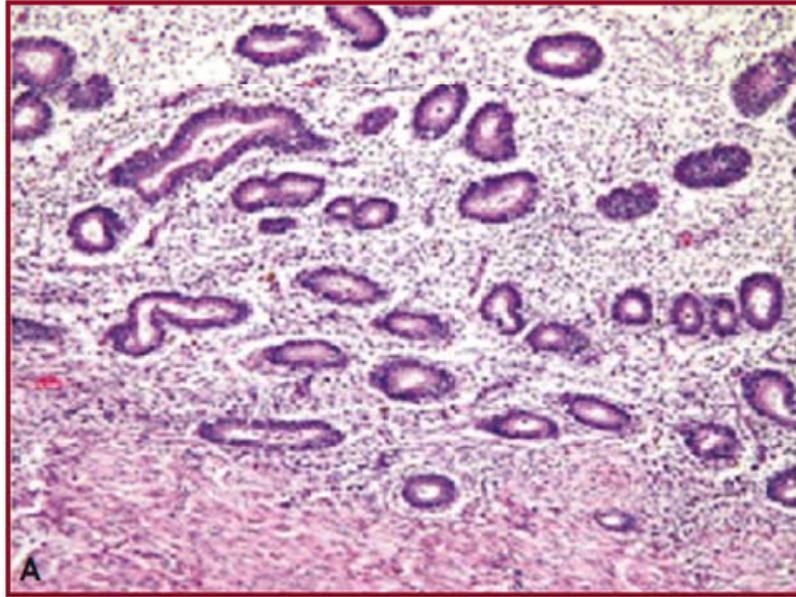
-Inadeguata nutrizione: una grave malnutrizione di accompagna ad utilizzo della muscolatura come fonte di energia dopo che altre riserve, come i depositi di grasso) sono state utilizzate

-Perdita della stimolazione endocrina: la perdita di stimolazione estrogenica dopo la menopausa da origine ad atrofia fisiologica dell'endometrio, dell'epitelio vaginale e della mammella

-Invecchiamento (atrofia senile): il processo di invecchiamento è associato a perdita cellulare

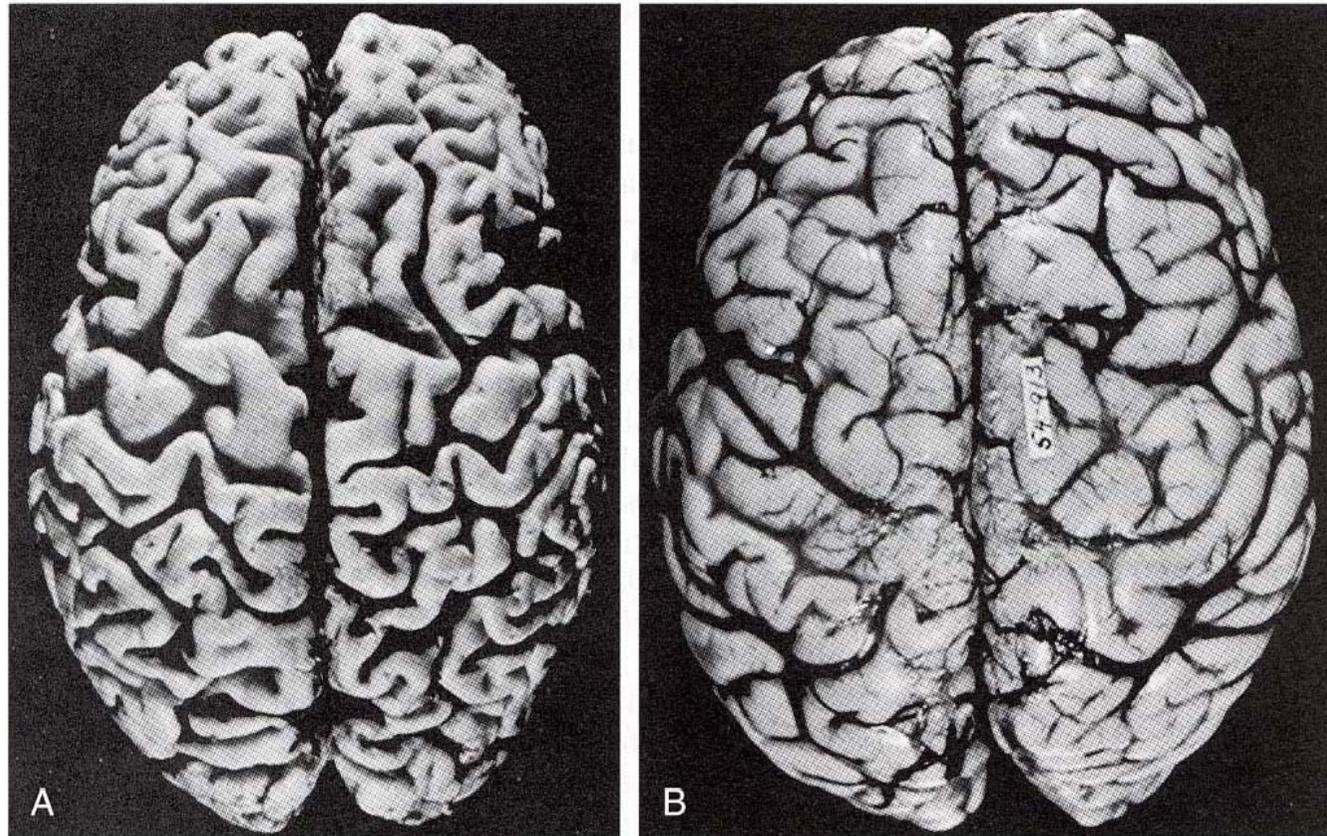
-Pressione: la compressione di un tessuto per un certo periodo di tempo può causare atrofia

Esempi di Atrofia Fisiologica: Utero



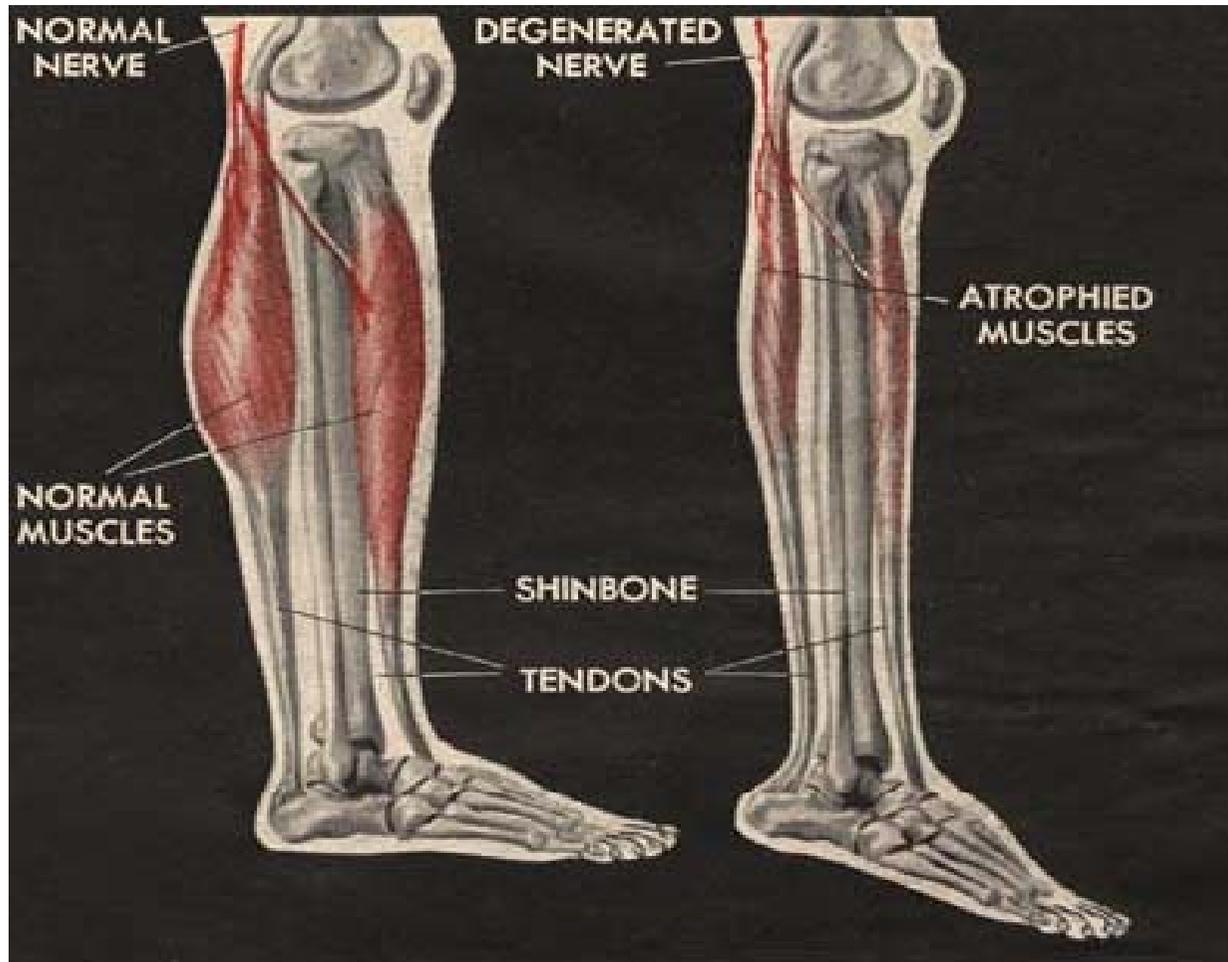
A. Sezione di utero in età fertile, con endometrio ispessito, composto da ghiandole proliferanti; B. endometrio atrofico di una donna di 75 anni e contenente solo poche ghiandole, cistiche e atrofiche.

Esempi di Atrofia Fisiologica: Cervello senile



A. Cervello di un individuo di 82 anni rispetto a B. cervello di un 36enne

Esempi di Atrofia Patologica: Atrofia da mancata innervazione



Esempi di Atrofia Patologica: Atrofia da malnutrizione



Esempi di Atrofia Patologica: Morbo di Alzheimer



Sono evidenti le circonvoluzioni atrofiche, specie in sede frontale cerebrale, in un paziente con malattia di Alzheimer

Metaplasia modificazione reversibile per la quale un tipo cellulare differenziato (epiteliale o mesenchimale) viene sostituito da un altro tipo cellulare differenziato

***Metaplasia
cilindrico/squamosa
dell'epitelio stratificato:***

epitelio cilindrico specializzato della trachea e dei bronchi sostituito da pavimento stratificato (es. irritazioni croniche, fumatori, perdita della produzione del muco, deficienza vitamina A)

***Metaplasia
cilindrico/squamosa dei
dotti biliari:***

epitelio cilindrico secretorio sostituito da pavimentoso stratificato non funzionale (calcoli)

***Metaplasia
squamosa/cilindrico
gastrica:***

esofago di Barret (reflusso esofageo gastrico)

***Metaplasia del tessuto
connettivo:***

formazione di cartilagine, osso o tessuto adiposo (tessuti di tipo mesenchimale) in tessuti che normalmente non contengono questi elementi

Ulcera Gastrica

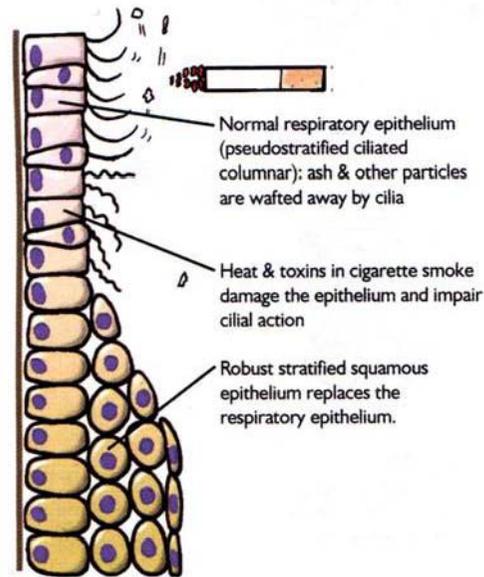
La persistenza degli stimoli che predispongono alla metaplasia (epiteliale) può indurre la trasformazione cancerosa proprio nell'epitelio metaplastico.

Metaplasia (modificazione reversibile di tipo cellulare)

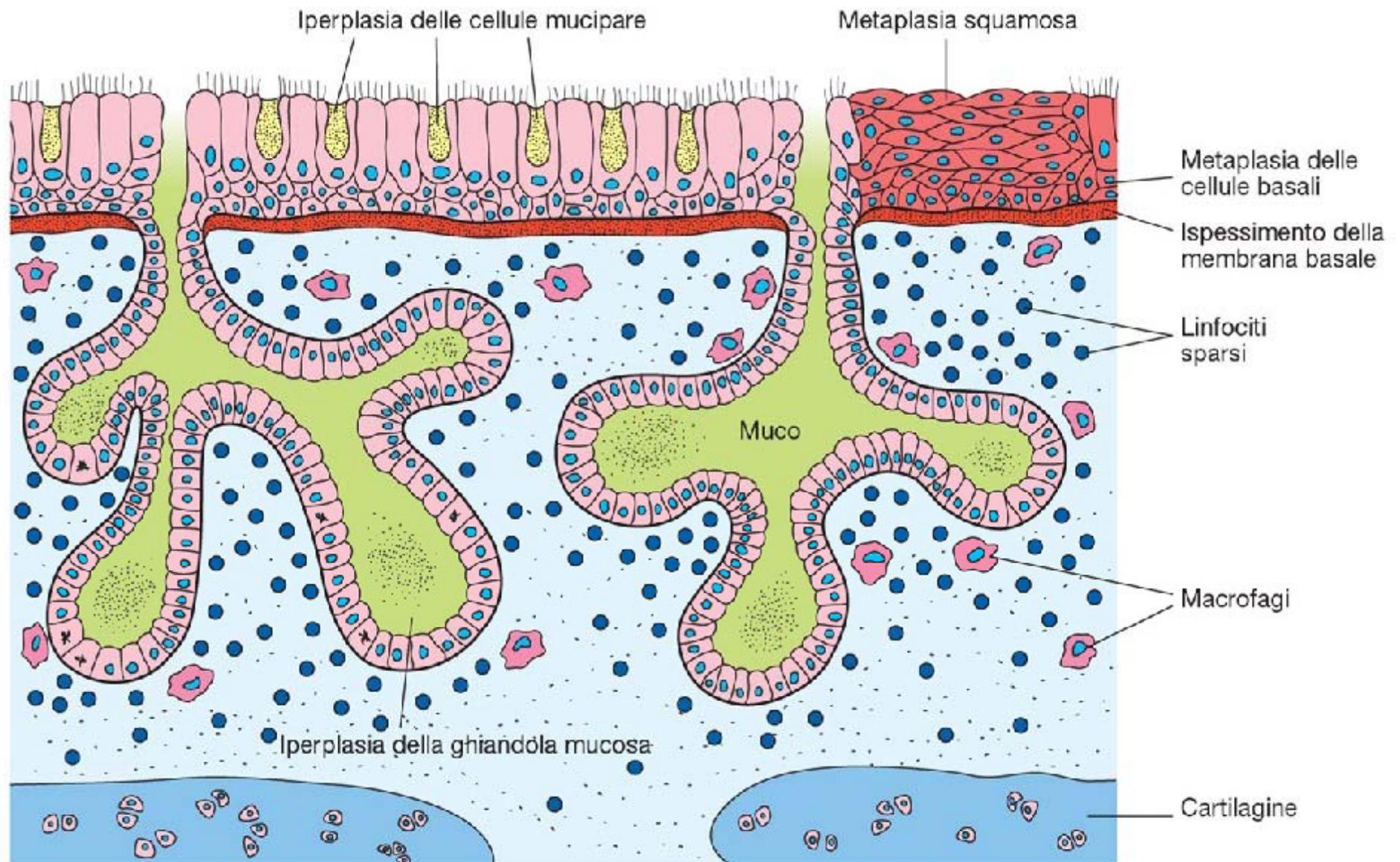
Si pensa che la metaplasia derivi da una sorta di riprogrammazione di cellule staminali che sono presenti nella maggior parte degli epitelii (*cellule di riserva*) o di cellule mesenchimali indifferenziate presenti nel tessuto connettivo.

Queste cellule precursore si differenziano in una nuova direzione in seguito a modificazioni dei segnali generati da una combinazione di citochine, fattori di crescita e componenti della matrice extracellulare presenti nell'ambiente esterno

Esempi di Metaplasia: metaplasia cilindrico/squamosa dei bronchi

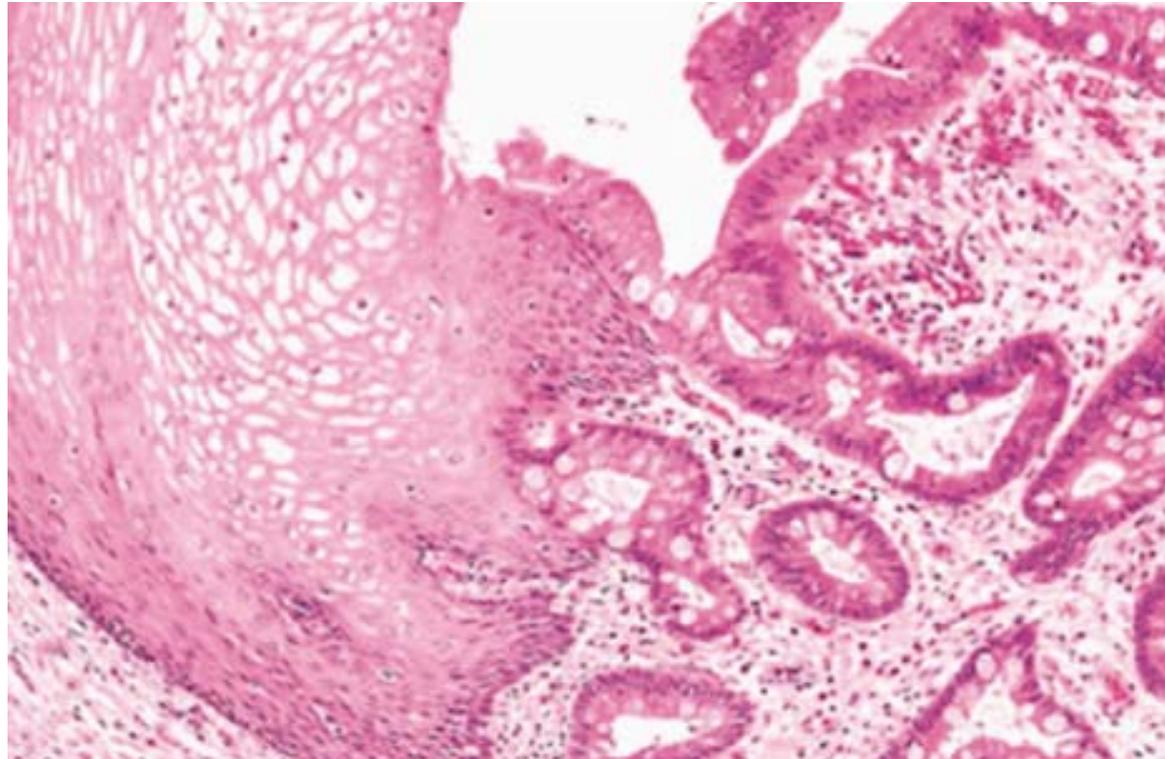


Nei fumatori cronici l'epitelio cilindrico ciliato è sostituito da cellule stratificate di tipo pavimentoso.



Metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale con iperplasia delle ghiandole mucose causato dal fumo di sigaretta

Esempi di Metaplasia: metaplasia epiteliale squamoso/cilindrico

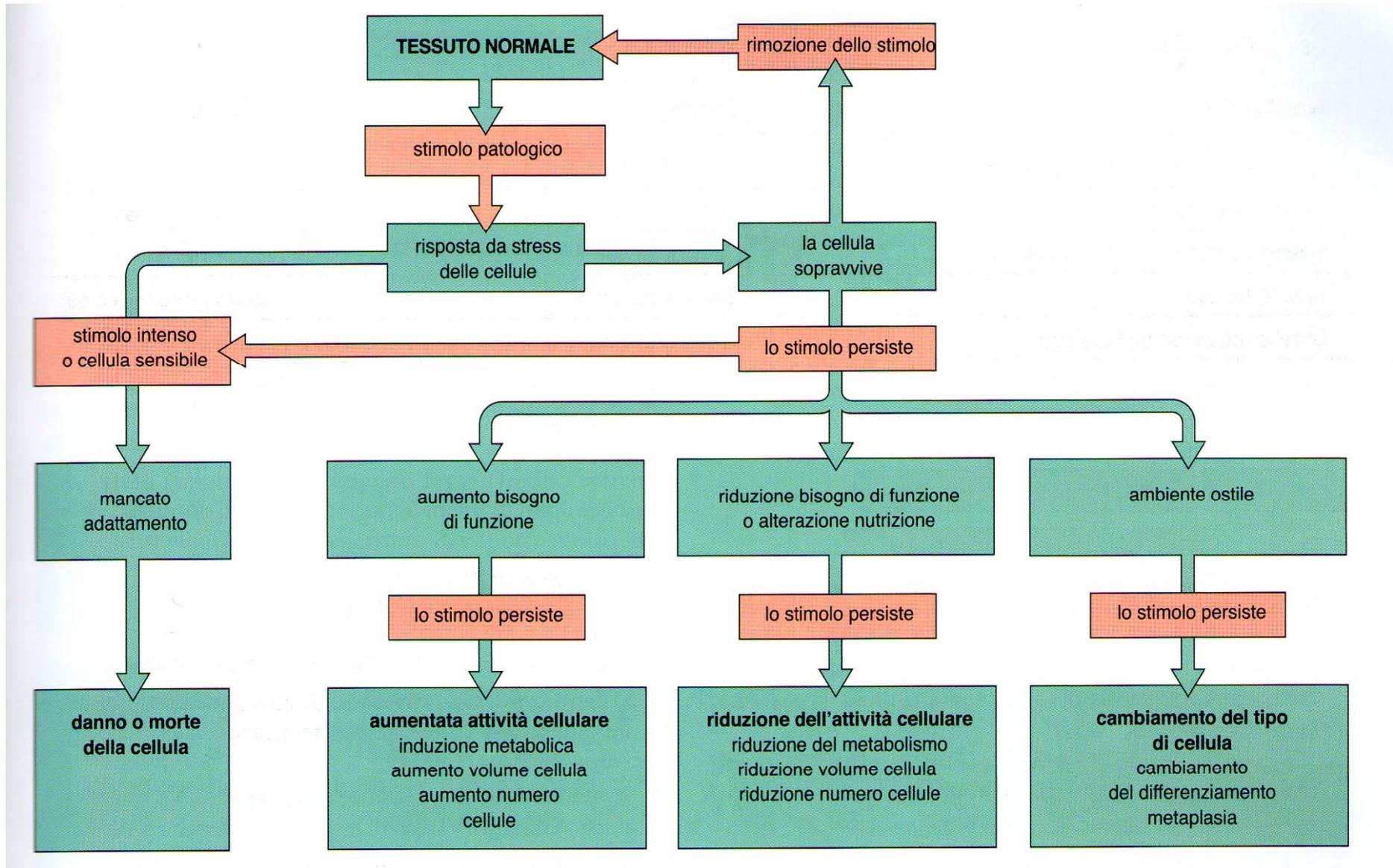


Trasformazione metaplastica dell'epitelio squamoso stratificato dell'esofago (a sinistra) in epitelio cilindrico maturo (metaplasia di Barrett)

Esempi di Metaplasia: Ulcera gastrica



Risposte dei tessuti ai cambiamenti dell'ambiente

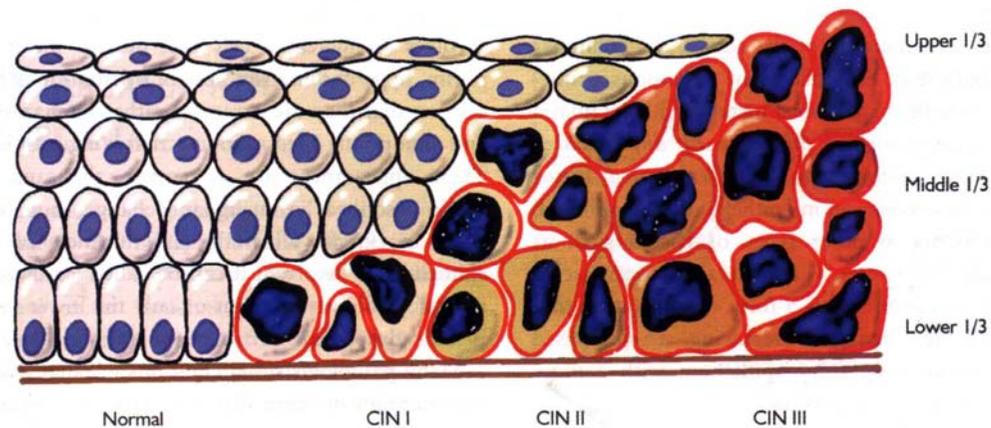


Storia naturale del tumore - Displasia

Situazione che indica la perdita dell'uniformità delle singole cellule e la presenza di anomalie nel differenziamento di cellule epiteliali o mesenchimali sottoposte a stimoli proliferativi.

✓ Displasia squamosa dell'epitelio della cervice uterina; (CIN: neoplasia intraepiteliale cervicale)

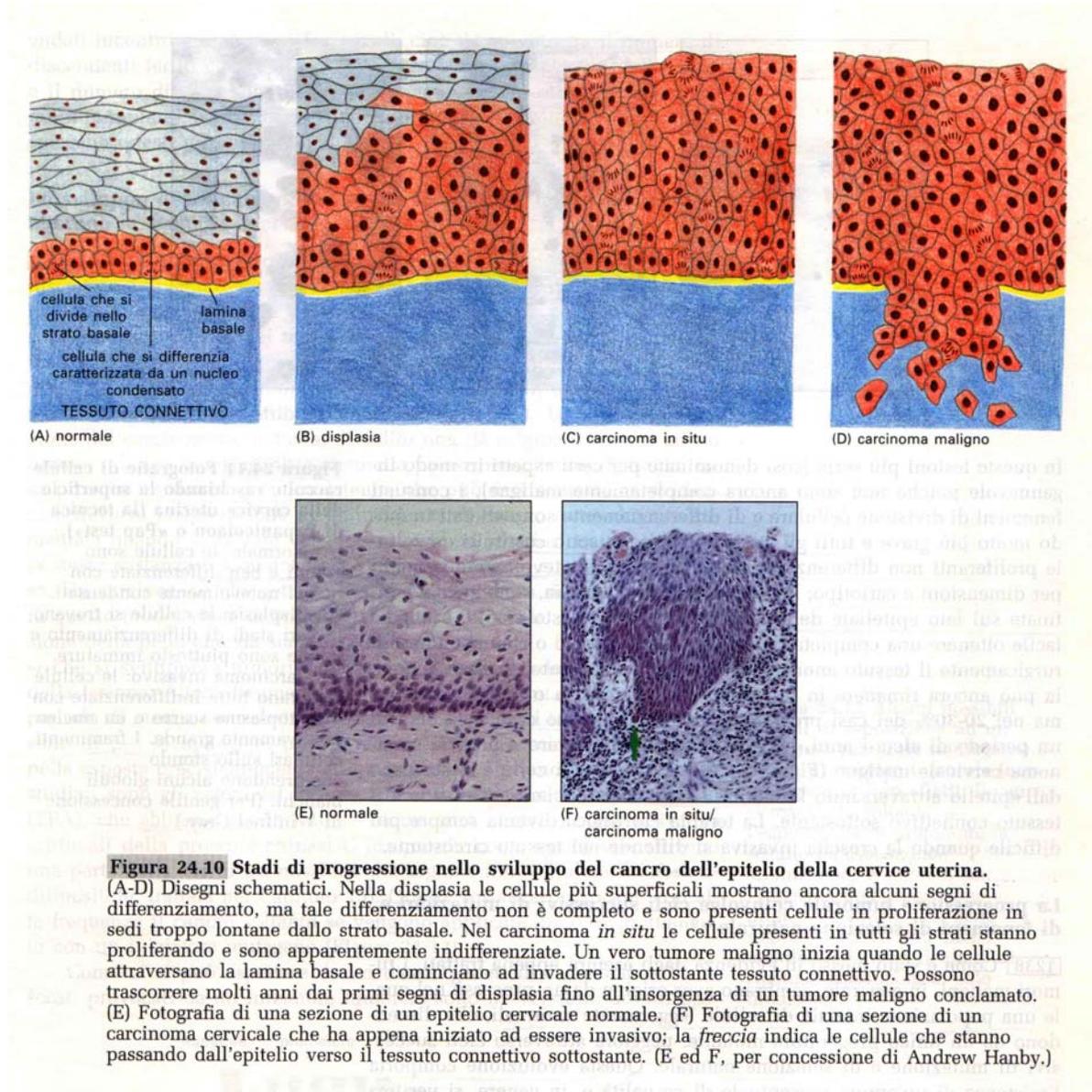
✓ Displasia squamosa dell'epitelio respiratorio: (fumatori).



Dysplasia principally affects the transformation zone of the cervix, i.e. the junction between the columnar epithelium of the endocervix and the squamous epithelium of the ectocervix. It is graded CIN I, CIN II, CIN III, depending on the layers of the epithelium involved. It starts in the basal layer. Dysplastic cells fail to mature and show the nuclear features of malignancy, e.g. ↑ nuclear:cytoplasmic ratio and nuclear pleomorphism and mitoses occur above the basal layer

Displasia > Neoplasia (carcinoma *in situ*: epitelio di rivestimento viene rimpiazzato da uno strato di cellule maligne, ma i confini istologici sono “ancora” rispettati. La membrana basale è intatta > carcinoma invasivo)

Storia naturale del tumore dalla displasia al tumore invasivo



4 fasi principali:

- modificazione maligna delle cellule (trasformazione)
- crescita delle cellule trasformate
- invasione locale
- invasione a distanza