

Danno e morte cellulare

SOMMARIO

Panoramica del danno cellulare, 1

Cause di danno cellulare, 1

Lesione cellulare reversibile, 1

Morte cellulare, 3

Necrosi, 3

Apoptosi, 5

Altre vie di morte cellulare, 7

Meccanismi di lesione e morte cellulare, 7

Stress ossidativo, 8

Ipossia e ischemia, 9

Lesione cellulare mediata da tossine, 10

Stress del reticolo endoplasmatico (RE), 10

Danno al DNA, 11

Invecchiamento cellulare, 11

Adattamenti cellulari allo stress, 12

Accumuli patologici nelle cellule, 13

In epoca medievale, le malattie erano attribuite agli “umori maligni”, ai “miasmi” e ad altre cause altrettanto nebulose e non dimostrabili. Uno dei progressi fondamentali nella biologia umana e nella medicina è stata la consapevolezza che la cellula è l'unità strutturale e funzionale degli organismi viventi e che le anomalie delle cellule sono alla base di tutte le malattie: gli individui sono malati perché le loro cellule sono malate. In tutte le malattie si osservano alterazioni funzionali e strutturali delle cellule. Pertanto, il fondamento della patologia e della medicina è la comprensione del modo in cui le cellule vengono danneggiate, tema di questo primo Capitolo.

PANORAMICA DEL DANNO CELLULARE

In risposta allo stress le cellule possono adattarsi, possono essere danneggiate in modo reversibile e recuperare, oppure possono essere danneggiate in modo irreversibile e morire.

Le cellule, normalmente, mantengono uno stato stabile, chiamato *omeostasi*, nonostante siano costantemente esposte a innumerevoli agenti potenzialmente dannosi. Le cellule affrontano gli stress esterni o interni andando incontro a cambiamenti che possono essere raggruppati in tre grandi categorie.

- Gli *adattamenti* sono alterazioni che consentono alle cellule di affrontare gli stress senza subire danni, come l'aumento della massa muscolare in risposta all'aumento del carico di lavoro. I principali adattamenti cellulari e il loro significato fisiologico e patologico sono riassunti alla fine del Capitolo.
- Le *lesioni reversibili* si riferiscono alle anomalie strutturali e funzionali che possono essere corrette se l'agente dannoso viene rimosso. Se la lesione è persistente o grave può diventare irreversibile e portare alla morte cellulare. In molti casi, le cellule muoiono senza attraversare una fase reversibile rilevabile.
- La *morte cellulare* è il risultato finale del danno cellulare irreversibile. Come discuteremo in seguito, ci sono due vie principali di morte cellulare, la necrosi e l'apoptosi, e si verificano in seguito all'esposizione a una serie di agenti nocivi.

Cause di danno cellulare

Diversi insulti causano lesioni o morte delle cellule e danno luogo a malattie.

I principali insulti dannosi per le cellule includono:

- *agenti patogeni infettivi*, che danneggiano le cellule producendo tossine, interferendo con funzioni cellulari critiche o stimolando risposte immunitarie che danneggiano le cellule infette mentre tentano di eradicare l'infezione;
- *ipossia* (ridotto apporto di ossigeno) e *ischemia* (ridotto apporto di sangue), che sono causate dall'ostruzione delle arterie o dalla perdita di sangue; entrambe privano i tessuti di ossigeno e, nel caso dell'ischemia, alle cellule vengono negati anche i nutrienti essenziali e i metaboliti tossici possono accumularsi;
- *tossine*, che abbondano nell'ambiente, così come alcuni *farmaci terapeutici*;
- *insulti ambientali*, come traumi fisici, esposizione a radiazioni e squilibri nutrizionali;
- *anomalie genetiche*, comprese le mutazioni che compromettono la funzione di varie proteine essenziali e altre mutazioni che portano all'accumulo di DNA danneggiato o di proteine anomale, mal ripiegate, che possono entrambi indurre morte cellulare se non correttamente riparati o eliminati;
- *reazioni immunologiche* contro gli antigeni self (come nelle malattie autoimmuni) o antigeni ambientali (come nelle allergie), che causano lesioni alle cellule, spesso innescando un processo infiammatorio;
- *invecchiamento*, caratterizzato da un lento e progressivo accumulo di cellule alterate.

LESIONE CELLULARE REVERSIBILE

Le lesioni reversibili sono caratterizzate da cambiamenti funzionali e strutturali nelle cellule che non sono permanenti.

I primi cambiamenti associati alla lesione cellulare interessano perlopiù le strutture citoplasmatiche, ma non danneggiano

il nucleo (il danno nucleare è solitamente irreversibile) e comprendono gli aspetti elencati di seguito.

- **Gonfiore delle cellule** a causa dell'afflusso di acqua. Questo è solitamente causato dalla ridotta funzionalità della pompa della membrana plasmatica Na^+/K^+ dipendente dall'adenosina trifosfato (ATP), a causa della diminuzione della generazione di ATP o del danno alla membrana plasmatica. La perdita di K^+ intracellulare e l'afflusso compensativo di Na^+ inducono ingresso di acqua nelle cellule per mantenere l'equilibrio osmotico, con conseguenti alterazioni della membrana plasmatica, tra cui la formazione di rigonfiamenti (bleb), la perdita di microvilli e il rigonfiamento dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico (RE) (Fig. 1.1). I cambiamenti istologici sono ridotti, ma gli organi possono apparire macroscopicamente gonfi e pallidi (a causa della compressione dei capillari).

- **Cambiamento dei lipidi.** Negli organi che sono attivamente coinvolti nel metabolismo (per esempio, fegato e cuore), gli insulti tossici interrompono i processi metabolici e questo porta a un rapido accumulo di vacuoli lipidici pieni di trigliceridi.
- **Eosinofilia.** Il citoplasma delle cellule lesionate appare eosinofilo (rosso nelle colorazioni con ematossilina ed eosina [H&E]), a causa della perdita di RNA, che lega il colore blu dell'ematossilina. L'eosinofilia diventa più pronunciata con la progressione verso la necrosi.
- **Le figure di mielina,** composte da fosfolipidi derivati da membrane cellulari danneggiate, diventano evidenti a livello del citosol.
- **I mitocondri** possono gonfiarsi.
- **Il RE** può dilatarsi, con il distacco dei ribosomi e la dissociazione dei polisomi, arrestando la sintesi proteica.

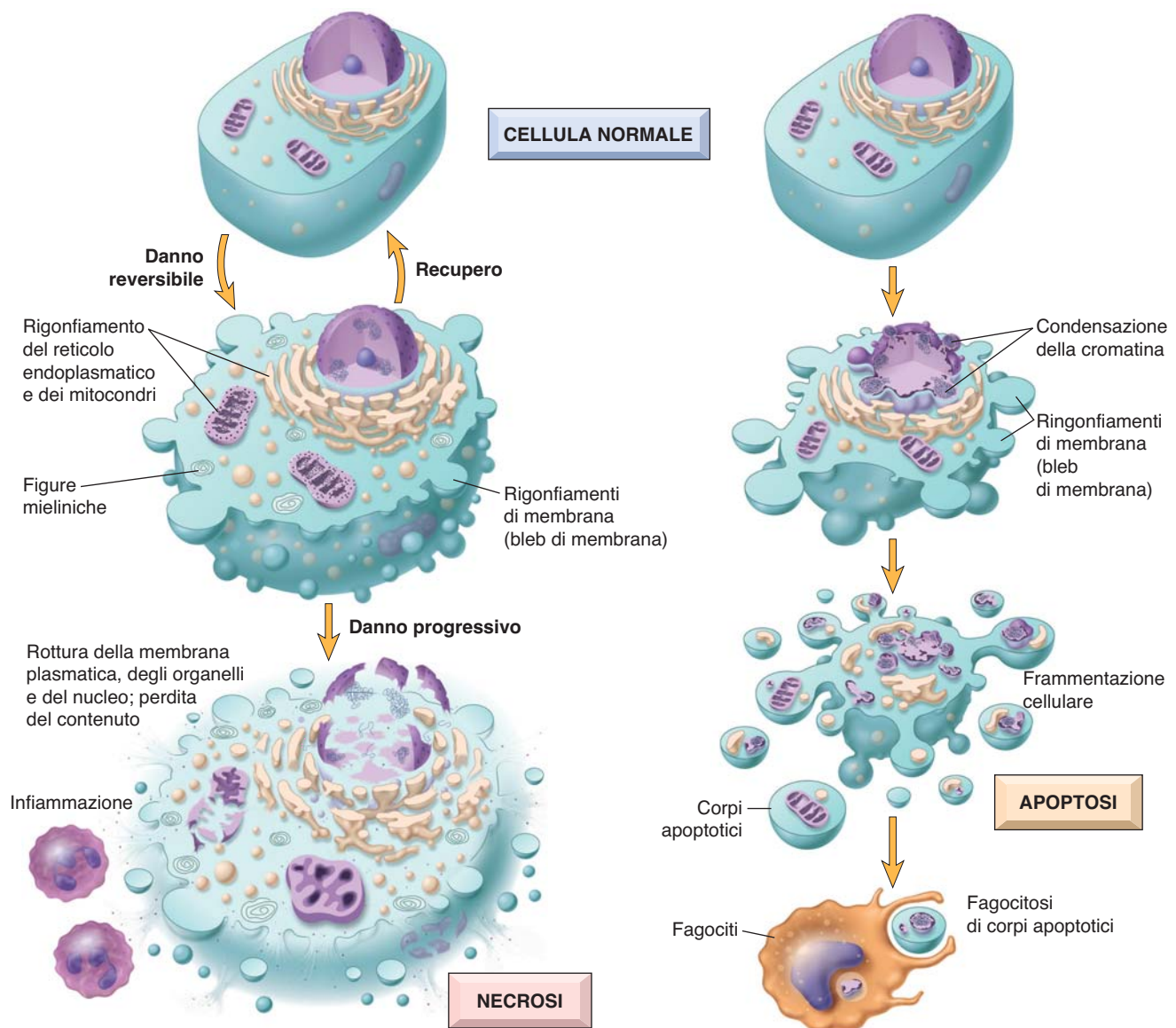


Fig. 1.1 Danno cellulare reversibile, necrosi e apoptosi. La figura illustra la sequenza di eventi nel danno cellulare, che culmina nella necrosi o nell'apoptosi. Le figure mieliniche sono addensamenti di fosfolipidi, organizzati in strati concentrici, rilasciati dalle membrane plasmatiche danneggiate. Nelle cellule in fase di necrosi i mitocondri spesso contengono densità amorfe visibili al microscopio elettronico, di significato sconosciuto.

- La *cromatina nucleare* può addensarsi.
- Queste alterazioni diventano più gravi se la lesione progredisce verso la fase irreversibile della necrosi, che culmina nella perdita dell'integrità della membrana plasmatica e nella rottura del nucleo.

Con esposizioni ad agenti potenzialmente lesivi persistenti o eccessive, le cellule danneggiate superano un nebuloso “punto di non ritorno” e vanno incontro a morte cellulare. Sebbene non esistano definitive correlazioni morfologiche o biochimiche con l'irreversibilità, essa è caratterizzata da tre fenomeni: *incapacità di ripristinare la funzione mitocondriale* (fosforilazione ossidativa e generazione di ATP) anche dopo la risoluzione della lesione originale; *alterazione della struttura e della funzione della membrana plasmatica e delle membrane intracellulari*; *danni al DNA e perdita dell'integrità strutturale della cromatina*.

MORTE CELLULARE

La necrosi e l'apoptosi, le due forme principali di morte cellulare, si differenziano in cause, meccanismi e conseguenze funzionali.

La necrosi e l'apoptosi sono solitamente forme distinte di morte cellulare, con cambiamenti morfologici diversi e altre caratteristiche distintive (Tab. 1.1). La necrosi può essere considerata come una morte cellulare “accidentale”, che riflette una grave lesione che danneggia irreparabilmente così tanti componenti cellulari che le cellule semplicemente “cadono a pezzi”. Quando le cellule muoiono per necrosi si verifica una risposta infiammatoria locale che ripulisce la scena dell'“incidente”. Al contrario, l'apoptosi è una morte cellulare “regolata”, perché è mediata da un pattern molecolare ben definito che viene attivato in determinate circostanze e uccide le cellule con una precisione chirurgica, senza infiammazione o danni collaterali associati. In alcune situazioni la morte cellulare può presentare caratteristiche sia di necrosi sia di apoptosi, oppure può iniziare con l'apoptosi e progredire verso la necrosi; quindi, le distinzioni potrebbero non essere così assolute come si pensava un tempo. Tuttavia, è utile considerare le due forme come percorsi di morte cellulare in gran parte non sovrapposti, perché i loro meccanismi principali e le conseguenze funzionali sono solitamente diversi.

Necrosi

La necrosi è il risultato di una grave lesione ed è un processo patologico in cui le cellule riversano il loro contenuto nell'ambiente extracellulare, causando un'infiammazione locale.

I segni distintivi della necrosi sono:

- *dissoluzione delle membrane cellulari*, compresa la membrana plasmatica e le membrane lisosomiali, a causa del danneggiamento dei lipidi di membrana e dell'attività delle fosfolipasi;
- *fuoriuscita di enzimi lisosomiali* che digeriscono la cellula;
- *infiammazione locale* in risposta al contenuto rilasciato dalle cellule morte. Alcuni componenti specifici di questi contenuti sono stati chiamati profili molecolari associati al danno (DAMP, Damage-Associated Molecular Pattern). Questi fattori includono l'ATP (rilasciato dai mitocondri danneggiati), l'acido urico (un prodotto di degradazione del DNA) e numerose altre molecole che sono normalmente contenute nelle cellule sane e il cui rilascio indica un grave danno cellulare. Queste molecole sono riconosciute dai recettori espressi dai macrofagi e da altri tipi cellulari e innescano la fagocitosi dei detriti, nonché la produzione di citochine che inducono l'infiammazione (si veda Cap. 2). Le cellule infiammatorie producono altri enzimi proteolitici che possono aggravare il danno e la reazione successiva, fino a quando il tessuto necrotico non viene eliminato.

Le cause principali della necrosi includono l'ischemia, l'esposizione a tossine microbiche, ustioni e altre forme di lesioni chimiche e fisiche, e situazioni insolite in cui gli enzimi fuoriescono dalle cellule e danneggiano i tessuti adiacenti (come nella pancreatite). Tutti questi fattori scatenanti portano a danni irreparabili a numerosi componenti cellulari, che culminano nel danno alle membrane, che rappresenta l'alterazione di base per le fasi successive della necrosi.

Morfologia. Le cellule necrotiche mostrano un'eosinofilia citoplasmatica più diffusa rispetto a quella osservata nel danno reversibile (Fig. 1.2). I nuclei subiscono cambiamenti sequenziali, dalla condensazione della cromatina (*picnosi*) alla frammentazione dei nuclei (*carioressi*), fino alla loro completa dissoluzione (*cariolisi*).

La necrosi si manifesta con morfologie diverse in base alle diverse cause, e il riconoscimento di questi modelli è utile per determinare l'eziologia sottostante.

- Nella *necrosi coagulativa*, l'architettura del tessuto sottostante è conservata, almeno per un po' di tempo, anche se le cellule costituenti sono morte (Fig. 1.3). Questa forma di necrosi è caratteristica della morte cellulare indotta dall'ipossia, causata più comunemente da una perdita di apporto di sangue (ischemia). La necrosi risultante, chiamata *infarto*, si osserva nella maggior parte degli organi solidi, come il cuore e i reni.

Tabella 1.1 Caratteristiche di necrosi e apoptosi

Caratteristica	Necrosi	Apoptosi
Dimensione delle cellule	Ingrossata (gonfiore)	Ridotta (restringimento)
Nucleo	Picnosi → carioressi → cariolisi	Frammentazione in frammenti grandi quanto un nucleosoma
Membrana plasmatica	Distrutta	Intatta; alterazione della struttura, soprattutto l'orientamento dei lipidi
Contenuto cellulare	Digestione enzimatica; può fuoriuscire dalla cellula	Intatto; può venire rilasciato nei corpi apoptotici
Infiammazione locale	Frequente	No
Ruolo fisiologico o patologico	Sempre patologico (culmine di un danno cellulare irreversibile)	Spesso è un meccanismo fisiologico per eliminare cellule indesiderate; può essere patologico in alcuni casi di danno cellulare, specialmente danni a DNA e proteine

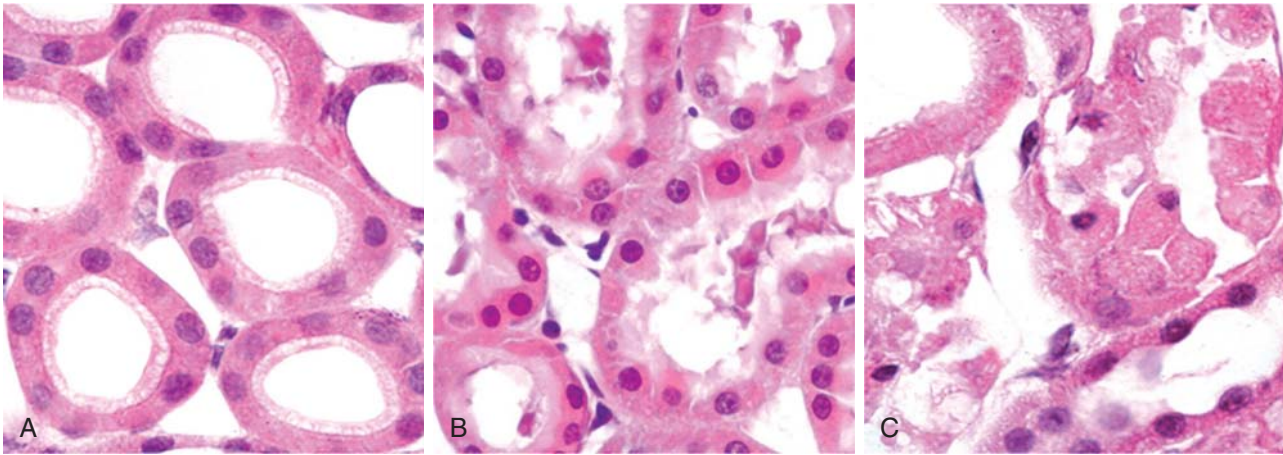


Fig. 1.2 Cambiamenti morfologici nelle lesioni cellulari reversibili e irreversibili (necrosi). (A) Tubuli renali normali con cellule epiteliali vitali. (B) Lesione ischemica precoce (reversibile), che mostra rigonfiamenti (bleb) superficiali, aumento dell'eosinofilia del citoplasma e occasionale rigonfiamento di cellule. (C) Lesione necrotica (irreversibile) delle cellule epiteliali, con perdita dei nuclei, frammentazione delle cellule e fuoriuscita del contenuto. (Per gentile concessione dei Dr. Neal Pinckard e M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio)

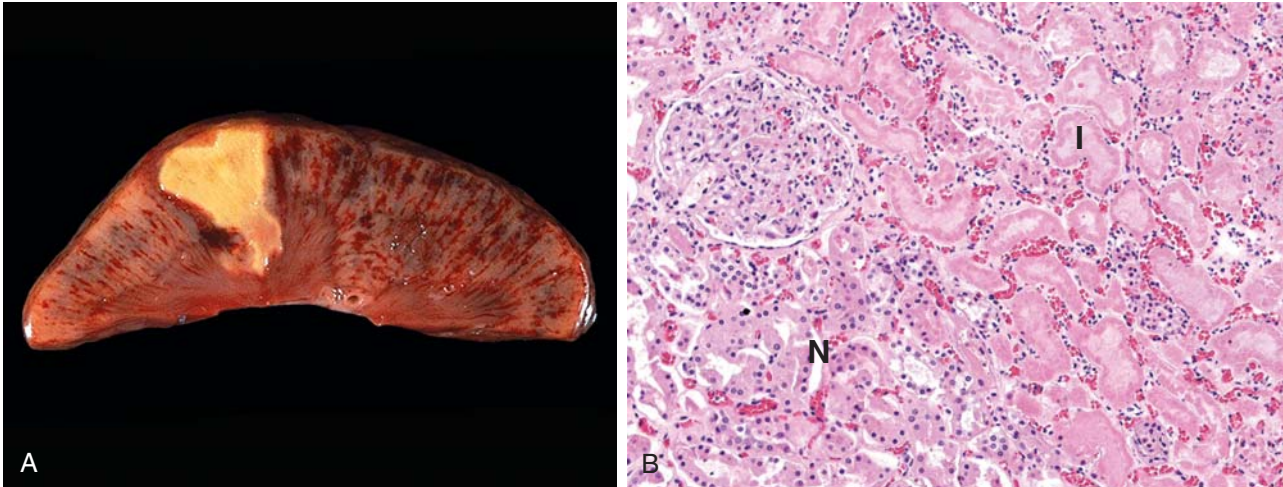


Fig. 1.3 Necrosi coagulativa. (A) Infarto renale a forma di cuneo (*giallo*). (B) Vista microscopica del bordo dell'infarto, con rene normale (N) e cellule necrotiche nell'infarto (I). Le cellule necrotiche mostrano contorni conservati con perdita di nuclei, ed è presente un infiltrato infiammatorio (nuclei scuri dispersi tra i tubuli necrotici).

- Nella *necrosi liquefattiva* o *colliquativa* le cellule morte vengono digerite da enzimi rilasciati (Fig. 1.4). Questo si vede nella necrosi derivante da infezioni batteriche e fungine e negli infarti ischemici del cervello (anche se sterili).
- La *necrosi gangrenosa* è un termine clinico utilizzato per indicare la morte dei tessuti molli e viene spesso applicata a un arto che ha perso l'apporto di sangue e ha subito una necrosi coagulativa che coinvolge più strati di tessuto. Risulta dall'ischemia (per esempio, dalla malattia vascolare diabetica che colpisce gli arti inferiori) e si chiama *gangrena secca* se il tessuto morto rimane intatto o *gangrena umida* se il tessuto si liquefa, come accade spesso in seguito a un'infezione batterica sovrapposta.
- La *necrosi caseosa* è caratteristica della tubercolosi e di alcune infezioni micotiche come l'istoplasmosi. Il tessuto morto si rompe, creando una consistenza caseosa all'esame macroscopico (Fig. 1.5). Al microscopio, il focolaio necrotico è un insieme di cellule frammentate o lisate con

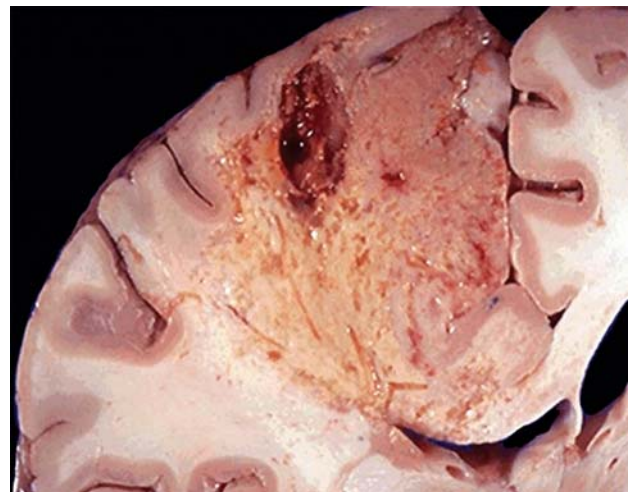


Fig. 1.4 Necrosi liquefattiva. Dissoluzione del tessuto a livello di un infarto cerebrale.

un aspetto amorfo granulare rosa (eosinofilo). Non è possibile distinguere i contorni cellulari e spesso c'è una raccolta periferica di macrofagi che formano un *granuloma*.

- La *necrosi del grasso* si riferisce ad aree focali di distruzione del tessuto lipidico, tipicamente risultante dal rilascio di lipasi pancreatiche attivate all'interno del pancreas e nella cavità peritoneale. Questo si verifica nella pancreatite acuta (si veda Cap. 13). Gli acidi grassi vengono rilasciati e si combinano con il calcio per produrre aree bianche gessose grossolanamente visibili (saponificazione del grasso), che consentono al chirurgo e al patologo di identificare le lesioni. All'esame istologico i focolai di necrosi contengono contorni ombrosi di cellule grasse necrotiche circondate da depositi basofili di calcio e da una reazione infiammatoria.
- La *necrosi fibrinoide* è una caratteristica microscopica che si ritrova comunemente nelle reazioni immunomediata, dove complessi di antigene-anticorpo e proteine plasmatiche fuoriuscite dai vasi si depositano nelle pareti dei vasi, dove assumono un aspetto rosa brillante e amorfo, che ricorda la fibrina (Fig. 1.6).

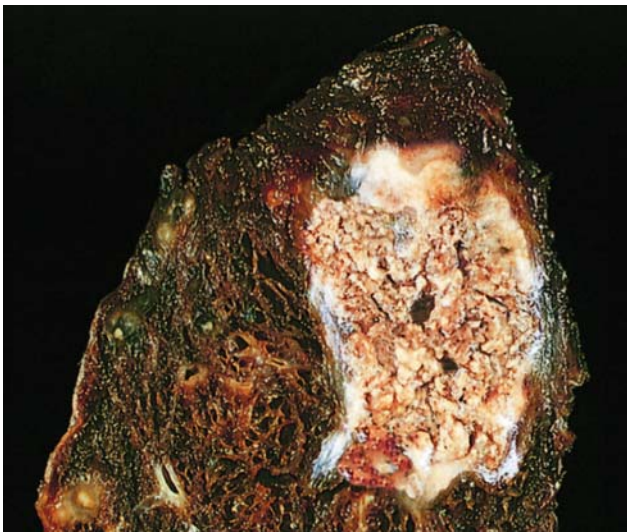


Fig. 1.5 Necrosi caseosa. Tuberculosis polmonare, con una vasta area di necrosi caseosa contenente detriti giallo/bianco (caseosi).

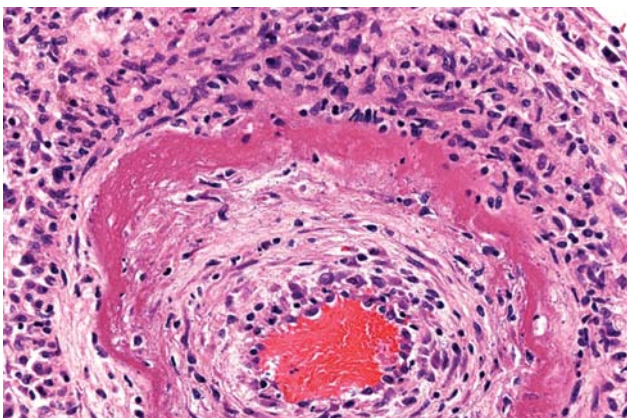


Fig. 1.6 Necrosi fibrinoide in un'arteria di un paziente con poliarterite nodosa. La parete dell'arteria mostra un'area rosa acceso di necrosi circonfferenziale, con deposito di proteine e infiammazione.

La diagnosi di laboratorio di necrosi può essere fatta rilevando un aumento dei livelli sierici di proteine intracellulari, che fuoriescono dalle cellule necrotiche a causa del danno alla membrana. Questa è la base della misurazione della troponina sierica per la diagnosi di infarto del miocardio, delle transaminasi per le malattie epatiche e degli enzimi pancreatici come l'amilasi per la pancreatite.

Apoptosi

L'apoptosi è una forma di suicidio cellulare che elimina le cellule non più necessarie o danneggiate in modo irreparabile, senza provocare una risposta infiammatoria potenzialmente dannosa.

In questo percorso di morte cellulare gli enzimi attivati da segnali specifici smantellano il nucleo e il citoplasma, generando frammenti cellulari, chiamati corpi apoptotici, che vengono riconosciuti e rapidamente eliminati dai fagociti.

Cause di apoptosi

L'apoptosi si verifica in molte situazioni fisiologiche e serve a eliminare le cellule potenzialmente dannose e quelle che hanno perso la loro utilità (Tab. 1.2). Si verifica anche come evento patologico quando le cellule sono danneggiate, soprattutto quando il danno riguarda il DNA o le proteine della cellula; quindi, la cellula irrimediabilmente danneggiata viene eliminata.

- *Apoptosi fisiologica.*
 - Morte di cellule durante lo sviluppo degli organismi, come le cellule dei tessuti primordiali che vengono sostituite da tessuti maturi.

Tabella 1.2 Condizioni fisiologiche e patologiche associate all'apoptosi

Condizione	Meccanismo patogenetico
Fisiologica	
Durante l'embriogenesi	Perdita di segnalazione del fattore di crescita (meccanismo presunto)
Turnover cellulare dei tessuti proliferativi (per esempio linfociti nel midollo osseo e nel timo)	Assenza di segnali di sopravvivenza o attivazioni di segnali di morte
Involuzione dei tessuti ormono-dipendenti (per esempio endometrio)	La riduzione del livello di ormoni porta a una riduzione dei segnali di sopravvivenza
Calo del numero di leucociti alla fine di una risposta autoimmune e infiammatoria	Perdita dei segnali di sopravvivenza quando viene eliminato lo stimolo di attivazione leucocitaria
Eliminazione di linfociti auto-reattivi potenzialmente dannosi	Il riconoscimento di antigeni self induce l'apoptosi sia attraverso la via mitocondriale sia tramite quella recettoriale
Patologica	
Danno al DNA	Attivazione delle proteine proapoptotiche
Accumulo di proteine mal ripiegate	Attivazione delle proteine proapoptotiche, possibile attivazione diretta delle caspasi
Infezioni, specialmente alcune forme virali	Attivazione della via mitocondriale da proteine virali Distruzione delle cellule infette da parte dei linfociti T citotossici, che attivano le caspasi

- Morte dei leucociti (neutrofili e linfociti) dopo che le risposte infiammatorie e immunitarie hanno eliminato gli agenti patogeni.
- Eliminazione dei linfociti disfunzionali o autoreattivi o dei precursori dei linfociti, in particolare nel midollo osseo e nel timo.
- Perdita di cellule che si alterna alla proliferazione cellulare nei tessuti che rispondono agli ormoni, come l'endometrio.
- Eliminazione dei linfociti che riconoscono gli antigeni self.
- **Apoptosi patologica.**
 - Gravi danni al DNA, dopo l'esposizione a radiazioni o a farmaci citotossici
 - Accumulo di proteine mal ripiegate, aumentando lo stress del RE.
 - Alcuni agenti infettivi, in particolare alcuni virus come l'epatite B e C, che innescano risposte immunitarie che distruggono le cellule infette.

Meccanismi di apoptosi

Esistono due vie di attivazione dell'apoptosi, la via mitocondriale (o intrinseca) e la via dei recettori di morte cellulare (o estrinseca), che differiscono per l'avvio e per i segnali molecolari (Fig. 1.7).

I meccanismi biochimici dell'apoptosi controllano l'equilibrio tra i segnali che inducono la morte e quelli che inducono la sopravvivenza e, infine, l'attivazione degli enzimi chiamati *caspasi*. Le caspasi sono proteasi cisteiniche che scindono proteine dopo i residui di acido aspartico, rendendole biologicamente attive. Il risultato finale della morte cellulare apoptotica è l'eliminazione dei corpi apoptotici da parte dei fagociti.

- La *via mitocondriale (apoptosi intrinseca)* sembra essere responsabile di apoptosi nella maggior parte delle situazioni fisiologiche e patologiche. I sensori molecolari nel citoplasma rilevano la mancanza di segnali di sopravvivenza, il danno al DNA o l'accumulo di proteine mal ripiegate. Questi sensori attivati inducono la dimerizzazione di due proteine (chiamate BAX e BAK) che si inseriscono nella membrana mitocondriale e formano dei canali, portando a un aumento della permeabilità mitocondriale. I canali permettono ai fattori proapoptotici (cioè il citocromo c e altre proteine) di fuoriuscire nel citosol, dove attivano l'enzima caspasi-9. Viene attivata una cascata di caspasi aggiuntive, che culmina nella rottura enzimatica dei nuclei e delle strutture citoplasmatiche. Frammenti di nuclei e altri organelli, come i mitocondri, vengono estrusi in frammenti (chiamati corpi apoptotici) che vengono successivamente fagocitati. Poiché le membrane

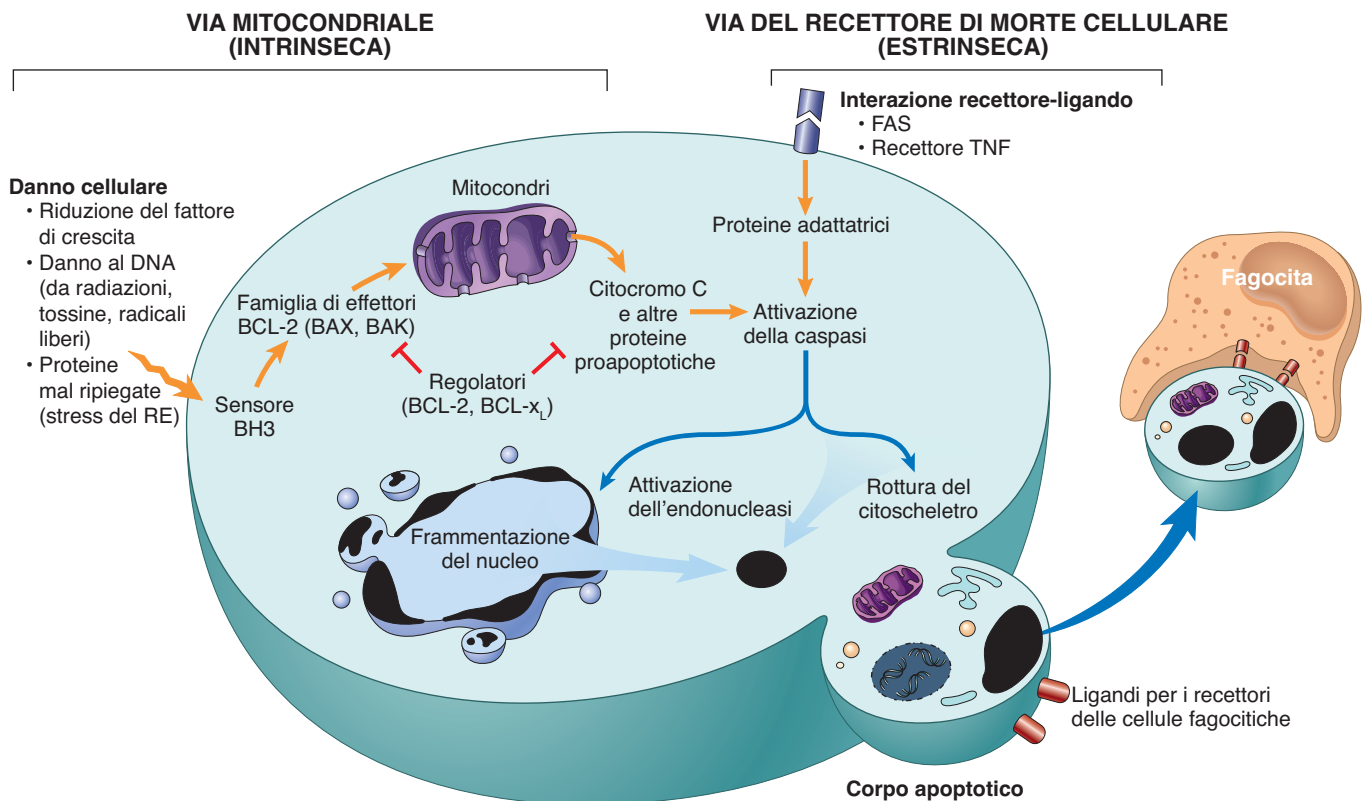


Fig. 1.7 Meccanismi di attivazione dell'apoptosi. Le due vie dell'apoptosi differiscono nella loro induzione e regolazione, ed entrambe culminano nell'attivazione delle caspasi. Nel percorso mitocondriale le proteine BH3, che sono legate ai membri della famiglia BCL-2, percepiscono una mancanza di segnali di sopravvivenza o un danno al DNA o alle proteine. Queste proteine BH3 attivano molecole effettrici che aumentano la permeabilità mitocondriale. In concomitanza con una deficienza di BCL-2 e di altre proteine che mantengono la permeabilità mitocondriale, i mitocondri diventano permeabili e varie sostanze, come il citocromo c, che vengono rilasciate nel citosol e attivano le caspasi. Le caspasi attivate inducono i cambiamenti che culminano nella morte e nella frammentazione cellulare. Nel percorso dei recettori di morte cellulare, i segnali provenienti dai recettori della membrana plasmatica portano all'assemblaggio di proteine adattatrici in un "complesso di segnalazione che induce la morte" che attiva le caspasi, e il risultato finale è lo stesso. *RE*, reticolo endoplasmatico; *TNF*, fattore di necrosi tumorale.

cellulari rimangono intatte, gli enzimi e gli altri contenuti cellulari non fuoriescono (come avviene nella necrosi) e non c'è infiammazione. La dimerizzazione delle molecole effettrici BAX e BAK è normalmente impedita da molecole antiapoptotiche della famiglia BCL, in particolare BCL-2 e BCL-x. Queste sono attivate dai fattori di crescita, il che rappresenta un modo in cui i fattori di crescita promuovono la sopravvivenza cellulare e la successiva proliferazione. L'attivazione costitutiva di BCL-2 da parte di aberrazioni genetiche è visibile nei tumori; infatti, BCL-2 è l'acronimo di B Cell Lymphoma-2, così chiamato per il tumore in cui è stato scoperto come oncogene (si veda Cap. 5).

- **Via dei recettori della morte cellulare (apoptosi estrinseca).** I recettori di morte cellulare sono recettori della membrana plasmatica, appartenenti alla famiglia di recettori del fattore di necrosi tumorale (TNF, Tumor Necrosis Factor) presenti in molte cellule. Questi recettori hanno un "dominio di morte" citoplasmatico che media l'interazione con altre proteine coinvolte nella morte cellulare. I recettori di morte prototipici sono il recettore del TNF di tipo I e il FAS (CD95). Il ligando di FAS (FASL) è una proteina di membrana espressa principalmente sui linfociti T attivati. Quando queste cellule T riconoscono i bersagli che esprimono FAS, le molecole di FAS sono riconosciute e legate da FASL e reclutano le proteine adattatrici attraverso il dominio di morte. Queste reclutano e attivano a loro volta la caspasi-8, che a sua volta attiva le caspasi a valle. L'attivazione del recettore di morte induce l'eliminazione dei linfociti autoreattivi e delle cellule bersaglio da parte di alcuni linfociti T citotossici che esprimono il FASL.
- **Eliminazione dei corpi apoptotici.** Quando le cellule attivano l'apoptosi iniziano a esprimere una serie di molecole che vengono riconosciute dai recettori sui fagociti. I fagociti ingeriscono e distruggono i frammenti delle cellule apoptotiche, spesso in pochi minuti, prima che le cellule subiscano un danno alla membrana e rilascino il loro contenuto. La fagocitosi dei corpi apoptotici è così efficiente che le cellule morte scompaiono senza lasciare traccia e l'infiammazione è praticamente assente.

L'aspetto morfologico delle cellule apoptotiche è caratteristico e diverso dalla necrosi. Nelle sezioni colorate con H&E i nuclei appaiono picnotici, a causa della condensazione della cromatina, e le cellule sono rimpicciolite e sembrano trovarsi in vacuoli (Fig. 1.8). Tuttavia, le cellule apoptotiche vengono rimosse in modo così rapido ed efficiente che spesso non vengono identificate nei campioni istologici, nemmeno nei tessuti in cui molte cellule muoiono per apoptosi.

Altre vie di morte cellulare

Sebbene la necrosi e l'apoptosi siano i percorsi di morte cellulare meglio definiti, recentemente sono stati descritti anche diversi altri meccanismi. La loro importanza nelle malattie umane rimane un argomento di indagine, ma gli studenti dovrebbero conoscere i loro nomi e le loro caratteristiche peculiari.

- La **necroptosi** è indotta dall'attivazione di chinasi specifiche in risposta alla citochina fattore di necrosi tumorale (TNF), che viene prodotta come parte della risposta dell'ospite ai microbi e ad altre sostanze irritanti. I segnali di queste chinasi portano alla lesione della membrana plasmatica, come nella necrosi, ma il processo è regolato da molecole specifiche, come l'apoptosi, per cui si ritiene che abbia le caratteristiche di entrambe.

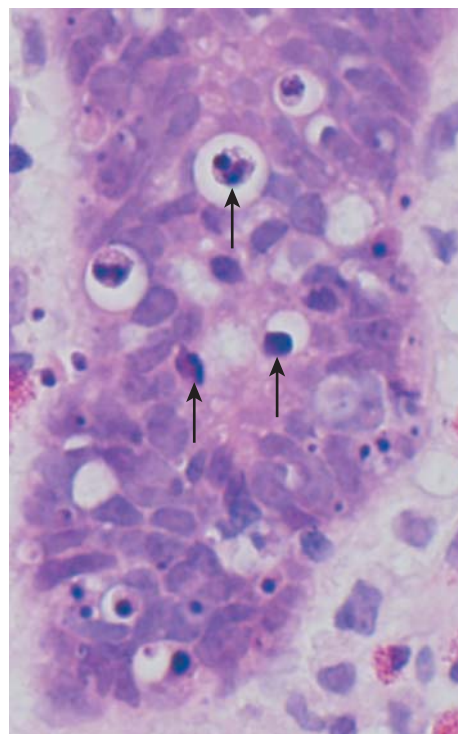


Fig. 1.8 Aspetto morfologico delle cellule apoptotiche. Sono mostrate le cellule apoptotiche (alcune indicate dalle frecce) in una cripta dell'epitelio del colon. Il regime preparatorio per la colonscopia induce spesso l'apoptosi nelle cellule epiteliali, il che spiega l'abbondanza di cellule morte in questo tessuto normale. Si notino i nuclei frammentati con cromatina condensata e i corpi cellulari ridotti, alcuni con pezzi che si staccano. (Per gentile concessione del Dr. Sanjay Kakar, Dipartimento di Patologia, Università della California San Francisco)

- La **piroptosi** è una forma di morte cellulare indotta dalle tossine batteriche in cellule che rilasciano grandi quantità di citochine, come l'interleuchina-1, che inducono infiammazione locale e febbre (da qui il nome *piro*).
- L'**autofagia** è una forma di "auto-alimentazione" (in greco, *phagia* = mangiare) in cui le cellule affamate di nutrienti digeriscono i propri organelli e riciclano il materiale per fornire energia per la sopravvivenza. In questo processo, gli organelli e le porzioni del citosol sono racchiusi all'interno di vacuoli, che si fondono con i lisosomi, e il contenuto viene distrutto da enzimi lisosomiali. Se il processo continua perché la carenza di nutrienti non viene corretta, può innescare l'apoptosi attraverso la via mitocondriale.

MECCANISMI DI LESIONE E MORTE CELLULARE

Il grado di lesione indotto da qualsiasi stimolo nocivo varia a seconda del tipo di agente offensivo, della sua gravità e della sua durata, nonché della capacità di adattamento e del patrimonio genetico della cellula bersaglio.

Piccole quantità di tossina o brevi periodi di ischemia possono causare lesioni reversibili, ma dosi maggiori di tossina o un'ischemia più prolungata possono causare necrosi. Il muscolo striato della gamba sopravvive all'ischemia per 2 o 3 ore, mentre il muscolo cardiaco, con le sue esigenze metaboliche più elevate, muore dopo 20 o 30 minuti di ischemia. Anche la composizione genetica dell'individuo può determinare la reazione agli agenti nocivi. I polimorfismi nei geni che codificano i membri della

famiglia del citocromo P450 influenzano il tasso di metabolismo di molte sostanze chimiche e quindi gli effetti delle tossine. Uno degli obiettivi della medicina di precisione è quello di utilizzare la genetica per prevedere come gli individui reagiranno a diversi tipi di stimoli nocivi.

Le lesioni cellulari derivano da anomalie in uno o più componenti cellulari essenziali, principalmente mitocondri, membrane e nucleo (Fig. 1.9).

Le conseguenze della compromissione di ciascuno di questi organelli cellulari sono distinte ma sovrapposte.

- I *mitocondri* sono i siti in cui la molecola di ATP, il vettore primario di energia nelle cellule, è prodotta dalla fosforilazione ossidativa. Le lesioni dovute all'ipossia, all'ischemia, alle radiazioni o ad altri insulti compromettono la fosforilazione ossidativa, portando alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) (si veda oltre) e la diminuzione della produzione di ATP. I mitocondri sequestrano anche molecole, come il citocromo c, il cui rilascio nel citosol è un indicatore di danno e, come descritto in precedenza, innesca l'apoptosi.
- Le *membrane cellulari* sono composte da lipidi e contengono molecole di proteine e carboidrati. Mantengono la struttura delle cellule e degli organelli e svolgono numerose funzioni di trasporto critiche, come l'omeostasi dei fluidi e degli ioni. Il danno alle membrane lisosomiali, da parte dei ROS o di altri agenti, porta al rilascio di enzimi che digeriscono la cellula danneggiata, il segno distintivo della necrosi. Il danno alla membrana plasmatica comporta il rilascio nell'ambiente circostante dei costituenti cellulari, il risultato finale della necrosi.
- I *nuclei* conservano la maggior parte del materiale genetico della cellula. Il danno nucleare interrompe le funzioni cellulari dipendenti dalla trascrizione (per esempio, la sintesi proteica), nonché la proliferazione cellulare. Un danno irreparabile al DNA innesca quindi l'apoptosi.
- *Altri componenti cellulari* che subiscono danni in seguito all'esposizione a vari agenti nocivi includono il RE (un sito di sintesi proteica e di modificazioni post-traduzionali delle proteine) e il citoscheletro (l'impalcatura strutturale delle cellule).

- Oltre alla lesione cellulare derivante dalla compromissione di queste strutture intrinseche, le cellule possono essere danneggiate dall'esterno, per esempio dai prodotti dei leucociti durante le reazioni infiammatorie.

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo si riferisce alle anomalie cellulari indotte da un gruppo di molecole chiamate radicali liberi, che includono le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species).

I radicali liberi sono molecole altamente reattive con un elettrone spaiato in un'orbita esterna. Reagiscono con tutte le molecole inorganiche e organiche (per esempio, proteine, lipidi e acidi nucleici) rimuovendo gli elettroni da altre molecole, convertendole a loro volta in radicali liberi. I radicali liberi biologicamente importanti includono i ROS e l'ossido nitrico (Fig. 1.10).

- I ROS vengono prodotti normalmente in piccole quantità in tutte le cellule durante la fase di reazioni di riduzione-ossidazione (redox) che si verificano durante la respirazione mitocondriale e la generazione di energia. In questo processo, l'ossigeno molecolare viene ridotto nei mitocondri per generare acqua mediante l'aggiunta sequenziale di quattro elettroni. Questa reazione, tuttavia, è imperfetta e, quando l'ossigeno viene ridotto solo parzialmente, si generano piccole quantità di intermedi tossici altamente reattivi, ma di breve durata. Questi intermedi includono il superossido O_2^- , che viene convertito in perossido di idrogeno (H_2O_2), spontaneamente e per azione dell'enzima superossido dismutasi. H_2O_2 è più stabile di O_2^- e può attraversare le membrane biologiche. In presenza di metalli, come Fe^{2+} , H_2O_2 viene convertito nel radicale idrossile altamente reattivo dalla reazione di Fenton. La generazione di radicali liberi aumenta con l'esposizione a raggi UV, radiazioni e tossine, e durante il normale invecchiamento cellulare; questi sono tutti fattori che possono compromettere le funzioni mitocondriali. La privazione di ossigeno porta anche alla produzione di ROS a causa della riduzione incompleta dell'ossigeno.
- I ROS sono prodotti nei leucociti fagocitanti, soprattutto neutrofili e macrofagi, per distruggere i microbi ingeriti e altre sostanze durante l'infiammazione. Nel burst "respiratorio" o

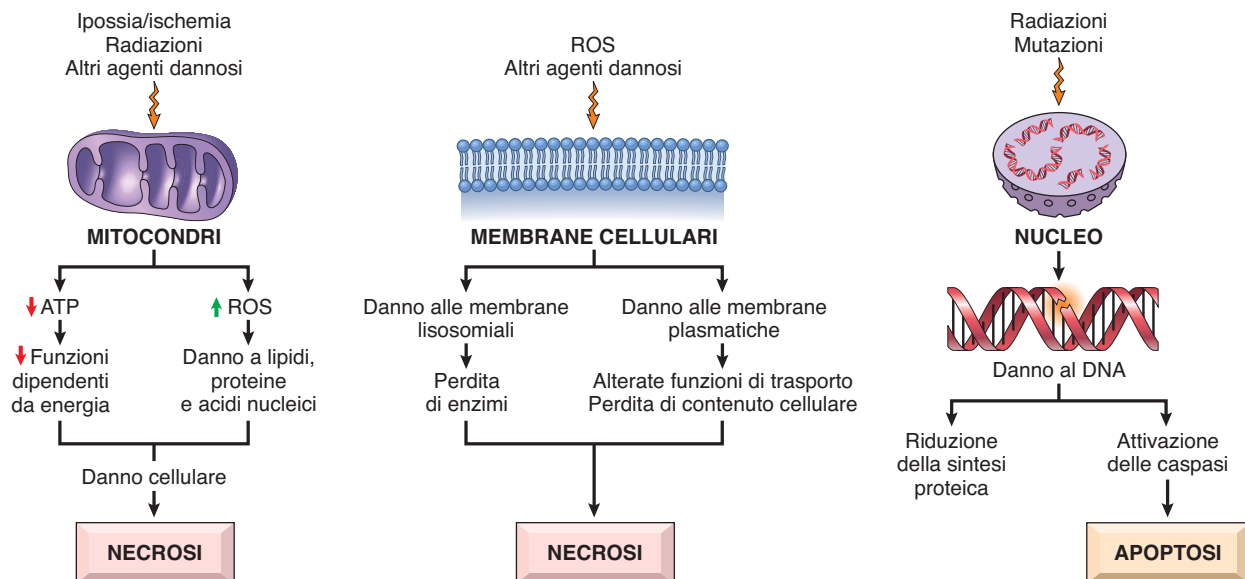


Fig. 1.9 Principali target cellulari di stimoli dannosi. La maggior parte di questi colpisce i mitocondri, le membrane cellulari o il DNA nucleare. I danni a queste strutture possono progredire in necrosi o apoptosi. *ATP*, adenosina trifosfato; *ROS*, specie reattive dell'ossigeno.

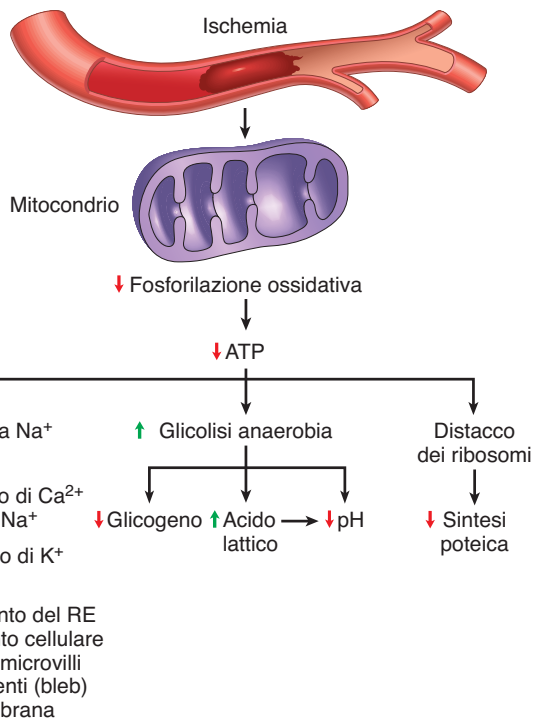


Fig. 1.10 Le conseguenze funzionali e morfologiche di ipossia e ischemia. *ATP*, adenosina trifosfato; *RE*, reticolo endoplasmatico.

“ossidativo”, dopo l’ingestione di un microbo, un enzima della membrana del fagosoma catalizza la generazione di O_2^- , che viene convertito in H_2O_2 . H_2O_2 viene a sua volta convertito in un composto altamente reattivo, l’ipoclorito (il componente principale della candeggina per uso domestico), dall’enzima mieloperossidasi, presente nei granuli leucocitari. Questo è uno dei motivi per cui l’inflammazone destinata a uccidere gli agenti patogeni infettivi è spesso associata a lesioni dei tessuti normali.

- *L’ossido nitrico* è un altro radicale libero reattivo prodotto nei macrofagi e altri leucociti durante le reazioni infiammatorie. Può combinarsi con l’ O_2^- per formare un composto

altamente reattivo, il perossinitrito, che partecipa anche al danno cellulare.

I ROS possono danneggiare i lipidi (tramite perossidazione), le proteine (principalmente tramite formazione di legami fra proteine) e il DNA (creando rotture sui residui di deossitimidina), e quindi influenzare tutti i componenti cellulari. Il loro accumulo è controllato da enzimi come la glutazione perossidasi e la catalasi, che riducono i livelli di perossido di idrogeno. L’aumento della generazione di radicali liberi durante una lesione patologica supera questi meccanismi di eliminazione.

Ipossia e ischemia

La carenza di ossigeno porta a una ridotta generazione di ATP e a un’insufficienza dei processi cellulari che richiedono energia (Fig. 1.11).

L’ipossia (ridotta disponibilità di ossigeno) si manifesta in situazioni di perdita di sangue, anemia e avvelenamento da monossido di carbonio (che interferisce con la capacità di trasporto di ossigeno dell’emoglobina). L’ischemia, o la riduzione del flusso sanguigno, può essere la conseguenza di un’ostruzione arteriosa (come nella malattia coronarica, la causa principale dell’infarto del miocardio, o nella malattia dell’arteria cerebrale, la causa principale dell’ictus) o di un grave calo della pressione sanguigna (shock). Questi sono alcuni dei problemi più frequenti e gravi della medicina clinica.

L’ATP viene prodotto nei mitocondri in una reazione elettrochimica che dipende dalla riduzione dell’ossigeno (fosforilazione ossidativa), e il suo fosfato ad alta energia è necessario per il trasporto delle membrane, la sintesi di proteine e lipidi e il ricambio dei fosfolipidi. Si stima che le cellule di un individuo sano brucino da 50 a 75 kg di ATP ogni giorno. Pertanto, la privazione di ossigeno e il conseguente esaurimento di ATP danneggiano molti componenti cellulari, come indicato di seguito.

- L’attività ridotta della *pompa Na⁺/K⁺*, ATP-dipendente, situata a livello della membrana plasmatica, causa un ingresso di Na^+ e acqua, come discusso in precedenza, provocando il rigonfiamento della cellula e la dilatazione del RE, che sono alcune delle prime manifestazioni del danno cellulare (si veda Fig. 1.1).

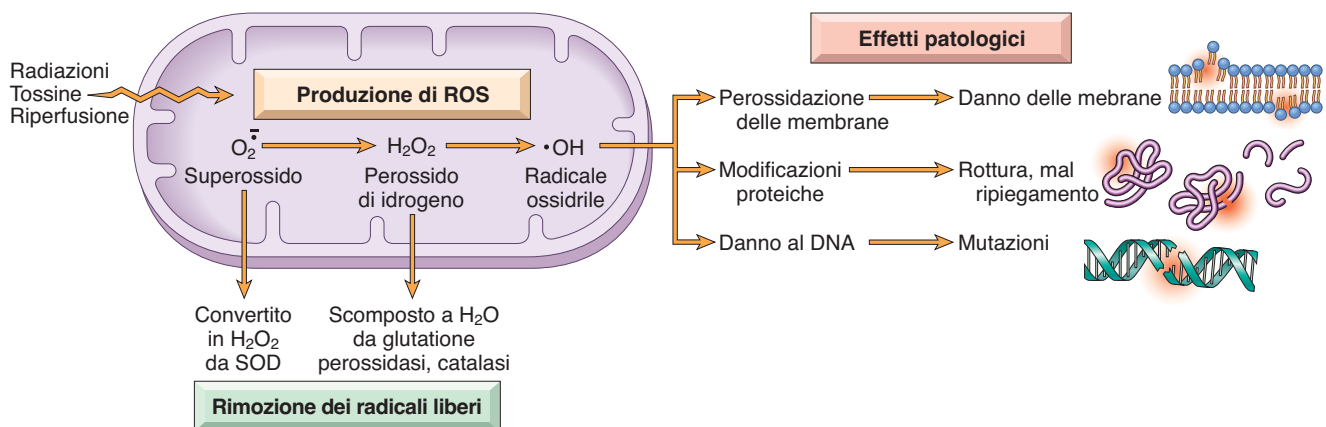


Fig. 1.11 La generazione, la rimozione e il ruolo delle specie reattive dell’ossigeno (ROS) nelle lesioni cellulari. La produzione di ROS è aumentata da molti stimoli dannosi. Questi radicali liberi vengono rimossi dal decadimento spontaneo e da sistemi enzimatici specializzati. Una produzione eccessiva o una rimozione inadeguata porta all’accumulo di radicali liberi nelle cellule, che possono danneggiare i lipidi (tramite perossidazione), le proteine e il DNA, con conseguente danno cellulare. *SOD*, superossido dismutasi.

- La *glicolisi anaerobia* aumenta nel tentativo di generare ATP in assenza di ossigeno, con conseguente aumento della produzione di acido lattico, diminuzione del pH intracellulare e, di conseguenza, riduzione dell'attività di molti enzimi intracellulari.
- I *ribosomi* si staccano dal RE, con conseguente riduzione della sintesi proteica.
- L'ipossia può aumentare la generazione di ROS, che hanno molti effetti dannosi.
- Alla fine, le membrane lisosomiali e mitocondriali vengono danneggiate, le idrolasi acide lisosomiali vengono attivate dal basso pH e la cellula inizia a digerirsi, culminando nella *necrosi*.

Lesione da ischemia-riperfusion

Il ripristino del flusso sanguigno in un tessuto ischemico a volte esacerba, paradossalmente, il danno tissutale.

Il danno cellulare che può seguire la riperfusione è probabilmente dovuto all'aumento della produzione di ROS da parte delle cellule lese con mitocondri danneggiati e dai leucociti, che vengono reclutati per eliminare le cellule necrotiche. Queste cellule infiammatorie possono rilasciare enzimi che causano ulteriori danni al tessuto (si veda Cap. 2). Anche le proteine del complemento, che entrano nel tessuto riperfuso, possono contribuire alla lesione, come in altre reazioni infiammatorie.

Lesione cellulare mediata da tossine

Molte tossine ambientali e microbiche danneggiano i componenti cellulari direttamente o dopo la conversione in metaboliti reattivi, spesso tramite il citocromo P450 nelle cellule epatiche.

Un classico esempio, ora principalmente storico, di danno cellulare mediato da tossine è il danno epatico in seguito all'inalazione di tetracloruro di carbonio, una sostanza chimica un tempo utilizzata nell'industria del lavaggio a secco, ma ora vietata. Questa molecola viene convertita nel fegato in un radicale libero che è la causa del danno cellulare, principalmente a causa della perossidazione dei fosfolipidi della membrana. Il danno alla membrana del RE provoca un calo nella sintesi di enzimi e proteine plasmatiche, nonché di apoproteine, che sono proteine di trasporto che formano complessi con i trigliceridi, facilitando la secrezione di questi; questo difetto, provoca l'accumulo di lipidi negli epatociti e in altre cellule (steatosi; si veda oltre). L'analgесico acetaminofene ha un meccanismo d'azione simile. Viene metabolizzato in un radicale libero dagli enzimi del citocromo P450 e il sovradosaggio acuto di questo farmaco è la causa più frequente di gravi danni epatici negli Stati Uniti e in altri paesi sviluppati.

Stress del reticolo endoplasmatico (RE)

L'accumulo di proteine mal ripiegate nel RE può stressare i meccanismi adattivi e innescare l'apoptosi.

Quando le proteine mal ripiegate si accumulano nel RE, attivano innanzitutto una reazione protettiva chiamata *risposta alle proteine non ripiegate*, in cui si riduce la traduzione delle proteine e si aumenta la produzione di chaperoni (molecole che mantengono le proteine appena sintetizzate nella loro forma corretta) (Fig. 1.12). Se il carico di proteine mal ripiegate è eccessivo, la cellula muore attraverso la via mitocondriale dell'apoptosi; in questo modo, le cellule che non possono più funzionare vengono eliminate.

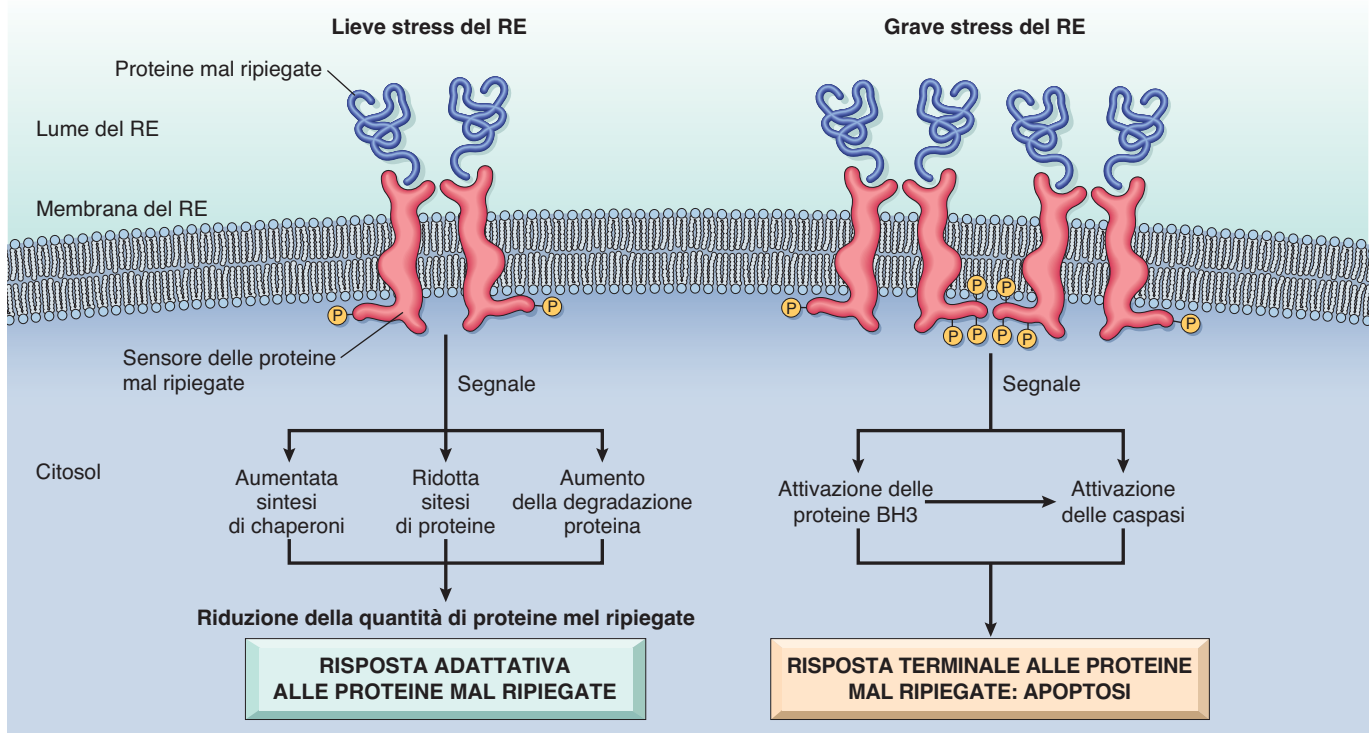


Fig. 1.12 La risposta alle proteine mal ripiegate e lo stress del reticolo endoplasmatico (RE). La presenza di proteine mal ripiegate nel RE viene rilevata da sensori nella membrana del RE (proteine BH3, menzionate in precedenza) che innescano una risposta adattativa alle proteine mal ripiegate, per cercare di proteggere la cellula dalle conseguenze dannose del danno alle proteine. Quando la quantità di proteine mal ripiegate è troppo grande per essere corretta, viene indotta la via mitocondriale dell'apoptosi e la cellula irrimediabilmente danneggiata muore; questa è anche chiamata risposta terminale alle proteine mal ripiegate.

L'accumulo intracellulare di proteine mal ripiegate può essere causato da anomalie che ne aumentano la produzione o riducono la capacità di eliminarle. Fra le varie cause che possono indurre accumulo di proteine mal ripiegate ricordiamo: mutazioni genetiche, come quelle responsabili della fibrosi cistica, che portano alla produzione di proteine che non possono ripiegarsi correttamente; invecchiamento che è associato a una diminuzione della capacità di correggere il misfolding; infezioni, in particolare quelle virali, quando grandi quantità di proteine microbiche vengono sintetizzate all'interno delle cellule, superando la capacità di ripiegamento proteico; aumento della richiesta di proteine secretorie, come l'insulina, nelle condizioni insulino-resistenti; cambiamenti del pH intracellulare e dello stato di riduzione; alcune neoplasie secernenti proteine, in particolare le neoplasie delle plasmacelle come il mieloma multiplo. Il misfolding proteico è ritenuto l'anomalia cellulare fondamentale in diverse malattie neurodegenerative (si veda Cap. 17). Anche la privazione di glucosio e ossigeno, come nell'ischemia e nell'ipossia, può aumentare il carico di proteine mal ripiegate. Le malattie causate dalle proteine mal ripiegate sono elencate nella Tabella 1.3.

Danno al DNA

Il danno al DNA che è troppo grave per essere corretto dai meccanismi di riparazione del DNA porta all'apoptosi.

I danni al DNA nucleare si verificano in seguito all'esposizione a radiazioni, farmaci chemioterapici (antitumorali), ROS, e come risultato di mutazioni. Il DNA danneggiato attiva la p53, che arresta le cellule nella fase G1 del ciclo cellulare per consentire la riparazione del danno e attiva anche i meccanismi di riparazione del DNA. Se questi meccanismi non riescono a correggere il danno al DNA, la p53 attiva l'apoptosi attraverso il percorso mitocondriale. In questo modo, la cellula "sceglie" di morire piuttosto che sopravvivere con un DNA alterato che ha il potenziale di indurre una trasformazione maligna della cellula. Prevedibilmente, le mutazioni nella p53 che interferiscono con la sua capacità di arrestare il ciclo cellulare o di indurre l'apoptosi sono associate a numerosi tumori (si veda Cap. 5).

Invecchiamento cellulare

Le cellule invecchiano a causa dell'accumulo di mutazioni, della progressiva diminuzione della capacità replicativa e dell'omeostasi proteica difettosa.

Le persone invecchiano perché le loro cellule invecchiano. Sebbene gran parte dell'attenzione del pubblico sull'invecchiamento si concentri sulle sue conseguenze estetiche e fisiche, il pericolo maggiore dell'invecchiamento cellulare è che promuove lo sviluppo di molte malattie degenerative, metaboliche e neoplastiche. Si ritiene che numerose anomalie molecolari intrinseche causino l'invecchiamento delle cellule (Fig. 1.13).

- Accumulo di *mutazioni* nel DNA, che si verifica in modo naturale e può essere potenziato dai ROS e dai mutageni ambientali.
- *Diminuzione della replicazione delle cellule* a causa della perdita progressiva dell'enzima telomerasi, che mantiene la lunghezza normale dei telomeri. Queste brevi sequenze di DNA si trovano alle estremità dei cromosomi e ne impediscono la fusione e la degradazione. I telomeri si accorciano a ogni replicazione, ma possono essere allungati dall'attività dell'enzima telomerasi. Poiché la maggior parte delle cellule (a eccezione delle cellule germinali) perde la capacità di esprimere la telomerasi, l'accorciamento dei telomeri è inevitabile nelle cellule in divisione. Con la perdita completa dei telomeri durante l'invecchiamento cellulare, le estremità cromosomiche "nude" attivano il segnale di danno al DNA, facendo entrare le cellule in uno stato di senescenza replicativa.
- *Omeostasi proteica difettosa*, a causa dell'aumento del turnover e della diminuzione della sintesi delle proteine intracellulari, insieme all'accumulo delle proteine mal ripiegate.
- *Percorsi di segnalazione alterati* che possono influenzare le risposte ai fattori di crescita. C'è stato un grande interesse nel definire questi percorsi, in parte a causa dell'intrigante osservazione che la restrizione calorica prolunga la vita. Una possibilità è che la restrizione calorica riduca la segnalazione da parte del fattore di crescita insulino-simile, in modo che le cellule facciano meno cicli e subiscano meno errori legati alla replicazione del DNA.

Tabella 1.3 Malattie causate da proteine mal ripiegate

Malattia	Proteina interessata	Patogenesi
Malattie causate da proteine mutanti che vengono degradate, portando alla loro carenza		
Fibrosi cistica	CFTR	La perdita di CFTR porta a un difetto nel trasporto del cloro
Ipercolesterolemia familiare	Recettore per le LDL	La perdita dei recettori per le LDL porta a ipercolesterolemia
Malattia di Tay-Sachs	Subunità α di esosaminidasi	La mancanza dell'enzima lisosomiale porta ad accumulo dei gangliosidi GM2 nei neuroni
Malattie causate da proteine mal ripiegate che esitano nella perdita di cellule a causa dello stress del RE		
Retinite pigmentosa	Rodopsina	Una ripiegatura anomala della rodopsina causa la perdita di fotorecettori e morte cellulare, esitando in cecità
Malattia di Creutzfeldt-Jakob	Prioni	Una ripiegatura anomala e aggregazione di PrP ^{Sc} causano morte dei neuroni
Malattia di Alzheimer	peptide A β	Una ripiegatura anomala del peptide A β causa morte dei neuroni e infiammazione
Malattie causate da proteine mal ripiegate che risultano sia in una morte cellulare per lo stress del RE, sia in una carenza funzionale delle proteine		
Carenza di α -1 antitripsina	α -1 antitripsina	L'accumulo di proteine non funzionali negli epatociti causa apoptosi; l'assenza di attività enzimatica nei polmoni causa distruzione dei tessuti elastici, causando enfisema

Vengono mostrati alcuni esempi illustrativi di malattie in cui si ritiene che il misfolding proteico sia il meccanismo principale di alterazione funzionale o di lesione delle cellule o dei tessuti.

CFTR, regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica; LDL, lipoproteine a bassa densità.

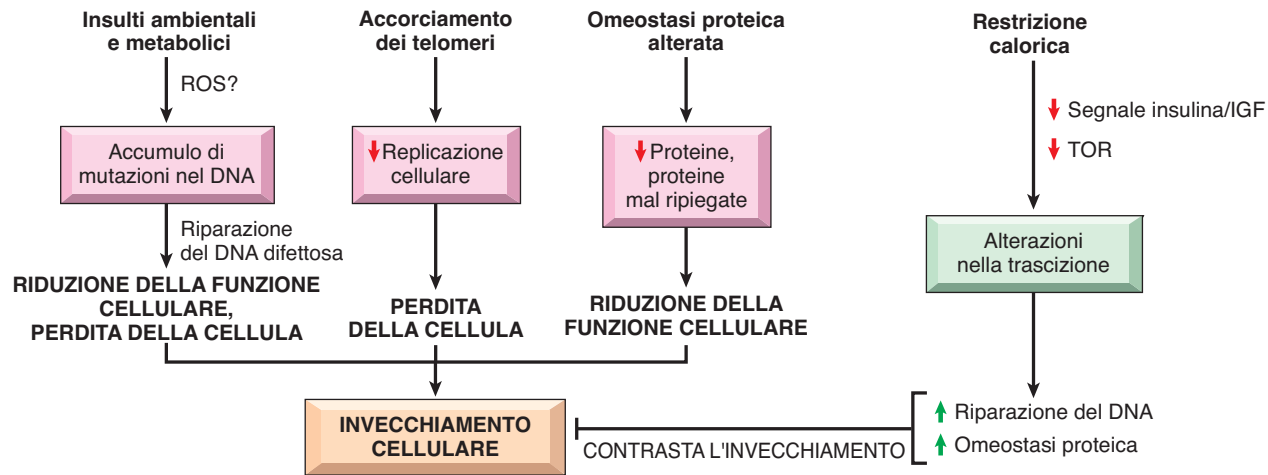


Fig. 1.13 Meccanismo di invecchiamento cellulare. Danni al DNA, senescenza replicativa, calo delle proteine e aumento delle proteine mal ripiegate sono tra i meccanismi più conosciuti e descritti dell'invecchiamento cellulare. Alcuni fattori stressanti ambientali, come la restrizione calorica, contrastano l'invecchiamento attivando diverse vie di segnale e fattori di trascrizione. *IGF*, fattore di crescita insulino-simile; *ROS*, specie reattive dell'ossigeno; *TOR*, target della rapamicina.

- Oltre a queste anomalie intrinseche, i danni e la necrosi cellulare inducono un'*infiammazione* cronica di basso livello e l'*infiammazione* cronica predispone allo sviluppo di molte malattie, come l'aterosclerosi, il diabete di tipo 2 e alcuni tipi di cancro.

ADATTAMENTI CELLULARI ALLO STRESS

Gli adattamenti sono cambiamenti reversibili nel numero, nelle dimensioni, nel fenotipo, nell'attività metabolica o nelle funzioni delle cellule in risposta ai cambiamenti del loro ambiente.

Gli adattamenti cellulari possono far parte di risposte cellulari fisiologiche o patologiche. Gli *adattamenti fisiologici* di solito rappresentano risposte delle cellule alla normale stimolazione da parte di ormoni o mediatori chimici endogeni (per esempio, l'ingrossamento ormonale del seno e dell'utero durante la gravidanza), o alle richieste di stress meccanico (nel caso di ossa e muscoli). Gli *adattamenti patologici* sono risposte allo stress che consentono alle cellule di modulare la loro struttura e funzione e quindi di sopravvivere, ma a spese della normale funzionalità. Gli adattamenti fisiologici e patofisiologici possono assumere diverse forme distinte.

- L'*ipertrofia* è un aumento delle dimensioni delle cellule che si traduce in un aumento di dimensioni dell'organo (Fig. 1.14). Può essere fisiologico o patologico ed è causato da una maggiore richiesta funzionale o da una stimolazione ormonale. Per esempio, l'ingrossamento fisiologico dell'utero durante la gravidanza è causato dall'aumento dei livelli di estrogeni. L'*ipertrofia* muscolare in seguito al sollevamento di pesi è un adattamento a un maggiore stress meccanico. L'*ipertrofia* cardiaca nell'*ipertensione* o nella malattia della valvola aortica è un esempio di *ipertrofia* patologica derivante dall'aumento del carico di lavoro. In tutte le forme, gli ormoni e i sensori meccanici attivano percorsi di segnalazione che portano a un aumento della sintesi proteica e all'assemblaggio di un maggior numero di organelli, e quindi all'ingrandimento della cellula. Sebbene si tratti di un adattamento allo stress, l'*ipertrofia* può progredire fino a lesioni funzionali significative

delle cellule o degli organi, se lo stress non viene alleviato. Per esempio, l'*ipertrofia* cardiaca può causare l'*ischemia* miocardica a causa della relativa mancanza di apporto di ossigeno, e alla fine dà origine a un'*insufficienza* cardiaca.

- L'*iperplasia* è un aumento del numero di cellule in un organo che deriva dall'aumento della proliferazione, sia di cellule progenitrici meno differenziate sia, in alcuni casi, di cellule differenziate. L'*iperplasia* si verifica se il tessuto contiene popolazioni cellulari in grado di replicarsi e può verificarsi in concomitanza con l'*ipertrofia* e spesso in risposta agli stessi stimoli. L'*iperplasia* può essere fisiologica o patologica e, in entrambe le situazioni, la proliferazione cellulare è stimolata da ormoni e fattori di crescita prodotti da diversi tipi di cellule. L'ingrossamento post partum del seno, dovuto all'aumento della proliferazione dell'epitelio duttale, è un esempio di *iperplasia* fisiologica indotta dagli ormoni. I fattori di crescita sono responsabili della stimolazione della proliferazione delle cellule sopravvissute dopo la morte o la rimozione di alcune cellule di un organo (per esempio, la crescita del fegato residuo dopo l'*epatectomia* parziale, chiamata *iperplasia compensativa*). L'*iperplasia* patologica è in genere il risultato di una stimolazione inappropriata ed eccessiva da parte di ormoni e fattori di crescita, come nell'*iperplasia* endometriale derivante da un equilibrio disturbato tra estrogeni e progesterone. L'*iperplasia* prostatica benigna è indotta dagli androgeni e può causare un'ostruzione al flusso di urina e predisporre a infezioni del tratto urinario. È importante distinguere l'*iperplasia* dalla neoplasia: a differenza delle crescite neoplastiche, l'*iperplasia* è reversibile quando i segnali di crescita diminuiscono. In alcuni casi, l'*iperplasia* patologica persistente, come quella che colpisce l'endometrio, pone le basi per lo sviluppo del cancro, perché le cellule proliferanti sono suscettibili a mutazioni e a trasformazione oncogena.
- L'*atrofia* è una diminuzione delle dimensioni e del numero di cellule che provoca il restringimento di un organo. È causata dalla diminuzione della sintesi proteica (dovuta alla riduzione dell'attività metabolica) e dall'aumento della disgregazione proteica mediata dal percorso ubiquitina-proteasoma. Le cause includono la diminuzione del carico di lavoro (come

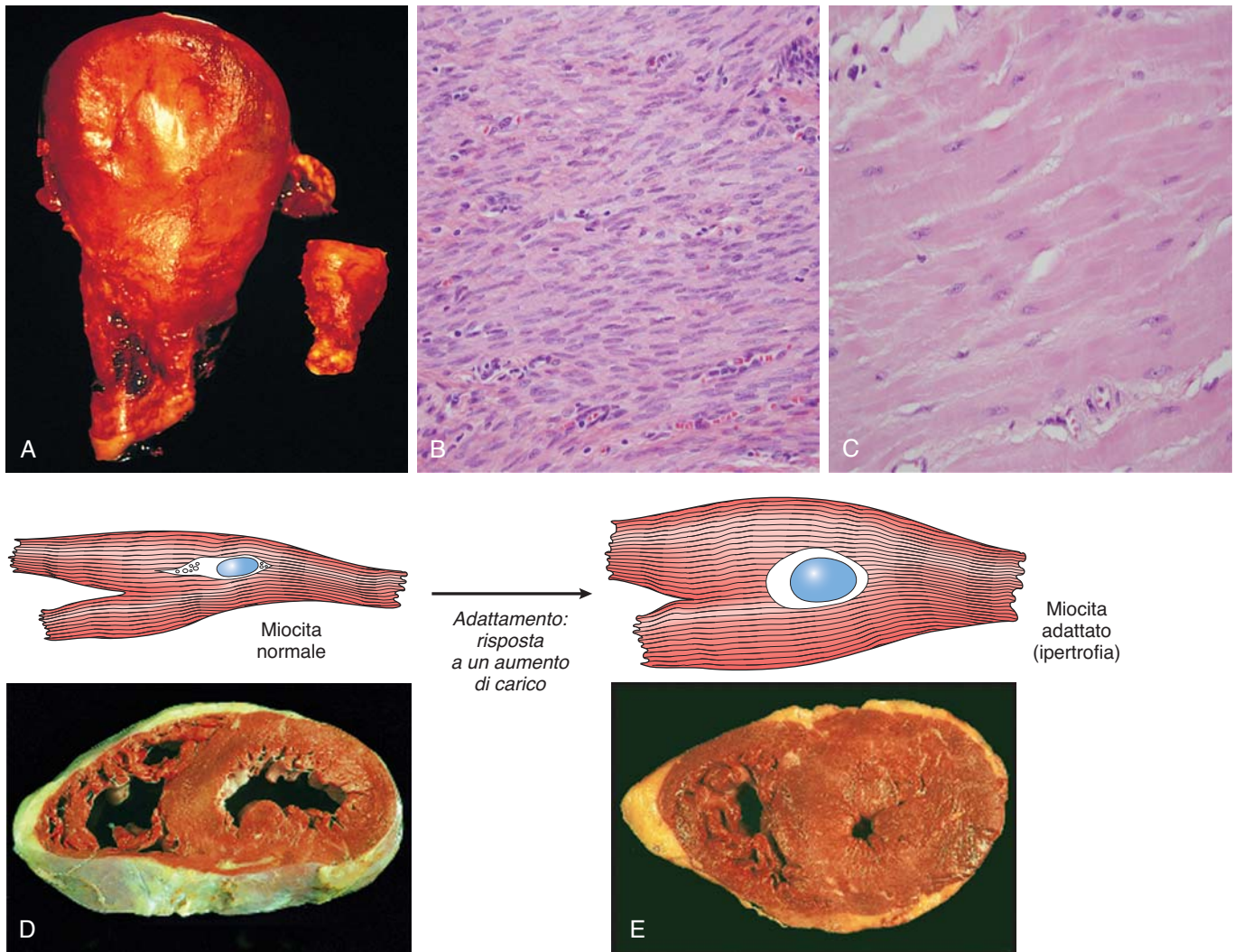


Fig. 1.14 Ipertrofia fisiologica e patologica. (A-C) Ipertrofia fisiologica dell'utero durante la gravidanza. A. Aspetto macroscopico di un utero normale (*a destra*) e di un utero gravidico (*a sinistra*) che è stato rimosso per un'emorragia post partum. (B) Piccole cellule muscolari lisce uterine a forma di fuso da un utero non gravidico. (C) Cellule muscolari lisce grandi, rigonfie e ipertrofizzate da un utero gravidico; confrontare con (B). (B e C, stesso ingrandimento.) (D, E) Ipertrofia miocardica in un paziente con ipertensione grave. (D) Miocardio normale (spessore da 1 a 1,5 cm). (E) Ipertrofia miocardica. La parete del ventricolo sinistro è più spessa di 2 cm.

l'immobilizzazione o la denervazione del muscolo, che porta all'atrofia da disuso), l'ischemia progressiva, la nutrizione ridotta e la perdita della stimolazione ormonale (come nella menopausa). Di fronte alla malnutrizione, le cellule subiscono l'atrofia piuttosto che la morte come adattamento alla riduzione dell'apporto energetico, ma possono morire in caso di stress persistente. Spesso è associata a un aumento dell'autofagia.

- La *metaplasia* è un cambiamento di un tipo di cellula adulta in un altro. Si tratta di una risposta allo stress in cui una cellula sensibile a questo stress viene sostituita da un altro tipo di cellula che è in grado di sopravvivere meglio all'ambiente avverso. Si pensa che il meccanismo sia la riprogrammazione delle cellule staminali del tessuto per differenziarsi lungo un nuovo percorso. Gli esempi includono la metaplasia squamosa dell'epitelio colonnare bronchiale nei fumatori cronici e la metaplasia colonnare dell'epitelio squamoso esofageo nei pazienti con reflusso gastrico cronico (Fig. 1.15).

Sebbene la metaplasia permetta alle cellule di sopravvivere, spesso ne compromette la funzione; per esempio, l'epitelio squamoso del bronco non può produrre muco e fornire un'azione ciliare, due funzioni importanti dell'epitelio bronchiale normale che protegge le vie aeree dalle infezioni. Inoltre, con la persistenza di stimoli scatenanti, l'epitelio metaplastico può essere il sito di trasformazione neoplastica, come nei bronchi (carcinoma a cellule squamose del polmone) e nel tratto gastrointestinale superiore (adenocarcinoma esofageo che insorge dal quadro denominato esofago di Barrett).

ACCUMULI PATOLOGICI NELLE CELLULE

Le cellule possono accumulare quantità anomale di varie sostanze, che possono non indurre lesioni immediate (per esempio, le particelle di carbonio nei polmoni e nei linfonodi mediastinici degli abitanti delle città) o possono causare vari gradi di lesioni.

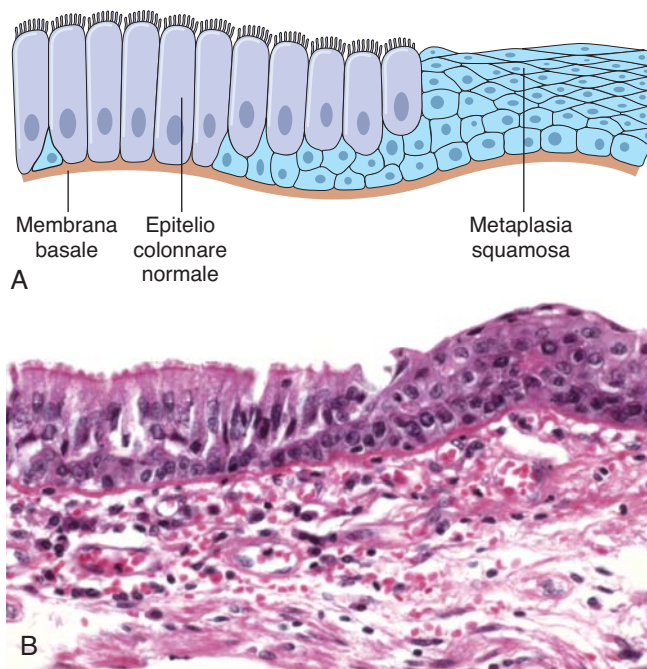


Fig. 1.15 Metaplasia di un normale epitelio colonnare (*sinistra*) a epitelio squamoso (*destra*) in un bronco, mostrato schematicamente (A) e istologicamente (B).

La sostanza può essere localizzata nel citoplasma, all'interno di organelli (tipicamente lisosomi) o nel nucleo, e può essere sintetizzata dalle cellule colpite o essere prodotta altrove.

Le vie principali degli accumuli intracellulari anomali sono la rimozione e la degradazione inadeguate o la produzione eccessiva di una sostanza endogena, oppure il deposito di un materiale esogeno anomalo. Alcuni esempi sono descritti di seguito.

- **Modificazione lipidica (steatosi).** La steatosi è l'accumulo di lipidi, il più delle volte nel fegato a seguito di un consumo prolungato di alcol o nei soggetti obesi affetti da steatosi non alcolica (si veda Cap. 13).
- **Colesterolo ed esteri di colesterolo.** Le cellule fagocitiche si possono sovraccaricare di lipidi (trigliceridi, colesterolo ed esteri di colesterolo) in diversi processi patologici, perlopiù caratterizzati da un aumento dell'assunzione o da una diminuzione del catabolismo dei lipidi. L'aterosclerosi rappresenta l'esempio più importante (si veda Cap. 8).
- **Proteine.** Gli accumuli di proteine morfologicamente visibili sono meno comuni degli accumuli di lipidi; possono

verificarsi quando le cellule assumono o sintetizzano quantità eccessive di proteine. Per esempio, le gocce di proteine (*protein droplets*) sono visibili nelle cellule epiteliali tubulari renali quando i tubuli riassorbono quantità eccessive di proteine dall'urina, cosa che si verifica con il danno glomerulare che porta alla sindrome nefrosica (si veda Cap. 11). Altri esempi sono i corpi di Russell, inclusioni eosinofile composte da proteine appena sintetizzate, immunoglobuline che si ripiegano in modo errato e si accumulano nel RE ruvido di alcune plasmacellule; grovigli neurofibrillari nei neuroni; e "ialina alcolica" negli epatociti (si veda Cap. 13).

- **Pigmenti.** Pigmenti di diversi tipi possono accumularsi nelle cellule. La *lipofuscina* è un materiale granulare brunoastro composto da lipidi e proteine, prodotto dalla perossidazione lipidica mediata dai radicali liberi. Il suo accumulo nelle cellule è un segno di lesione mediata dai radicali liberi, per cui è spesso presente negli individui anziani e nei tessuti atrofici. L'*emosiderina* è un pigmento marrone derivato dall'emoglobina che si accumula nei fagociti e in altre cellule in condizioni che inducono lisi dei globuli rossi o di sovraccarico di ferro (si veda Cap. 9).
- **Glicogeno.** I depositi intracellulari eccessivi di glicogeno sono associati ad anomalie nel metabolismo del glucosio o del glicogeno. Il glicogeno può accumularsi in presenza di patologia diabetica mal controllata o nelle malattie da accumulo di glicogeno (si veda Cap. 13).
- **Calcio.** I depositi di sali di calcio sono visibili in vari stati patologici. La *calcificazione distrofica* si verifica in presenza di calcio sierico normale e rappresenta il deposito di sali di calcio nei tessuti danneggiati (per esempio, nelle aree di necrosi caseosa e nell'aterosclerosi avanzata). La calcificazione distrofica può avere conseguenze funzionali, come nel caso della stenosi calcifica della valvola aortica che causa l'ipertrofia ventricolare sinistra dovuta al sovraccarico di pressione. La *calcificazione metastatica* si verifica in presenza di ipercalcemia, che si riscontra in stati di iperparatiroidismo (si veda Cap. 16), o un'aumentata distruzione ossea, come nei tumori che coinvolgono l'osso. La calcificazione metastatica può essere diffusa in tutto il corpo, ma colpisce principalmente i tessuti interstiziali del sistema vascolare, dei reni, dei polmoni e della mucosa gastrica. Di solito non causa disfunzioni cliniche.
- **Amiloide.** L'amiloide è costituita da una delle tante proteine diverse che assumono una conformazione fibrillare e si depositano nei tessuti a livello extracellulare, dove possono interferire con le normali funzioni degli organi. La deposizione di amiloide è spesso correlata ai processi immunitari e infiammatori e viene discussa nel Capitolo 4.