

16. Riparazione delle lesioni

I edizione



(vale per tutto il capitolo)

16. Riparazione delle lesioni.....	1	16.5.5. Gliosi.....	10
16.1. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA RIPARAZIONE.....	3	16.5.6. Rigenerazione assonica.....	11
16.1.1. Cicatrice.....	3	16.5.7. Rigenerazione di un nervo periferico.....	12
16.2. RIGENERAZIONE DEI PARENCHIMI.....	4	16.5.8. Trapianto di nervo periferico.....	13
16.2.1. Tessuti labili, stabili, perenni.....	4	16.6. CONSERVAZIONE DEL TESSUTO DI SOSTEGNO.....	14
16.3. CELLULE LABILI.....	5	16.6.1. Rene.....	14
16.4. CELLULE STABILI.....	6	16.6.2. Fegato.....	15
16.4.1. Tessuti ghiandolari.....	6	16.6.3. Cirrosi.....	16
16.4.2. Fegato.....	6	16.7. RIPARAZIONE PER MEZZO DEL TESSUTO CONNETTIVO.....	17
16.4.3. Cellule mesenchimali.....	7	16.7.1. Guarigione delle ferite.....	18
16.4.4. Endoteli.....	7	16.7.2. Tessuto di granulazione.....	18
16.5. CELLULE PERENNI.....	8	16.7.3. Guarigione per prima e per seconda intenzione.....	19
16.5.1. Muscolo striato volontario e cardiaco.....	8	16.7.4. Neo-angiogenesi.....	20
16.5.2. Neuroni.....	9	16.7.5. Fasi dell'angiogenesi.....	20
16.5.3. Morte cellulare nel sistema nervoso centrale.....	9	16.7.6. Angiogenesi e fattori di crescita.....	21
16.5.4. Necrosi versus apoptosi.....	10	16.7.7. Fibroblasti.....	22
		16.7.8. Tempistica della riparazione delle ferite.....	22


16.8. RIPARAZIONE DELL'OSSO.....	23	16.10.1. Fibrosi.....	27
16.9. FATTORI CHE INFLUENZANO LA RIPARAZIONE DEI TESSUTI.....	24	16.10.2. Inibizione della sintesi di mielina nella sclerosi multipla.....	28
16.9.1. I fattori di crescita.....	24	16.11. RIPARAZIONE E CELLULE STAMINALI.....	29
16.9.2. Apporto ematico.....	25	16.11.1. Plasticità potenziale delle cellule staminali.....	29
16.9.3. Infezione o concorrente presenza di materiale estraneo.....	25	16.11.2. Cambiamento di lineage indotto con modificazione genica.....	30
16.9.4. Mobilità.....	25	16.11.3. Cellule staminali muscolari.....	31
16.9.5. Nutrizione.....	26	16.11.4. Ipotesi chemiotattica per lo homing delle cellule staminali.....	32
16.9.6. Steroidi, chemioterapia e radioterapia.....	26	16.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	33
16.10. COMPLICANZE DEI PROCESSI RIPARATIVI.....	27		

16.1. Caratteristiche generali della riparazione

La riparazione

- inizia entro brevissimo tempo dal verificarsi della lesione, mentre la risposta flogistica acuta è in pieno svolgimento
- non può essere completata fino a che l'agente lesivo non sia stato distrutto o neutralizzato
- consiste nella sostituzione di cellule morte con cellule viventi e/o tessuto connettivo
- origina sia da cellule parenchimali sia dalle cellule stromali connettivali del tessuto leso o adiacente la lesione

16.1.1. CICATRICE

 Il ristabilimento della continuità anatomica dei tessuti lesi ha rappresentato un vantaggio evolutivo importante, in quanto impedisce il rischio di un allargamento della lesione per ragioni meccaniche

Tuttavia le capacità riparative sono limitate: gli esseri umani sono capaci di rigenerare solo alcune delle loro cellule

- la sostituzione di cellule distrutte comporta spesso una proliferazione da parte del tessuto connettivo con formazione di cicatrici fibrose

La cicatrice fibrosa

- garantisce la continuità anatomica del tessuto, anche se una riparazione di questo tipo è imperfetta rimpiazzando a volte cellule di un parenchima funzionante con tessuto connettivo di sostegno non specializzato
- diminuisce le riserve funzionali dell'organo o del tessuto che ne viene interessato

16.2. Rigenerazione dei parenchimi

☞ La sostituzione di cellule parenchimali perdute per mezzo della proliferazione di eventuali cellule del compartimento germinativo può verificarsi soltanto in quei tessuti nei quali le cellule abbiano conservato la capacità di moltiplicarsi

16.2.1. TESSUTI LABILI, STABILI, PERENNI

☞ Le cellule degli organismi adulti sono state distinte in tre tipi in base alle loro capacità rigenerative così come proposto da Giulio Bizzozero (Bizzozero 1894)

- *tessuto a cellule labili: compartimento germinativo sempre attivo*
- *tessuto a cellule stabili: compartimento germinativo presente , ma attivo solo al bisogno*
- *tessuto a cellule perenni: compartimento germinativo funzionalmente se non anatomicamente assente*

Le cellule dei primi due gruppi di tessuti sono capaci di proliferare anche durante la vita adulta, mentre i tessuti formati da cellule perenni non possono riprodurre le cellule perdute

Lesioni che distruggano cellule perenni non potranno mai essere riparate dalla proliferazione degli elementi parenchimali risparmiati

Le cellule labili continuano a moltiplicarsi per tutta l'esistenza per rimpiazzare quelle che desquamano o che vengono distrutte in normali processi fisiologici



Figura 16.1. Giulio Bizzozero

16.3. Cellule labili



Tra queste sono comprese

- le cellule di tutte le superfici epiteliali
- le cellule linfoidi ed emopoietiche

Tra le superfici epiteliali, sono incluse


- l'epidermide
- il rivestimento della cavità orale e del tratto gastro-intestinale
- il rivestimento dell'apparato respiratorio
- il rivestimento degli apparati genitali maschile e femminile
- il rivestimento di vari dotti e canalicoli

Tutte le cellule di superficie hanno una vita programmata breve che termina per apoptosi e sono rimpiazzate dalla continua proliferazione dei compartimenti germinativi


Es.:

- il rivestimento cellulare dell'intestino tenue viene totalmente rimpiazzato ogni pochi giorni; la capacità rigenerativa di tali cellule è enorme
- le cellule del midollo osseo e degli organi linfoidi inclusa la milza sono cellule labili con una vita media variabile da pochi giorni a, forse, qualche anno


16.4. Cellule stabili

-  Le cellule stabili mantengono la possibilità di rigenerarsi; ma in condizioni normali non proliferano, dato che la loro vita prevista è di molti anni e probabilmente è quella stessa dell'organismo di cui fanno parte
- Il compartimento germinativo induce riproduzione solo in seguito a diminuzione della massa tissutale differenziata
-


16.4.1. TESSUTI ghiandolari

-  Le cellule parenchimali degli organi ghiandolari sono tutte cellule stabili, inclusi:
- fegato e pancreas esocrino
 - ghiandole salivari e sudoripare
 - ghiandole e tessuti endocrini
 - cellule tubulari del rene
-


16.4.2. FEGATO

-  Nel fegato adulto le mitosi sono rare (1-2%)
- Il fegato, se amputato, ha la possibilità di rigenerare gran parte del suo parenchima: è possibile resecarne l'80% ad un animale da esperimento, e trovare in capo ad una settimana un fegato di peso quasi normale
- Anche gli uomini possono rigenerare un fegato resecato come è documentato in pazienti ampiamente epatectomizzati per carcinomi primitivi o secondari
- Questo consente il trapianto di fegato tra viventi
-


16.4.3. CELLULE MESENCHIMALI

-  Le cellule mesenchimali, e quelle che ne derivano, sono cellule stabili: i fibroblasti, ed altri elementi mesenchimali meno differenziati, mantengono ottime capacità rigenerative
- Molte cellule mesenchimali sono capaci di differenziarsi lungo più vie, così da rendere possibile la sostituzione di varie strutture specializzate:
- lesioni dell'osso si accompagnano spesso a differenziazione di cellule mesenchimali in senso condro-, o osteoblastico
 - nel tessuto adiposo queste stesse cellule mesenchimali divengono deposito di lipidi e così si trasformano in adipociti
-


16.4.4. ENDOTELI

-  Le cellule endoteliali dell'adulto sono cellule stabili
- L'endotelio vascolare dell'adulto ha un basso indice di ricambio
- Tuttavia, una lesione delle cellule endoteliali che venga prodotta, per esempio, da trauma è seguita immediatamente da una rigenerazione a partire dalle cellule vicine
-


16.5. Cellule perenni

-  Le cellule perenni comprendono
- *le cellule muscolari scheletriche*
 - *le cellule muscolari cardiache*
 - *i neuroni*
-

16.5.1. MUSCOLO STRIATO VOLONTARIO E CARDIACO

-  Le cellule muscolari cardiache e scheletriche possono in qualche caso rigenerare
- Anche se tale capacità esiste, essa ha uno scarsissimo significato in condizioni normali nei processi riparativi in quanto la perdita del muscolo viene sempre rimpiazzata da un tessuto connettivo con formazione di una cicatrice
- La cicatrice è l'inevitabile seguito di un infarto miocardico mentre ai margini della zona infartuata non si riesce praticamente mai ad osservare un'attività replicativa a carico delle cellule miocardiche che siano ancora vitali
-

16.5.2. NEURONI


 La distruzione di un neurone, sia che esso si trovi nel sistema nervoso centrale o in uno dei gangli, rappresenta una perdita definitiva

Questo fenomeno non si riferisce alla capacità della cellula nervosa di rimpiazzare i suoi processi assonici eventualmente amputati

Al di fuori del sistema nervoso centrale i neuroni conservano una capacità unica tra tutte le cellule dell'organismo: sono in grado di rigenerare i processi citoplasmatici (assoni, dendriti), se amputati in modo da non portare al contemporaneo danneggiamento del pirenoforo (corpo cellulare, sede del nucleo e della maggior parte delle attività neuronali)

Questa capacità esiste solo dove le fibre nervose siano associate alla presenza delle cellule di Schwann (nervi periferici), mentre è inibita dalla presenza di gliosi (sistema nervoso centrale)


16.5.3. MORTE CELLULARE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

 Quando nel sistema nervoso centrale (snc) muore un neurone degenerano permanentemente anche le sue proiezioni: dendriti ed assoni

Se una proiezione viene danneggiata e degenera una sua proiezione e degenera, essa non viene sostituita anche se il neurone (pirenoforo) sopravvive, a differenza con quanto accade nel caso di lesioni simili in periferia

Questo perché la sostanza bianca cerebrale inibisce la ricrescita dei prolungamenti. Il vantaggio evolutivo di questa situazione di blocco sta nella scarsa probabilità di riprodurre l'afferentazione neuronale perduta: afferentazioni non corrette possono portare a danni anche gravi (epilessia). Quindi il rapporto danno/beneficio sta per un blocco totale della riafferentazione a distanza nel snc

16.5.4. NECROSI VERSUS APOPTOSI


 I neuroni delle zone colpite più gravemente da ischemia cerebrale muoiono disintegrandosi per carenza di ossigeno nel giro di qualche minuto

Il danno necrotico colpisce anche le strutture di sostegno amplificando l'effetto patologico

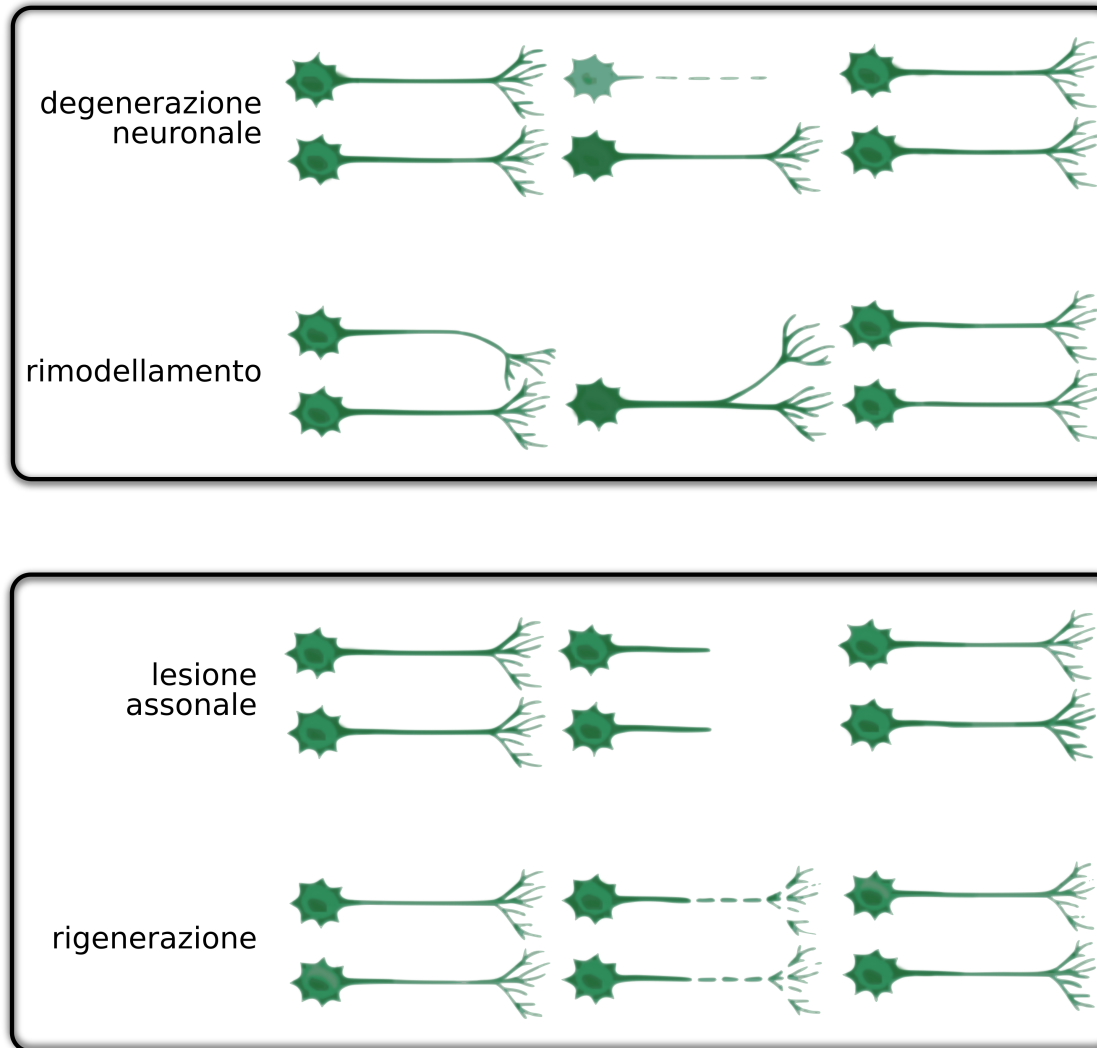
Cellule neuronali solo parzialmente colpite dall'ischemia muoiono più lentamente per apoptosi, limitando il danno alla perdita della funzione sostenuta dal neurone colpito, senza ulteriore allargamento della lesione dovuto alla flogosi

Lo stesso meccanismo di suicidio cellulare è implicato nella perdita neuronale nel morbo di Alzheimer

16.5.5. GLIOSI

 Ogni danno al cervello od al midollo spinale è seguito da una proliferazione dei capillari e da gliosi (proliferazione degli astrociti e della microglia)

- la gliosi nel sistema nervoso centrale è l'equivalente della formazione di una cicatrice in altri tessuti
 - la gliosi, una volta formata, rimane permanentemente
-

16.5.6. RIGENERAZIONE ASSONICA

La sostanza bianca centrale ha un ruolo di inibizione della formazione di nuove connessioni assoniche:

- nel caso di danni al midollo spinale, la rigenerazione assonica può avviarsi molto parzialmente nelle prime due settimane, poi con la formazione della gliosi la rigenerazione cessa
- nel sistema nervoso centrale la rigenerazione assonica si ha solo nella regione ipotalamo-ipofisaria, dove le barriere gliali e capillari non interferiscono

Questa rigidità, necessaria per la formazione di cervelli estremamente complessi, impedisce però la riparazione

Esistono alcune modalità che consentono un parziale recupero funzionale:

- il rimodellamento somatico
- la rigenerazione assonica (specie in periferia) nel caso di lesione assonale

Figura 16.2. Rigenerazione neuronale. Da Rossi (1998), modificato

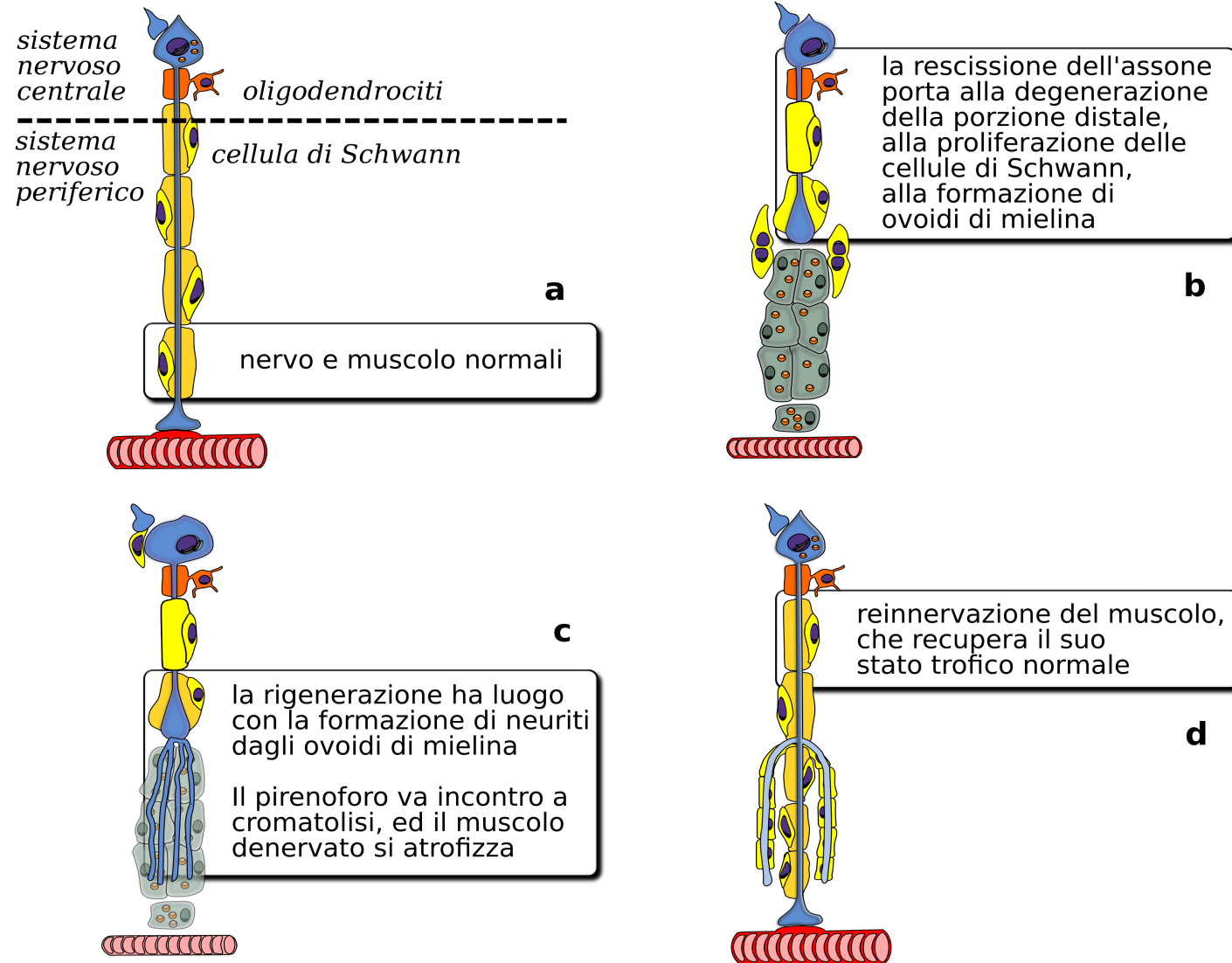
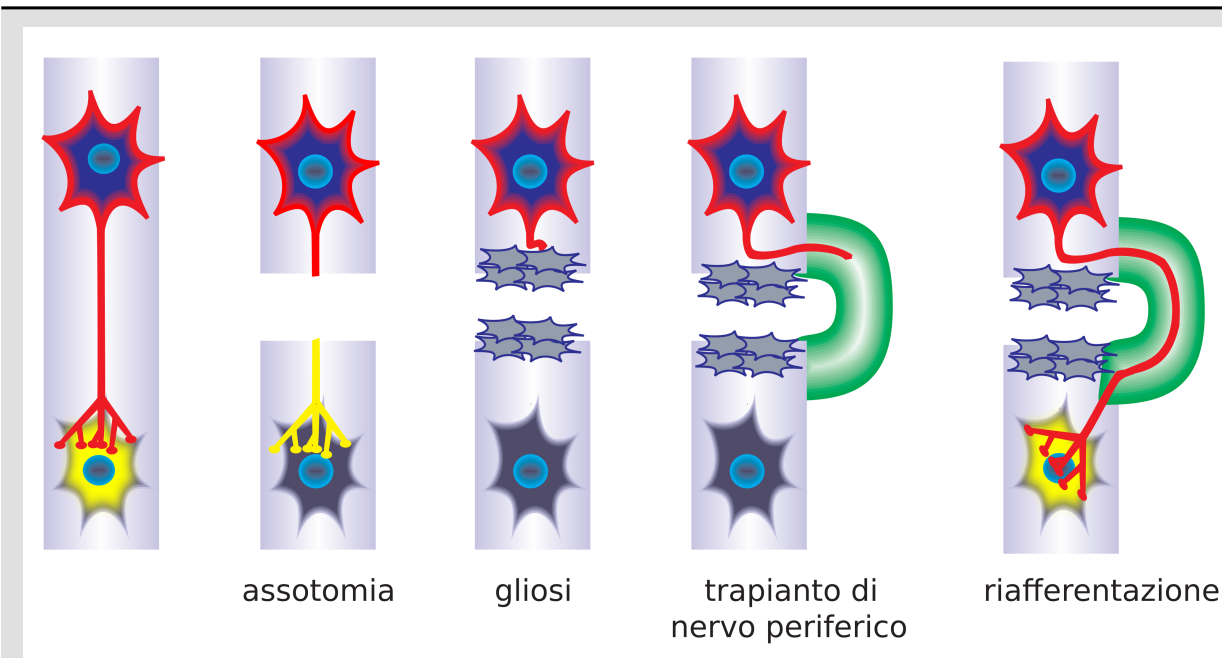
16.5.7. RIGENERAZIONE DI UN NERVO PERIFERICO

Figura 16.3. Rigenerazione di un nervo periferico

- I nuovi assoni crescono ad una velocità che può raggiungere i 3 o 4 mm al giorno ma in tale accrescimento essi devono seguire una via preesistente tracciata dal residuo dell'assone degenerante
- Se ciò non facessero, la rigenerazione avverrebbe in modo aggrovigliato, perderebbe l'orientamento verso l'effettore da connettere, restando priva di funzione
- La crescita disorientata dei processi assonici può dare luogo a degli intrecci di fibrille più o meno dense che talvolta terminano nel cosiddetto neuroma d'amputazione o traumatico
- È per questo motivo che la stretta ricongiunzione di un nervo tagliato è di estrema importanza nella sua riparazione chirurgica; essa fornisce un'appropriata traccia per le fibre assoniche rigeneranti

16.5.8. TRAPIANTO DI NERVO PERIFERICO*Figura 16.4. Trapianto di nervo periferico*

- Nella sezione completa del midollo spinale non si riformano gli assoni verso la periferia ed i neuroni de-assonati degenerano in breve tempo
- Questo è dovuto alla sostanza bianca centrale ed alla gliosi che bloccano la rigenerazione assonica
- Con un trapianto di nervo periferico si tenta di indurre gli assoni a rigenerare in un ambiente favorevole
- In sistemi sperimentali murini si è ottenuta una parziale remissione della paralisi (10%), che per l'uomo sarebbe sufficiente a ridare autosufficienza ai midollo-lesi

16.6. Conservazione del tessuto di sostegno



La perfezione nella riparazione dei parenchimi lesi è in relazione

- *alla capacità delle cellule di rigenerare*
 - *alla conservazione dell'architettura stromale o comunque della struttura reticolare nei tessuti lesi*
-


16.6.1. RENE



Se il rene viene esposto ad un agente tossico che ne distrugga le cellule tubulari senza interessare le membrane basali del tubulo o lo stroma interstiziale, si potrà avere una rigenerazione delle cellule tubulari così completa da ristabilire la normale funzione dell'organo

Se invece il sostegno reticolare stromale dei tubuli va perduto, come per esempio negli infarti renali, la ricostruzione completa non sarà più possibile, e si andrà invece incontro alla formazione di tessuto cicatriziale non funzionante

16.6.2. FEGATO

 Nelle lesioni del fegato, se il reticolo stromale di sostegno si salva, vi sarà una ordinata rigenerazione delle cellule epatiche e si recupererà completamente la normale architettura del lobulo con la sua funzione

Questo è ciò che avviene nelle epatiti virali di modesta entità

Nelle epatiti gravi la massiva necrosi a carico del parenchima epatico comporta il collasso e la distruzione degli elementi stromali. Se l'individuo sopravvive, la rigenerazione del fegato sarà disordinata e non di rado porterà alla formazione di grossolane cicatrici; in questi casi il recupero funzionale non sarà completo

Una rigenerazione funzionale del fegato richiede la corretta induzione della struttura di sostegno, con la realizzazione della doppia vascolarizzazione portale e sistemica, e la corretta disposizione degli epatociti in rapporto all'albero biliare: ogni epatocita deve avere una polarità multipla: verso gli altri epatociti adiacenti, verso lo spazio vascolare e verso lo spazio biliare

Questa crescita ordinata funziona nelle condizioni embrionali/fetali durante l'organogenesi, funziona a seguito di lesioni con infiammazione minima (epatectomia parziale in un donatore di fegato, o nel ricevente un trapianto). Non funziona in presenza di una forte infiammazione, come si verifica a seguito di un danno necrotico massiccio: la conseguenza più probabile sarà una cirrosi

Definizione di cirrosi

Si definisce cirrosi epatica una condizione in cui sono presenti fibrosi massiccia e noduli rigeneranti atipici

16.6.3. CIRROSI

☞ Nel caso delle condizioni infiammatorie che portano a cirrosi, gli epatociti tendono a rigenerare mantenendo ed inducendo il polo vascolare, senza riuscire ad indurre correttamente il polo biliare

I capillari ed i dotti biliari proliferano indipendentemente perdendo la connessione con gli epatociti. Ciuffi di capillari biliari posso essere trovati in caso di cirrosi all'interno delle ampie zone fibrotiche

I noduli epatici rigeneranti di epatociti che hanno perso la polarità biliare si definiscono atipici. La loro funzionalità è limitata dall'incapacità di riversare nella bile i prodotti destinati alla escrezione

Nel caso della cirrosi, i nodi epatici rigeneranti tendono a comprimere le radici delle vene sovra-epatiche generando così un significativo aumento della pressione a monte: ipertensione portale

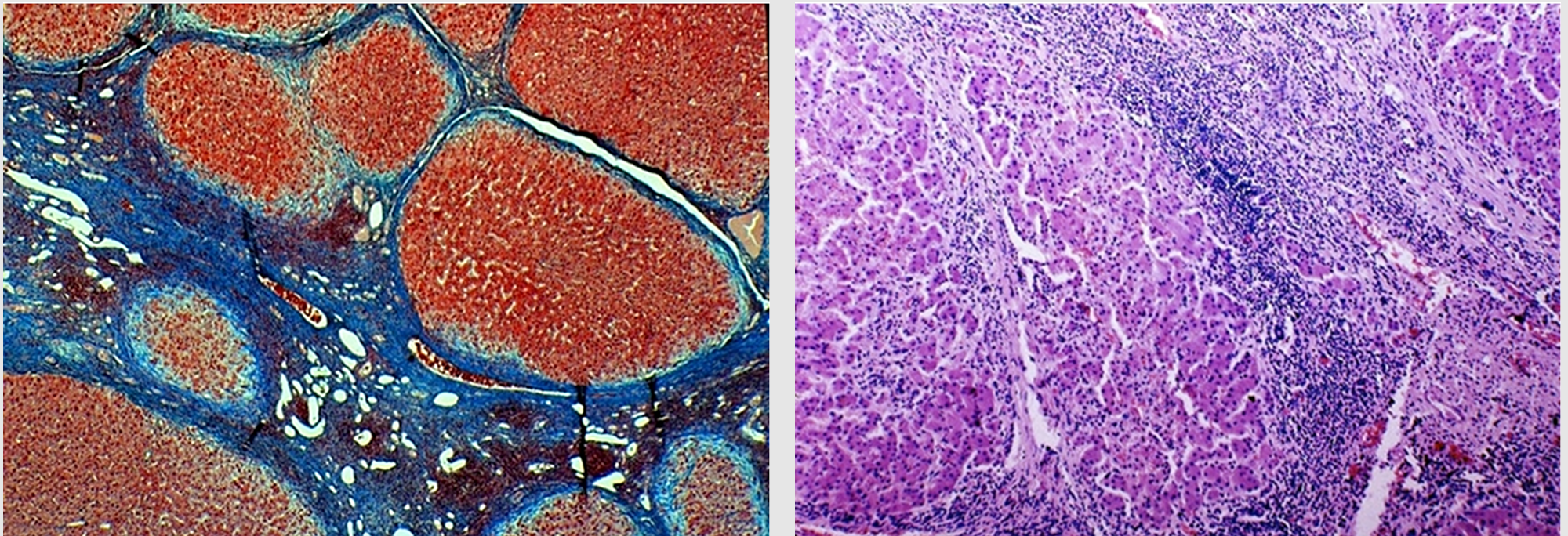


Figura 16.5. Cirrosi. A dx in tricromia, in blu il connettivo. A sn. 25x. Da: Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

16.7. Riparazione per mezzo del tessuto connettivo

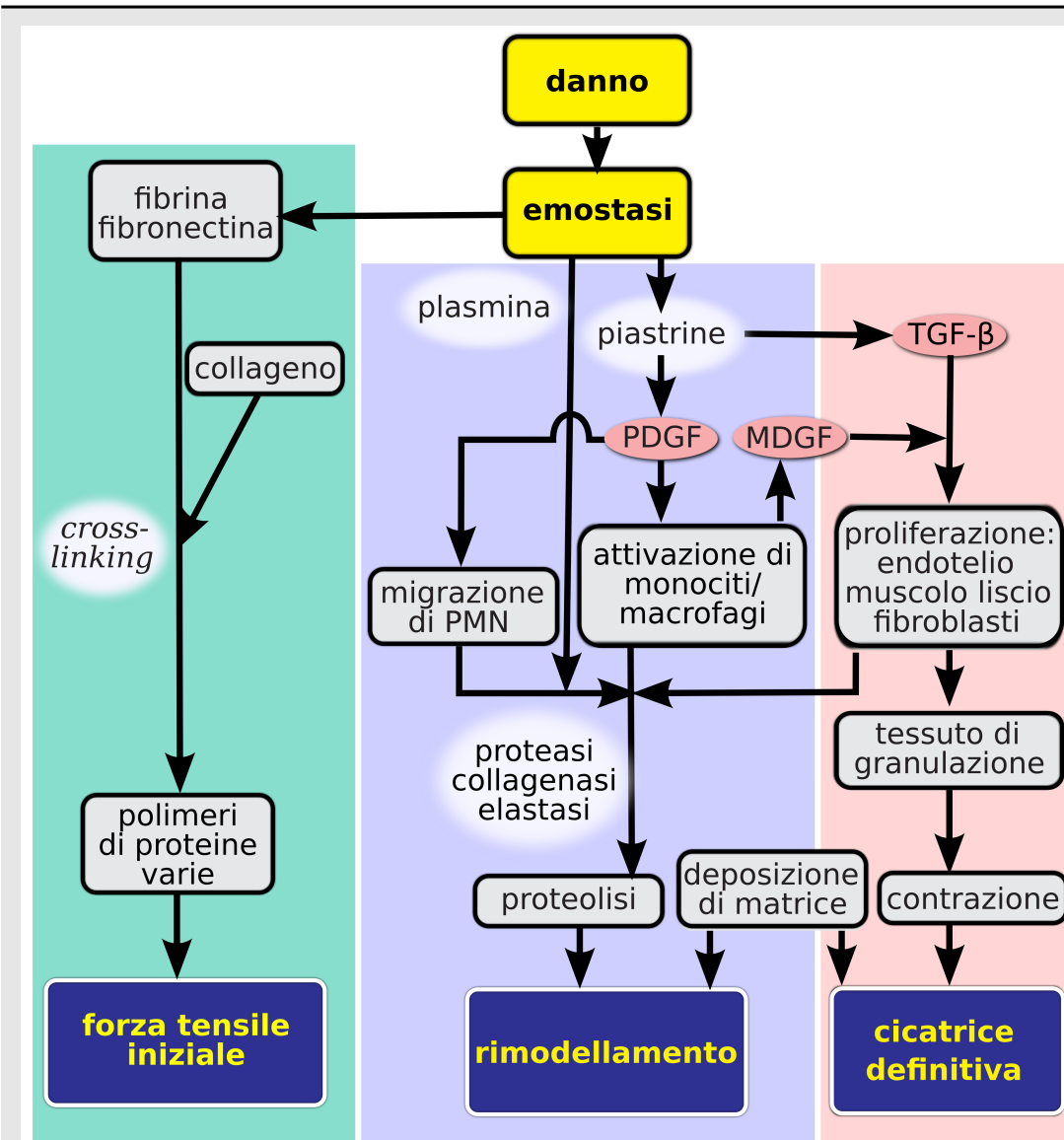


Figura 16.6. Guarigione delle ferite

La normale conseguenza di quasi tutte le lesioni tissutali massicce è la proliferazione di fibroblasti e di gettoni capillari con conseguente deposizione di collagene a formare una **cicatrice**



La cicatrizzazione per mezzo di connettivo è un metodo ubiquitario ed efficiente di riparazione: Essa:

- comporta la perdita delle strutture parenchimali specializzate
- garantisce la continuità tissutale
- mantiene una buona resistenza tensile
- maturando si retrae provocando deformazioni permanenti

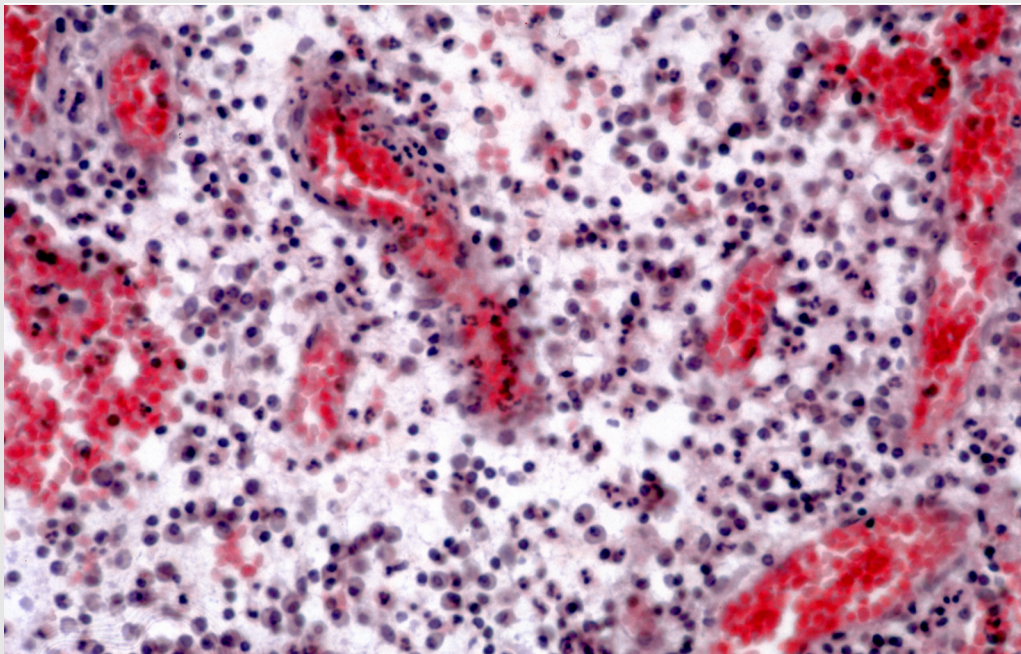
Poiché nel SNC il mantenimento della resistenza tissutale non è importante a causa della presenza della scatola cranica, mentre retrazioni con deformazioni aggiuntive sarebbero perniciose, nel SNC stesso non si ha una cicatrizzazione simile a quella periferica. Si ha invece:

- gliosi (proliferazione della glia)
- formazione di cavità (cisti malaciche)

16.7.1. GUARIGIONE DELLE FERITE

-  Il difetto tissutale, sia grande o sia piccolo, verrà inizialmente riempito da una proliferazione di tessuto connettivale altamente vascolarizzato che prende nome di **tessuto di granulazione**
-  La formazione del tessuto di granulazione inizia precocemente nel processo di guarigione
- I macrofagi cominciano ad accumularsi nei focolai infiammatori entro circa 48 ore e iniziano a ripulire la zona dai tessuti morti, inclusi i neutrofili morti o morenti
- Benché i macrofagi formino la maggior parte dei leucociti di un tessuto di granulazione vi è sempre una variabile commistione di altre cellule infiammatorie che include linfociti, eosinofili, mastcellule e qualche neutrofilo che sopravvive

16.7.2. TESSUTO DI GRANULAZIONE



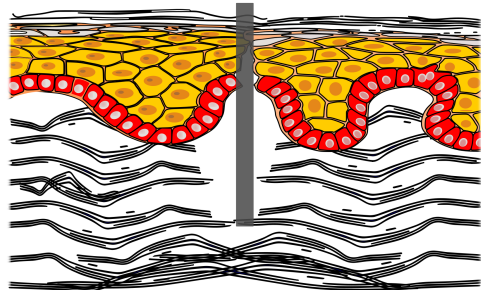
Il termine tessuto di granulazione deriva dal suo aspetto macroscopico, che appare infatti roseo, piuttosto molliccio e con un aspetto finemente granulare

Microscopicamente esso è formato da vasi neoformati che si accrescono in una sostanza fondamentale estremamente lassa (edematosa) nella quale si apprezzano dei fibroblasti sparsi e delle cellule infiammatorie

Figura 16.7. Tessuto di granulazione giovane: edema, leucociti in diapedesi, plasmacellule

Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

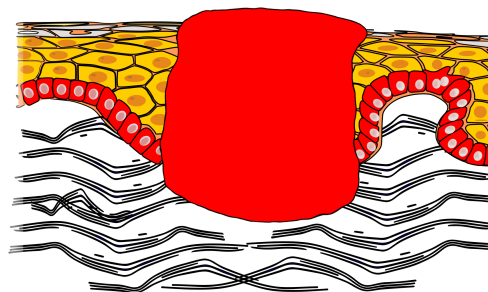
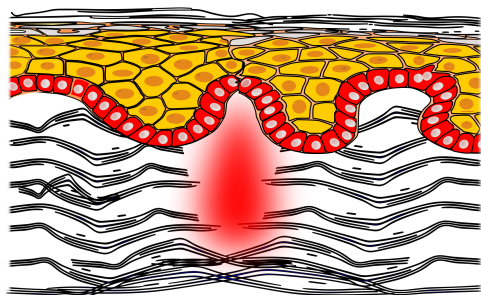
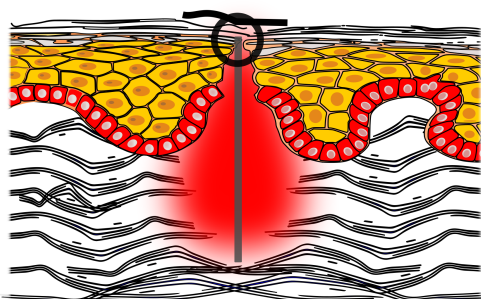
16.7.3. GUARIGIONE PER PRIMA E PER SECONDA INTENZIONE



Per prima intenzione

Si verifica quando i margini di una ferita sono perfettamente affrontati

Vi è una scarsissima perdita di sostanza; l'essudato e i residui del materiale necrotico sono minimi e la riparazione avviene rapidamente



Per seconda intenzione

Si verifica quando vi sia una perdita tissutale che impedisce il perfetto affrontarsi dei margini di una ferita

Quando vi sia stata una significativa perdita di tessuto, come in una ferita aperta, e quindi vi sia anche una considerevole quantità di essudato o di materiale necrotico da rimuoversi, la guarigione avrà luogo molto più lentamente

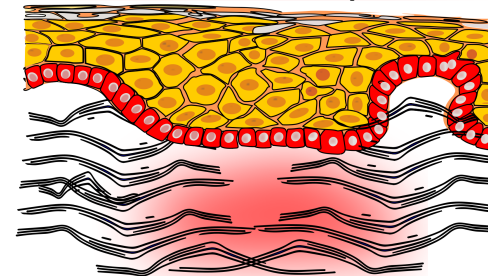
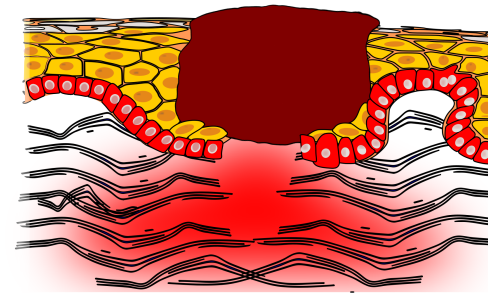
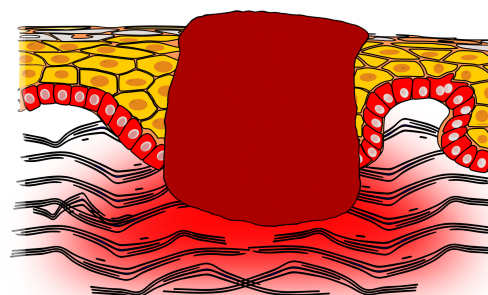


Figura 16.8. Guarigione per prima intenzione (a sn.) e per seconda intenzione (a dx.)

Da Rubin (1994), modificato e ridisegnato

16.7.4. NEO-ANGIOGENESI

- L'angiogenesi è importante non solo nella riparazione delle ferite, ma anche fisiologicamente nell'organogenesi e patologicamente nelle neoplasie

16.7.5. FASI DELL'ANGIOGENESI

- I macrofagi secernono fattori che promuovono la neo-angiogenesi
- I capillari penetrano nella zona per gemmazione da vasi sanguigni sani presenti ai margini della ferita
- Si formano gettoncini solidi di cellule endoteliali che rapidamente si cavitano dando luogo ad un lume nel quale comincia a scorrere il sangue
- I vasi sanguigni neoformati sono lassi e consentono la filtrazione di proteine e leucociti nello spazio extra-vascolare. Pertanto il tessuto di granulazione neo-formato è edematoso e molle
- La permeabilità dei capillari consente la fuoriuscita di sostanze nutritive per i fibroblasti che in queste condizioni producono più sostanza fondamentale che collagene

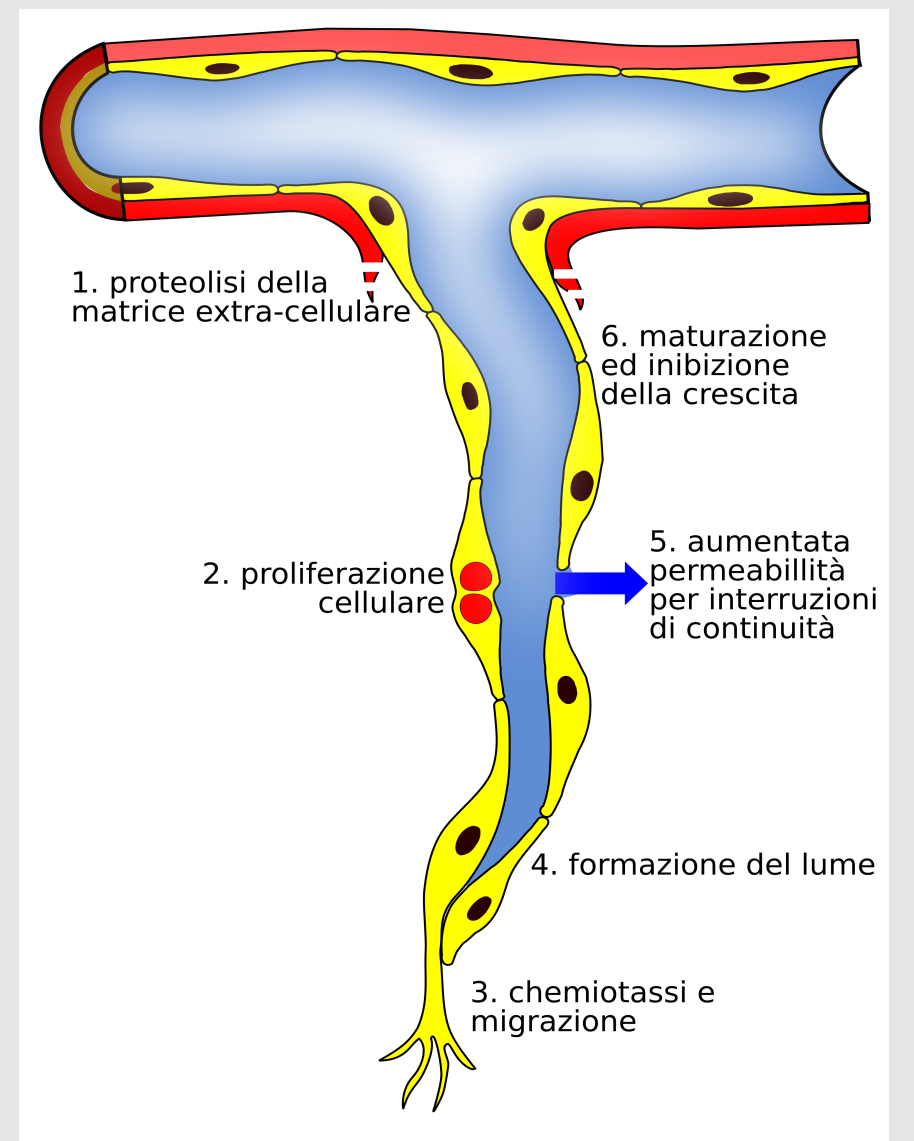


Figura 16.9. Neo-angiogenesi- Adattato da Motamed (1997)

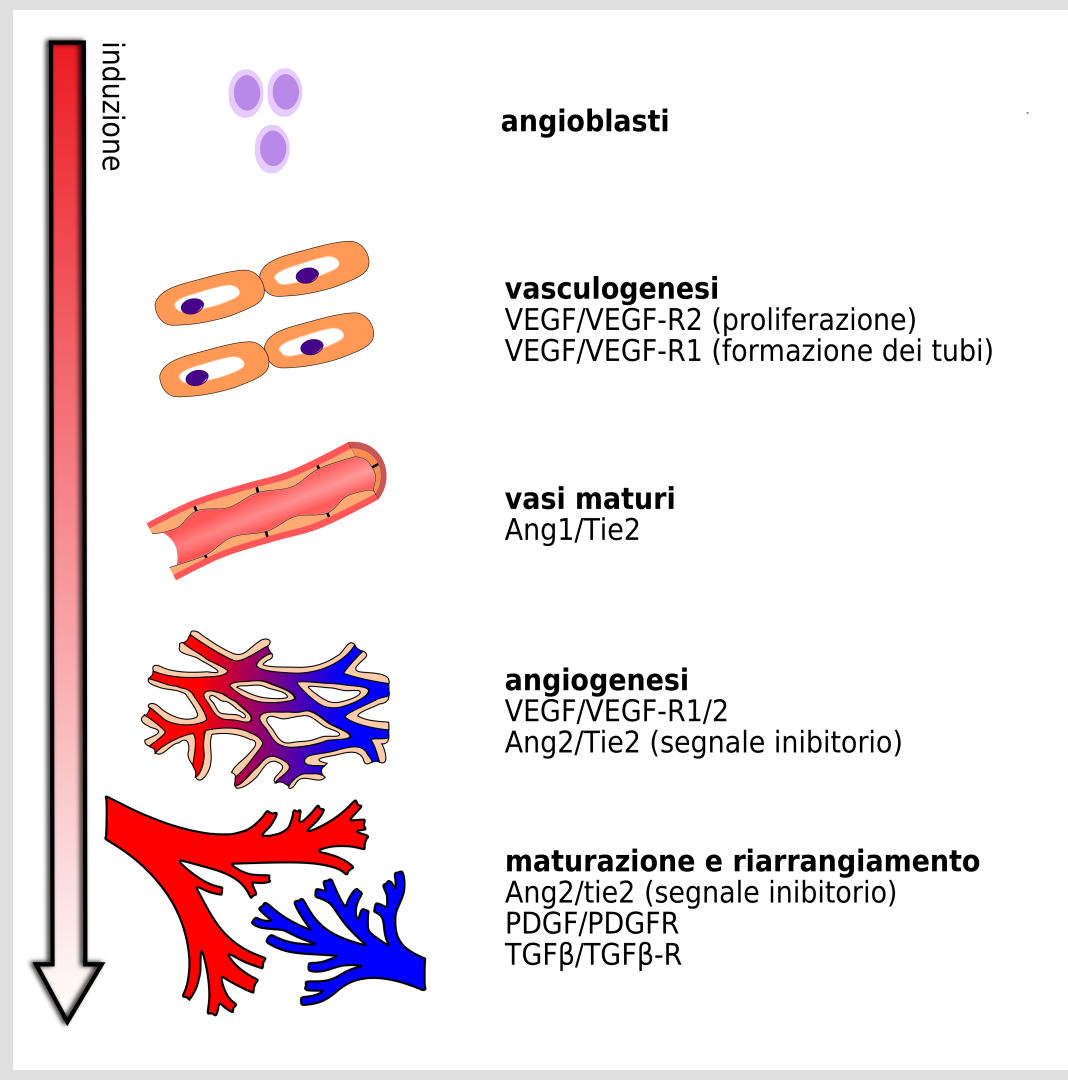
16.7.6. ANGIOGENESI E FATTORI DI CRESCITA

Figura 16.10. Angiogenesi: recettori tirosina-chinasici e ligandi relativi.

VEGF: vascular endothelial growth factor, Ang: angiopoietina, Tie: un recettore sulle cellule endoteliali, PDGF: platelet derived growth factor, TGF: transforming growth factor

Da Risau (1997) e Hanahan (1997), modificato

Le varie fasi dell'angiogenesi sono indotte da mediatori differenti per lo più di tipo citochinico



16.7.7. FIBROBLASTI



Le condizioni per la migrazione dei fibroblasti sono rappresentabili sostanzialmente come:

- *uno stato infiammatorio di basso livello e di lunga durata*

Questo stato può verificarsi

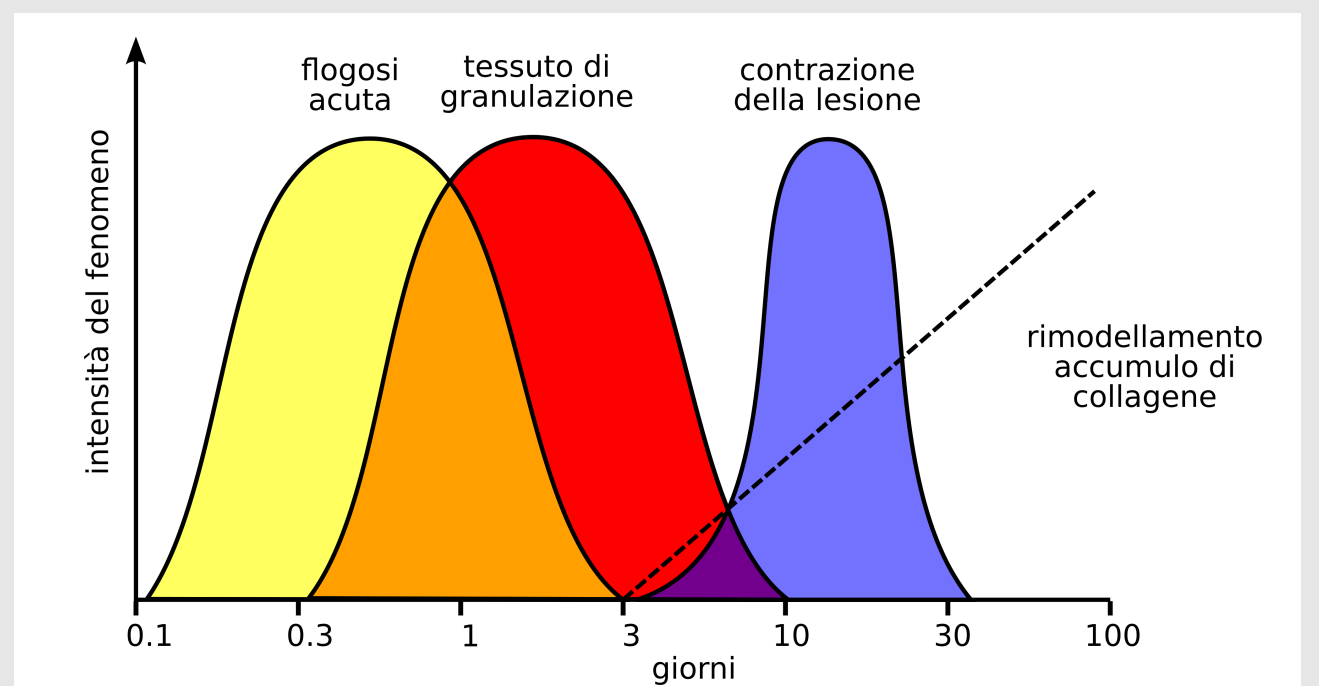
- nella lesione stessa
- alla periferia di una lesione più grave dove i fattori flogistici sono diluiti

16.7.8. TEMPISTICA DELLA RIPARAZIONE DELLE FERITE



- Mano a mano che l'infiammazione grave recede fibroblasti migrano nel letto della ferita per chemiotassi
- Mano a mano che il tessuto di granulazione matura le cellule flogistiche diminuiscono, i fibroblasti rilasciano collagene ed i capillari diventano sempre meno

Figura 16.11. Tempistica della riparazione delle ferite. Modificata da Clark (1996)



16.8. Riparazione dell'osso

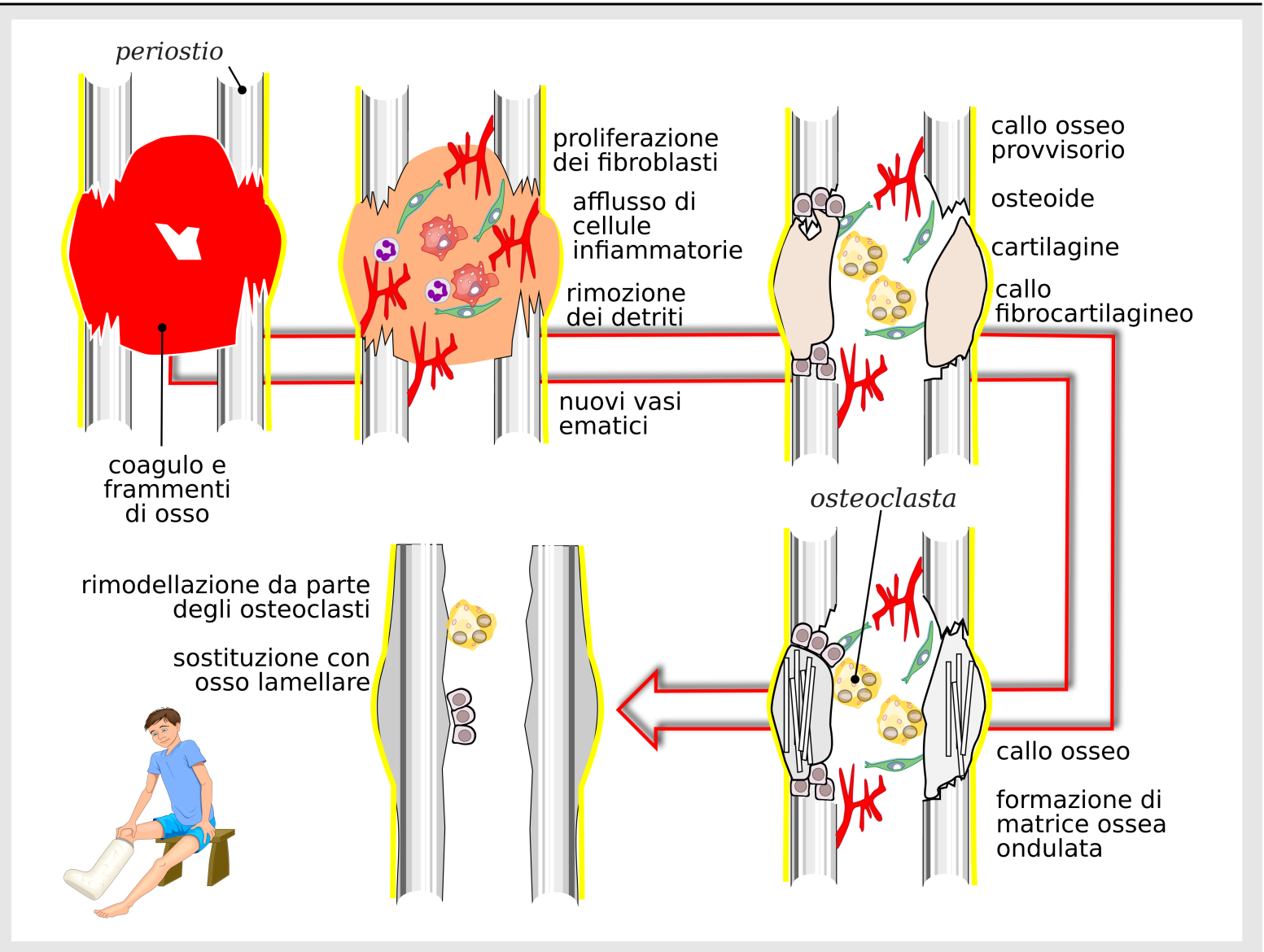
Figura 16.12. Riparazione dell'osso.

Da Lakhani (2003), ridisegnato e modificato


I passi per la riparazione di un osso fratturato sono:

- la digestione della zona lesa
- la riparazione con tessuto di riparazione
- la calcificazione con ossificazione

Quest'ultima può avvenire solo se la parti fratturate sono immobilizzate, altrimenti rimane tessuto relativamente molle fibrotico con possibile formazione di pseudo-articolazioni




16.9. Fattori che influenzano la riparazione dei tessuti

 Fattori generali che influenzano la riparazione dei tessuti sono


- fattori di crescita
- apporto ematico
- infezione e concorrente presenza di materiale estraneo
- mobilità
- nutrizione
- steroidi, chemioterapia e radioterapia

16.9.1. I FATTORI DI CRESCITA


 I fattori di crescita non operano solo durante la crescita normale, ma anche nelle proliferazioni neoplastiche sia benigne che maligne e nella infiammazione-riparazione-guarigione

- PDGF (*platelet derived growth factor*) rilasciato da piastrine, macrofagi, cellule muscolari lisce, endotelio e da alcune cellule tumorali, stimola macrofagi fibroblasti e cellule muscolari lisce
- FGF (*fibroblast growth factors*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sono prodotti dai macrofagi attivati e svolgono un ruolo cruciale nella neo-angiogenesi
- TGF- β (*transforming growth factor- β*) viene rilasciato dai macrofagi nelle lesioni e stimola la produzione di collagene e proteine della matrice da parte dei fibroblasti
- KGF (*keratinocyte growth factor*) viene rilasciato dalle cellule del derma e stimola la riepitelizzazione


16.9.2. APPORTO EMATICO

-  Senza una adeguata perfusione ematica, un piccolo danno può condurre ad una distruzione tissutale massiva
L'inadeguato apporto ematico causa un ritardo nella riparazione nelle persone molto anziane
Le ulcere da decubito negli allettati sono anch'esse dovute alla mancata guarigione per deficit di apporto ematico dovuto a ragioni emodinamiche ed edema da stasi
-

16.9.3. INFEZIONE O CONCORRENTE PRESENZA DI MATERIALE ESTRANEO

-  La presenza di infezione e corpi estranei ritarda la guarigione stimolando processi infiammatori
Il corpo estraneo non è necessariamente di origine esogena: detriti endogeni possono comportarsi nello stesso modo
I punti di sutura sono un esempio particolare: essi sono necessari per ricomporre i tessuti lacerati ma sono essi stessi corpi estranei, per questo si cerca di usare materiali che si riassorbono
-

16.9.4. MOBILITÀ

-  L'esempio più tipico dell'importanza della mobilità della ferita è data dalla riparazione dell'osso: se non si ottiene immobilità per alcune settimane l'osso non si forma
Lo stesso vale per tutte le altre ferite in vario grado: senza immobilità dei tessuti tra loro la riparazione non va a buon fine
-

16.9.5. NUTRIZIONE



Difetti di nutrizione portano a ritardata guarigione delle ferite. In particolare:

- malnutrizione generale
 - deficienza di vitamina C (scorbuto)
 - deficienza di zinco
-

16.9.6. STEROIDI, CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA



Gli steroidi riducono la risposta infiammatoria e sono molto utili in quei casi in cui il danno principale è dovuto ad una eccessiva risposta flogistica.

Contemporaneamente però si riduce l'efficienza del processo riparativo per effetti inibitori su macrofagi ed altre cellule che sono attivamente coinvolte nella riparazione

Anche chemioterapia e radioterapia (non nella zona della ferita) aumentano i tempi di guarigione riducendo il numero di monociti a disposizione

16.10. Complicanze dei processi riparativi

16.10.1. FIBROSI

- Il fenomeno della cicatrizzazione si porta dietro sempre l'ultimo atto: la retrazione della cicatrice
- Questo fatto può portare ad insufficienze funzionali di movimento, alla formazione di stenosi in organi cavi, alla disorganizzazione di un organo parenchimatoso, alla deturpazione nel caso di estese ferite superficiali

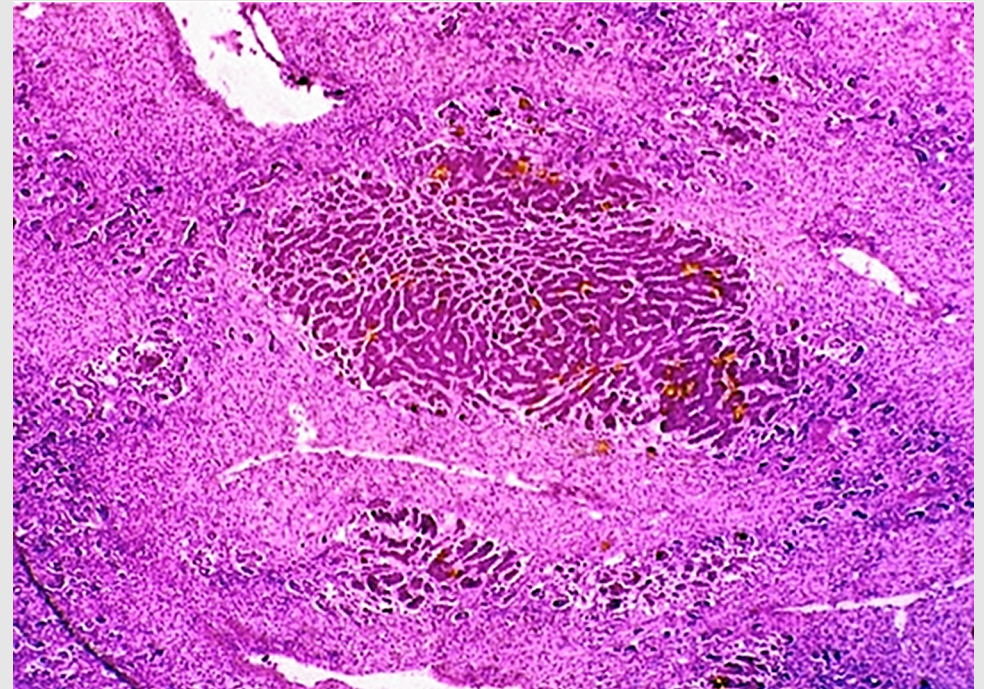


Figura 16.13. Sclerosi del fegato

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

16.10.2. INIBIZIONE DELLA SINTESI DI MIELINA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

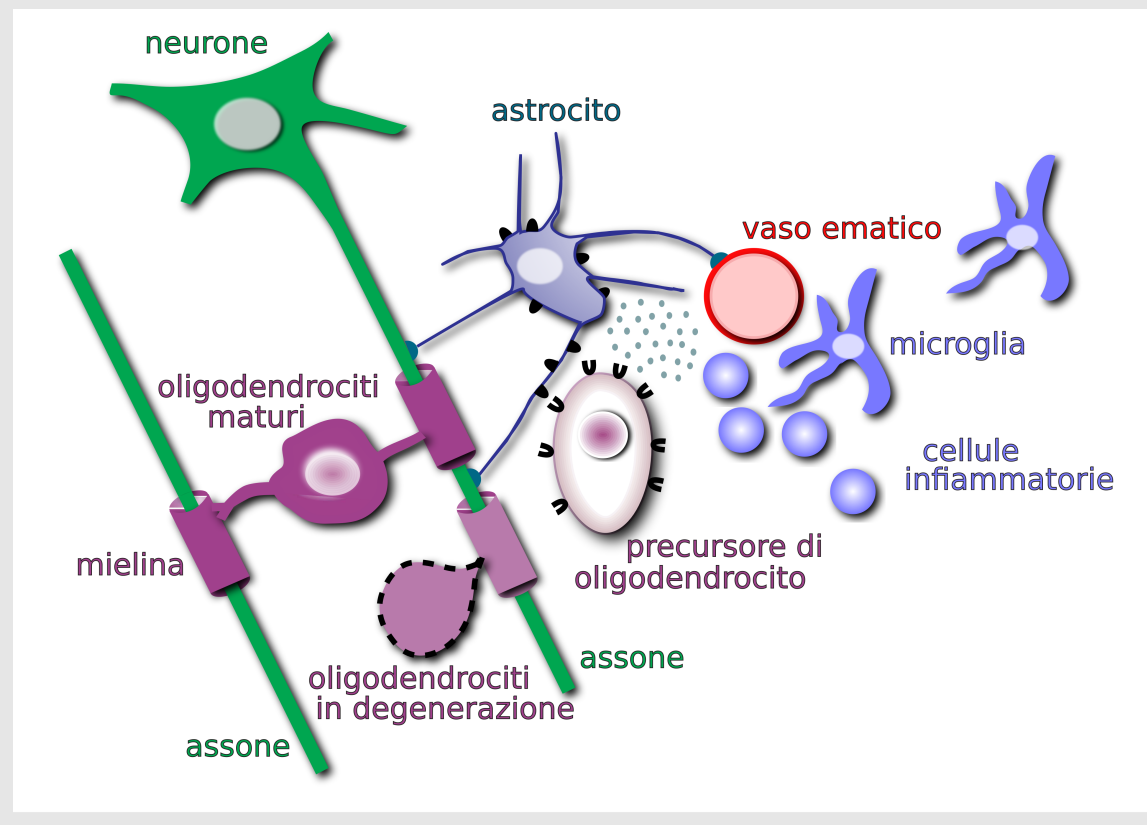
☞ La perdita della mielina rappresenta un indice della sclerosi multipla. Le lesioni caratteristiche della sclerosi multipla si possono avere ovunque nel SNC

Figura 16.14. Inibizione della sintesi di mielina nella sclerosi multipla.

Da Hohfeld (2002), modificato

La cascata di segnale che inibisce la mielinizzazione in una lesione di sclerosi multipla nel SNC

- 1. le cellule infiammatorie secernono TGF- β 1 nella matrice inter-cellulare
- 2. TGF- β 1 attiva gli astrociti che esprimono Jagged1
- 3. Jagged1 si lega al recettore per Notch1 espresso sui precursori degli oligodendrociti
- 4. gli oligodendrociti come conseguenza dei segnali mediati da Notch1 non rimpiazzano la mielina degenerante



16.11. Riparazione e cellule staminali

16.11.1. PLASTICITÀ POTENZIALE DELLE CELLULE STAMINALI

Tabella 16.1: Potenziale plasticità delle cellule staminali. Questo elenco è limitato ed in continua evoluzione. Ha solo valore indicativo

Localizzazione della cellula staminale	Tipo di cellule generate
cervello	neuroni, oligodendrociti, miociti scheletrici, cellule ematiche
midollo osseo	cellule endoteliali, cellule ematiche, cartilagine, osso, adipociti, miociti cardiaci e scheletrici, neuroni, pelle, enterociti, timociti, pneumociti
muscolo scheletrico	muscolo scheletrico, osso, cartilagine, grasso, muscolo liscio
miocardio	miociti, cellule endoteliali
pelle	cheratinociti
fegato	epatociti
testicoli ed ovaie	gonadi
dotti pancreatici	cellule delle <i>insulae</i>
tessuto adiposo	grasso, muscolo, osso, cartilagine

16.11.2. CAMBIAMENTO DI *LINEAGE* INDOTTO CON MODIFICAZIONE GENICA

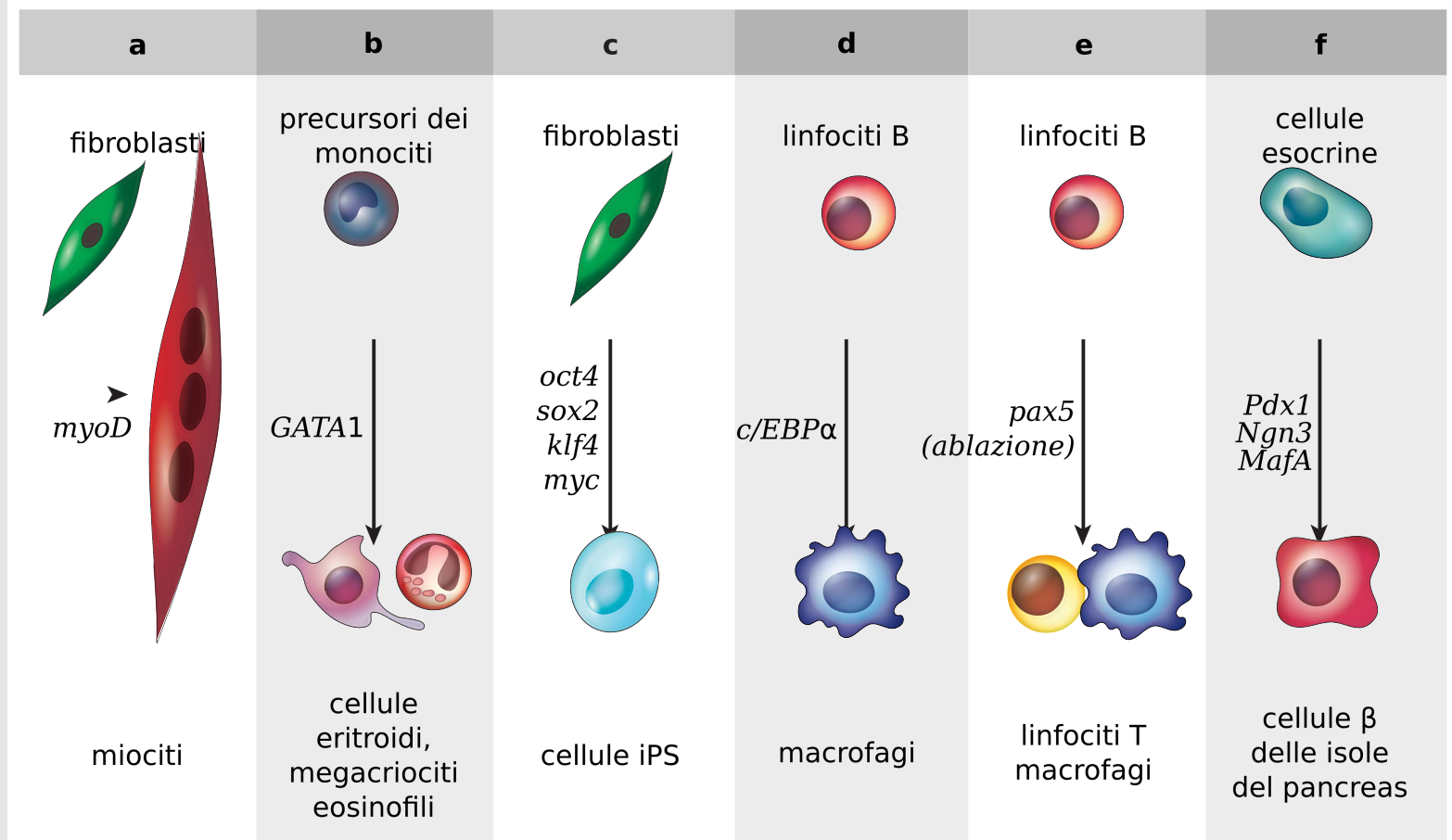
☞ Recentemente si è potuto dimostrare che il differenziamento non è unidirezionale, ma che si possono avere dei mutamenti di *lineage* con induzione di un differenziamento parallelo

Figura 16.15.
Cambiamento di lineage indotto con sovra-espressione o ablazione genica


La capacità di convertire cellule specializzate in cellule di altro lineage inducendo la trasformazione tramite una diversa espressione di fattori di trascrizione apre nuove vie all'uso di queste cellule nella riparazione

I dati proposti sono in continua evoluzione e la loro presentazione ha solo valore indicativo

Adattato da Graf (2009)



16.11.3. CELLULE STAMINALI MUSCOLARI

 La scoperta che anche *in vivo* le cellule staminali sono in grado in certe condizioni di differenziarsi anche in cellule muscolari ha aperto nuove prospettive

L'inserimento di cellule staminali in zone di miocardio infartuate dopo adeguata riperfusione ha consentito il ripopolamento della zona necrotica con cellule capaci di attività contrattile, in grado di assicurare una performance migliore di quanto non sia in grado fare la semplice cicatrice fibrosa

 Perché un trapianto di cellule staminali possa funzionare è necessario che si abbia

- lo *homing*: le cellule staminali devono localizzarsi là dove richiesto
- il differenziamento nella cellula finale
- la cessazione della moltiplicazione: se le cellule staminali, o le loro immediata derivate, non cessano di moltiplicarsi avremo indotto la formazione di un tessuto in moltiplicazione non controllata cioè una neoplasia

Nel caso del miocardio questi presupposti sono stati raggiunti con sufficiente certezza da consentire il passaggio alla pratica clinica, anche se sperimentale

16.11.4. IPOTESI CHEMIOTATTICA PER LO HOMING DELLE CELLULE STAMINALI



- Cellule staminali con recettori per le chemiochine circolano sino ai vari tessuti che producono molecole ad attività chemiochinica
- In questo caso l'area di danno secerne chemiochine in grande quantità, richiamando cellule staminali
- Altre citochine prodotte dal tessuto adiacente alla lesione inducono al differenziamento corretto
- Con il differenziamento cessa la proliferazione
- Il tessuto viene ripristinato nelle sue connessioni fisiche e funzioni

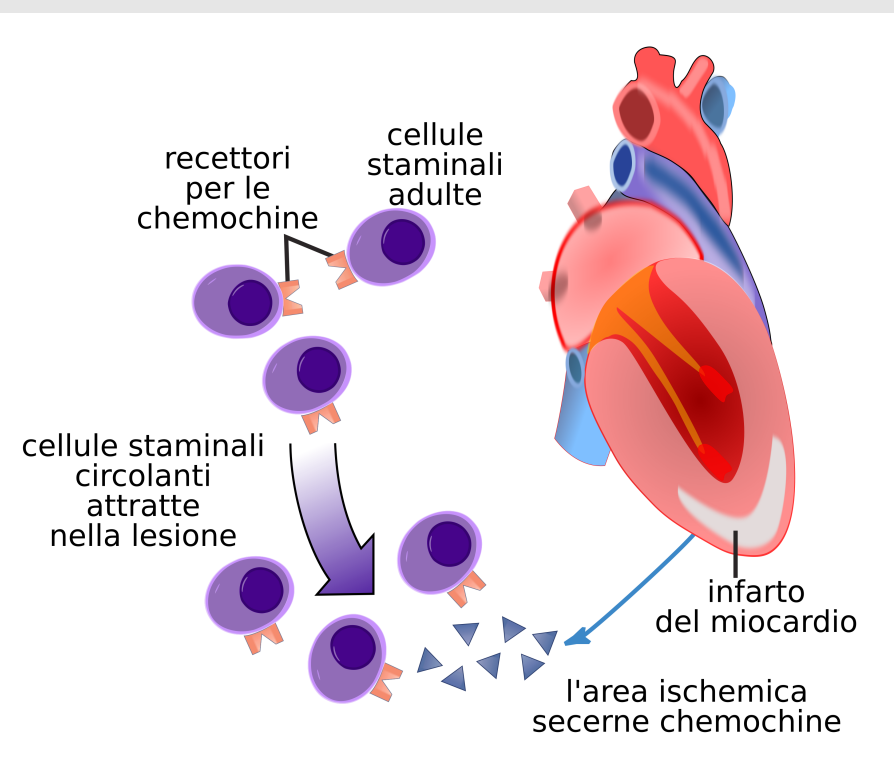


Figura 16.16. Ipotesi chemiotattica per lo homing delle cellule staminali. Da Rosenthal (2003), modificato

16.12. Principali fonti utilizzate

Bizzozzero, G. (1894) *An address on the growth and regeneration of the organism*. *Br. Med. J.* 38, 78-732

Clark, R.A.F. (1996) *Wound repair*. In: Clark, R.A.F. (ed.) *The molecular and cellular biology of wound repair*. II ed. Plenum Press, New York. P. 3

Graf, T., Enver, T. (2009) *Forcing cells to change lineage*. *Nature* 462, 587-594

Hanahan, D. (1997) *Signaling vascular morphogenesis and maintenance*. *Science* 277, 48-50

Hohlfeld, R. (2002) *Myelin failure in multiple sclerosis: breaking the spell of Notch*. *Nature Med.* 8, 1075-1076

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Motamed, K., Sage, E.H. (1997) *Regulation of vascular morphogenesis by the matricellular protein SPARC*. *Kidney Int.* 51, 1383-1387

Risau, W. (1997) *Mechanisms of angiogenesis*. *Nature*, 386, 671-674

Rosenthal, N. (2003) *Prometheus's vulture and the stem cell promise*. *N. Engl. J. Med.* 349, 267-274

Rossi, F., Strata, P. (1998) *Trapianto di cellule nervose nel cervello adulto*. *Le Scienze* 358, 48-56

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia





