

DIFFERENZA TRA RIGENERAZIONE E RIPARAZIONE

Riparazione = "creo un buco, lo devo tappare".

EX: tessuto parenchimale (fegato), composto di cellule nobili quali epatociti e cellule epiteliali che fanno funzionare l'organo. Necessitano però dell'impalcatura vascolo-stromale che tiene insieme l'organo (parenchima) e forniscono il nutrimento. Il danno viene riparato in due modi:

1. Dall'espansione numerica dell'impalcatura ---> **riparazione in senso stretto**, ovvero un evento genetico, perché la componente non nobile è uguale in tutti gli organi
2. Dalla componente nobile ---> **rigenerazione** specifica per quel determinato organo.

Rigenerazione = permette la formazione delle cellule nobili caratteristiche di quel tessuto (è quindi controllata geneticamente). Questa discende da cellule progenitrici organo-specifiche. La cellula progenitrice di rango più alto è la cellula staminale. La componente staminale è presente nella porzione mesenchimale in forma di cellule mesenchimali.

La **cellula staminale** è la cellula responsabile della rigenerazione della parte nobile di un tessuto. Il padre della moderna cultura sulla rigenerazione a partire dalla cellula staminale è Lajtha (staminalità ematopoietica), il cui studio iniziò come conseguenza dei bombardamenti di Hiroshima e Nagasaki. Ciò che succede infatti, è che ci sia un'onda di calore o un forte spostamento d'aria che colpiscono l'individuo: una piccola percentuale delle vittime non muore ma accumula radiazioni ionizzanti che causano un effetto citotossico. I tessuti in cui la proliferazione è più vivace sono quelli in cui l'effetto ionizzante è maggiore, dopodiché il tessuto più danneggiato è quello ematopoietico (3 anni di vita).

Ancora oggi, circa l'80% degli studi sulle cellule staminali vengono effettuati su cellule ematopoietiche: si è scoperta l'irradiazione letale, secondo il quale il 100% dei soggetti colpiti da raggio ionizzante, muore nell'arco di 10 gg, a causa di un deficit acuto o sub-acuto di cellule del sangue. Se si irradia il topo con una dose adeguata di cellule, viene completamente risanato e la vita del topo non si accorcia minimamente rispetto ad un topo non manipolato. Il topo letalmente irradiato, viene prosciugato delle cellule ematopoietiche presenti nel midollo, che riesce a sopravvivere mediante proliferazione delle cellule della milza (palle gialle di cellule indifferenziate, progenitrici non staminali). Se le cellule della milza non proliferassero, il topo non avrebbe abbastanza tempo per ricreare le cellule a partire dal midollo e morirebbe. Le cellule che danno origine alle palle della milza, sono gerarchicamente inferiori alle staminali, ma sono più rapide e riescono a creare più velocemente un maggior numero di cellule.

RADIOBIOLOGIA = usa l'energia nucleare (raggi ionizzanti) a scopo "benefico". Erano, sessant'anni fa, gli unici laboratori nel quale si potessero studiare le cellule staminali.

Clone ---> popolazione di cellule derivata da un unico progenitore e capace di cospicua espansione numerica prima dell'innesco del differenziamento (le dimensioni di un clone sono ampiamente variabili).

Cellula Clonogenica (Lajtha, 1979) ---> cellula capace di proliferare estensivamente prima dell'innesco del differenziamento (il differenziamento terminale è usualmente accoppiato all'arresto mitotico).

Cellula Staminale (Wilson, 1986) ---> cellula ancestrale della linea germinale del nematode *Ascaris Megalocephala*. La versione moderna intende la cellula staminale come una cellula con capacità di esteso o

PATOLOGIA SPERIMENTALE – SBARBA

illimitato auto-mantenimento (cioè di generare cellule con caratteristiche sostanzialmente identiche a quelle della cellula progenitrice) combinata con la capacità di generare una progenie differenziata di almeno un tipo cellulare.

Cellula Staminale Ematopoietica ---> cellula capace di ripopolare un midollo aplastico con tutte le cellule del sistema linfo-ematopoietico.

Precursore ---> cellula non in grado di svolgere completamente il suo ruolo biologico, ma permette di creare delle cellule mature

Progenitore ---> produzione di un individuo diverso rispetto a quello da cui è generato

Progenitore clonogenico ---> è in grado di proliferare estensivamente, prima che si inneschi la differenziazione.

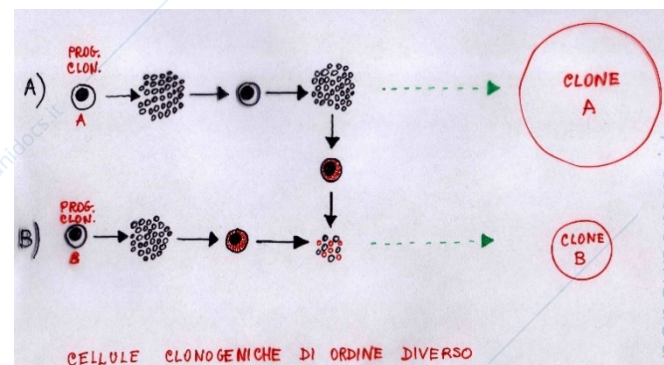
Sono cellule indifferenziate e incapaci di auto-mantenimento, ma capaci di proliferare e responsabili della crescita del tessuto. Dal progenitore clonogenico, a livello sperimentale, si possono ottenere dei sotto-cloni che non sono subito maturi, ma ancora indifferenziati.

Progenitore non clonogenico ---> è una cellula in grado di proliferare (3 volte), generando cellule già mature/parzialmente mature, per cui sono responsabili della crescita del tessuto. Si può dire che il progenitore non clonogenico è un derivato del progenitore clonogenico.

Cellule Mature ---> responsabili della funzione fisiologica del tessuto.

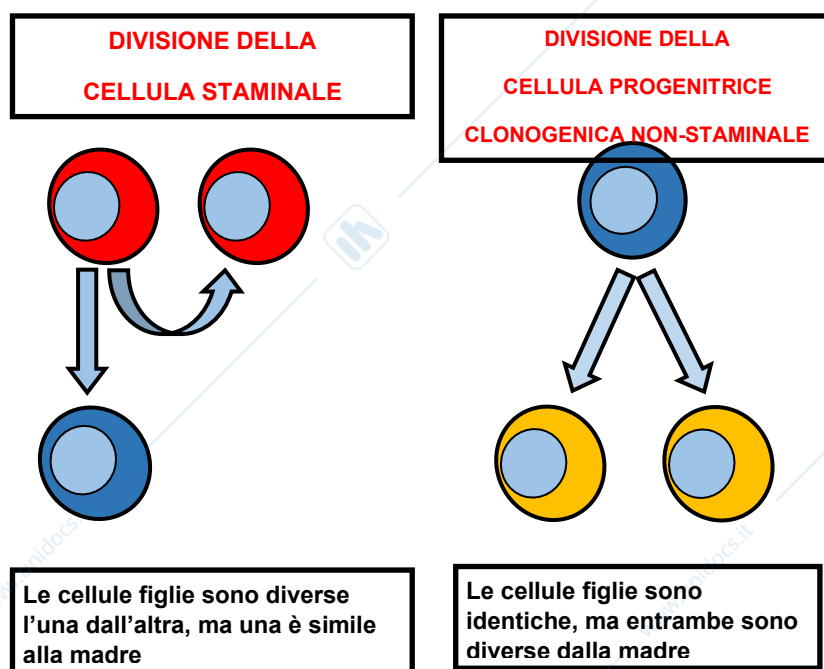
Quando una cellula si divide, nel 99,99% dei casi si divide generando cellule che sono uguali le une alle altre, ma diverse dalla cellula di origine. Una cellula staminale invece, può andare incontro alla divisione cellulare asimmetrica, ovvero le due cellule figlie sono l'una diversa dall'altra e una delle due è più o meno uguale alla cellula madre (stesso genotipo e fenotipo) e garantisce l'auto-mantenimento (self-renewal).

Gradiente decrescente di gerarchia, ma gradiente crescente di numero.



Nero = espansione clonale da cellule di transito a cellule differenziate

Rosso = proliferazione e differenziazione



Tutto ciò che è nel mezzo tra le cellule staminali e le cellule finali sono le cellule di transito (a lui non piace questo gergo).

PROPRIETÀ DISTINTIVE DELLA CELLULA STAMINALE

1. **Capacità di divisione asimmetrica o simmetrica**, ovvero può decidere quale delle due divisioni effettuare;
2. **Alto livello di attività telomerasica**, in quanto deve conservare la capacità di proliferazione e mette la cellula

figlia, uguale alla cellula staminale, in condizione di mantenere il telomero lungo, ma non all'infinito.

L'unica che ha un'attività telomerasica infinita è la cellula tumorale.

PROPRIETÀ ACCESSORIE DELLA CELLULA STAMINALE

1. **Alta probabilità di trovarsi in stato di quiescenza replicativa** che la rende la cellula depositaria della memoria storica dell'organismo: si può permettere di generare tante copie dell'originale, con una qualità inalterata. Alla fine di un ciclo mitotico può decidere se continuare la proliferazione o stopparsi e andare in quiescenza (bassa GF, grow factor). Eventuali errori vengono tradotti in errori a livello del DNA e viene generata la mutazione. Il fatto che la staminale non entra perennemente in condizione di mitosi, consente di riparare i danni, con maggior successo. Le altre cellule della progenie, nonostante non siano perfette, non rimangono nel tessuto a rappresentare la memoria del tessuto e non creano particolare danno.

Il ciclo mitotico dura solitamente 16/24h. Esistono però compartimenti cellulari veloci e compartimenti cellulari lenti (cellule * proliferano). Il compartimento staminale sarebbe rappresentato dalle caselle senza asterisco.

2. **Multipotenza differenziativa**

Queste proprietà possono essere variamente combinate, ma ciò che rimane più rigidamente inalterata è la capacità di quiescenza, ovvero man mano che si va avanti con la gerarchia, si nota come la prima caratteristica che scompare è la renwall e successivamente la quiescenza.

MODALITÀ DI DIVISIONE DELLA CELLULA STAMINALE

Modalità di mantenimento (asimmetrica)

1. **Modalità di amplificazione** con cui produce due cellule staminali (simmetrica) per aumentare il numero di cellule staminali ---> viene utilizzata in caso di paziente affetto da tumore.

PATOLOGIA SPERIMENTALE – SBARBA

2. **Mantenimento** con cui la cellula staminale dà origine a due cellule clonogeniche e a una cellula più differenziata
3. **Modalità di espansione clonale** in cui si trasforma in una supercellula progenitrice (simmetrica). La cellula staminale dà origine a due cellule clonogeniche (ovvero più differenziate). Situazione che avviene per esempio quando perdiamo tanto sangue ---> è la metodica prediletta dai processi di omeostasi

DIFFERENZIAZIONE (o differenziazione iniziale): avviene in cellule progenitrici

MATURAZIONE (o differenziazione finale): avviene in cellule precursori

Sono due fasi della maturazione del tessuto, che consente alle cellule di differenziarsi in modo tessuto-specifico e svolgere la loro funzione.

La macchina rigenerativa del tessuto viene divisa in compartimenti, in modo da descrivere gli eventi clinici:

Compartimento staminale: comprende cellule staminali:

- Staminali quiescenti;
- Staminali attivate;
- Progenitori clonogenici pluripotenti.

Compartimento proliferativo e differenziativo (*di transito*): comprende tutto ciò che evolve, ovvero:

- Progenitori clonogenici linea-ristretti (cellule proliferanti indifferenziata);
- Progenitori non clonogenici

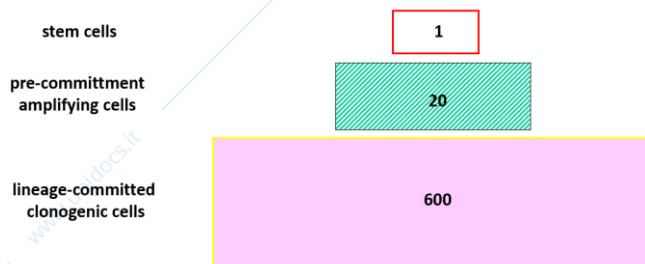
Compartimento maturativo: è composto da cellule post-mitotiche, quali:

- Precursori;
- Cellule ematiche mature.

LINEA DIFFERENZIATIVA: riguarda tutto l'albero di transizione tra un progenitore e la cellula più matura di quella linea stessa e consiste nella progressione da un progenitore clonogenico che viene commissionato a differenziare verso un determinato tipo cellulare funzionale, per formare il compartimento differenziativo corrispondente.

La perdita di capacità di automantenimento non è automatica ma avviene secondo processi sfumati. La capacità di automantenimento è quindi tipica del compartimento staminale il quale è a sua volta una popolazione eterogenea. L'eterogeneità del compartimento staminale in alcuni casi è misurabile.

Questo meccanismo della rigenerazione tissutale consente di produrre un alto numero di cellule differenziate a fronte di un ridotto numero di divisioni delle cellule staminali; cioè: le cellule staminali fanno fronte alle



esigenze rigenerative del tessuto senza dover ciclare continuamente (sottopopolazione «lenta»). Se non ci fosse il compartimento di transito, il soggetto non potrebbe vivere.

Il grafico descrive la differenza tra progenitori clonogenici prima del commissionamento (verde) e dopo il commissionamento (rosa).

COMMISSIONAMENTO = il commissionamento irreversibile di linea è sostenuto dalla perdita dell'assetto genomico germinale

EX: risposta dei linfociti B ad un antigene. Quanto l'antigene viene riconosciuto genera un clone e la popolazione va in contro ad un riassetto genomico. Quando un linfocita B comincia a produrre IgG/IgE questa cellula rappresenta un pezzo di progenie a perdere. Queste cellule non vanno a rafforzare la memoria immunitaria a lungo termine: il linfocita B con la linea curva rigenera le cellule della memoria a lungo termine mentre con la linea dritta rigenera le cellule vanno in contro a una modificazione dell'assetto genomico e che quindi sono più brave delle cellule della memoria a riconoscere l'antigene.

CAPACITÀ DI AUTO-MANTENIMENTO = è un evento tipico del compartimento staminale formato da una popolazione eterogenea.

FASI DELLA RIGENERAZIONE TISSUTALE

1. **Attivazione:** acquisizione da parte della cellula staminale della capacità di rispondere a stimoli proliferativi (= acquisizione di "competenza"; = transizione $G_0 > G_1$);
2. **Amplificazione:** proliferazione all'interno del compartimento staminale (= self-renewal; = auto-mantenimento) che porta alla generazione di progenitori clonogenici multipotenti incapaci di auto-mantenimento e precede la determinazione;
3. **Determinazione:** restrizione del potenziale differenziativo a poche/una linea differenziativa (= restrizione differenziativa; = restrizione di linea; = commitment; = perdita dell'assetto genomico germinale); porta alla generazione di progenitori clonogenici oligo- o mono-potenti.
4. **Differenziazione:** acquisizione di caratteristiche fenotipiche specifiche di una linea differenziativa; porta alla generazione di precursori morfologicamente identificabili e incapaci di proliferare;
5. **Maturazione:** piena acquisizione di capacità funzionali da parte dei precursori (= differenziazione terminale);
6. **Espansione clonale:** sviluppo numerico e differenziativo del clone; la numerosità clonale deriva dal prodotto dell'amplificazione della cellula staminale e della proliferazione dei progenitori clonogenici e non clonogenici. Coinvolge tutte le cellule clonogeniche, qualunque sia il loro livello gerarchico.

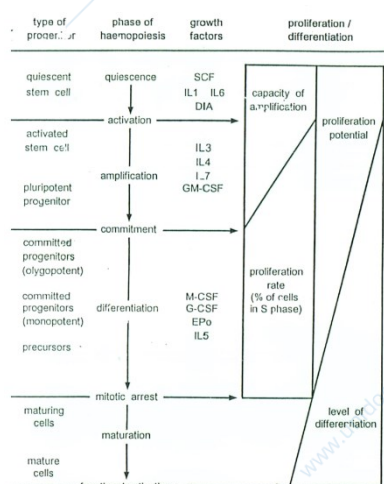
Lo sviluppo di un clone è basato sul corretto accoppiamento tra proliferazione e innesco della differenziazione terminale (*maturazione*): non va bene produrre poche cellule funzionanti né tante cellule non funzionanti. La regolazione dei vari passaggi della macchina rigenerativa di un tessuto deve essere opportunamente controllata per evitare l'inibizione della maturazione o un deficit numerico di cellule. L'accoppiamento tra proliferazione e innesco differenziativo serve a:

- Evitare che l'espansione numerica venga bloccata da una precoce maturazione, con conseguente produzione di un numero insufficiente di cellule;
- Evitare che la maturazione venga inibita, con conseguente produzione di un numero eccessivo di

cellule non funzionali.

La regolazione omeostatica è un insieme di fenomeni sovrapposti l'uno con l'altro, che lavorano sinergicamente. Interviene a tutti i livelli, a partire dallo spostamento di una cellula staminale da quiescente ad attiva.

A livello del compartimento staminale si ha il massimo grado di amplificazione e auto-mantenimento (altezza massima del trapezio). Il potenziale proliferativo è rappresentato dall'integrale di tutta la produzione di cellule che fa capo alla cellula staminale. Dopo la fase di attivazione della cellula, il potenziale di amplificazione tende a diminuire fino ad arrivare a grado zero a livello della restrizione differenziativa (diminuzione dell'altezza del trapezio).



Non c'è nessuna relazione tra la perdita di capacità staminale e la restrizione differenziativa, ma la capacità di self-renewal e la capacità staminale è totalmente perduta nel momento in cui la popolazione cellulare va incontro a restrizione differenziativa (fase S del ciclo mitotico). Quando si arriva alla restrizione differenziativa tutta la progenie delle staminali è in fase S (no G0), per cui la velocità di proliferazione è massima in corrispondenza della restrizione differenziativa.

L'unico parametro che cresce anche dopo l'arresto mitotico è la differenziazione post-mitotica (*maturazione*). I fattori di crescita differiscono da un compartimento all'altro, rappresentando un punto diverso di regolazione omeostatica.

POTENZIALE DIFFERENZIATIVO DI CELLULE STAMINALI E PROGENITORI

Il termine potenza indica la versatilità qualitativa:

Cellula totipotente ---> capacità di una cellula embrionale di dare origine a tutti i tipi dell'embrione e degli annessi embrionali.

Cellula pluripotente ---> è una cellula embrionale capace di dare origine a tutti i tipi cellulari di tutti i tessuti dell'embrione.

Cellula Multipotente ---> è una cellula dell'animale adulto che ha la capacità di dare origine a tutti i tipi cellulari di un tessuto.

Cellula Oligopotente ---> è una cellula dell'animale adulto che ha la capacità di dare origine a più di un tipo cellulare di un tessuto.

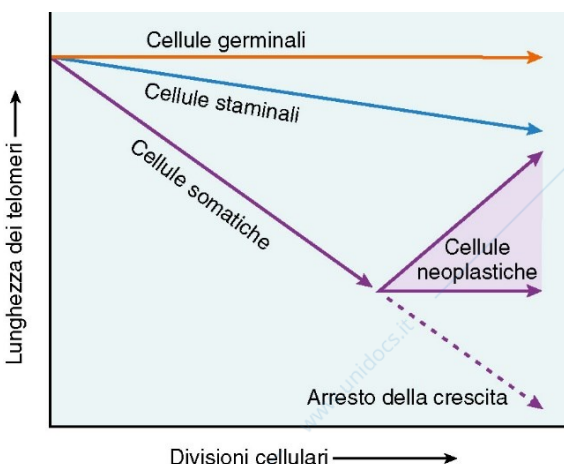
Cellula Monopotente ---> è una cellula dell'animale adulto che ha la capacità di dare origine a un solo tipo cellulare.

Le cellule embrionali hanno capacità di riparazione di un danno molto più efficiente rispetto a quella dell'adulto. La blastocisti è una cellula che si forma a 5-7gg, avente un involucro esterno e un ammasso cellulare interno (*massa cellulare interna*) composta al 100% da cellule staminali totipotenti. La totipotenza in poche settimane dello sviluppo embrionale viene persa. Poco prima o poco dopo la nascita, non è ancora pronto il passaggio da pluripotenza a multipotenza. Alcune cellule pluripotenti rimangono nell'individuo adulto, diventando cellule staminali del cancro (teratomi benigni o teratocarcinomi maligni), in quanto la cellula pluripotente non sarà infatti sotto la regolazione dei normali meccanismi di regolazione omeostatica. Il potenziale proliferativo delle cellule germinali staminali in un individuo adulto è infinito (pericolosissimo), al

contrario di ciò che avviene in un embrione che essendo soggetta a controllo tenderà a stopparsi.

La cellula nell'arco della sua vita, subisce numerose divisioni cellulari, fino a quando il telomero non è troppo corto e quindi la cellula va incontro all'arresto della crescita (arresto mitotico).

Un'eccezione è rappresentata dall'**attivazione oncogenetica della telomerasi** = la cellula subisce il ripristino dell'attivazione telomerasica e quindi non si avrà più l'accorciamento del telomero.



CELLULA STAMINALE SOMATICA (SSc)	CELLULE STAMINALI EMBRIONALI (ESc)
Capacità proliferativa elevata	Capacità proliferativa molto elevata
Capacità differenziativa ristretta al tessuto di appartenenza	Capacità differenziativa: illimitata quando individuate le condizioni
Tumorigenicità assente o molto limitata (trapianto)	Tumorigenicità molto elevata

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA REGOLAZIONE OMEOSTATICA (a seconda dei compartimenti)

Compartimento staminale

- Fattori solubili classici** (citochine) che controllano la sopravvivenza e l'espansione clonale. Si chiamano classici perché sono i primi ad essere identificati e non sono attivi nel compartimento staminale, ma nel compartimento dei progenitori clonogenici.
EX: arriva una citochina (regolatore peptidico solubile) che viene captata dal recettore posto su una cellula, per far avvenire una risposta cellulare, per regolare il funzionamento della cellula che riceve il segnale (quantità e qualità di cellule rigeneranti).
- Fattori solubili e non solubili** che controllano specificamente l'amplificazione staminale (self-renewal) che sono attivi sul compartimento staminale (progenitori staminali). Sono indipendenti dal ruolo delle citochine
- Peculiarità microanatomiche e metaboliche del tessuto (microambiente)**
- Assetto genomico della cellula staminale ed espressione dei geni protettori della staminalità:** non esiste una citochina che colpisce specificamente un passaggio, ma nella maggior parte dei casi è attiva su cellule bersaglio diverse, per cui bisogna vedere a quale recettore la via di trasmissione del segnale è attaccata.
EX: un linfocita B che produce IgM probabilmente risponde alle stesse citochine di uno che produce IgG: conta l'assetto genomico che poi influenza il fenotipo (altro livello di complessità).

CATEGORIE DI CITOCHINE REGOLATRICI DELL'EMATOPOIESI

Attivatori (delle cellule staminali)

- Inducono competenza a entrare nel ciclo (transizione $G_0 > G_1$) = uscita dalla fase di quiescenza;
- Stimolano l'amplificazione e progressione del ciclo (progressione $G_1 > S > G_2 > M$).

EX: FL, KL-SCG, TP_0 , G-CSF, IL-6, IL-11

Induttori

- Sostengono la sopravvivenza
- Inducono la restrizione differenziativa di linea
- Stimolano la proliferazione clonale (GM-CSF, IL3, IL4, IL7, IL11) anche più efficacemente degli attivatori. Portano infatti il 100% delle cellule in proliferazione.

Nei tessuti rigeneranti ci sono tantissimi gradienti di concentrazione di citochine che interferiscono l'uno con l'altro per la quantità e per la qualità di segnale in modo tale da regolare nel modo corretto la differenziazione e la proliferazione cellulare (troppi induttori causano restrizione di linea ad esempio).

EX: GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-7, IL-11

Fattori linea-specifici

- Sostengono la sopravvivenza
- Stimolano la proliferazione
- Inducono differenziazione

EX: M-CSF, G-CSF, TP₀, EP₀, IL-5

CITOCHINE

- Sono proteine e peptidi che regolano le funzioni cellulari
- Sono rilasciate da cellule che regolano il comportamento omeostatico di altre cellule.
- Sono regolatori solubili.
- Sono pre-sintetizzate e costitutivamente presenti nei tessuti:
 - a. Immagazzinate in granuli citoplasmatici
 - b. Espresse come proteine di membrana: è una proteina rigidamente impiantata all'interno della membrana, con una coda idrofoba (TFB)
 - c. Coniugate a proteine della matrice extracellulare o aderenti alla superficie cellulare: aderiscono in modo meno radicale alla cellula, in attesa di essere rilasciate o

Proprietà delle citochine

Queste proprietà non sono tipiche di tutte le proteine, ma nella gran parte dei casi:

- Non sono immagazzinate, preformate, nelle cellule secernenti, ma devono essere sintetizzate prima dell'uso, attraverso trascrizione;
- L'mRNA trascritto è caratterizzato da un'alta instabilità;
- Vengono sintetizzate sotto forma di precursore inattivo;
- L'attivazione del precursore e la secrezione sono rapide;
- Vengono prodotte in quantità molto piccole, localmente;
- Legano in molti casi molecole della matrice extra-cellulare;
- Vengono distrutte rapidamente dalle cellule bersaglio, questo perché sono molecole pericolose in quanto bastano poche molecole per scatenare una forte reazione, vista l'elevata affinità. Quello che succede è che quando la citochina si attacca al recettore, rapidamente induce un'onda di turbamento della conformazione molecolare che consente la trasduzione e la trasmissione del segnale. Appena inizia la trasmissione, il complesso ligando-recettore affonda dentro la membrana e viene degradato:
 - Non tutti i recettori hanno questo meccanismo
 - Quando il recettore viene internalizzato possono succedere cose diverse:
 - a) Il recettore viene staccato dal ligando e la citochina viene distrutta;
 - b) Tutto il complesso ligando-recettore viene degradato.
- Sono prodotte da più di un tipo di cellula (**pleiotropia**);
- Agiscono su più di un tipo di cellula (**pleiotrofia**);
- Determinano effetti diversi sullo stesso tipo di cellula (**pleiotipia**);

PATOLOGIA SPERIMENTALE - SBARBA

- Le stesse funzioni possono essere svolte da citochine diverse (**ridondanza**). Ovvero due citochine arrivano sul recettore posto su una cellula e se hanno una funzione in comune questa può avere
 - Effetto sinergico** ---> effetto sommato algebricamente.
 - Effetto additivo** ---> una citochina più una citochina non dà effetto due, ma effetto sei.
 - Citochine diverse possono competere per il controllo delle stesse funzioni (**antagonismo**): la sintesi di una citochina può essere rapidamente seguito dal rilascio di antagonisti, inibitori della citochina stessa, per controllarne la sua azione. Si instaura quindi un sistema di reiterazione del controllo o che
 - Citochine modulano la sintesi di altre citochine (**cascata**) come se fosse una reazione a catena di fenomeni derivati secondo un concetto di feedback positivo/negativo:
 - Positiva:** induzione o potenziamento della sintesi
 - Negativa:** inibizione o soppressione della sintesi
- Citochine prodotte da cellule dell'immunità innata,
 - Citochine prodotte in seguito a riconoscimento dell'antigene da parte di linfociti Th1 e Th2 in primis.
 - Citochine prodotte non in conseguenza dell'arrivo di un patogeno ma sono prodotte per il mantenimento della omeostasi numerica e qualitativa di un tessuto. Regolano la rigenerazione tissutale sia in condizioni di riposo (cellule perse fisiologicamente) che in condizione di stress (non per forza però dato da un patogeno)

CLASSIFICAZIONE DELLE CITOCHINE.

1. Prodotte da fagociti mononucleari in risposta ad agenti infettivi; mediano la flogosi indipendentemente dal riconoscimento dell'antigene
 IFN α/β - TGF β - TNF - IL1 - IL6 - IL8 (chemochine) - IL10 - IL12

② Prodotte, in conseguenza del riconoscimento dell'antigene, da linfociti o da altre cellule; attive su linfociti o su cellule effettrici non specifiche, mediano la progressione delle risposte immuni specifiche:

IFN γ - LT - TNF - TGF β - IL2 - IL3 - IL4 - IL5 - IL6 - IL12
 IL9 - IL13 - GM-CSF - G-CSF - M-CSF - IL14 - IL16

3. Prodotte da vari tipi di cellule, attive su progenitori e precursori emopoietici, del midollo osseo, regolano l'emopoiesi.

SCF - IL3 - IL7 - IL11 - GM-CSF - G-CSF - M-CSF - IL1 - IL6

EX: rigenerazione fisiologica sotto stress dovuto a una rimozione di parte di fegato.

PROPRIETÀ DEI RECETTORI DELLE CITOCHINE

- Espressione dello stesso recettore su cellule diverse (**pleiotropia**), per cui ci sono molti recettori per citochine diverse;
- Trasmissione di segnali per più di una via (**pleiotipia**), ovvero uno stesso recettore può dare origine a più segnali per più vie;
- Trasmissione dei segnali di più citochine mediante la stessa via (effetto additivo/sinergico o antagonismo)
- Altamente efficaci a basse concentrazioni.

DIFFERENZE TRA CITOCCHINE E ORMONI

PROPRIETÀ	ORMONI	CITOCCHINE
☐ Siti di produzione ☐ Bersagli cellulari ☐ Ruolo biologico ☐ Induzione ☐ Pleiotropia ☐ Ridondanza ☐ Presenza in circolo ☐ Raggio di influenza ☐ Essenziali per la vita	☐ Pochi ☐ Molti ☐ Omeostasi e variazioni fisiologiche ☐ Generale (endocrino) ☐ Massima ☐ Bassa ☐ Semore ☐ In genere	☐ Molti ☐ Pochi ☐ Difesa ☐ Alterazioni esogene ☐ Relativamente basa ☐ Alta ☐ Raramente ☐ Locale (autocrino, paracrino) ☐ Raramente

Meccanismi con cui i recettori regolano la risposta delle citochine:

1. **Legame citochina-recettore solubile.** In questo modo altera l'emivita della citochina o inibisce la capacità di legare/attivare i recettori di membrana.
EX: TNF, IL-2
2. **Legame citochine biologicamente inattivate**
EX: IL1-r2

EX: attivazione del recettore dopo legame con citochina.

Sinistra = RIDONDANZA

Esiste una famiglia di recettori (IL6 o G-CSF) che sono recettori a due catene per cui la coda intracellulare del recettore specifico per la molecola è impiantato con la membrana, ma la coda citoplasmatica è così corta che non induce trasduzione del segnale. Quando il recettore viene ingaggiato dal ligando, va in contro a modificazione allosterica per cui il gambo della molecola diventa in grado di legare una catena accessoria (gp130), che è una glicoproteina connessa a un trasduttore.

Nonostante i recettori siano diversi, la gp130 è sempre la stessa. Se si somministrano alla cellula 3 citochine diverse (triangolo, quadrato e cerchio), tutte nella stessa quantità, l'effetto si presenta, per cui si può ottenere uno stesso fenomeno come la risposta cellulare con 3 stimolazioni diverse.

Destra = PLEIOTIPIA

La catena segnalatoria introcitoplasmatica non è solo di un tipo, ci possono essere più tipi diversi. L'alta concentrazione di IL6 e attiva molti recettori e una parte dei recettori è sufficiente per far partire il segnale, in questo modo la stessa citochina agganciandosi a tre gp130 con attività diverse riesce a determina tre effetti diversi.

Fig. 3. HYPOTHETICAL MODEL FOR PLEIOTYPY AND REDUNDANCY IN THE CYTOKINE NETWORK.

