

Network funzionali dei segnali molecolari in Fisiologia

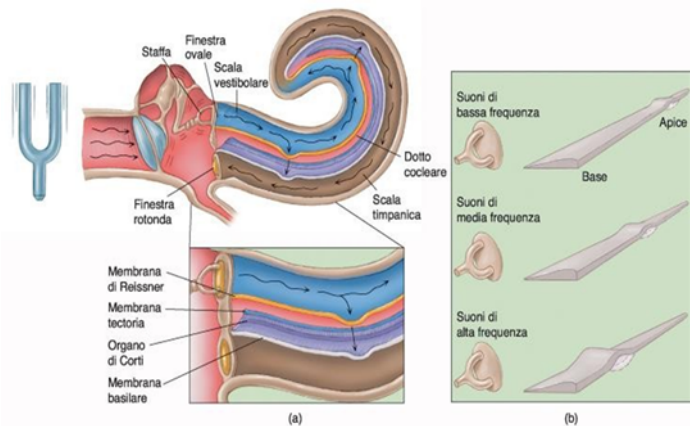
Sistema Vestibolare

Prof. Angelone Tommaso – 27/10/2022- Autori: Dimasi e Manieri - Revisionatori: Panarello, Canino, Gervasi

In figura, si può osservare il funzionamento delle onde sonore a livello della trasmissione dell'impulso.

Il **timpano** raccoglie la vibrazione, le onde sonore si propagano poi a livello della scala vestibolare e vanno a imprimere la loro pressione sulla **membrana vestibolare** (o di Reissner).

Osserviamo poi: la *membrana tectoria*, l'*organo del Corti* e la *membrana basilare*.



Il grado di pressione indotto, ossia la *frequenza dell'onda*, induce uno spostamento delle cellule deputate alla recezione dello stimolo: **le cellule ciliate**.

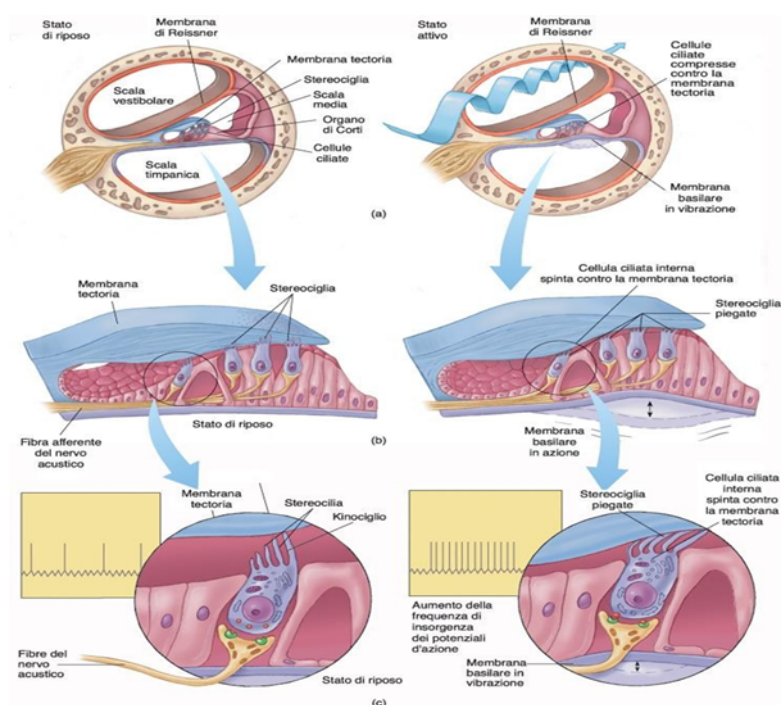
Questo schiacciamento, in base alla sua intensità, viene trasdotto in un segnale elettrico che va a generare un potenziale d'azione che porta le informazioni a livello centrale.

Osserviamo una sezione trasversale della coclea.

Nell'immagine a è possibile notare lo stato di riposo, in cui le cellule ciliate non sono "curvate" da nessun tipo di vibrazione (se non da picchi anomali-rumore di fondo) e non portano dunque informazioni da codificare al cervello.

Nell'immagine b invece è presente la rappresentazione di una cellula ciliata; in particolare, è possibile notare uno schiacciamento dovuto a onde pressorie.

Lo schiacciamento determina la liberazione di neurotrasmettitore che attiva la membrana basilare e il nervo acustico, che porta l'informazione al cervello.



Lo schiacciamento determina sempre un movimento di calcio che sta alla base del rilascio delle vescicole e del rilascio di neurotrasmettitori che va poi a evocare i suoni in quanto, sulle fibre del nervo acustico, insorgono dei potenziali e raggiungono poi la corteccia uditiva dove vengono decifrati.

MALATTIE DELL'ORECCHIO E DELL'UDITO

Le malattie dell'orecchio sono tante e diverse; nello specifico, possono presentarsi:

- ipoacusia (riduzione o perdita dell'udito),
- acufene (percezione di un ronzio, sibilo persistente),
- vertigini (sensazione di movimento rotatorio o sbandamento),
- otalgia (dolore intenso e/o bruciore dell'orecchio).

Le malattie che incidono maggiormente sulla ricezione e trasmissione dello stimolo sonoro sono quelle dell'**orecchio interno**, tra cui troviamo: *la Sindrome di Ménière, l'Herpes zoster oticus, neuronite vestibolare, vertigine posizionale parossistica benigna, labirintite purulenta, ipoacusia improvvisa, ipoacusia da rumore, presbiacusia, ototossicità indotta da farmaci, fratture dell'osso temporale, neurinoma dell'acustico*.

La **Sindrome di Ménière** è dovuta a un processo infiammatorio del liquido interno dell'orecchio con aumento di pressione che potrebbe incidere sulla trasmissione della frequenza sonora e portare, oltre che ad otite cronica, ad una sorta di sordità non fisica, cioè legata ad un malfunzionamento del sistema di trasmissione, ma dovuta a questo processo interno.

È caratterizzata da ricorrenti e intense vertigini, da ipoacusia neurosensoriale fluttuante, da acufeni, sensazione di pienezza auricolare associati a dilatazione generalizzata del labirinto membranoso (idrope endolinfatica).

La causa della malattia di Ménière è sconosciuta e la fisiopatologia non è ben chiara.

Gli attacchi di vertigine compaiono improvvisamente, durano da poche ore fino a 24 h e scompaiono gradualmente.

Le vertigini sono associate a nausea e vomito.

Il paziente può avere spesso una sensazione di pienezza o di pressione nell'orecchio affetto.

Nell'orecchio affetto l'udito tende a fluttuare ma peggiora progressivamente con gli anni.

L'acufene può essere costante o intermittente e può essere più intenso prima, dopo o durante un attacco di vertigine.

Generalmente la malattia di Ménière colpisce un solo orecchio, nel 10-15% dei pazienti interessa entrambe le orecchie.

L'**ipoacusia** (riduzione della percezione dei suoni) è detta di tipo **trasmissivo** se dovuta a una patologia del condotto uditivo esterno o dell'orecchio medio, mentre se è causata da una lesione dell'orecchio interno o dell'VIII nervo è definita **neurosensoriale**.

La diagnosi differenziale tra ipoacusia di tipo trasmissivo e quella di tipo neurosensoriale si può effettuare sulla base della differenza di soglia uditiva alla stimolazione per **via aerea** e per **via ossea** (*vibrazione del processo mastoideo dell'orecchio*).

L'**acufene** è un disturbo comune dell'udito che interessa circa il 10% della popolazione e che nel 2% dei casi può essere così fastidioso da alterare la qualità di vita della persona.

Il sintomo principale dell'acufene è una sensazione sonora avvertita dal soggetto senza che vi sia una sorgente esterna che la produca.

L'acufene si può avvertire sottoforma di un fastidioso ronzio, tintinnio, scroscio, fischio o sibilo all'orecchio.

È importante sottolineare che l'acufene è un sintomo e non è una malattia dell'udito.

Generalmente gli acufeni vengono suddivisi in **soggettivi** (*cioè rumori percepiti solo dal paziente*) e acufeni **obiettivi** (*sono molto rari e possono essere uditi anche da un operatore esterno*).

Le cause più frequenti degli acufeni soggettivi sono i deficit uditivi, i processi patologici a carico dell'orecchio, l'esposizione al rumore, l'utilizzo indiscriminato di farmaci ototossici che possono colpire l'orecchio interno.

Per quanto riguarda le **vertigini**, tale sensazione può essere soggettiva (*il paziente avverte sé stesso in movimento rispetto all'ambiente*) oppure oggettiva (*il paziente avverte l'ambiente in movimento rispetto a sé*).

Le cause della vertigine possono essere le lesioni o le affezioni dell'orecchio interno, del nervo acustico, dei nuclei vestibolari o delle loro vie nel tronco encefalico e nel cervelletto.

Tra le malattie dell'**orecchio medio** e della membrana timpanica troviamo: **otosclerosi** (*incapacità degli ossicini di rispondere agli stimoli per perdita di struttura ossea*), *otite media barotraumatica*, *otite media acuta*, *traumi*, *otite media secretiva*, *mastoidite acuta*, *otite media cronica*, *neoplasie*.

Le malattie legate all'**orecchio esterno** possono essere: *ostruzioni*, *otite esterna*, *pericondrite*, *dermatite eczematosa dell'orecchio esterno*, *otite esterna maligna*, *traumi*, *tumori*.

SISTEMA VESTIBOLARE

Il sistema vestibolare è strettamente connesso all'udito in quanto fa anch'esso parte dell'orecchio interno.

Le parti dominanti sono la **coclea** e i **labirinti osseo e membranoso**; aprendo il labirinto osseo si trova, infatti, il labirinto membranoso che contiene gli organi sensoriali: **canali semicircolari**, **sacculo e utricolo**.

Tra il labirinto osseo e membranoso si trova lo **spazio perilinfatico**, molto importante perché questa linfa è quella che determina il controllo a livello delle strutture interne.

Anche qui troviamo le cellule ciliate che vanno a controllare il sistema vestibolare.

I **recettori vestibolari** rispondono ai movimenti della testa e sono localizzati nell'epitelio sensoriale dei canali semicircolari e degli organi otolitici, utricolo e sacculo, nell'orecchio interno.

Negli epitelii sensoriali si ha un epitelio monostratificato dove vi è la presenza di *cellule ciliate* e di *cellule di supporto*.

Le **stereociglia** sono importanti in quanto sono in grado di coordinare il nostro movimento in avanti e indietro, quando si sta fermi e anche quando ci si abbassa e ci si alza; permettono quindi di non perdere l'equilibrio.

Per quanto riguarda i fluidi presenti a livello del labirinto troviamo la **perilinf**a, ad alto contenuto di sodio e potassio, e l'**endolinf**a, la parte più interna dove vi è alto contenuto di potassio, basso contenuto di sodio e bassissimo di calcio.

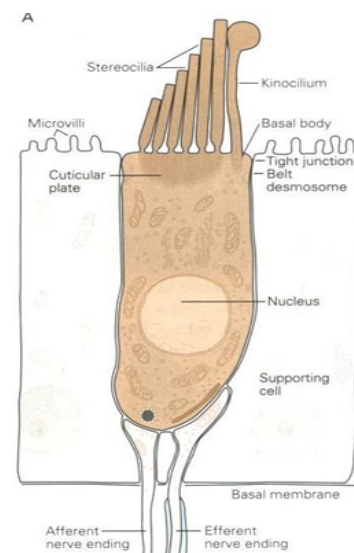
L'endolinf viene continuamente prodotta dall'azione delle **cellule della stria vascolare (coclea)** o dalle **dark cells (vestibolo)**.

È un sistema di produzione e di riassorbimento perché la quantità di liquido deve mantenersi sempre costante; difatti, quando la quantità di endolinf aumenta può comportare problemi non solo all'udito ma anche all'equilibrio, come ad esempio la sindrome di Ménière o la labirintite.

Quando si ha un processo infiammatorio la linfa diventa più densa e ciò va ad incidere sul corretto funzionamento.

L'apparato di meccano-trasduzione è costituito da:

- Regione apicale: ciuffo di stereociglia;
- Movimenti delle stereociglia: generano la corrente di recettore meccano-sensibile (corrente MET);
- Regione baso-laterale: canali ionici voltaggio-dipendenti, sinapsi;
- Cellula compatta: senza divisioni nette tra regioni;
- Feedback elettromeccanico: ovvero la trasmissione dell'informazione fino ad arrivare ad un potenziale.



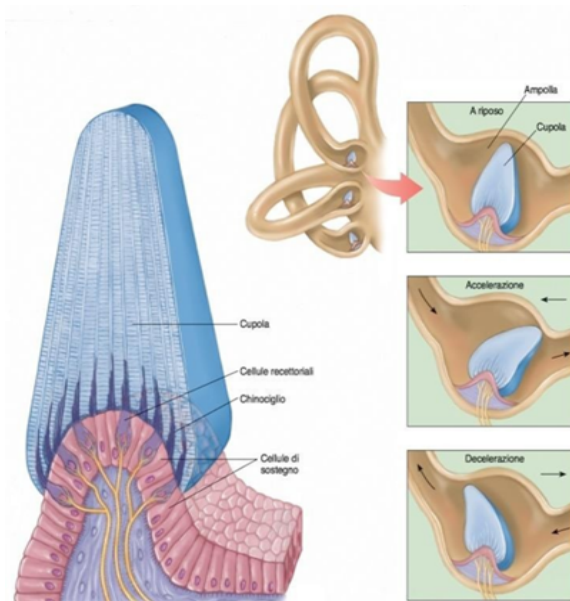
L'**ampolla** è fondamentale nel processo di:

- trasmissione dell'impulso;
- equilibrio.

Nelle ampole dei canali semicircolari, le **ciglia** delle cellule ciliate sono immerse nella cupola.

Quando la testa si muove (**accelerazione**), l'inerzia dell'endolinf, presente nei canali e nelle ampole, esercita una forza sulla cupola in direzione opposta a quella del movimento, piegando così le **stereociglia** ed il **chinociglio**.

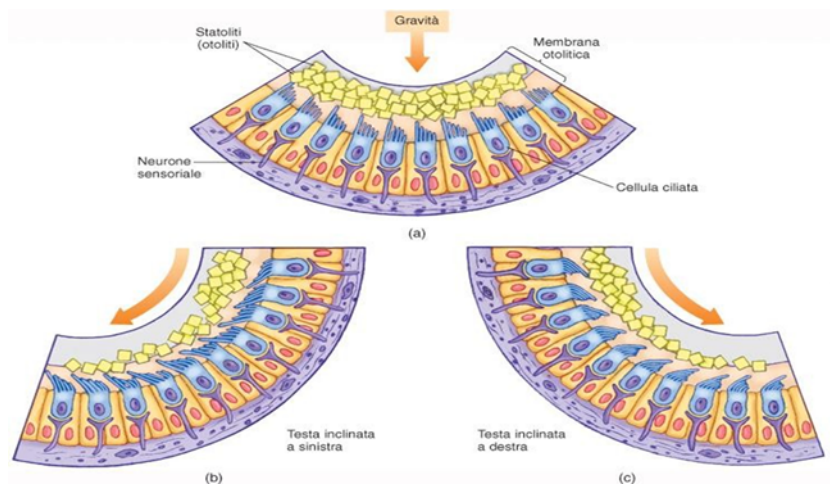
La **cupola** è una struttura in grado di spostarsi nel liquido in base al movimento del corpo.



Accanto alla cupola troviamo gli **otoliti** (o *statoliti*).

Essi rispondono al movimento del corpo: il movimento degli otoliti determina uno spostamento delle stereociglia.

Ad esempio, la testa inclinata a sinistra determina uno spostamento degli otoliti e di conseguenza delle stereociglia, le quali si muovono in risposta favorevole allo spostamento.



Tra le stereociglia esistono dei **tip links**: ovvero dei sistemi di connessione.

I tip links tengono legate, a livello apicale, le stereociglia; a livello basale vi sono invece i side links e gli ankle links.

A livello basale le stereociglia sono legate da canali di connessioni costituiti da **strutture proteiche** (simili a delle molle); nel momento in cui avviene lo spostamento, queste strutture proteiche aprono un canale che consente l'ingresso di potassio e calcio che ne inducono successivamente la chiusura.

Questo spostamento è responsabile del **MET**: ossia la corrente che si genera come potenziale intesa come la trasmissione elettrica dovuta al passaggio di ioni.

In presenza di adattamento ad uno stimolo, i canali necessitano di stimoli meccanici più forti (ossia di spostamenti più lunghi) per generare la risposta più adeguata; tuttavia, la risposta massima NON cambia!

Ad esempio, anche se una persona gridasse all'ennesima potenza l'orecchio NON riuscirebbe a sentire "meglio" (come erroneamente si potrebbe pensare); infatti, ad un certo punto, tutti i suoni che vanno oltre la frequenza massima che l'orecchio umano può percepire, NON si è proprio in grado di codificarli.

Esistono **2 meccanismi di adattamento** con scale temporali diverse (1-10ms, 10-100ms), entrambi però dovuti all'ingresso del calcio attraverso il canale MET:

- adattamento **rapido**: ha un effetto diretto sul canale (*inibizione calcio-dipendente*);
- adattamento **lento**: determina l'attivazione dell'**actomiosina** (*sostanza proteica che costituisce il citoscheletro delle stereociglia, le quali sono responsabili del movimento*).

L'**amplificazione** è dovuta ad un'interazione tra questi canali (che si combinano tra loro) ed al movimento stesso della persona.

La **variazione del calcio** è importante perché: variando la quantità e la natura dei meccanismi di tamponamento ed eliminazione del calcio nelle stereociglia, si varia la frequenza delle oscillazioni.

Ciascuna cellula ciliata è meccanicamente sintonizzata per rispondere al meglio ad una specifica frequenza (ovvero, è in grado di adattarsi alle esigenze).

DOMANDA: Qual è la molecola responsabile degli *tip links* tra le stereociglia?

Da alcuni studi è emerso che sia la **caderina 23** in quanto si è visto che, in mancanza di essa, si hanno problemi acustico-vestibolari.

Inoltre, la dimensione della caderina 23 è uguale a quella dei *tip link* e gli anticorpi diretti verso questa molecola sono proprio quelli che marcano i *tip links*.

L'unico problema che non consente di asserire con certezza che sia proprio la caderina 23 la molecola responsabile degli *tip links*, è che l'apparato di mecano-trasduzione è *elastico* mentre la caderina 23 è una molecola rigida.

I **canali** responsabili di meccano-trasduzione sono:

- canali **TRP** con domini di ancorina;
- canali **cationici** non selettivi;
- **permeabili al calcio**;
Il calcio è importante perché regola la **trasmissione**: le varie isoforme ed i vari spostamenti delle *stereociglia* sono sempre legati alla corrente di calcio;
- **fissati alla membrana** in modo elastico.

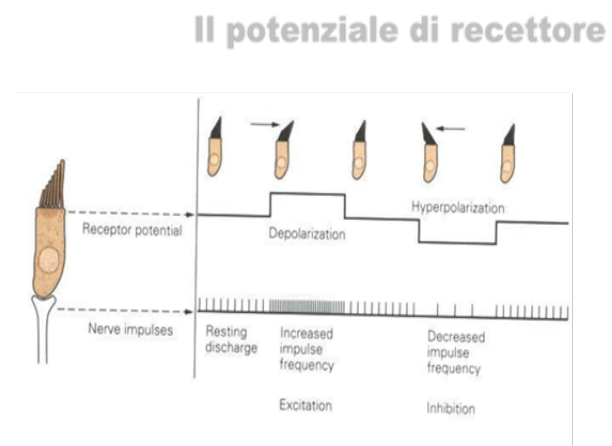
I **canali MET** non sono selettivi: essi presentano infatti una conduttanza molto alta tra sodio potassio e calcio.

Il **potenziale di membrana** delle cellule ciliate è negativo e la corrente è quasi completamente generata dal potassio; il calcio entra per gradiente di concentrazione.

Domanda: Come si genera il potenziale del recettore?

La struttura dello stereociglio è molto importante!

- Quando viene piegato su sé stesso si ha una **depolarizzazione** ed un incremento degli impulsi;
- Quando viene piegato dal lato opposto si ha un'**iperpolarizzazione** e un decremento degli impulsi;
- Il piegamento da un lato o dall'altro determina:
 - un **eccesso** della stimolazione: il cervello capisce che il piegamento è verso sinistra;
 - una **diminuzione** della stimolazione: il cervello capisce che il piegamento è verso destra.



Tutte le **cellule ciliate** possiedono un apparato ciliare.

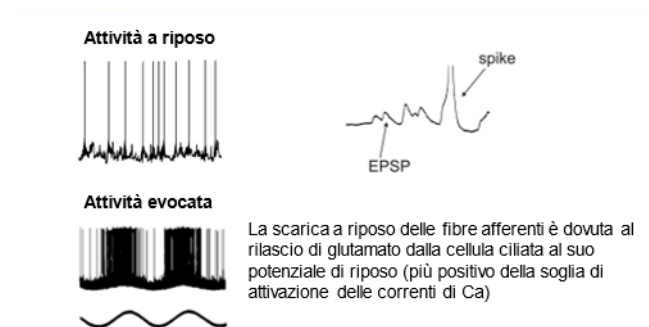
Le componenti della **meccano-trasduzione** appaiono simili in tutte le cellule ciliate e la **sensibilità** dell'apparato ciliare varia in base a:

- diversa **geometria** (lunghezza, spaziatura stereociglia);
- diverso **numero** di canali **MET**;
- diverse **proprietà** dei canali **MET**;
- diverso **metabolismo** del calcio;

Il **potenziale di riposo** delle cellule ciliate è compreso tra - 80mV e - 40mV.

Le correnti di calcio voltaggio-dipendenti *presinaptiche* si attivano a - 60mV e hanno il **picco** a - 20mV (sono quindi dei potenziali molto piccoli).

Potenziali di recettore utili per la trasmissione del segnale alla sinapsi *afferente* saranno compresi tra - 60mV e - 20mV.



Il **potenziale del recettore**:

- provoca l'**apertura** dei canali del calcio *presinaptici* e il rilascio di glutammato al terminale afferente localizzato nella parte inferiore (superiormente sono presenti le stereociglia);
- **attiva** i canali del potassio che sono responsabili della **ripolarizzazione** la cellula;
- In alcuni casi, **attiva** anche i canali del sodio.

L'**ampolla**, all'interno della quale sono contenute le stereociglia, si muove in base alla rotazione del capo verso destra o verso sinistra.

La rotazione del capo da un lato o dall'altro determina un movimento dell'**endolinfa** a livello del canale semicircolare, causando una distorsione della **cupola** e la flessione delle stereociglia.

Questo movimento meccanico viene trasformato in **segnale elettrico** in seguito all'apertura (o chiusura) dei canali del potassio presenti sulle stereociglia.

- Quando la rotazione è verso **destra** (quindi contraria alle stereociglia), si riduce la **frequenza di potenziale** e quindi si ha una decelerazione;
- Quando invece è verso **sinistra** aumenta la frequenza di potenziale;

Tutto si traduce in una scarica eccessiva o ridotta di potenziale.

Altre **2 strutture** importanti sono: il **sacculo** e l'**utricolo**.

Entrambe contengono cellule ciliate sulla sommità delle quali, si trova uno strato gelatinoso che contiene gli **otoliti**: ossia dei "sassolini" che svolgono un ruolo importante nella funzione di questo tipo di canale.

A causa della disposizione delle cellule ciliate nei due organi e della direzione nella quale proiettano le ciglia, il **sacculo** percepisce movimenti “*alto e basso*”, l'**utricolo** invece percepisce movimenti “*avanti e indietro*”.

Quando si è a riposo, in posizione statica, gli otoliti non determinano nessun tipo di stimolazione (*a riposo le stereociglia rimangono erette e la cellula ciliata è solo parzialmente depolarizzata; il neurone afferente scarica potenziali d'azione ad una frequenza moderata*).

Quando, invece, il corpo si muove in avanti, si ha:

- spostamento degli otoliti sulle stereociglia nel verso delle ciglia;
- depolarizzazione della cellula ciliata;
- aumento della frequenza dei potenziali d'azione.

Quando invece si va indietro:

- gli otoliti si spostano in avanti e quindi spingono il “ciuffo” in senso contrario;
- iperpolarizzazione della cellula ciliata;
- riduzione della frequenza dei potenziali d'azione.