

# 4. Adattamento

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

|   |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| 4. Adattamento.....   | 89  | 4.6.1. Iperplasia patologica.....                              | 100 |
| 4.1. ADATTAMENTO E DANNO REVERSIBILE .....                            | 91  | 4.6.2. Meccanismo patogenetico dell'iperplasia patologica..... | 101 |
| 4.1.1. Caratteristiche generali.....                                  | 91  | 4.7. METAPLASIA .....  | 102 |
| 4.1.2. Adattamento versus danno.....                                  | 92  | 4.7.1. Epiteli.....  | 102 |
| 4.1.3. Livelli di adattamento.....                                    | 92  | 4.7.2. Connettivi.....   | 104 |
| 4.1.4. Adattamento molecolare, sub-cellulare, cellulare.....          | 93  | 4.7.3. Metaplasia atipica.....                                 | 104 |
| 4.1.5. Induzione (ipertrofia) del reticolo endoplasmatico liscio..... | 93  | 4.8. DISPLASIA .....   | 105 |
| 4.1.6. Adattamento di tessuto.....                                    | 94  | 4.8.1. Caratteristiche generali della displasia.....           | 105 |
| 4.2. IPERTROFIA .....   | 96  | 4.9. ADATTAMENTO E MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE | 107 |
| 4.3. IPOTROFIA/ATROFIA .....  | 97  | 4.9.1. Adattamento nel sistema nervoso centrale.....           | 107 |
| 4.3.1. Classificazione delle ipotrofie/atrofie.....                   | 97  | 4.9.2. Maladattamento nel sistema nervoso centrale.....        | 108 |
| 4.4. GLI ADATTAMENTI CON NEOFORMAZIONE DI TESSUTO .....               | 98  | 4.10. IPOPLASIA/APLASIA .....                                  | 109 |
| 4.5. RIGENERAZIONE TISSUTALE E TESSUTO DI RIPARAZIONE .....           | 99  | 4.11. ADATTAMENTO D'ORGANO .....                               | 110 |
| 4.6. IPERPLASIA .....   | 100 | 4.11.1. Ipossia.....   | 110 |
|   |     | 4.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....                         | 113 |



## 4.1. Adattamento e danno reversibile

### 4.1.1. CARATTERISTICHE GENERALI

-  **Adattamento** significa raggiungere uno stato morfo-funzionale diverso da quello fisiologico basale
- consente di far fronte a mutate situazioni ambientali
  - richiede più risorse e comporta un calo di efficienza
  - può fornire a volte *performance* maggiori di quelle dello stato fisiologico basale anche se con una resa unitaria inferiore
- 
-  **Danno** significa diminuzione delle risorse morfo-funzionali
- un danno è **reversibile** quando, cessata la *noxa*, si può tornare allo status morfo-funzionale quo ante
  - un danno è **irreversibile** quando anche cessata la *noxa* lo *status* morfo-funzionale rimane permanentemente compromesso
  - un danno è **stabile** quando non si evolve più
  - un danno è **progressivo** quando continua ad evolversi aggravandosi
  - un danno è **acuto** quando le risposte dell'organismo non si sono completate  
un danno acuto può guarire spontaneamente
  - un danno è **cronico** quando le risposte dell'organismo si sono tutte attivate e non non si ha risoluzione:  
una condizione di danno cronico non può guarire spontaneamente
  - la **gravità** di un danno non dipende dallo stato di acuzie o di cronicità

---

### 4.1.2. ADATTAMENTO VERSUS DANNO

---

-  Dipendentemente dalla gravità della *noxa* patogena, le cellule possono adattarsi oppure subire un danno reversibile o irreversibile:
- se si restringe il lume dell'arteria femorale, l'ipossia tissutale che ne consegue provoca una riduzione nelle dimensioni delle cellule muscolari striate della gamba (ipotrofia/atrofia)
  - la riduzione della massa cellulare è la conseguenza del raggiungimento di un nuovo equilibrio fra il fabbisogno metabolico delle cellule e la quantità di ossigeno disponibile
  - l'ipossia è in grado d'indurre danni gravi a carico della cellula reversibili o irreversibili; questi ultimi potrebbero essere anche causa della sua morte
- 

### 4.1.3. LIVELLI DI ADATTAMENTO

---

-  L'adattamento esiste a livello:
- molecolare/sub-cellulare
  - cellulare
  - tissutale
  - di organo
-

---

#### 4.1.4. ADATTAMENTO MOLECOLARE, SUB-CELLULARE, CELLULARE

---

-  Lo stato normale di una cellula fluttua entro un ambito di struttura e funzione mutevoli e riflette il modificarsi delle esigenze
  -  Gli organuli cellulari divenuti progressivamente senescenti vengono sostituiti da altri, le proteine enzimatiche e strutturali e gli acidi nucleici citoplasmatici vengono degradati e sostituiti  
Il DNA, non potendo essere degradato e sostituito, viene continuamente controllato per la presenza di difetti, e gli errori riscontrati vengono riparati
  -  Quando stimoli capaci di produrre danno o *stress* interessano la cellula, essa tende ad adattarsi, acquisendo un diverso *habitus* che le permetta di sopravvivere nell'ambiente modificato  
Viene così raggiunto un nuovo, diverso equilibrio, meno conveniente ma che consente la sopravvivenza
- 

#### 4.1.5. INDUZIONE (IPERTROFIA) DEL RETICOLO ENDOPLASMICO LISCIO

---

-  L'esempio tipico è rappresentato dall'uso protratto di barbiturici che porta uno stato di aumentata tolleranza attraverso l'induzione (ipertrofia) del reticolo endoplasmico liscio degli epatociti  
I barbiturati sono detossificati nel fegato dalla demetilazione ossidativa, tramite enzimi reticolari inducibili  
I barbiturati inducono la sintesi di enzimi e l'ipertrofia del reticolo endoplasmico liscio che li contiene  
In questo modo, la cellula aumenta la propria capacità di detossificare i farmaci e quindi si adatta ad un ambiente alterato  
I sistemi ossidativi del reticolo endoplasmico liscio sono coinvolti nel metabolismo di altri composti esogeni (idrocarburi carcinogeni, steroidi, tetracloruro di carbonio, alcool, insetticidi, farmaci, etc.) e endogeni  
Le cellule epatiche che presentano ipertrofia indotta del reticolo endoplasmico liscio sono capaci di metabolizzare queste sostanze più rapidamente
-

---

### **4.1.6. ADATTAMENTO DI TESSUTO**

---

 I principali tipi di adattamento di tessuto sono:

- ipertrofia
  - ipotrofia/atrofia (termini semanticamente differenti, ma usati in modo intercambiabile)
  - iperplasia
  - ipoplasia/aplasia (termini semanticamente differenti, ma usati in modo intercambiabile)
  - metaplasia
  - displasia (maladattamento, se lieve reversibile, se grave maladattamento irreversibile proprio delle neoplasie maligne)
-

Figura 4.1. Iperplasia, ipertrofia, atrofia, aplasia. Ginecomastia: ipertrofia mammaria nel maschio. Adattato da Lakhani (1998)

**Iperplasia:** aumento del volume di un organo per aumento del numero delle cellule

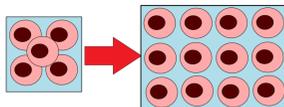
**Ipertrofia:** aumento del volume di un organo per aumento delle dimensioni delle cellule che lo compongono

**Ipoplasia-ipotrofia:** rispettivamente diminuzione di volume di un organo per diminuzione del numero delle cellule che lo compongono e per diminuzione del loro volume. Spesso ipoplasia ed atrofia sono presenti contemporaneamente, in particolare nei casi più gravi dove si può giungere ad atrofia/aplasia: assenza di cellule

**fisiologia**

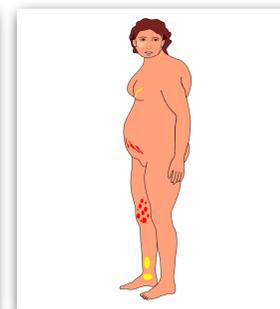
**patologia**

**iperplasia**



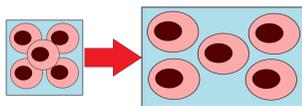
*aumento del numero delle cellule*

iperplasia della mammella in gravidanza



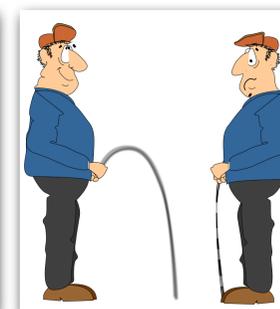
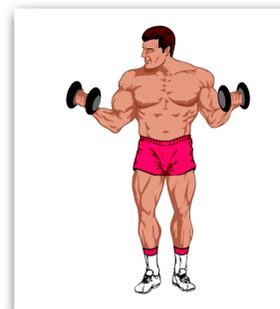
iperplasia delle surrenali nel morbo di Cushing con ginecomastia secondaria

**ipertrofia**



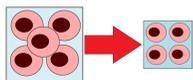
*aumento del volume delle cellule*

ipertrofia muscolare dovuta ad esercizio fisico costante



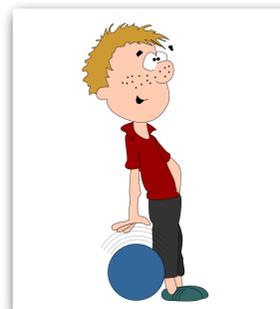
ipertrofia prostatica da testosterone

**atrofia/aplasia**



*diminuzione di numero e volume delle cellule*

atrofia del timo alla pubertà



atrofia muscolare dopo immobilizzazione

## 4.2. Ipertrofia

-  La crescita delle dimensioni cellulari è dovuta all'incremento della sintesi di componenti ultrastrutturali  
Una ipertrofia adattativa implica la sintesi di enzimi, mitocondri, reticolo endoplasmatico e miofilamenti, si raggiunge così un nuovo equilibrio che consente un sufficiente livello di attività metabolica per unità di volume cellulare  
Come conseguenza si avrà una crescita dell'intero organo o tessuto di cui quelle cellule fanno parte
-  Cellule muscolari striate
  - un aumento del carico di lavoro induce una marcata ipertrofia delle cellule muscolari scheletriche come visibilmente evidenziato dalle grandi dimensioni dei bicipiti di addetti a lavori manuali pesanti o dai muscoli delle gambe di atleti
  - un'elevata pressione sanguigna (ipertensione) induce un'ipertrofia delle cellule muscolari cardiache che devono lavorare con un post-carico aumentato
-  L'ipertrofia può essere osservata in molti tipi cellulari
  - es.: l'epatocita o la cellula epiteliale del tubulo renale, qualora venga in qualche modo chiamata ad incrementare la propria attività metabolica

## 4.3. Ipotrofia/atrofia

### 4.3.1. CLASSIFICAZIONE DELLE IPOTROFIE/ATROFIE



#### ● *Atrofia da disuso*

- l'ipatrofia/atrofia si sviluppa in muscoli scheletrici di arti a lungo immobilizzati da una ingessatura
- atrofia neurogena: l'ipatrofia/atrofia si sviluppa in muscoli scheletrici di arti paralizzati a causa di una interruzione nell'innervazione motoria

#### ● *Atrofia vascolare*

- una riduzione nella vascolarizzazione, anche se non sufficiente a provocare la morte delle cellule, può essere causa di una progressiva atrofia
- il cervello va incontro negli anni ad atrofia (come del resto molti studenti sospettano nei loro professori) a causa della progressiva aterosclerosi (con progressiva riduzione dell'afflusso ematico) e delle degenerazioni senili

#### ● *Atrofia endocrina*

- l'atrofia delle ovaie, dei testicoli e degli organi sessuali secondari, che si instaura con la progressiva senescenza dell'organismo, è dovuta alla perdita di stimolazione ormonale

## 4.4. Gli adattamenti con neoformazione di tessuto

 Le neoformazioni tissutali si distinguono in due gruppi:

● *con controllo replicativo mantenuto:*

- di tipo riparativo reattivo
- iperplasie

● *con perdita del controllo replicativo*

- neoplasie

 La neoformazione tissutale non neoplastica può avvenire in diversi contesti:

- rigenerazione
- tessuto di riparazione
- iperplasia
- metaplasia
- displasia lieve (quella grave è caratteristica delle neoplasie maligne ed è irreversibile)

 Si tratta di proliferazioni tutte controllate e reversibili quando lo stimolo che le determina viene a mancare

## 4.5. Rigenerazione tissutale e tessuto di riparazione

 Il tessuto di riparazione rappresenta una neoformazione: quando cioè si sostituisce ad un tessuto nobile non in grado di ricostituirsi

Il tessuto di riparazione va costituire un ponte tra due lembi di tessuto separati da una ferita, per mantenere la continuità anatomica, necessaria per mantener l'integrità della struttura generale del corpo

Il tessuto di riparazione può essere associato alla reazione infiammatoria e serve per circoscrivere e delimitare zone di infiammazione cronica: ascessi, granulomi, etc.

 La rigenerazione dei tessuti dipende dalla presenza di un compartimento germinativo funzionante. Es.:

- la rigenerazione del fegato dopo epatectomia
- la rigenerazione della cute

La rigenerazione dei tessuti è impossibile in quegli organi in cui i compartimenti germinativi dei tessuti che li compongono non sono attivabili. Es.:

- il cervello che ha un residuo di compartimento germinativo nello strato sub-ependimale quiescente

La rigenerazione tissutale porta alla rigenerazione della massa cellulare, ma la struttura anatomica potrebbe differire da quella originaria. Es.:

- lobature assenti nel fegato rigenerato
- assenza di annessi nella cute

## 4.6. Iperplasia

### 4.6.1. IPERPLASIA PATOLOGICA

-  ● *L'iperplasia dell'endometrio è di solito conseguenza di una eccessiva stimolazione estrogenica:*
  - disfunzione ovarica con squilibrio fra sintesi di estrogeni e di progesterone
  - neoplasia ovarica che elabori estrogeni
  - uso cronico di farmaci estrogenici (diethylstilbestrol)
- *L'iperplasia tiroidea è tipica dell'ipertiroidismo primario, indicato anche come malattia di Graves*
  - compaiono anticorpi che si legano ai recettori per l'ormone tireotropo (TSH) sulle cellule degli follicoli tiroidei, simulando l'azione trofica stimolatrice del TSH. Il processo proliferativo causa un aumento del volume della tiroide ed una eccessiva liberazione di ormone tiroideo
- *L'iperplasia epidermica si reperta nelle irritazioni croniche o nelle abrasioni cutanee e sfocia nella formazione di una callosità*

 Queste forme di iperplasia patologica sono proliferazioni controllate, che cessano quando scompare lo stimolo che le ha determinate: un tessuto iperplastico non ha perduto la capacità di rispondere al controllo della crescita

 L'iperplasia costituisce comunque un terreno fertile su cui può svilupparsi una neoplasia

- es.: si calcola che sino al 20% dei pazienti con spiccata iperplasia endometriale (iperplasia adenomatosa) sviluppino più tardi il carcinoma endometriale

---

### 4.6.2. MECCANISMO PATOGENETICO DELL'IPERPLASIA PATOLOGICA

---

 Anche l'aumento numerico patologico di cellule in un organo o tessuto deve interessare uno o più dei seguenti tre processi:

- un aumento in numero delle cellule in via di replicazione
  - un ritmo mitotico accelerato, senza aumento del compartimento germinativo
  - un incremento di sopravvivenza delle cellule interessate (riduzione dell'apoptosi)
- 

### Ormoni

---

 Gli ormoni sono una delle principali cause di iperplasia patologica

Es.: gli ormoni steroidei:

- le cellule bersaglio di ormoni steroidei, quali quelle della mammella e dell'endometrio, possiedono specifici recettori citoplasmatici per gli steroidi; una volta legato ai recettori, il complesso steroide-recettore viene trasferito nel nucleo, dove esso promuove la trascrizione di specifici gruppi di geni
  - tali eventi possono indurre cellule che si trovino nella fase di riposo, ad entrare nel ciclo cellulare replicativo, aumentando così la quantità media di cellule in divisione
-

## 4.7. Metaplasia

### Definizione

*La metaplasia è una forma di accrescimento cellulare patologico controllato caratterizzato da una sostituzione adattativa di un tipo di cellula adulta ben differenziata, da parte di un altro tipo di cellula adulta*

#### 4.7.1. EPITELI

-  La metaplasia rappresenta una risposta adattativa/protettiva  
In condizioni di irritazione cronica, il delicato epitelio bronchiale e bronchiolare cilindrico pseudo-stratificato ciliato può venire sostituito dal più robusto epitelio squamoso pluri-stratificato
  - non sono le cellule pseudo-stratificate cilindriche a convertirsi in cellule squamose, ma sono le cellule germinative a differenziarsi in modo differente in un microambiente alterato
-  Nelle mucose quella squamosa è la metaplasia più comune
  - la metaplasia squamosa si ritrova nella colecisti, nella trachea, nei bronchi e bronchioli, nelle ghiandole endocervicali e nei dotti escretori di qualunque ghiandola in presenza di infiammazione o irritazione cronica
-  La variazione di differenziamento si associa a perdita di funzioni specifiche;
  - es.: nelle vie respiratorie si ha una perdita delle funzioni protettive delle cilia e del muco sulla superficie dell'epitelio cilindrico

## Metaplasia in tessuto normale e tumorale

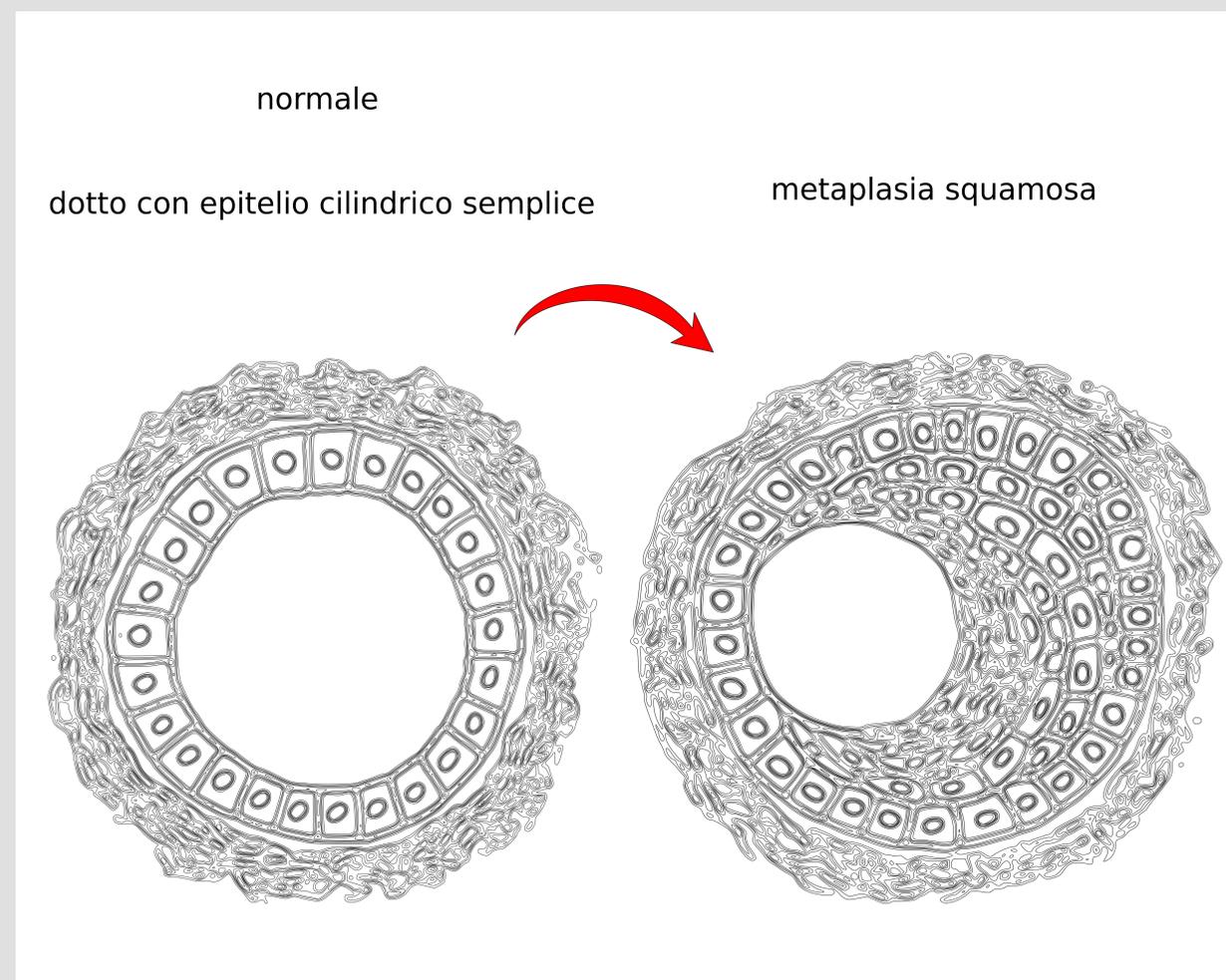


Figura 4.2. Metaplasia squamosa della mucosa dell'endocervice. Adattato da: [ocw.tufts.edu](http://ocw.tufts.edu)

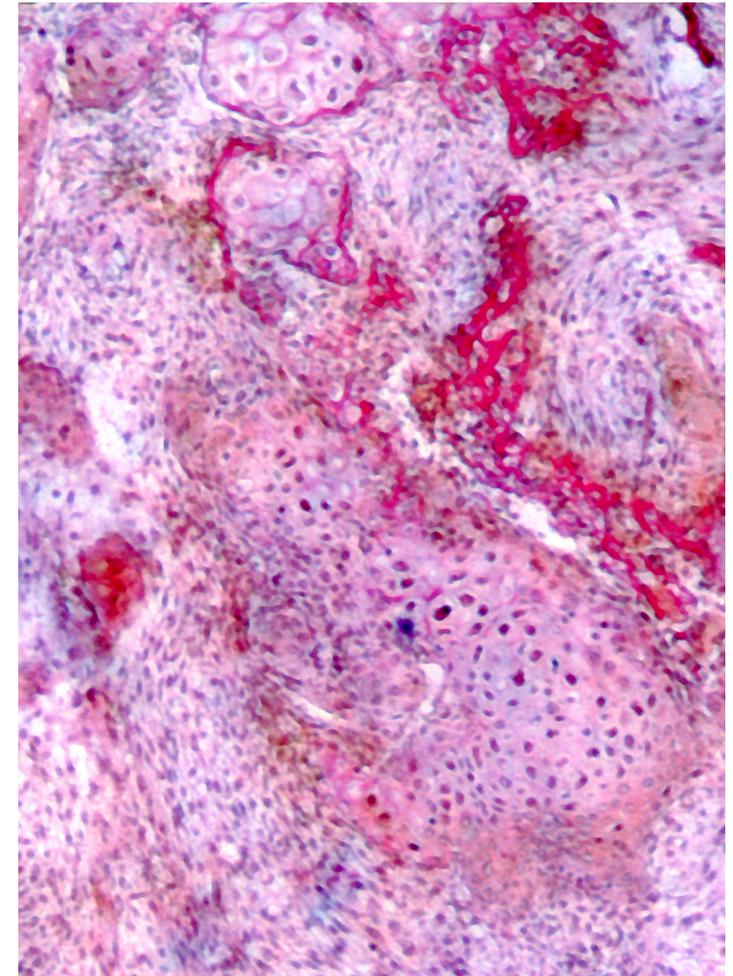


Figura 4.3. Metaplasia cartilaginea in sarcoma renale. Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

---

### 4.7.2. CONNETTIVI

---

-  La metaplasia di tessuti connettivali può reperirsi dopo una lesione di tessuti molli
- una cicatrice viene talora seguita da metaplasia di fibroblasti verso osteoblasti e può quindi venire a formarsi dell'osso nella sede di una precedente lesione
- 

### 4.7.3. METAPLASIA ATIPICA

---

-  Spesso la trasformazione metaplasica è del tutto ben ordinata:
- es.: si riproduce fedelmente l'architettura di un epitelio in tutto simile ad un normale epitelio squamoso pluri-stratificato

In presenza di una irritazione cronica o di una flogosi persistenti, il tessuto metaplasico può presentare segni di disorganizzazione:

- es.: le cellule variano per forma e dimensione, non conservano l'orientamento e possono mostrare modeste variazioni del volume e dello stato di condensazione della cromatina nucleare

Queste alterazioni vengono indicate come **metaplasia atipica** e costituiscono un anello di transizione fra i caratteri ordinati dalla metaplasia e quelli disordinati della displasia

- la metaplasia squamosa atipica dell'epitelio bronchiale nei fumatori di sigarette è un frequente precursore di carcinomi
-

## 4.8. Displasia

### Definizione di displasia

*La displasia è una proliferazione cellulare caratterizzata da eterogeneità cellulare ed aumentato numero di mitosi anche ectopiche*

#### 4.8.1. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA DISPLASIA



Tra le proliferazioni non neoplastiche (cioè sotto controllo proliferativo) la displasia

- è la più disordinata
- ha un'alta probabilità di trasformazione maligna
- può essere associata a insulti cronici

#### Associazione con infiammazione cronica



La displasia appare caratteristicamente associata a irritazione od infiammazione cronica

Si ha caratteristicamente a livello della cervice uterina, delle vie respiratorie, della cavità orale e della colecisti

- una cervicite cronica precede di solito la displasia cervicale
- la displasia delle vie respiratorie si trova nelle bronchiti croniche o nelle bronchiectasie, soprattutto presente nelle vie aeree dei fumatori abituali di sigaretta
- nella colecisti le deviazioni displasiche sono spesso precedute da colelitiasi e colecistiti

## Gradi di displasia: lieve, media, grave

- La **displasia lieve e media** è una proliferazione cellulare reversibile controllata
- Quando viene rimossa la spina irritativa sottostante le alterazioni displasiche regrediscono sino alla norma
- La displasia grave è un'alterazione clinicamente importante perché é associata alla **trasformazione maligna**
- L'estremo grado di displasie, l'**anaplasia**, è caratteristica esclusiva delle neoplasie maligne

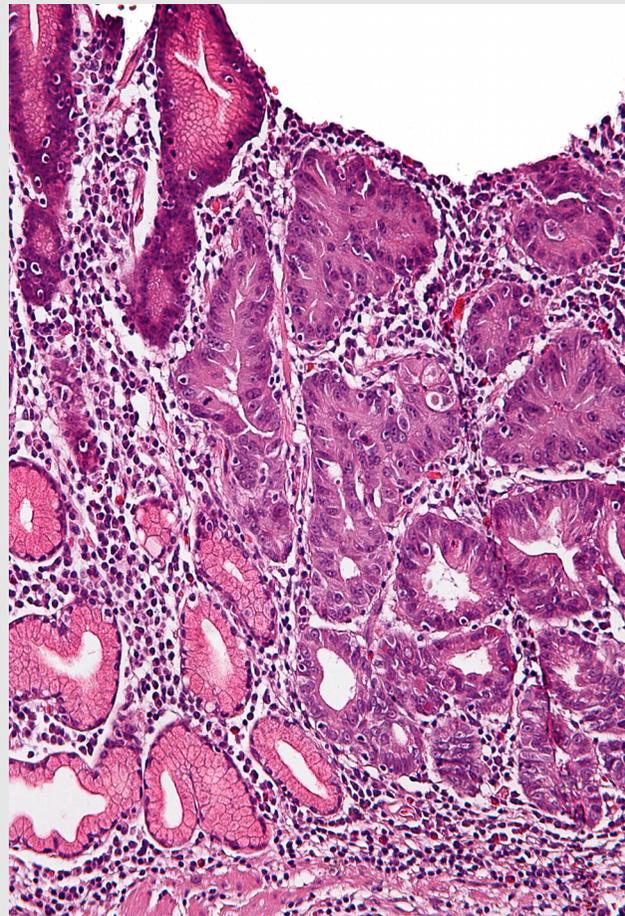
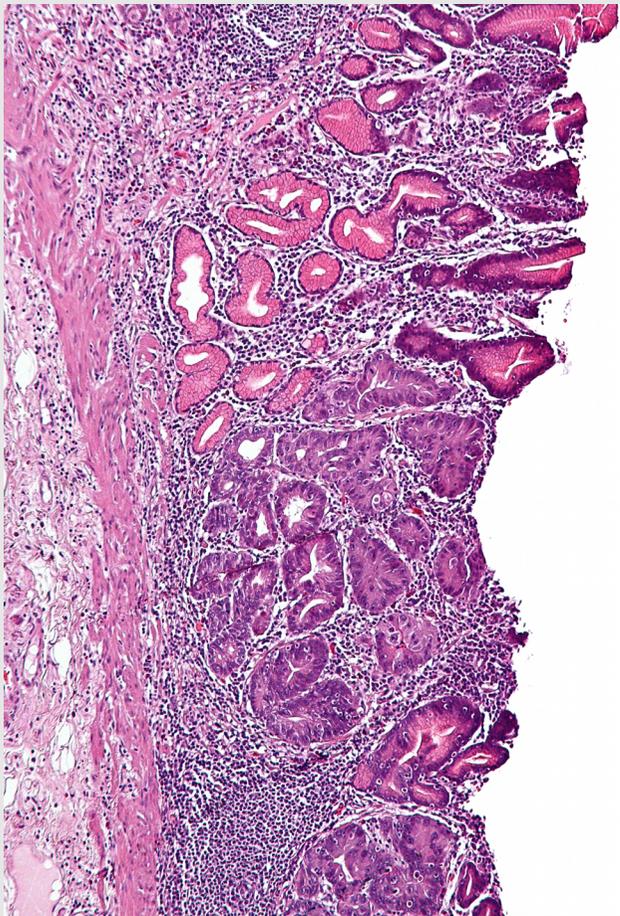
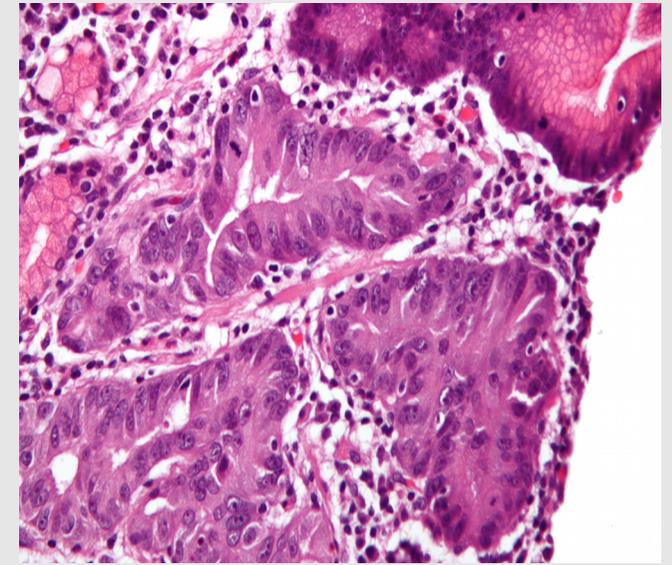


Figura 4.4. Displasia di grado elevato della mucosa gastrica: lesione pre-maligna. Piccolo ingrandimento (dx.), medio ingrandimento (centro), forte ingrandimento (sn.). Colorazione con ematossilina/eosina. Immagini con licenza CCA-SA 3.0 U da [commons displasia gastrica piccolo ingr](#), [commons displasia gastrica medio ingr](#), [commons displasia gastrica forte ingr](#)



## 4.9. Adattamento e maladattamento nel sistema nervoso centrale

### 4.9.1. ADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

 Il cervello ha una capacità di adattamento che dura tutta la vita, anche se i suoi neuroni non possono per lo più andare incontro a proliferazione e se le connessioni a distanza, se perdute, non si riformano:

- singoli neuroni e singoli circuiti neuronali possono mutare il loro compito ed il loro modo di rispondere ad uno stimolo

I meccanismi che sottostanno a questi fenomeni sono complessi e richiedono da millisecondi a mesi per essere attuati

Includono modificazioni ne:

- forza sinaptica
- gemmazione e crescita di nuove connessioni nervose
- introduzione di nuovi neuroni in determinati circuiti

 La plasticità del cervello offre dei vantaggi evolutivi significativi. Nuove capacità si associano a riorganizzazione di intere aree cerebrali. Es.:

- la rappresentazione corticale della mano del pianista
- l'aumento di volume dell'ippocampo in persone che sono divenute guidatori di taxi in una grande città

La plasticità del sistema nervoso centrale ha anche un ruolo significativo nel recupero funzionale che segue ad un infarto od altro danno cerebrale

- aree sane acquisiscono nuove capacità per far fronte, almeno parzialmente, alla mancata funzione delle aree danneggiate

## 4.9.2. MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

-  La plasticità del cervello a volte assume aspetti patologici  
 Un nuovo *pattern* di attivazione neuronale può condurre a un adattamento che non solo manca di effetti positivi ma che induce ulteriori danni

Tabella 4.6: Malattie associate a neuroplasticità maladattativa. Adattato da Lozano (2011)

| Sindrome   | Esempi   |
|--|--|
| distonia   | crampo dello scrittore, distonia del musicista, distonia post-ictus  |
| discinesia indotta da farmaci                                | deficit che richiedono trattamenti di lunga durata con levodopa nel morbo di Parkinson   |
| deficit motorio progressivo                                  | peggioramento della debolezza dopo ictus di area motoria (“disuso imparato”)   |
| epilessia  | “ <i>kindling</i> ” (attività convulsiva ripetitiva in un'area del cervello ne induce una simile spontanea in un'altra area correlata) |
| dipendenza   | dipendenza dalla cocaina   |
| dolore ed alterazioni sensitive associate a deafferentazione | dolore nell'arto fantasma, tinnito   |
| malattie psichiatriche                                       | ansietà, disturbi bipolari, schizofrenia, disturbi di deficit di attenzione associato a iperattività                                   |

## 4.10. Ipoplasia/aplasia

---

 L'aplasia è compatibile con la sopravvivenza dell'organismo solo quando essa interessa strutture di non vitale importanza

---

 La presenza di organi a dimensioni ridotte non implica necessariamente l'esistenza di atrofia  
Anche l'**ipogenesia** (incapacità di completo sviluppo) comporta la formazione di un organo abnormemente piccolo

L'**agenesia** (totale incapacità della struttura a svilupparsi) porta alla quasi totale assenza dell'organo  
Ipogenesia e agenesia non sono adattamenti tissutali, ma difetti di sviluppo

---

## 4.11. Adattamento d'organo

 Gli adattamenti che partono a livello molecolare si estrinsecano spesso in alterazioni complessive della struttura di un organo, con variazioni che coinvolgono i vari tessuti che lo costituiscono

### 4.11.1. IPOSSIA

 L'ipossia gioca un ruolo critico nella fisiopatologia di malattie cardiache, cancro, ictus, e malattie croniche polmonari, che collettivamente sono responsabili del 60 % dei decessi nelle Nazioni con elevato standard socio-sanitario

L'ipossia gioca poi un ruolo molto importante nella flogosi

 L'ipossia genera un adattamento complessivo attraverso un sistema composto da

- sensori
- espressione genica
- modificazioni strutturali e metaboliche multi-sistemiche

## HF-1, il fattore inducibile dall'ipossia è un sensore dell'ossigeno

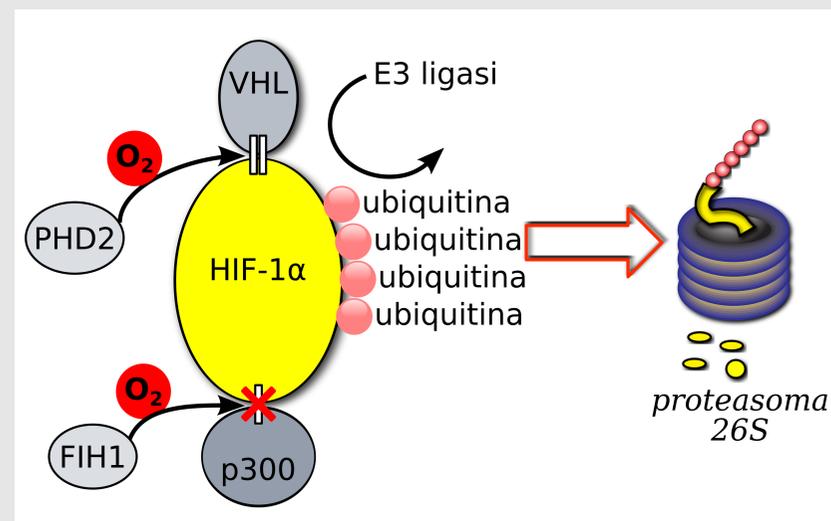
Figura 4.5. I sensori per l'ossigeno.

HF-1 (hypoxia-inducibile factor 1, *fattore inducibile dall'ipossia-1*); VHL (von Hippel-Lindau protein); PHD2 (prolyl hydroxylase domain 2); FIH1 (factor inhibiting HIF-1)

Adattato da Semenza (2011)

L'ossigeno blocca l'azione del fattore HF-1 $\alpha$  costitutivamente presente

- l'ossigeno induce la stabilizzazione del complesso HIF-1 $\alpha$  - VHL attraverso l'attività di PHD2
- l'ossigeno induce la rottura del legame di HIF-1 $\alpha$  con la proteina co-attivatrice p300
- così complessato HIF-1 $\alpha$  viene ubiquitinato da E3 ligasi
- HF-1 $\alpha$  ubiquitinato viene degradato nei proteasomi



## Effetti di HF-1, il fattore inducibile dall'ipossia

HIF-1 (*fattore inducibile dall'ipossia*) agisce come segue:

- HIF- $\alpha$  legata p300 si accumula e si dimerizza con HIF-1 $\beta$
- il complesso si lega ad elementi della risposta all'ipossia del DNA
- attivando la trascrizione di centinaia di geni da parte della Pol II (RNA polymerase II)

Tra i geni attivati:

- EPO: *codifica per l'eritropoietina*
- VEGF: *codifica per il vascular endothelial growth factor, fattore angio-genetico che stimola la formazione di nuovi vasi*
- PDK1: *codifica per la pyruvate dehydrogenase kinase 1, che modifica il metabolismo mitocondriale rendendolo più adatto al funzionamento in condizioni ipossiche*

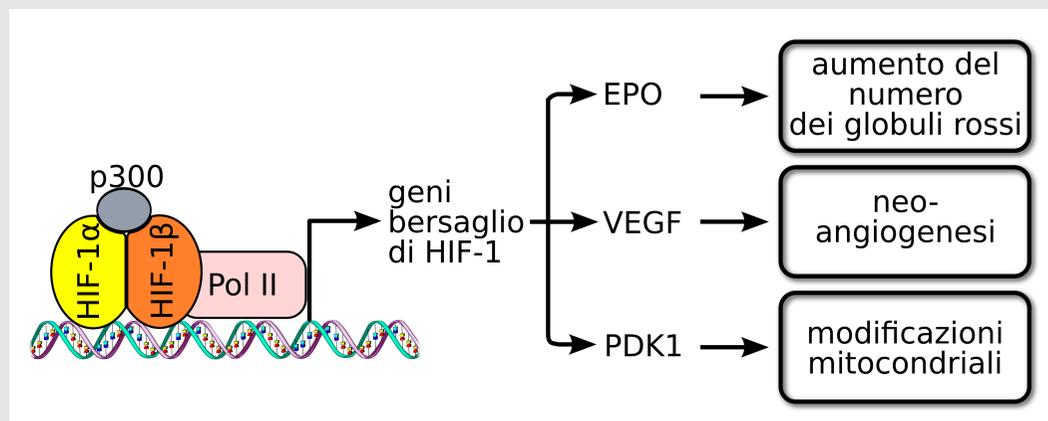


Figura 4.6. Effetti di HF-1.

Liberamente tratto da Semenza (2011)

HIF: *fattore inducibile dall'ipossia*; Pol II: *RNA polimerasi II*

## Sviluppo di un circolo collaterale nel cuore

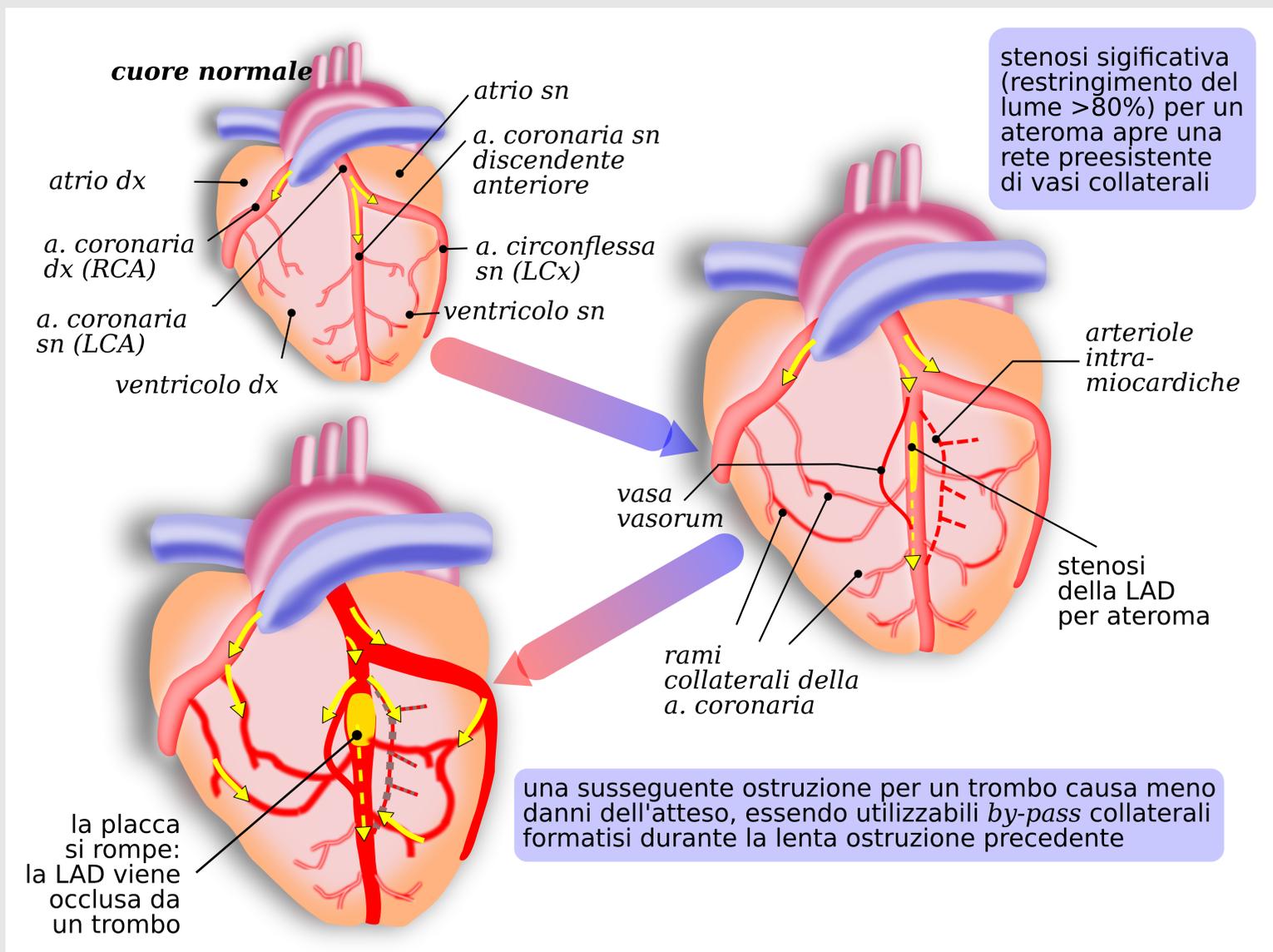
Figura 4.7. Sviluppo di una circolazione collaterale nel cuore

LAD: left arterial descending (discendente anteriore, ramo principale della coronaria sinistra)

Liberamente tratto da Lakhani (2003)

- In molti pazienti con arteriosclerosi di una arteria coronaria, il restringimento del lume avviene con gradualità sufficiente perché il cuore si adatti, aprendo percorsi circolatori alternativi

- Il danno quindi provocato da una improvvisa occlusione del segmento by-passato è spesso assai minore dell'atteso



## 4.12. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Hunter, J.J., Chien, K.R. (1999) *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276-1283

Jessup, M., Brozena, S. (2003) *Heart failure*. *N. Engl. J. Med.* 348, 2007-2018

Kumar, V., Fausto, N, Abbas, A. (2005) *Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease*. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson (1998) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. I ed. Arnold, London

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

Lozano, A.M. (2011) *Harnessing plasticity to reset dysfunctional neurones*. *N. Engl. J. Med.* 364, 1366-1367

Rubin, R., Farber, J.L. (1999) *Pathology*. III ed. Lippincott-Raven, Philadelphia

Semenza, G.L. (2011) *Oxygen sensing, homeostasis, and disease*. *N. Engl. J. Med.* 365, 537-547

### Siti web

[mor.aichi-gakuin.ac.jp](http://mor.aichi-gakuin.ac.jp)

visitato il 8/12/2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

[ocw.tufts.edu](http://ocw.tufts.edu)

visitato il 29/4/2010

accessibile il 11/06/2012

[teaching.path.cam.ac.uk](http://teaching.path.cam.ac.uk)

visitato il 27/08/2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

[commons.wikimedia.org/high\\_grade\\_gastric\\_dysplasia](http://commons.wikimedia.org/high_grade_gastric_dysplasia)

visitato il 08/11/2011

accessibile il 11/06/2012







