

Gli adattamenti cellulari e tessutali

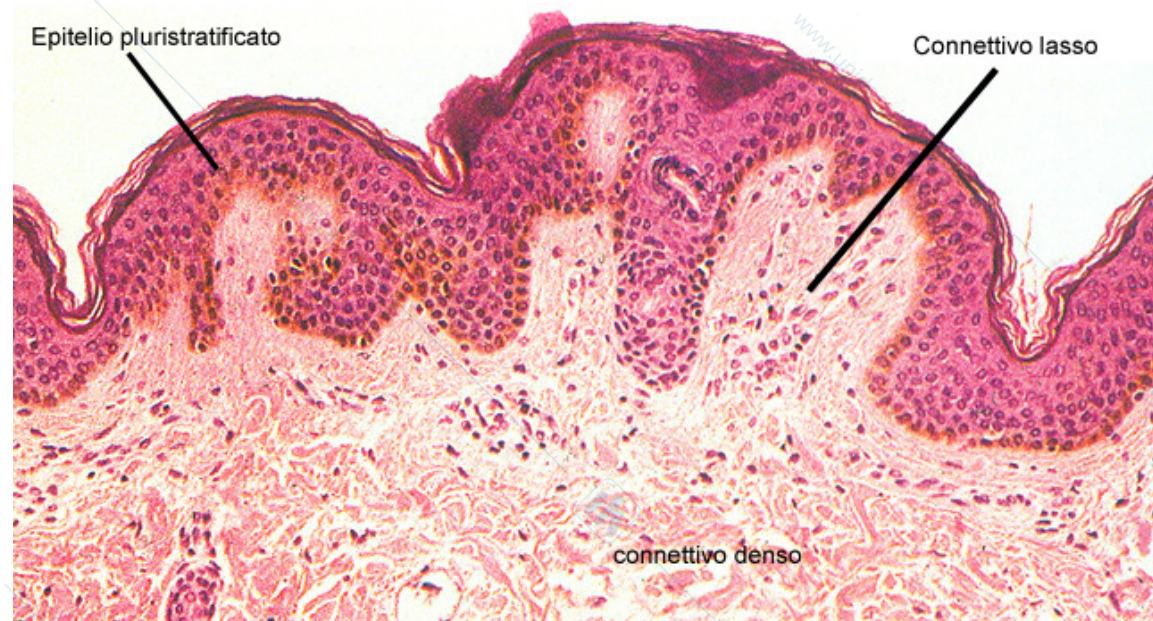
Ipertrofia cardiaca
(adattamento)

Cuore normale
(omeostasi)

Morte dei
miocardiociti
(danno
irreversibile)

Omeostasi tessutale

Le cellule che compongono un tessuto tendono a mantenere costanti nel tempo il loro numero, le dimensioni e l'aspetto differenziativo



- **Omeostasi:** condizione di equilibrio di un tessuto o di un organismo
- **Adattamento:** nuova condizione di equilibrio in risposta ad uno stimolo stressante
- **Danno:** modificazione reversibile o irreversibile della funzione cellulare e tessutale in risposta ad uno stimolo stressante

I tessuti sono sistemi stazionari

Il numero di cellule viene mantenuto attraverso la perdita di cellule e la loro entrata

La **perdita** avviene per necrosi, apoptosi, esfoliazione (es. cute), fagocitosi di cellule morte.

Le **entrate** avvengono per proliferazione di cellule con caratteristiche di staminalità da un comparto germinativo

perdite = entrate \Rightarrow OMEOSTASI

La **differenziazione** delle cellule di un tessuto è rappresentata dalle caratteristiche morfologiche e funzionali acquisite durante lo sviluppo embrionale
mantenimento della differenziazione \Rightarrow OMEOSTASI

Esistono diversi tipi di tessuti stazionari:

- **Tessuti a cellule perenni:** muscolare e nervoso con scarse capacità proliferative
- **Tessuti a cellule stabili:** epatociti, endoteli, tessuti connettivi, con capacità replicative dopo danno
- **Tessuti a cellule labili:** epiteli e cellule ematiche caratterizzate da un compartimento germinativo continuamente funzionante

La proliferazione è affidata principalmente a cellule di tipo staminale che vanno incontro a divisione in risposta a fattori di crescita (growth factors = GF)

Adattamenti cellulari

- Le cellule possono rispondere ad
 - aumentate o ridotte richieste funzionali,
 - incrementata o diminuita stimolazione ormonale
 - stimoli patologici
- andando incontro ad una varietà di **adattamenti cellulari** di tipo morfologico e funzionale.
- In questa situazione la cellula acquisisce un nuovo equilibrio, alterato ma solido, che ne preserva la vitalità e ne modula le funzioni in risposta a stimoli.

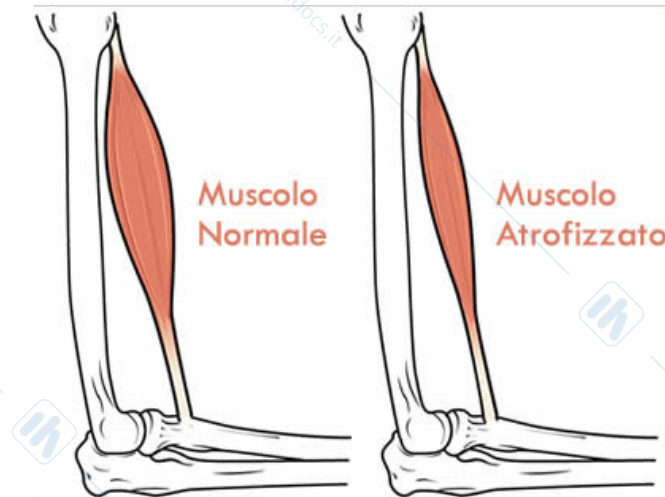
Adattamenti cellulari

- Le cellule acquisiscono un nuovo equilibrio
- Si verificano alterazioni della struttura e della funzione del tessuto
- Gli adattamenti possono avvenire con alterazioni di:
 - dimensioni delle cellule
 - proliferazione cellulare
 - aspetto differenziativo
- Generalmente, si tratta di fenomeni limitati ad un distretto dell'organismo e solitamente reversibili
- Il persistere di questi fenomeni può preludere all'insorgenza di patologie

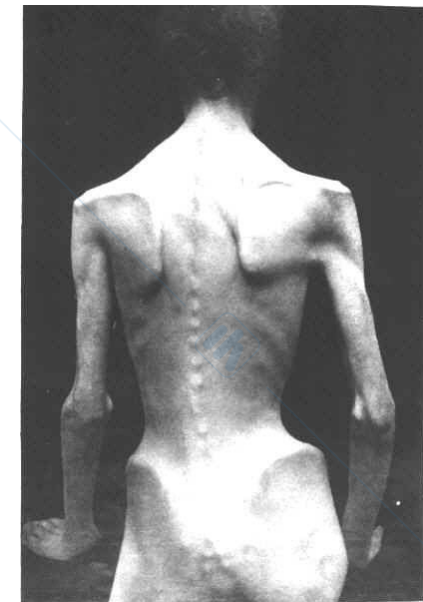
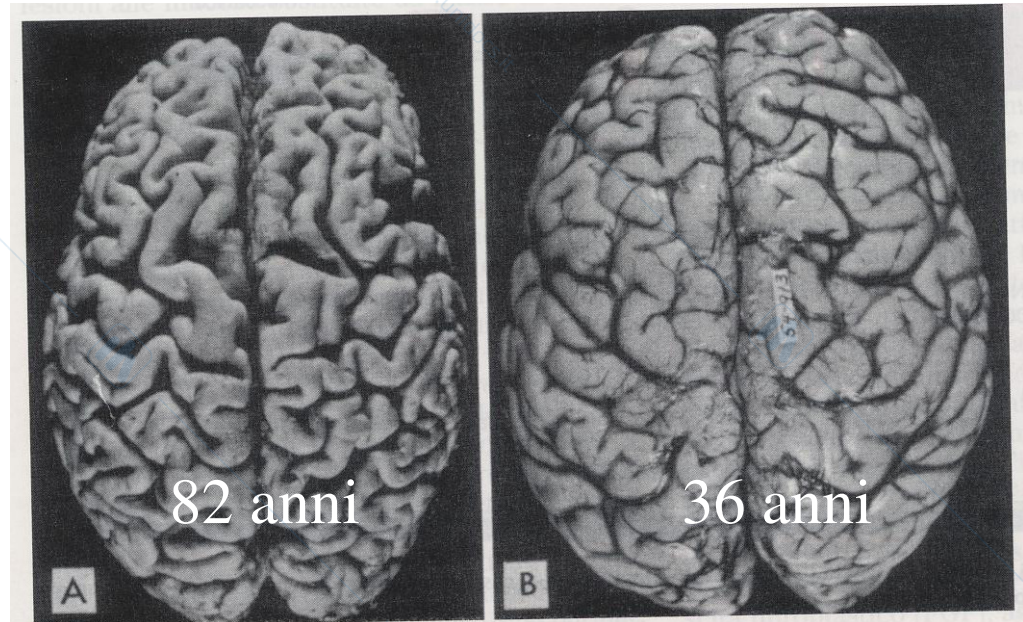
Ridotte richieste funzionali o risposta a danno cronico

Il tessuto può rispondere con riduzione di:

- volume delle sue cellule (**ipotrofia**),
- numero delle cellule (**ipoplasia**)
- frequentemente, entrambi (**atrofia**).



Atrofia fisiologica del cervello



**Atrofia
muscolare
dovuta a
cachessia**

Ipotrofia/ipoplasia (atrofia)

- **mancato uso:** es. immobilizzazione di un arto per ingessatura causa ipotrofia muscolare
- **perdita di innervazione:** per cause traumatiche o legate al processo di invecchiamento
- **perdita di stimolazione endocrina:** atrofia delle gonadi nell'invecchiamento
- **ridotto apporto sanguigno:** atrofia dell'encefalo in seguito ad aterosclerosi
- **ridotta nutrizione**

Ipotrofia

- Diminuzione del volume di un tessuto/organo per **riduzione delle dimensioni** delle cellule che lo compongono
- riduzione del citoplasma, del numero dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico
- Entro certi limiti tali modificazioni sono ancora compatibili con la **sopravvivenza** e con una ridotta funzionalità cellulare.
- Se lo stimolo persiste o si intensifica le cellule possono andare incontro a **morte**.

Ipoplasia (involuzione)

Riduzione del volume di un tessuto/organo per **riduzione del numero** di cellule che lo compongono

Tali modificazioni possono portare a completa perdita di funzione dell'organo

Aumentate richieste funzionali

Possono provocare aumento di

- volume delle cellule (**ipertrofia**) che interessa prevalentemente i tessuti a cellule perenni
- numero delle cellule (**iperplasia**) caratteristica delle cellule capaci di divisione mitotica (epidermide, epiteli degli organi interni, cellule emopoietiche midollari, linfociti linfonodali, epatociti, fibroblasti, cellule endoteliali)
- frequentemente, entrambi.

Ipertrofia

Aumento del volume delle cellule con conseguente aumento del volume del tessuto/organo

Muscolo striato

Allenamento (= aumentata richiesta funzionale)



Stiramento meccanico della fibra muscolare



Aumento dell'apparato contrattile e del volume

Ipertrofia cardiaca

Può verificarsi in caso di:

- **Esercizio fisico (aumentata richiesta funzionale)**
- **Ipertensione o stenosi valvolare**
- **Danno miocardico o insufficienza valvolare**

Rappresenta un meccanismo di compenso per mantenere una adeguata portata cardiaca.

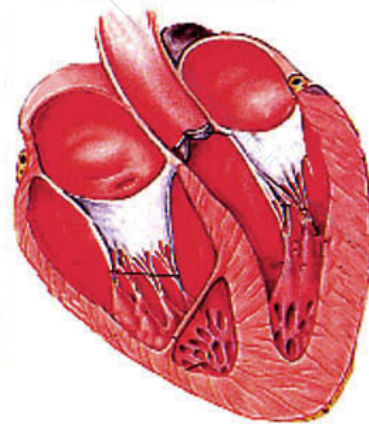
Esercizio fisico: determina ipertrofia "fisiologica".

Il cuore degli atleti generalmente è sottoposto a sforzo saltuario con tempi di recupero rispetto per es. ad un soggetto con valvulopatia.

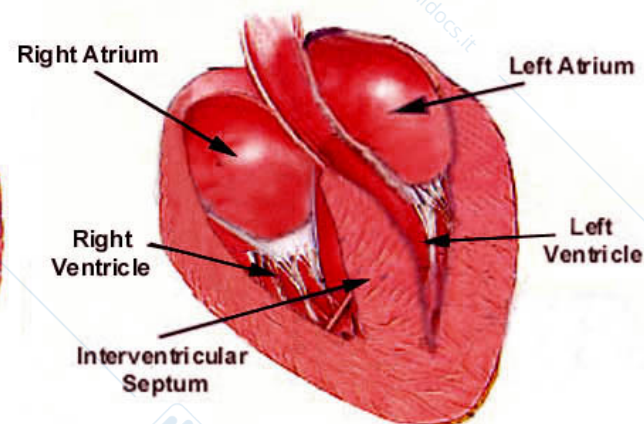
Ipertrofia cardiaca

- I miocardiociti rispondono a stimoli meccanici, come lo **stiramento**, con meccanismi che determinano la risposta ipertrofica.
- **ingrandimento dei miocardiociti** con accumulo di proteine sarcomeriche
- **Meccanismo compensatorio potenzialmente reversibile.**

Hypertrophic Cardiomyopathy



Normal Heart



Hypertrophied Heart

Ipertrofia cardiaca progressiva

- Con il persistere dello stress il miocardio diventa irreversibilmente ingrandito e dilatato.
- Si verifica un aumento del numero di capillari che risultano però insufficienti per mantenere l'irrorazione dell'aumentata massa di tessuto
- ⇒ stato di ipossia con danno che può portare alla necrosi di piccoli gruppi di cellule
- Le alterazioni delle cellule e la necrosi portano all'"esaurimento" del miocardio.

Le **iperplasie** possono essere distinte in fisiologiche e patologiche

- Fisiologiche, da stimolazione ormonale
- Patologiche, da stimolazione patologica

Il perpetuarsi di una iperplasia patologica rappresenta un rischio per l'instaurarsi di una proliferazione neoplastica.

Iperplasia fisiologica della mammella

- Nella pubertà gli **estrogeni** causano sviluppo della ghiandola mammaria.
- La ghiandola mammaria inattiva è caratterizzata da un sistema di dotti, piuttosto che da cellule ghiandolari attive.
- Durante la **gravidanza** gli **estrogeni** causano crescita della mammella per aumento dell'apparato secernente che, infatti, completa il suo sviluppo alla gravidanza.
- La maturazione della mammella a ghiandola secernente latte richiede infine **prolattina**

Iperplasia fisiologica dell'endometrio nel ciclo mestruale

- Nella prima fase del ciclo le gonadotropine FSH e LH inducono la produzione di **estrogeni** da parte dei follicoli ovarici.
- Gli **estrogeni** provocano la **proliferazione delle cellule endometriali** rimaste dopo la desquamazione emorragica che avviene nella mestruazione
- Nella seconda parte del ciclo il **progesterone**, in combinazione con gli estrogeni, induce il **passaggio alla fase secernente**: l'endometrio diventa più vascolarizzato ed edematoso e le ghiandole diventano tortuose e secernenti un fluido chiaro.

Iperplasia patologica dell'endometrio

- Un incremento assoluto o relativo di estrogeni mantiene l'iperplasia dell'epitelio ghiandolare endometriale.
- Iperplasia e adenocarcinoma costituiscono un *continuum* morfologico e biologico.

Iperplasia senza atipia → iperplasia con atipia → neoplasia intra-epiteliale (IEN) → carcinoma

- Risultato di incremento di estrogeni endogeni o di estrogeni esogeni nella terapia ormonale sostitutiva in menopausa (TOS)
- Un **iperestrinismo relativo** può verificarsi in corso di obesità, nulliparità, menarca precoce e menopausa tardiva.
- L'utilizzo di preparati contenenti progestinici riduce significativamente la probabilità di sviluppare carcinoma in relazione alle proprietà del progesterone di inibire la crescita dell'endometrio

Iperplasia prostatica

- Formazione di **noduli estesi, ben definiti, nella regione periuretrale della prostata** che comprimono il canale uretrale → ostruzione dell'uretra → difficoltà alla minzione e ritenzione urinaria nella vescica → ipertrofia della vescica, cistiti ed infezioni renali.
- Alterazione comune negli uomini > 50 anni nei quali si verifica un **aumento del numero di recettori per gli androgeni**, in particolare per il diidrotestosterone, **sulle cellule dell'epitelio prostatico**.
- La maggiore responsività all'azione degli androgeni provoca iperplasia dell'epitelio con formazione dei noduli.
- L'iperplasia nodulare prostatica non sembra in relazione con insorgenza di carcinoma della prostata, quindi non viene considerata una lesione precancerosa.

Iperplasia compensatoria degli epatociti - fegato rigenerante

La capacità rigenerante del tessuto epatico è particolarmente evidente dopo epatectomia parziale.

Compare inoltre in diverse condizioni di danno cronico (es. epatiti virali o alcoliche)

Avviene secondo la seguente sequenza di eventi:

1. Gli epatociti residui sono stimolati da aumentato apporto di nutrienti relativamente alla massa residua.

L'incremento della loro attività metabolica risulta in una "iniziazione" alla proliferazione con aumento della trascrizione di proto-oncogeni (c-fos, c-myc, c-ras) che favoriscono la proliferazione cellulare

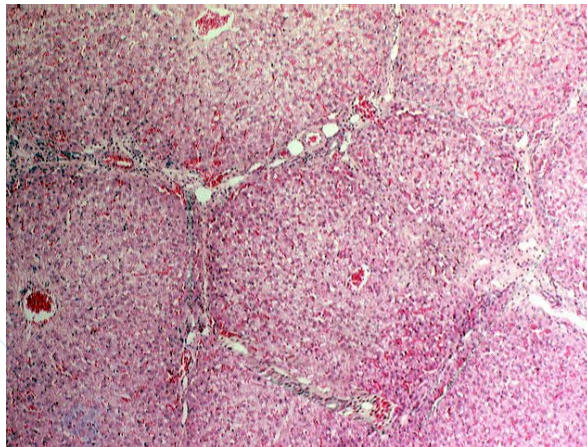
Iperplasia compensatoria degli epatociti

2. Avvio della proliferazione cellulare in risposta a fattori di crescita:

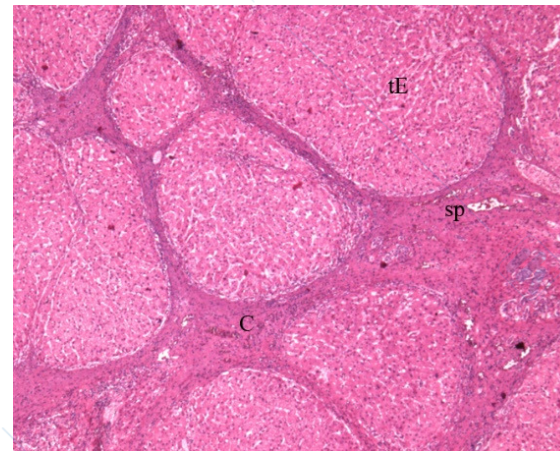
TGF- α (Trasforming growth factor), prodotto dalle cellule parenchimali

HGF (hepatocyte growth factor), rilasciato dalle cellule stromali (cellule di Kupffer, cellule endoteliali)

3. arresto della proliferazione in risposta al TGF- β prodotto dalle cellule stromali una volta raggiunta la massa iniziale: viene così impedita la proliferazione incontrollata.



Fegato normale



Fegato rigenerante

Ipertrofia ed iperplasia

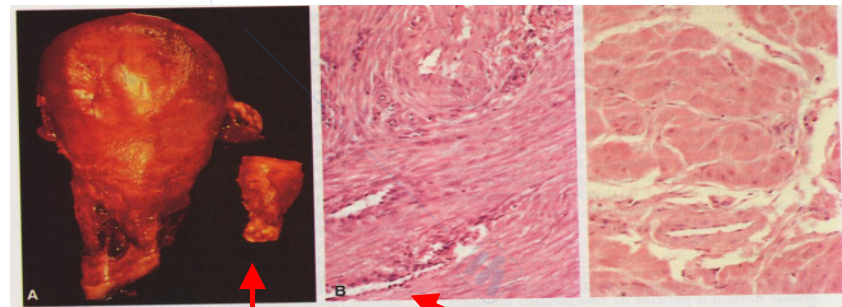
Rene

- Molti stimoli inducono ipertrofia renale, tra cui la nefrectomia monolaterale.
- Combinazione di ipertrofia e di iperplasia: ingrandimento dei glomeruli e dei tubuli, senza formazione di nuovi nefroni.

Muscolo liscio

- Generalmente una combinazione di ipertrofia e iperplasia.
- Meccanismi responsabili dell'ingrandimento di circa 70 volte del corpo dell'utero in gravidanza.

Utero gravidico



Utero gravidico

Utero normale

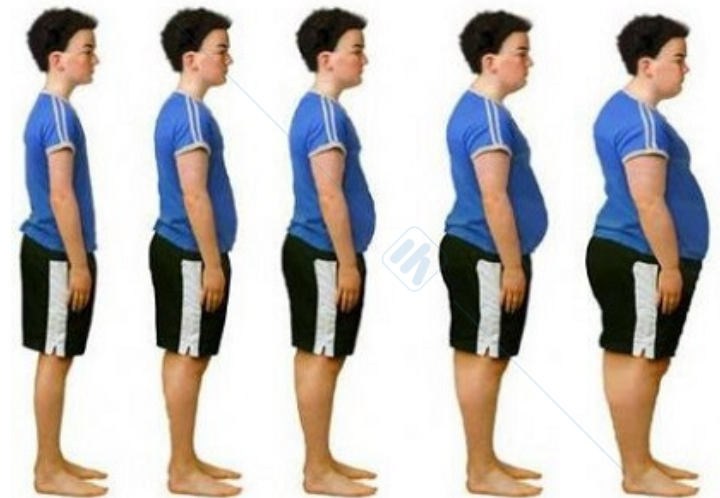
Ipertrofia ed iperplasia del tessuto adiposo

- Durante il primo anno di vita il tessuto adiposo presenta **ipertrofia**,
- durante la crescita fino alla vita adulta il tessuto adiposo aumenta per incremento del numero degli adipociti (**iperplasia**).
- I nuovi adipociti potranno ridursi di dimensioni ma sono destinati a permanere per tutta la vita, eccetto in condizioni di estrema denutrizione.
- L'obesità che si sviluppa in età infantile influisce notevolmente sulla salute del soggetto.

Nell'adulto, l'eccesso di calorie determina inizialmente ipertrofia (potenzialmente reversibile).

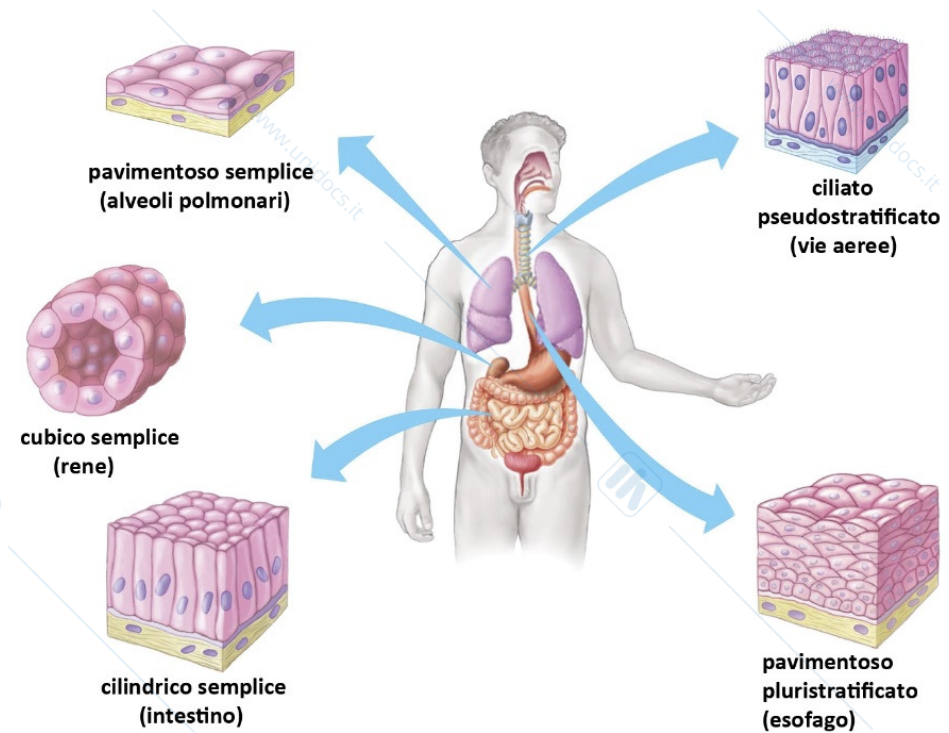
Se l'ipernutrizione persiste si arriva ad iperplasia.

I soggetti obesi possiedono cellule adipose più numerose e più grandi.



Metaplasia

- **Cambiamento reversibile dell'aspetto differenziativo, in risposta a diversi stimoli irritativi**
- **un tessuto ben differenziato assume le caratteristiche di un altro tessuto altrettanto differenziato, sia morfologicamente che funzionalmente, sempre nell'ambito della stessa derivazione istogenetica (es. epitelio)**
- **Risposta adattativa che porta alla sostituzione di cellule più sensibili al danno con altre meno sensibili e in grado di sostenere condizioni avverse**



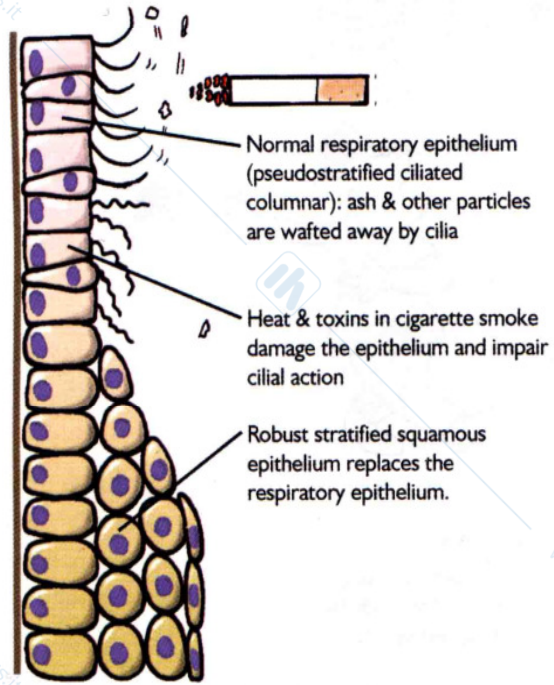
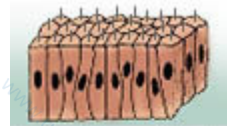
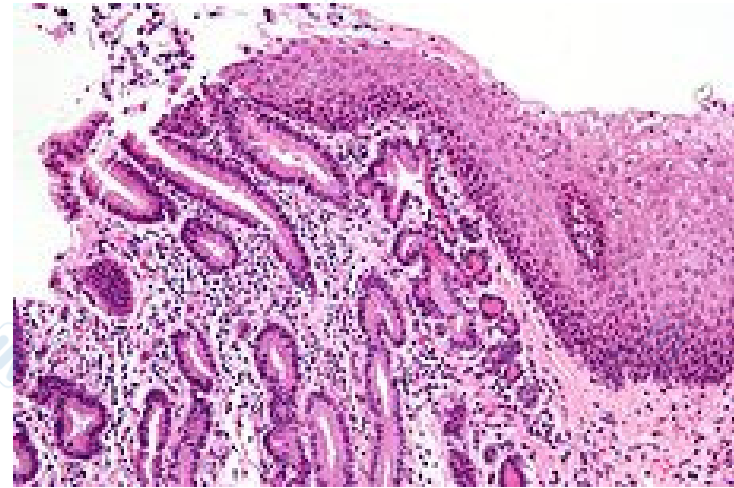


Figure 15.5 Squamous metaplasia of the bronchus



Cilindrico ciliato



Pavimentoso pluristratificato

Metaplasia: esempi

comparsa di epitelio squamoso pluristratificato

- nella trachea e nei bronchi per fumo di sigaretta o infiammazione cronica
- nell'endocervice in seguito ad infiammazione cronica
- nella mucosa dello stomaco in seguito a reflusso alcalino dal duodeno

comparsa di epitelio cilindrico muco-secernente

- nella mucosa dell'esofago in seguito a reflusso acido dallo stomaco (esofagite da reflusso)

comparsa di tessuto osseo in tessuti muscolari

- Un trauma cronico può indurre conversione di cellule muscolari a osteoblasti con deposizione di tessuto osseo

Displasia

- Alterazione dell'aspetto differenziativo di un tessuto in **risposta a stimoli irritanti** (es. fumo, infiammazione, ecc.),
- Si riscontra principalmente negli epitelii
- Caratterizzata da una varietà di modificazioni che comprendono:
 - **perdita di uniformità dell'aspetto delle singole cellule**
 - **perdita del loro orientamento nell'architettura del tessuto**

Le cellule displastiche mostrano **pleomorfismo** (variazioni di forma e dimensione):

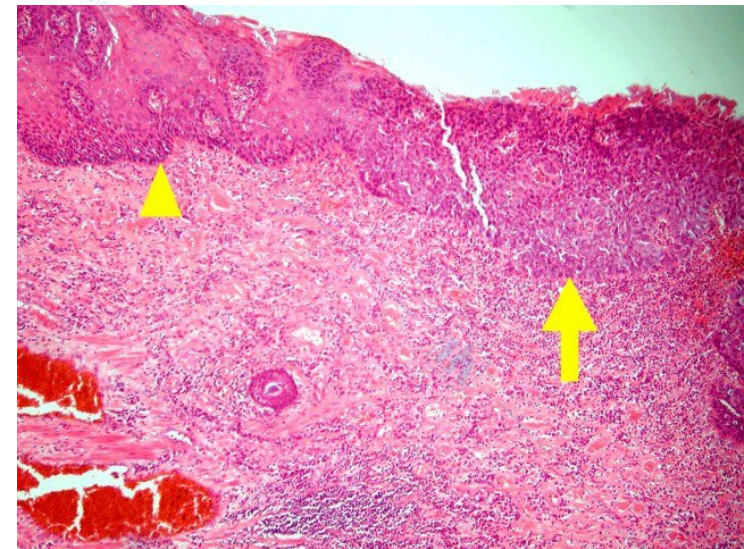
- **nuclei spesso voluminosi ed ipercromici,**
- **rapporto nucleo-citoplasma aumentato,**
- **mitosi frequenti con localizzazione anomala negli epitelii, non solo negli strati basali**
- **anarchia nell'architettura tissutale con tendenza a perdere l'organizzazione a strati con diversa morfologia cellulare**

Displasia

Esistono diversi **gradi** di displasia:

1. **lieve**
2. **moderata**
3. **grave (generalmente irreversibile)**

Una displasia grave che coinvolge l'intero spessore dell'epitelio
= **carcinoma in situ** (lesione considerata una forma pre-invasiva di neoplasia)



Sostituzione di cellule di un tipo con cellule di un altro tipo. Mantenimento della normale architettura tessutale. Reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita parziale della organizzazione. Anormalità citologiche. Parzialmente reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita completa del controllo proliferativo e marcato aumento del numero delle cellule. Perdita variabile della organizzazione tessutale. Anormalità citologiche. Irreversibile

