

Risposte cellulari a stress e insulti tossici - adattamento, danno e morte

Risposte cellulari a stress e insulti tossici - adattamento, danno e morte

09-05-2023 18:54

Stato: #IdeaLez

Tag: #PatologiaGenerale

Introduzione alla patologia

Tradizionalmente lo studio della patologia si divide in *generale* e *sistemica*, nel primo caso si trattano le reazioni a livello cellulare o tissutale in risposta ad una noxa patogena, nel secondo si analizzano le singole alterazioni dei vari apparati/sistemi/tessuti specializzati. In genere si analizzano quattro elementi di ogni patologia.

Eziologia o causa

I fattori principali sono due: di **natura genetica** e **fattori eziologici acquisiti**. In alcuni casi però le origini sono multifattoriali.

Patogenesi

Studio degli eventi che si verificano dallo stimolo iniziale all'espressione ultima della malattia. Con i progressi tecnologici conoscere le alterazioni correlate alle patologie è sempre più semplice e di conseguenza lo è lo sviluppo di terapie specifiche.

Alterazioni molecolari e morfologiche

Fondamentali nella diagnostica, negli ultimi anni però la diagnosi puramente morfologica si accompagna sempre di più a tecniche di biologia molecolare (fondamentale nella stadiazione e nella conferma delle diagnosi)

Alterazioni funzionali e manifestazioni cliniche

Risultato ultimo dello sviluppo delle patologie.

Risposte cellulari a stress e a stimoli dannosi

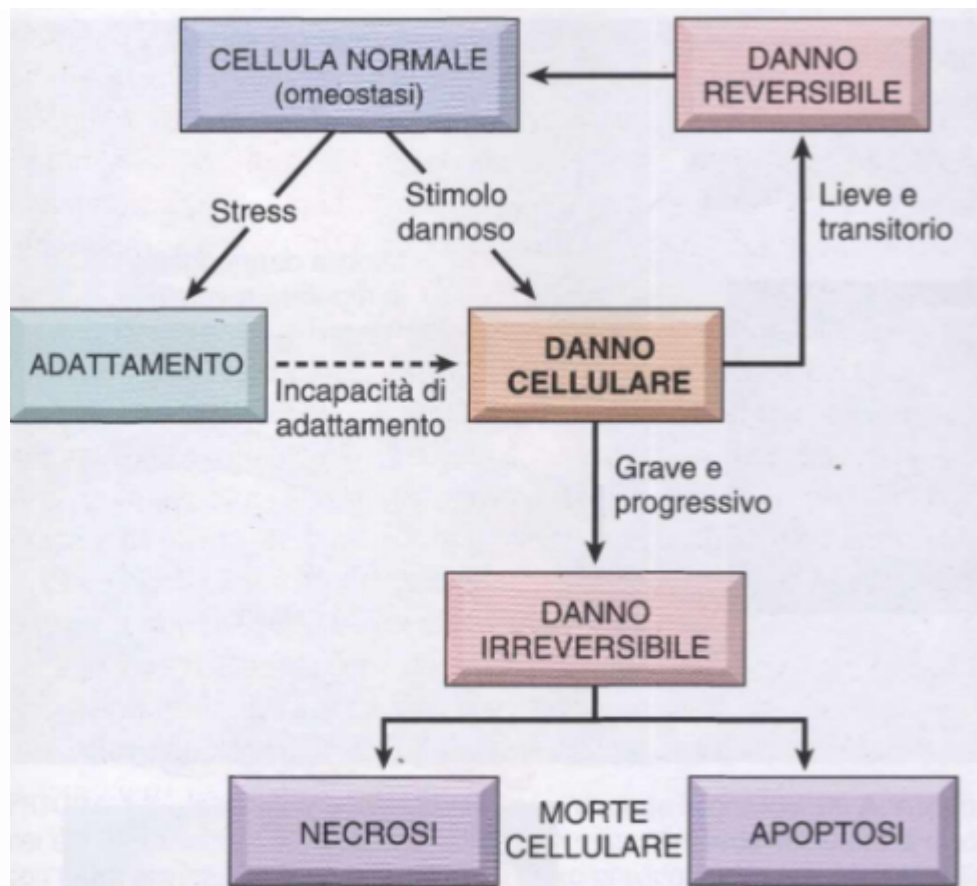


FIGURA 1.1 Stadi della risposta cellulare allo stress e agli stimoli dannosi.

Le cellule in condizioni normali si trovano in uno stato di equilibrio detto di *omeostasi*, se sottoposte a stress svilupperanno i cosiddetti *adattamenti*, etc etc, **basta seguire l'immagine.**

Adattamenti della crescita e del differenziamento cellulare

Modificazioni reversibili nella dimensione, numero, fenotipo, attività metabolica o funzione delle cellule in risposta a cambiamenti ambientali.

Ipertrofia

Aumento del volume cellulare e delle dimensioni d'organo

- Negli organi in assenza di fenomeni mitotici è l'unico modo per ottenere un aumento di volume
- La distinguiamo in
 - Fisiologica
 - Patologica
- Causata da una aumentata richiesta funzionale o da stimolazioni dal punto di vista molecolare
- Esempi
 - Utero, muscolo cardiaco, muscolo scheletrico

Meccanismi di ipertrofia

Fondamentalmente è il risultato di una incrementata produzione di proteine cellulari

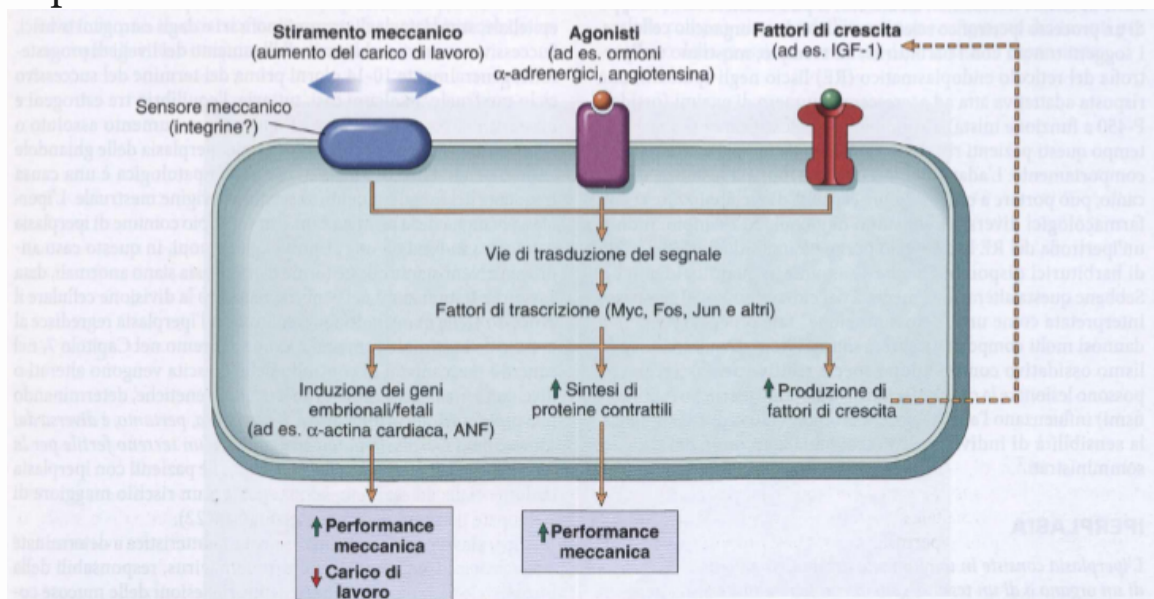


FIGURA 1.4 Meccanismi biochimici di ipertrofia del miocardio. Vengono illustrate le principali vie di segnale note e i relativi effetti sulle funzioni cellulari. I sensori meccanici risultano essere i più importanti fattori scatenanti l'ipertrofia fisiologica, mentre gli agonisti e i fattori di crescita hanno un ruolo di maggiore rilievo negli stati patologici. ANF, fattore natriuretico atriale; IGF-1, fattore di crescita simil-insulina 1.

3 cause principali

- Stiramento meccanico
- Fattori di crescita
 - TGF, IGF

- Agenti vasoattivi
 - Endotelina 1, Angiotensina

Vie di trasduzione del segnale implicate

PKB, GPCR e PKA

Fattori embrionali ed espressione genica

- L'ipertrofia viene spesso associata ad una modificazione nell'espressione delle proteine contrattili dalla forma adulta a quella fetale o neonatale
- Esempi
 - Isoforma alfa della catena pesante della miosina
 - Espressa in età adulta
 - Isoforma beta [...]
 - Più lenta ed economica dal punto di vista energetico
 - Fetale

Ipertrofia selettiva

- Avviene a carico di singoli organelli
- Come nel caso del REL negli epatociti dei soggetti trattati con barbiturici
 - Questa risposta avviene per accrescere la quantità di P-450



Nota bene :

L'azione della P-450 non sempre porta a detossificazione, spesso vengono generati composti dannosi e ROS

Iperplasia

Aumento del numero di cellule all'interno di un organo o di un tessuto, generalmente risultate in un accrescimento della massa dell'organo o del tessuto in questione

Iperplasia fisiologica

Ormonale

- In risposta ad una necessità
- Ad esempio nel caso dell'epitelio ghiandolare della mammella femminile in pubertà ed in gravidanza

Compensatoria

- In risposta ad un danno o ad una parziale asportazione del tessuto o dell'organo
- Ad esempio: epatociti e mito di prometeo
 - L'epatectomia parziale è il caso "moderno"

Iperplasia patologica

La causa principale sono ormoni e fattori di crescita in eccesso

- Regredisce al cessare degli stimoli ormonali e data l'assenza di aberrazioni genetiche non genera necessariamente proliferazioni incontrollate.
- Comunque anche se non è direttamente correlata al cancro fornisce un terreno fertile per esso

Endometriale

- In condizioni fisiologiche, dopo il ciclo mestruale, a livello dell'epitelio endometriale si verifica un aumento dell'attività proliferativa
 - Subito dopo viene bloccata da un aumento dei livelli di progesterone
- Quando questo equilibrio tra estrogeni e progestinici è alterato con un aumento degli estrogeni si ha iperplasia

Prostatica

Indotta dagli androgeni

Virale

- Associata a papillomavirus

Meccanismi di iperplasia

Può essere indotta da fattori di crescita nelle cellule mature e nelle cellule staminali

Atrofia

Riduzione del volume di un organo o di un tessuto per effetto di una diminuzione delle dimensioni e del numero di cellule

- La distinguiamo in due tipi principali
 - Fisiologica
 - Durante l'embriogenesi ad esempio nel caso della notocorda e del dotto tireoglosso
 - Patologica
 - Generale e localizzata

Le principali cause:

- **Riduzione del carico di lavoro**
 - Atrofia da disuso
 - Può sfociare in osteoporosi
- **Perdita dell'innervazione**
 - Il muscolo scheletrico ad esempio dipende strettamente dalla sua innervazione
 - SLA
- **Riduzione dell'apporto ematico**
 - Ischemia, dovuta al lento sviluppo di una malattia arteriosa occlusiva

- Nel caso in cui avvenga nel cervello in tarda età si parla di atrofia senile
- **Nutrizione inadeguata**
 - Nel caso di una grave malnutrizione (Marasma), si consumano le riserve di grassi ed infine muscolari.
 - La conseguenza ultima è la Cachessia
 - Si osserva anche durante il cancro o malattie croniche infiammatorie, probabilmente dovuta al TNF
- **Perdita della stimolazione endocrina**
 - Soprattutto in tessuti sensibili agli ormoni come la mammella e gli organi riproduttivi
- **Pressione**
 - L'espansione di un tumore benigno ad esempio può generare pressione sul microcircolo causando danni per ischemia

Manifestazioni citologiche

- Ridotte dimensioni delle dimensioni delle cellule e degli organelli
- In particolare sono presenti meno mitocondri, meno RE e meno miofilamenti

Meccanismi di atrofia

1. Ridotta sintesi proteica
2. Aumentata degradazione delle proteine
 - Via dell'ubiquitina-proteasoma
 - Stimolata anche nella cachessia neoplastica
3. Autofagia
 - Aumento dei vacuoli autofagici
 - In alcuni casi il materiale del vacuolo persiste e permane come corpo residuo
 - Ad esempio: **granuli di lipofusina**

Metaplasia

Trasformazione reversibile di un tipo cellulare in un altro

Esempi a livello epiteliale

Da cilindrico a squamoso

Il caso più comune

- Nell'apparato respiratorio
 - In risposta a stimoli irritativi cronici come il fumo
 - In caso di carenza di vitamina A
- Nei dotti escretori delle ghiandole esocrine
 - A causa di calcolosi

Conseguenze

- Perdita di funzione, soprattutto nel caso dell'epitelio respiratorio dove la secrezione di muco è un fattore fondamentale.
- In caso di persistenza dello stimolo "metaplastico" il rischio di neoplasia è maggiore

Da squamoso a cilindrico

- Come nel caso dell'Esofago di Barrett
 - L'epitelio esofageo squamoso viene sostituito da cellule cilindriche di tipo intestinale a causa del reflusso acido gastrico
 - Spesso precursore di adenocarcinomi ghiandolari

Del connettivo

- Formazione di connettivo dove non dovrebbe essere presente
- Miosite ossificante

Meccanismi di metaplasia

Riprogrammazione delle cellule staminali presenti nei tessuti nomarli o delle cellule mesenchimali indifferenziate presenti nel tessuto connettivo



Deficit da vitamina A

Poiché l'acido retinoico regola la trascrizione genica delle sequenze che si occupano di regolare la differenziazione dei progenitori

Danno e morte cellulare

Si verifica in 3 casi: quando le cellule non riescono ad adattarsi ad uno stress, quando un agente esterno causa il danno, se il danno è già presente

Danno Reversibile

- Le principali caratteristiche a livello citologico sono
 - La deplezione di ATP
 - La riduzione della fosforilazione ossidativa
 - Il rigonfiamento cellulare causato da alterazioni della concentrazione ionica

Morte cellulare

- Con il perdurare del danno la cellula diventa incapace di recuperare e muore
- Le due vie principali sono l'apoptosi e la necrosi
 - La necrosi è un processo sempre patologico, l'apoptosi non è necessariamente associata a danno cellulare

- Ci sarebbe anche l'autofagia ma comunque ad un certo punto tutte queste vie si sovrappongono parzialmente o si susseguono

Cause di danno cellulare

Carenza di ossigeno: ipossia

- Tra le cause di ipossia troviamo:
 - Ischemia
 - Inadeguata ossigenazione sanguigna
 - A causa di un'insufficienza cardiorespiratoria o di una ridotta capacità di trasporto ematico dell'ossigeno
 - Perdite ingenti di sangue
- Inizialmente il tessuto ipossico può adattarsi diventando atrofico

Agenti fisici

- Traumi meccanici, temperature estreme, radiazioni, shock elettrico, pressione atmosferica

Agenti chimici e farmaci

Agenti infettivi

Reazioni immunologiche

Alterazioni genetiche

Squilibri nutrizionali

- Eccessi e deficit nutrizionali rimangono una delle cause più comuni di danno cellulare

Alterazioni morfologiche nel danno cellulare

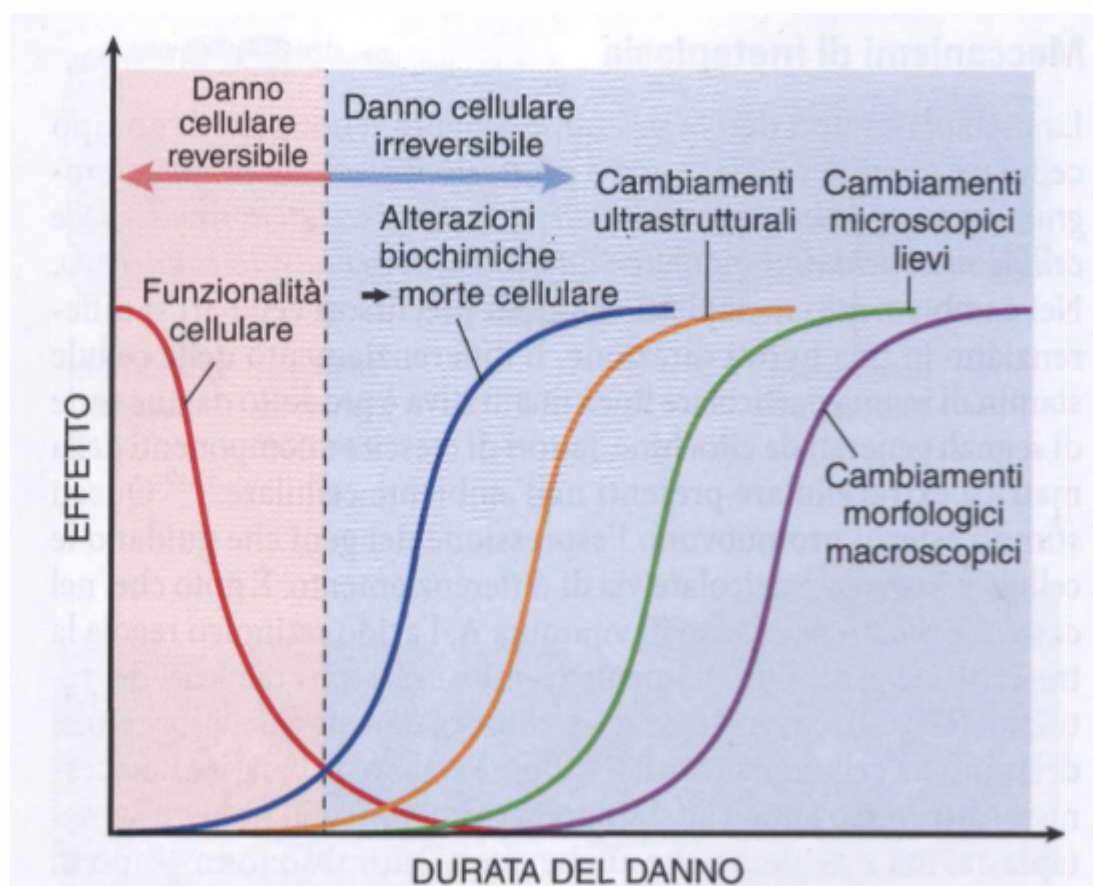


FIGURA 1.7 Sviluppo sequenziale dei cambiamenti biochimici e morfologici nel danno cellulare. Pur rimanendo vitali, le cellule possono perdere rapidamente la loro funzionalità dopo l'insorgenza di un danno potenzialmente reversibile; il persistere dello stimolo lesivo può condurre in ultima istanza al danno irreversibile e alla morte cellulare. Si noti che le alterazioni biochimiche irreversibili possono causare morte cellulare, la quale, tipicamente, precede alterazioni morfologiche apprezzabili con tecniche ultrastrutturali, al microscopio ottico o macroscopicamente.

Danno reversibile

Necrosi

Quadri di necrosi tissutale

Meccanismi di danno cellulare

Deplezione di ATP

Danno mitocondriale

Ingresso intracellulare di calcio e perdita dell'omeostasi del calcio

Accumulo di specie reattive e radicali liberi dell'ossigeno (stress ossidativo)

Difetti della permeabilità di membrana

Danno del DNA e delle proteine

Correlazioni clinico-patologiche: esempi selezionati di danno cellulare e necrosi

Danno ischemico e ipossico

Meccanismi di danno cellulare ischemico

Danno da ischemia-riperfusion

Danno chimico (tossico)

Apoptosi

Cause di apoptosi

L'apoptosi in situazioni fisiologiche

L'apoptosi in condizioni patologiche

Cambiamenti morfologici e biochimici nell'apoptosi

Caratteristiche biochimiche dell'apoptosi

Meccanismi di apoptosi

La via di apoptosi intrinseca (mitocondriale)

La via di apoptosi estrinseca (innescata dai recettori di morte)

La fase effettrice dell'apoptosi

Rimozione delle cellule morte

**Correlazioni clinico-patologiche:
l'apoptosi in condizioni fisiologiche e
patologiche**

Esempi di apoptosi

Patologie associate a disregolazione dell'apoptosi

Autofagia

Accumuli intracellulari

Lipidi

Steatosi (degenerazione grassa)

Colesterolo ed esteri del colesterolo

Proteine

Modificazioni ialine

Glicogeno

Pigmenti

Pigmenti esogeni

Pigmenti endogeni

Calcificazione patologica

Calcificazione distrofica

Calcificazione metastatica

Invecchiamento cellulare

References

Patologia Generale - Lezioni