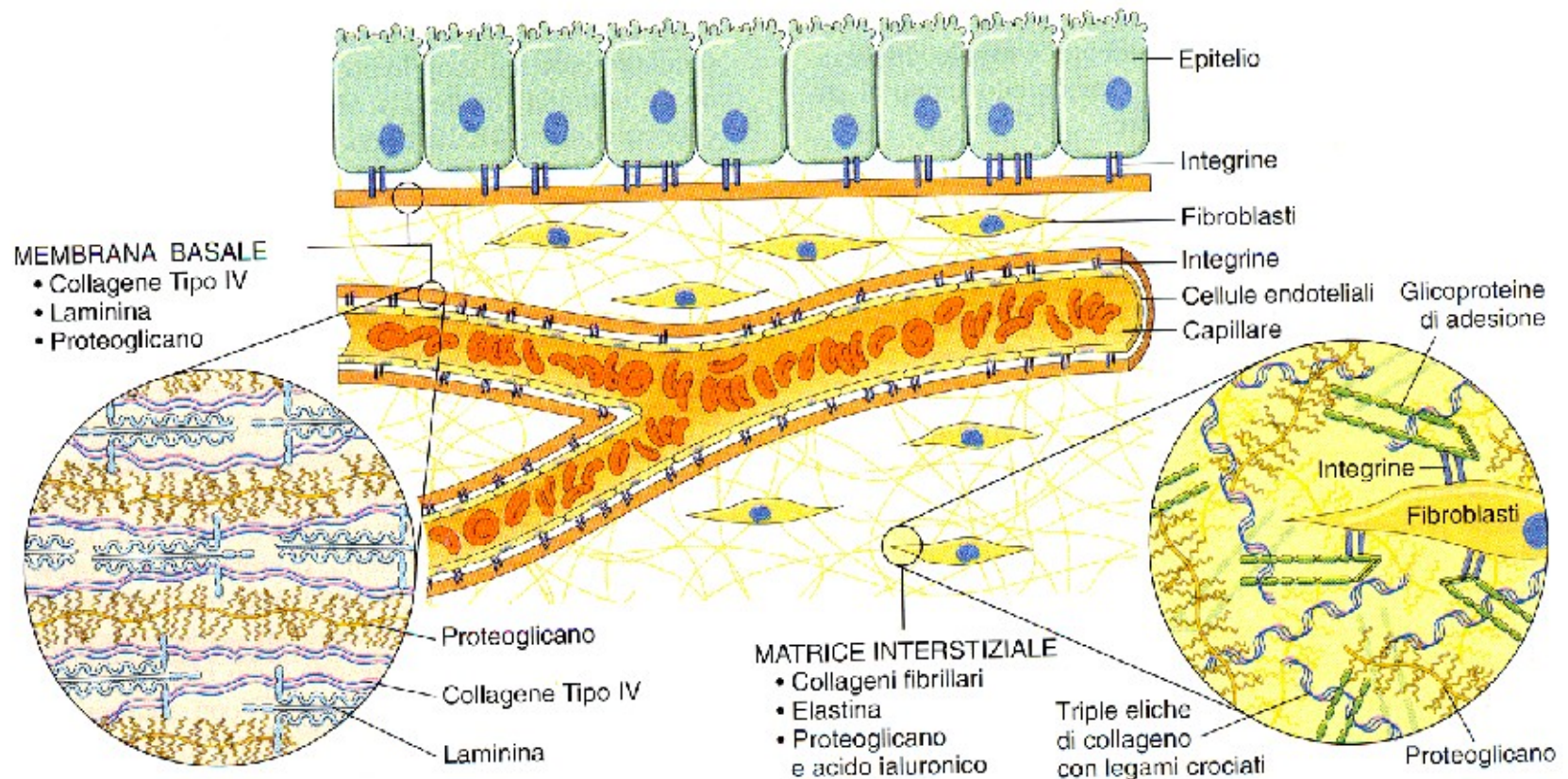


LA MATRICE EXTRACELLULARE (ECM)

La ECM è un complesso macromolecolare dinamico sintetizzato localmente e costantemente rimodellato



Rappresentazione schematica dei maggiori componenti della matrice extracellulare (ECM), che comprende collagene, proteoglicani e glicoproteine di adesione. Si noti che sebbene condividano alcuni loro componenti, la membrana basale e la ECM interstiziale hanno composizione generale e architettura differenti. Sia le cellule epiteliali che quelle mesenchimali (p.e., i fibroblasti) interagiscono con la ECM attraverso le integrine. Allo scopo di semplificare il diagramma, molti componenti della ECM sono stati omessi (p.e., elastina, fibrillina, acido ialuronico, sindecano).

IL CONNETTIVO (matrice interstiziale, stroma)



Tossine che vengono convogliate dal sangue ed immagazzinate nel connettivo stesso.

Sia le tossine endogene che quelle esogene ogni giorno devono essere smaltite e tale lavoro viene effettuato dal sistema linfatico che, proprio come un operatore ecologico, porta via giornalmente i rifiuti che si sono accumulati.

Il connettivo, nell'arco delle 24 ore, attraversa due fasi di circa 12 ore ciascuna: una fase di smaltimento di scorie metaboliche e sostanze estranee, ed una fase di ricostruzione della matrice connettivale e delle sostanze indispensabili alla vita delle cellule.

Nella prima fase della giornata (dalle 3 alle 15 circa) appare come una gelatina sciolta, solubilizzata (**stato di sol**) ed in questa prima parte della giornata avviene la demolizione e lo smaltimento di scorie e proteine (**fase di smaltimento**).

Nella seconda fase (dalle 15 alle 3 circa) il connettivo appare, invece, come una gelatina che si ricondensa (**stato di gel**) ed in questa seconda parte della giornata avviene la ricostituzione della matrice connettivale e delle proteine (**fase di ricostruzione**).

STATO DI SOL

3:00

15:00

3:00

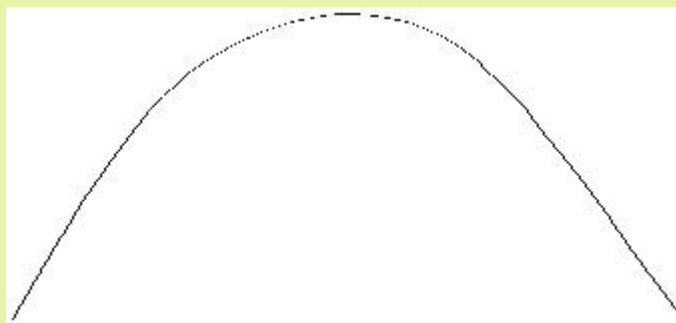
Corrisponde a:

1. Fase dell'attività
2. Simpaticotonia
3. Idrolisi proteica
4. Degradazione
5. Smaltimento

STATO DEL GEL

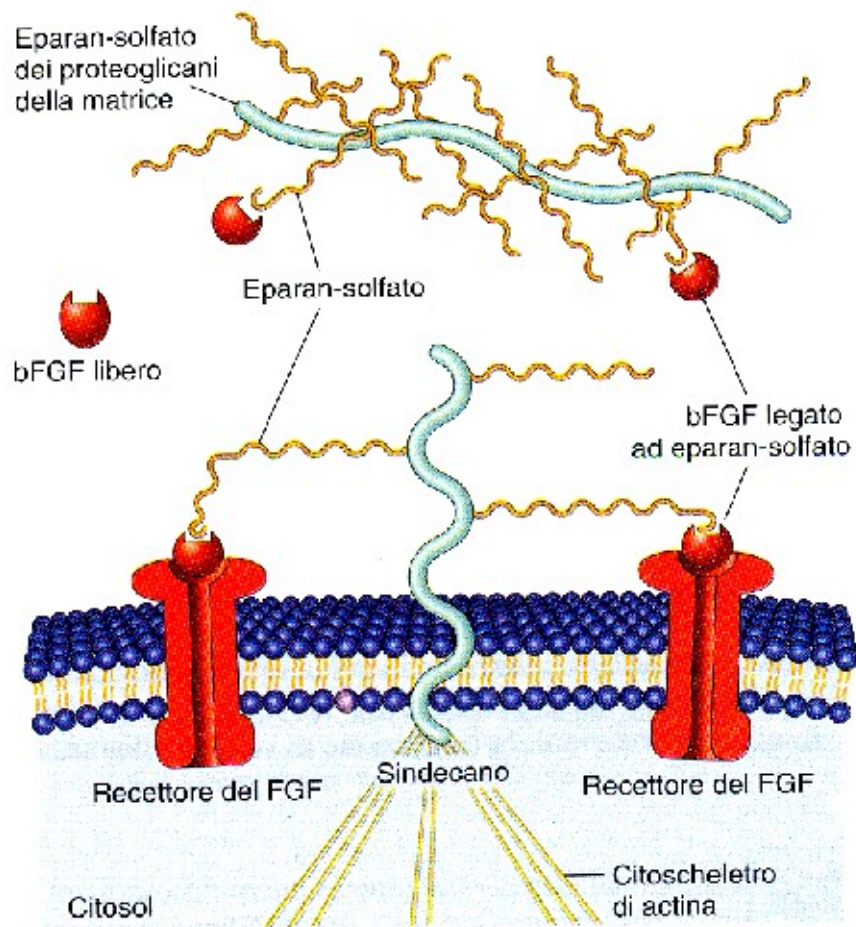
Corrisponde a:

1. Fase della stasi
2. Vagotonia
3. Ricostruzione proteica



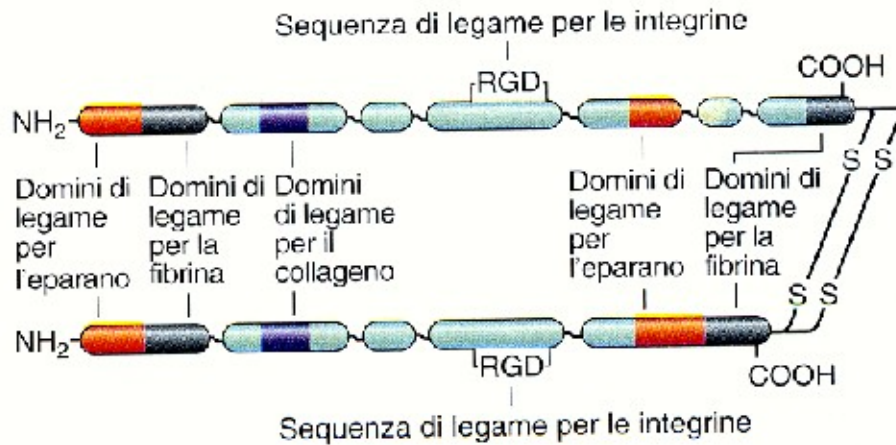
In sintesi, ad ogni demolizione segue una ricostruzione e viceversa.

Questo equilibrio, però, può rompersi (trauma, infezioni virali o batteriche, insufficienza funzionale del sistema linfatico, eccessiva produzione di tossine dovuta ad errata alimentazione o all'assunzione di sostanze chimiche, ecc.). Fase di smaltimento supplementivo: **INFIAMMAZIONE**

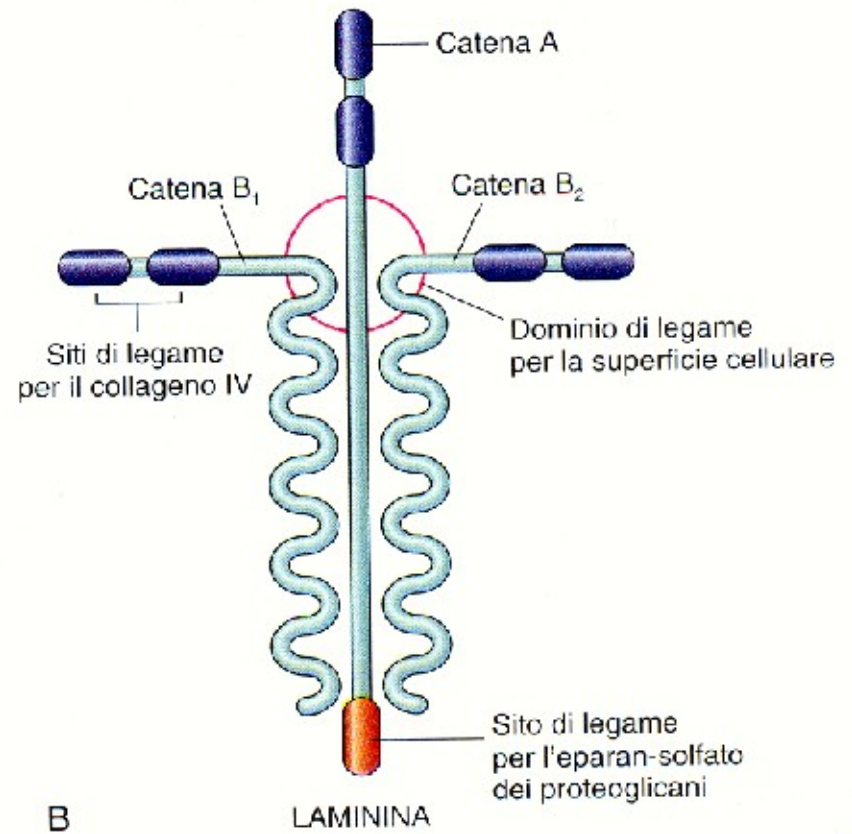


I proteoglicani presenti nella ECM e sulla superficie cellulare fungono da serbatoio di fattori di crescita. L'eparan-solfato lega il fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF) secreto nella ECM. Qualsiasi danno successivo della ECM può determinare il rilascio di bFGF, il quale può quindi stimolare il reclutamento di cellule infiammatorie, l'attivazione di fibroblasti e la formazione di nuovi vasi sanguigni. Il sindecano è un proteoglicano della superficie cellulare con un nucleo proteico transmembrana e catene laterali di glicosaminoglicani extracellulari. Le catene di glicosaminoglicani possono anche legare bFGF libero dalla ECM e mediare pertanto interazioni più efficaci con i recettori di superficie di FGF. La "coda" citoplasmatica del sindecano è attaccata al citoscheletro di actina all'interno della cellula, contribuendo a mantenere la morfologia delle lamine epiteliali. (Modificato da Lodish H et al. *Molecular Cell Biology*, 3a ed. New York, WH Freeman, 1995).

Glicoproteine di adesione

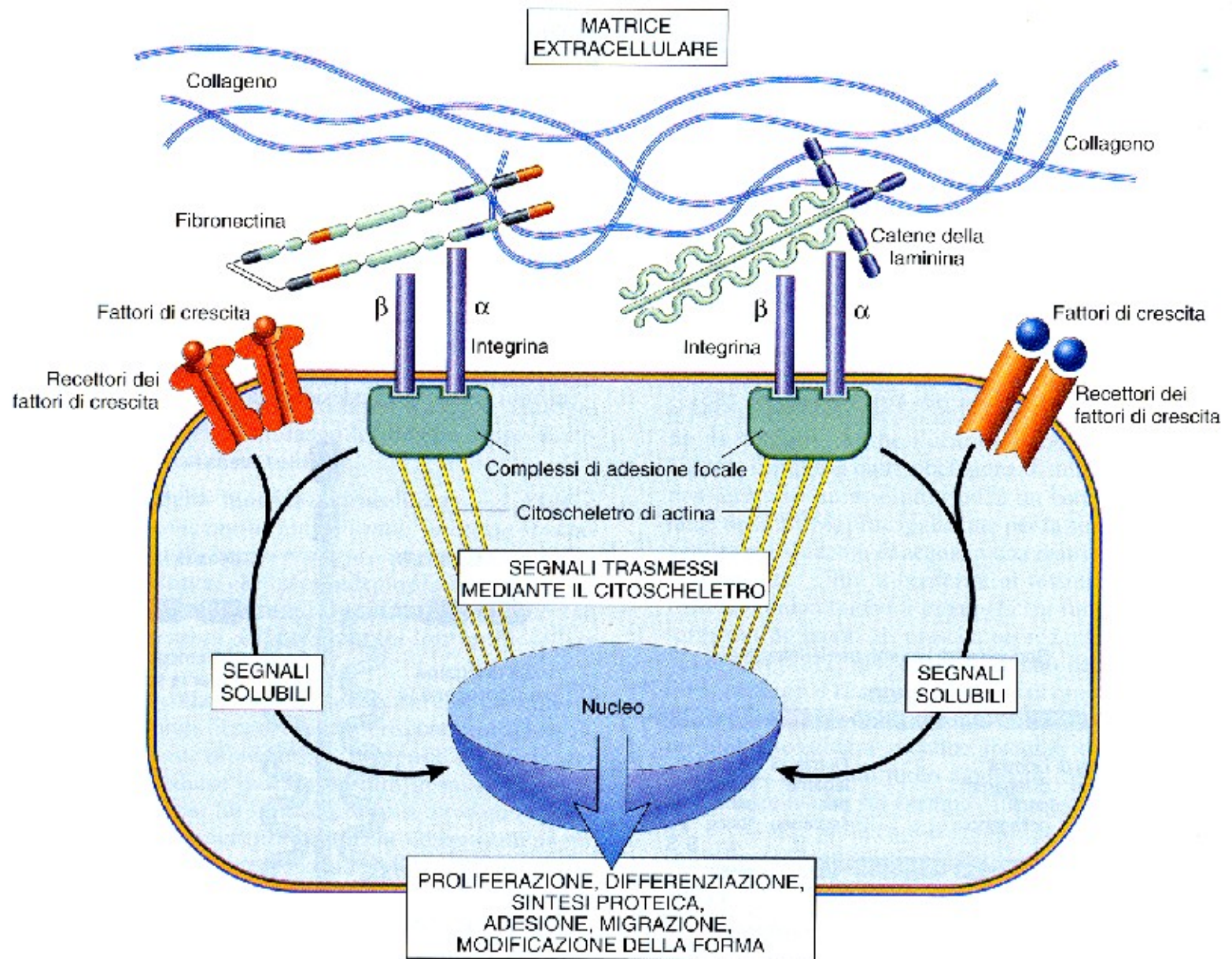


A FIBRONECTINA



B LAMININA

Glicoproteine di adesione della ECM. A, La molecola di fibronectina è un dimero costituito da due subunità legate da ponti disolfuro con diversi domini di legame per i componenti della ECM oltre che del dominio di legame delle integrine contenente la sequenza Arg-Gly-Asp (RGD). B, La laminina è una molecola all'incirca a forma di croce con domini che consentono di connettere i componenti della ECM con le superfici cellulari.

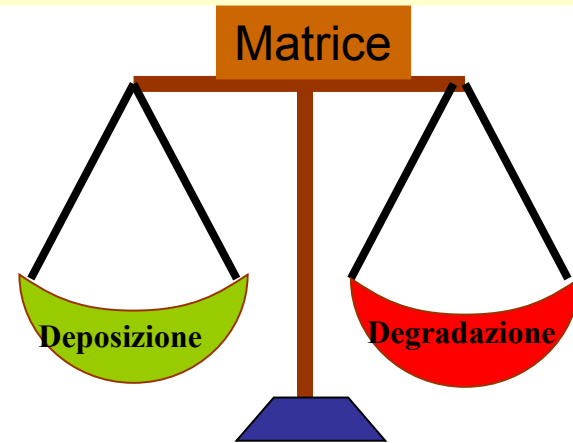


Rappresentazione schematica dei meccanismi attraverso i quali interazioni con la ECM e fattori di crescita possono influenzare proliferazione cellulare, motilità, differenziazione e sintesi proteica. Le integrine si legano alla ECM e interagiscono con il citoscheletro a livello dei complessi di adesione focale (aggregati proteici che comprendono vinculina, α -actinina, e talina). Queste interazioni possono indurre la produzione di secondi messaggeri intracellulari o trasmettere direttamente segnali al nucleo. Recettori di superficie per i fattori di crescita possono innescare segnalazioni secondarie. Nell'insieme, questi segnali sono integrati dalla cellula per produrre varie risposte, tra cui modificazioni dell'attività proliferativa, locomozione e differenziazione cellulare.

RIPARAZIONE, RIGENERAZIONE E FIBROSI

Guarigione delle ferite:

- ❖ proteine della matrice
- ❖ fattori di crescita
- ❖ citochine



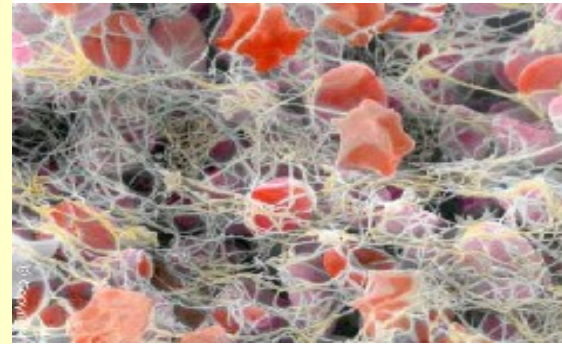
Piastrine legate al collagene e alla fibrina



PDGF e altri fattori

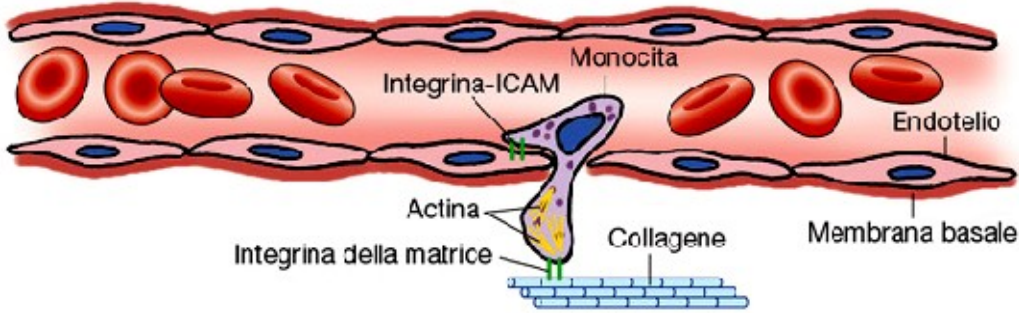


Adesione, coagulazione, vasocostrizione, riparazione e riassorbimento del coagulo



- Migrazione cellulare
- Organizzazione e rimodellamento della matrice extracellulare
- Proliferazione cellulare

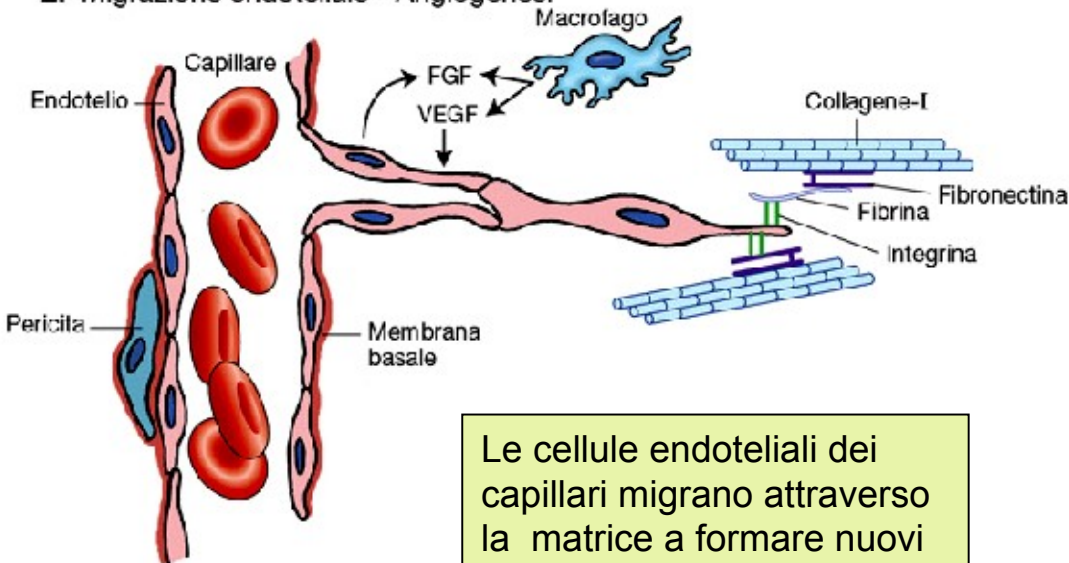
1. Migrazione dei leucociti



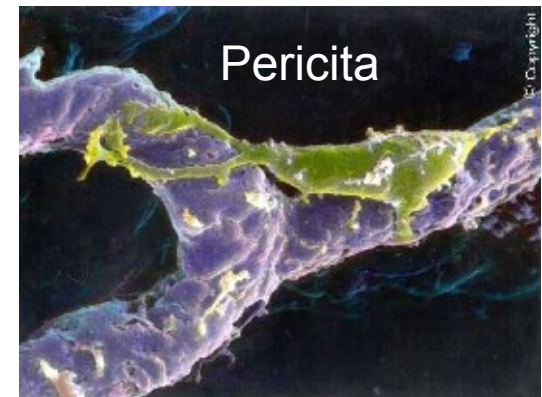
I leucociti si attaccano alle cellule endoteliali dei capillari e migrano verso la matrice. I polimorfonucleati degradano e distruggono i tessuti non vitali. I macrofagi fagocitano i detriti

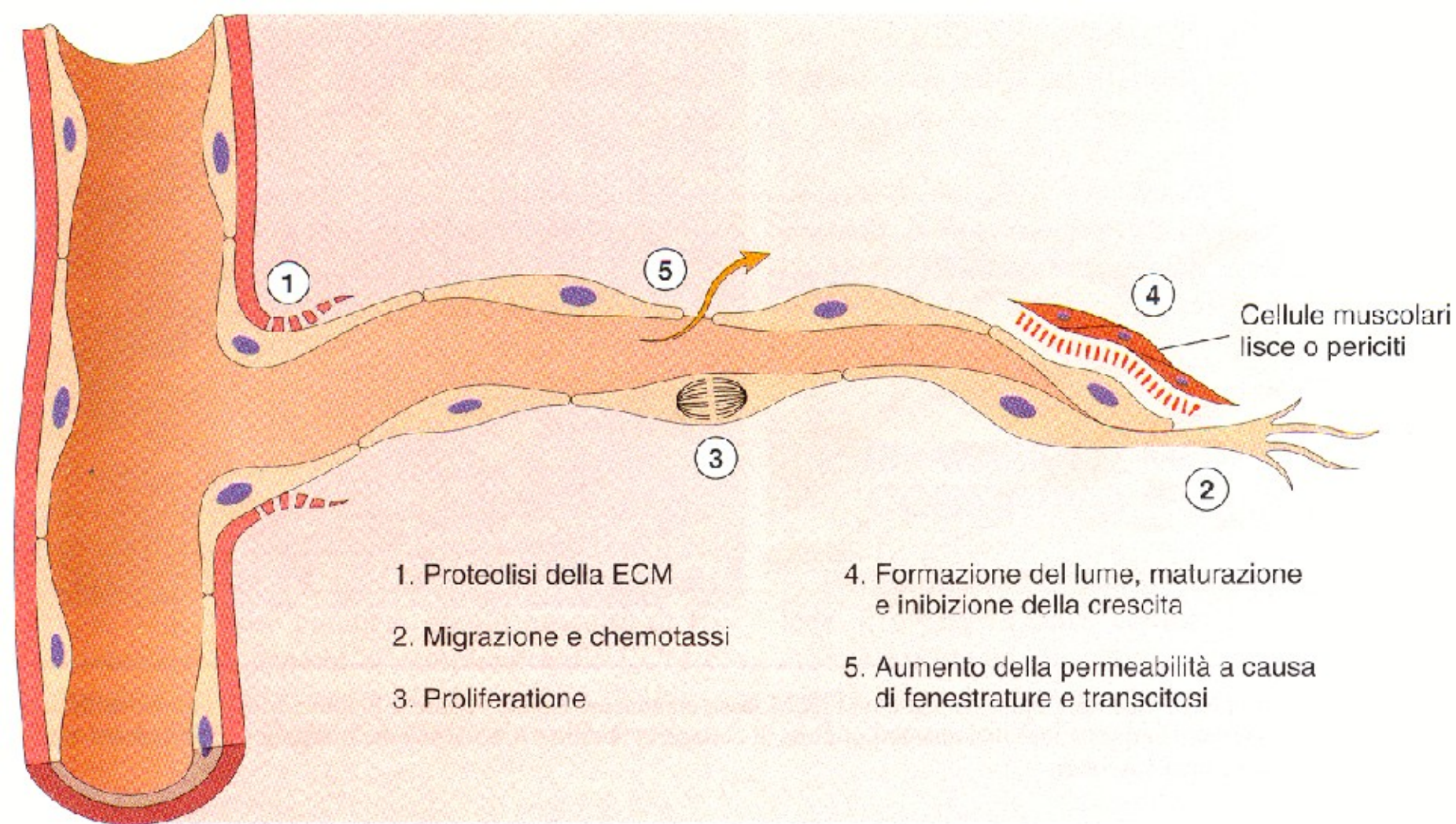


2. Migrazione endoteliale - Angiogenesi



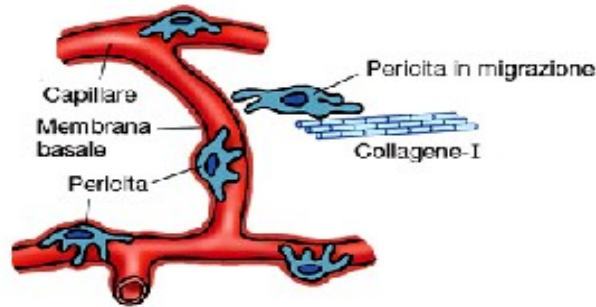
Le cellule endoteliali dei capillari migrano attraverso la matrice a formare nuovi capillari





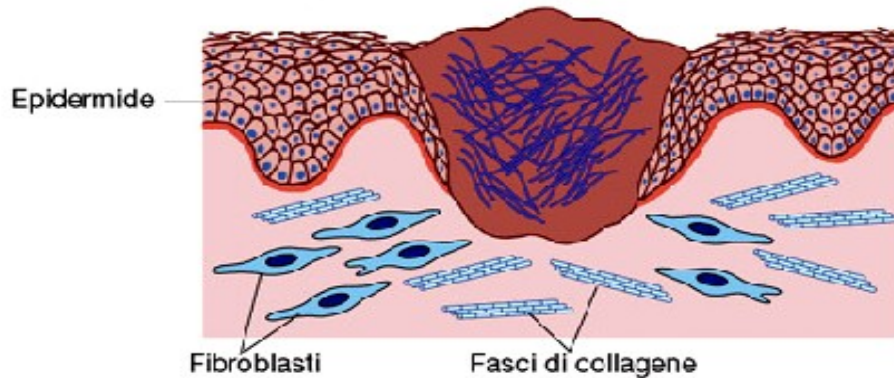
Fasi del processo di angiogenesi. Il vaso sanguigno originario è mostrato a sinistra. (1) Degradazione della membrana basale e della matrice extracellulare (ECM); (2) migrazione endoteliale; (3) proliferazione endoteliale (mitosi); (4) organizzazione e maturazione con reclutamento di periciti o cellule muscolari lisce vascolari. Il punto (5) indica l'aumento della permeabilità dovuto a fenestrature tra le cellule endoteliali e ad incremento della transitosi. L'aumento della permeabilità consente il deposito di proteine plasmatiche (p.e., fibrinogeno) nella matrice extracellulare e fornisce uno stroma provvisorio per la crescita di fibroblasti e cellule endoteliali; determina inoltre l'imbibizione edematosa del tessuto di granulazione. (Modificato da Motamed K, Sage EH: regulation of vascular morphogenesis by SPARC. *Kidney Int* 41: 1383, 1997).

3. Migrazione dei periciti nello stroma



I periciti si staccano dalle cellule endoteliali e dalle loro membrane basali per migrare nella matrice

4. Fibroblasti in migrazione



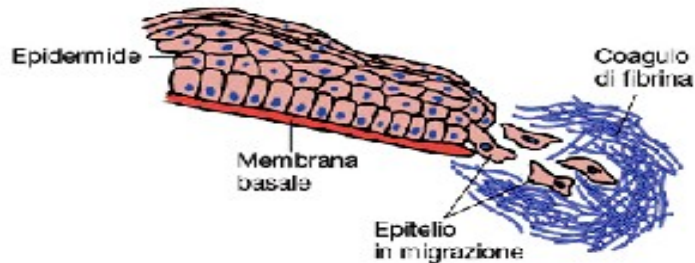
I fibroblasti migrano verso la sede del danno



Fibroblasti, miofibroblasti, periciti e cellule muscolari lisce: matrice provvisoria, rimodellamento tissutale, contrazione della ferita tessuto connettivo

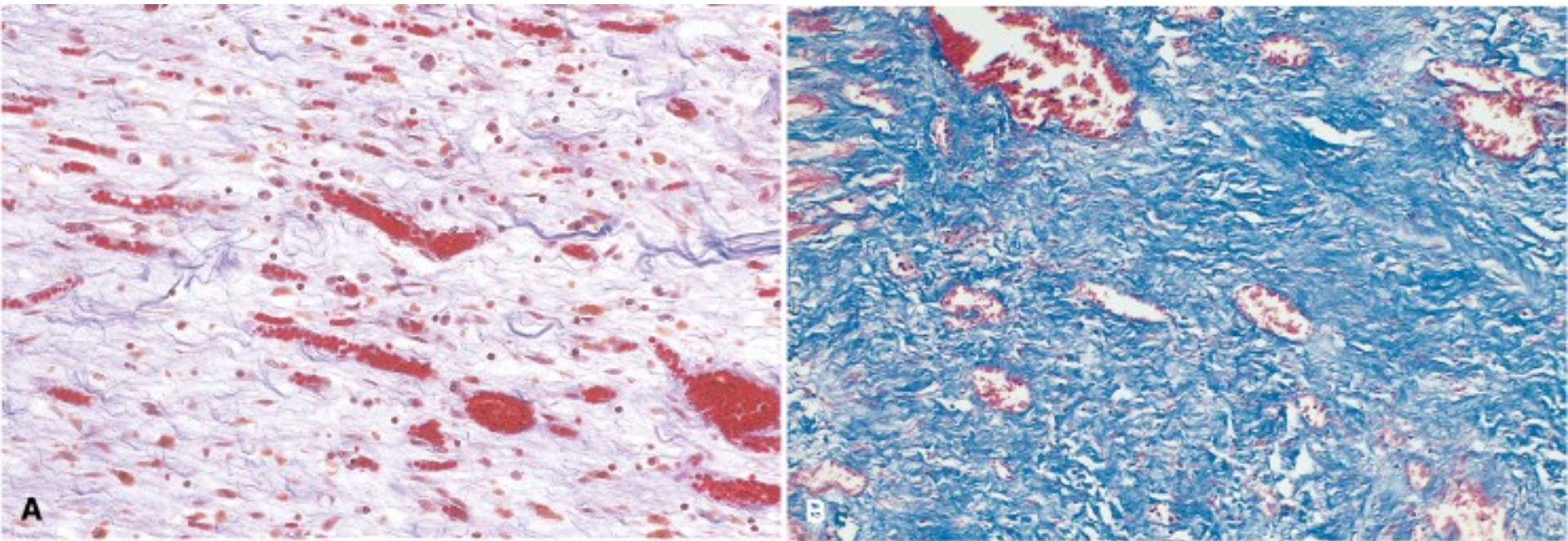


5. Riepitelizzazione - Epitelio in migrazione



I cheratinociti epiteliali migrano tra la parte integra e la ferita lungo la matrice provvisoria

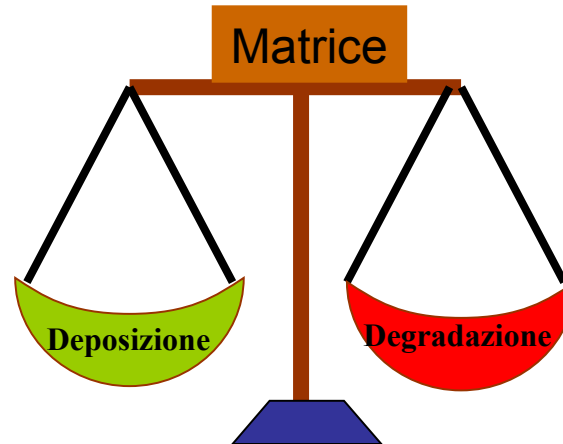
- * Formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi)
- * Migrazione e proliferazione di fibroblasti (tessuto di granulazione)
- * Deposizione di ECM (collagene, ecc.)
- * Maturazione e riorganizzazione del tessuto fibroso (rimodellamento)



© Elsevier 2005

A, Tessuto di granulazione con numerosi vasi sanguigni, edema e una ECM lassa contenente isolate cellule infiammatorie. Colorazione tricromica che colora in blu il collagene. Si può osservare in questa fase una quantità minima di collagene maturo. *B*, Colorazione tricromica di una cicatrice matura che mostra collagene denso con sporadici canali vascolari.

Il rimodellamento rappresenta la fase più lunga della riparazione.



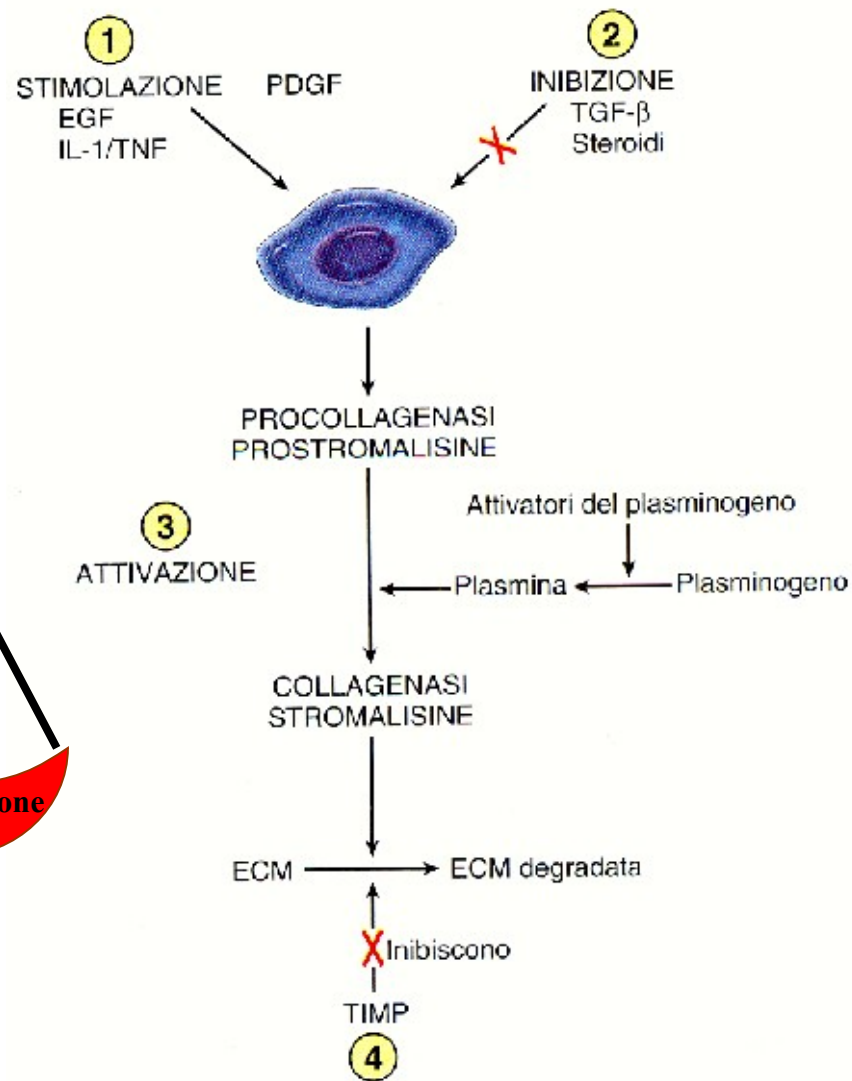
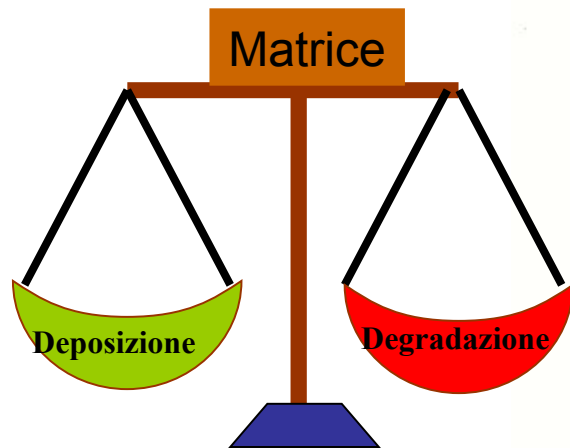
I principali enzimi digestivi sono metalloproteinasi

Tabella 3.6 - Espressione delle metalloproteinasi della matrice nei tessuti

Substrato della matrice extracellulare	Substrato di ricognizione condiviso con metalloproteinasi della matrice	Substrato di ricognizione parzialmente condiviso con metalloproteinasi della matrice	Incluso/escluso
Matrice stromale			
Collagene I Collagene III	MMP 1, 2, 13, 14	MMP 3, 10 (non collagene I) MMP 7, 12 (non collagene III)	MMP 9 (escluso)
Fibronectina Elastina	MMP 2	MMP 8 (solo collageni)	MMP 1, 13, 14 (escluso) MMP 9 (incluso)
Membrana basale			
Laminina Entactina/nidogeno Collagene IV	MMP 2, 3, 7, 12	MMP 1 (non collagene IV) MMP 9 (non entactina)	MMP 8, 13, 14 (escluso) MMP 7, 9, 12 (incluso)
Cartilagine			
Collagene II	MMP 1, 8, 13, 14		MMP 2, 9 (escluso)
Matrice provvisoria della ferita			
Fibronectina Fibrinogeno Vitronectina Fibrina	MMP 1, 2, 3, 14	MMP 7, 12 (non fibrina) MMP 9 (non fibronectina)	MMP (escluso, diverso dal fibrinogeno)

MMP-1, collagenasi-1; MMP-2, gelatinasi A; MMP-3, stromelisinasi-1; MMP-7, matrilisinasi; MMP-8, collagenasi-2; MMP-9, gelatinasi-B; MMP-10, stromelisinasi-2; MMP-12, elastasi macrofagica; MMP-13, collagenasi-3; MMP-14, MT1-MMP.

Sintetizzate come zimogeno inattivo



Regolazione delle metalloproteinasi della matrice. I quattro meccanismi mostrati comprendono (1) regolazione della sintesi da parte di svariati fattori di crescita o citochine, (2) inibizione della sintesi da parte di corticosteroidi o TGF- β , (3) regolazione dell'attivazione di precursori secreti in forma inattiva, e (4) blocco degli enzimi da parte di specifici inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMPs). (Modificato da Matrisan LM: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends Genet 6: 122, 1990).

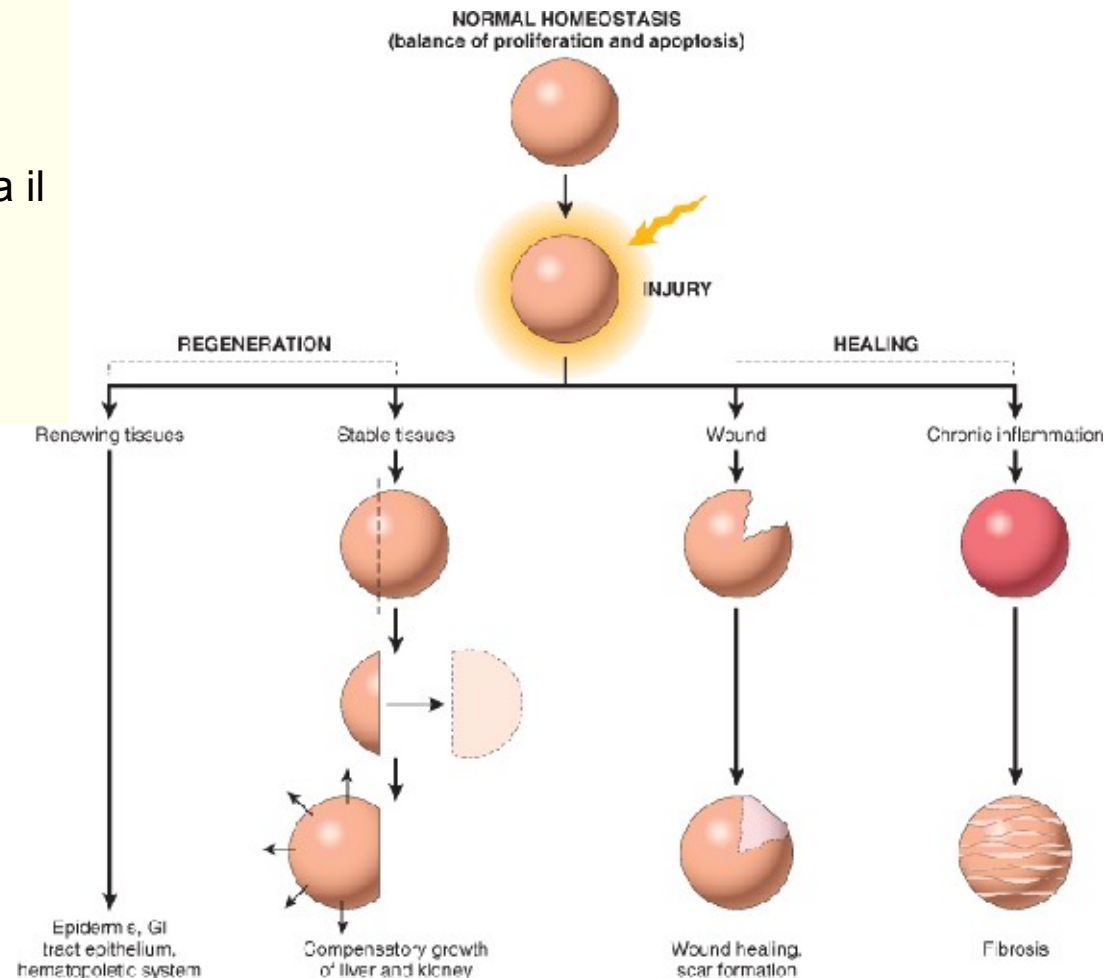
RIPARAZIONE DEI TESSUTI: RIGENERAZIONE CELLULARE E FIBROSI

Risposta tissutale alla lesione. La riparazione in seguito a una lesione può verificarsi attraverso:

1) la rigenerazione, che ripristina il tessuto normale

o

2) la guarigione, che porta alla formazione di cicatrici e fibrosi.



Riparazione della cute

Fase precoce

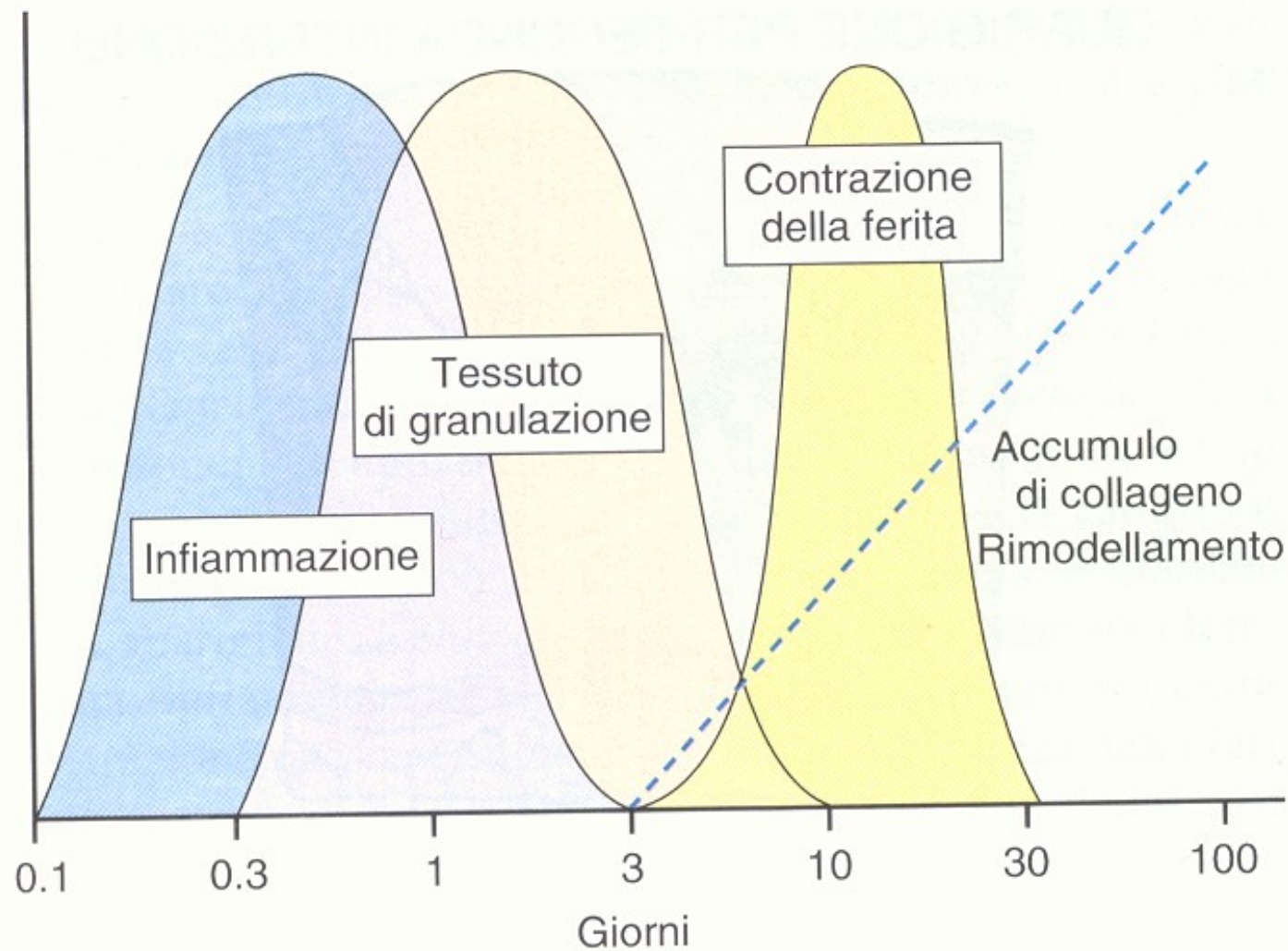
1. Coagulo: formazione di una barriera ricca di fattori di crescita che ha una forza di tensione significativa
2. Infiammazione: detriti necrotici e microorganismi devono essere rimossi dai neutrofili; la comparsa di macrofagi dà inizio alla riparazione
3. Riepitalizzazione: l'epitelio di nuova formazione stabilisce una barriera permanente.

Fase intermedia

4. Formazione e funzione del tessuto di granulazione: questo organo transitorio e specializzato della riparazione è la sede della secrezione della matrice e del collagene; vascolarizzato, edematoso, insensibile e resistente alle infezioni.
5. Contrazione: i fibroblasti si trasformano in miofibroblasti contenenti actina, si legano tra loro e si contraggono

Fase tardiva

6. Il raggiungimento della forza tensiva finale deriva principalmente dai legami crociati del collagene
7. Rimodellamento: la sede della ferita si devascularizza; la matrice temporanea viene rimossa e sostituita da quella definitiva.

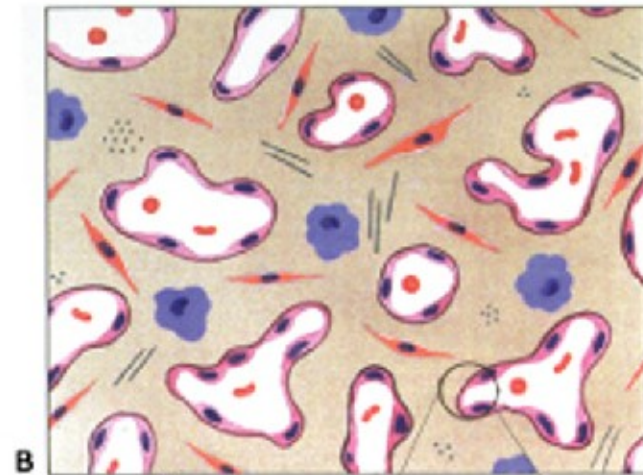


Sequenza ordinata delle fasi di guarigione delle ferite. (Modificato da Clark RA: In Goldsmith LA [ed]: Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, 2nd ed., Vol. I. New York, Oxford University Press, 1991, p. 577.)

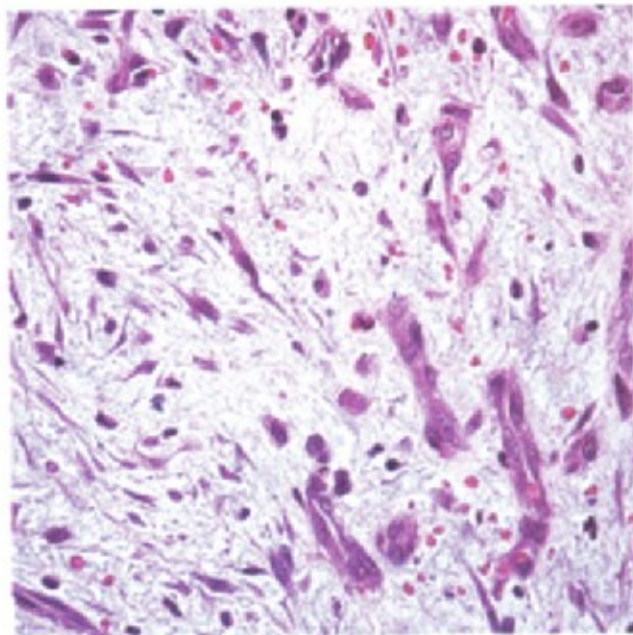
Tessuto di granulazione



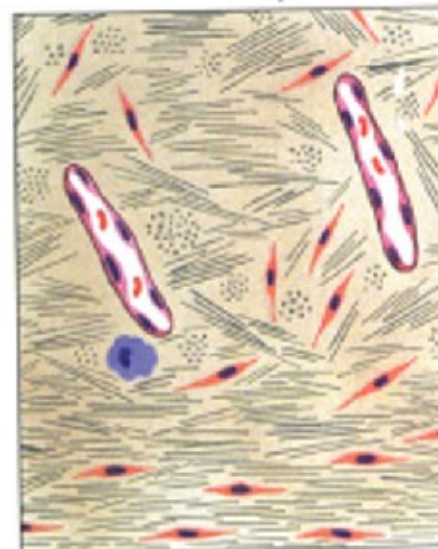
A Ulcera ricoperta da tessuto di granulazione



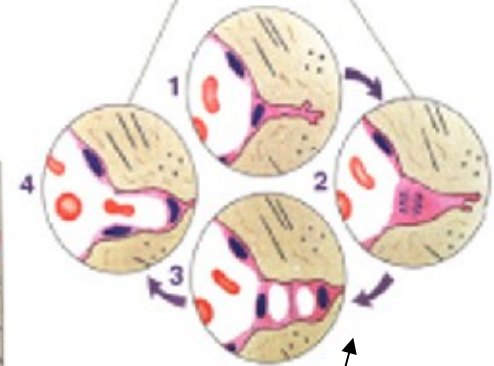
B



D Dopo il processo di riparazione, la maggior parte dei vasi neoformati viene obliterata e poi riassorbita

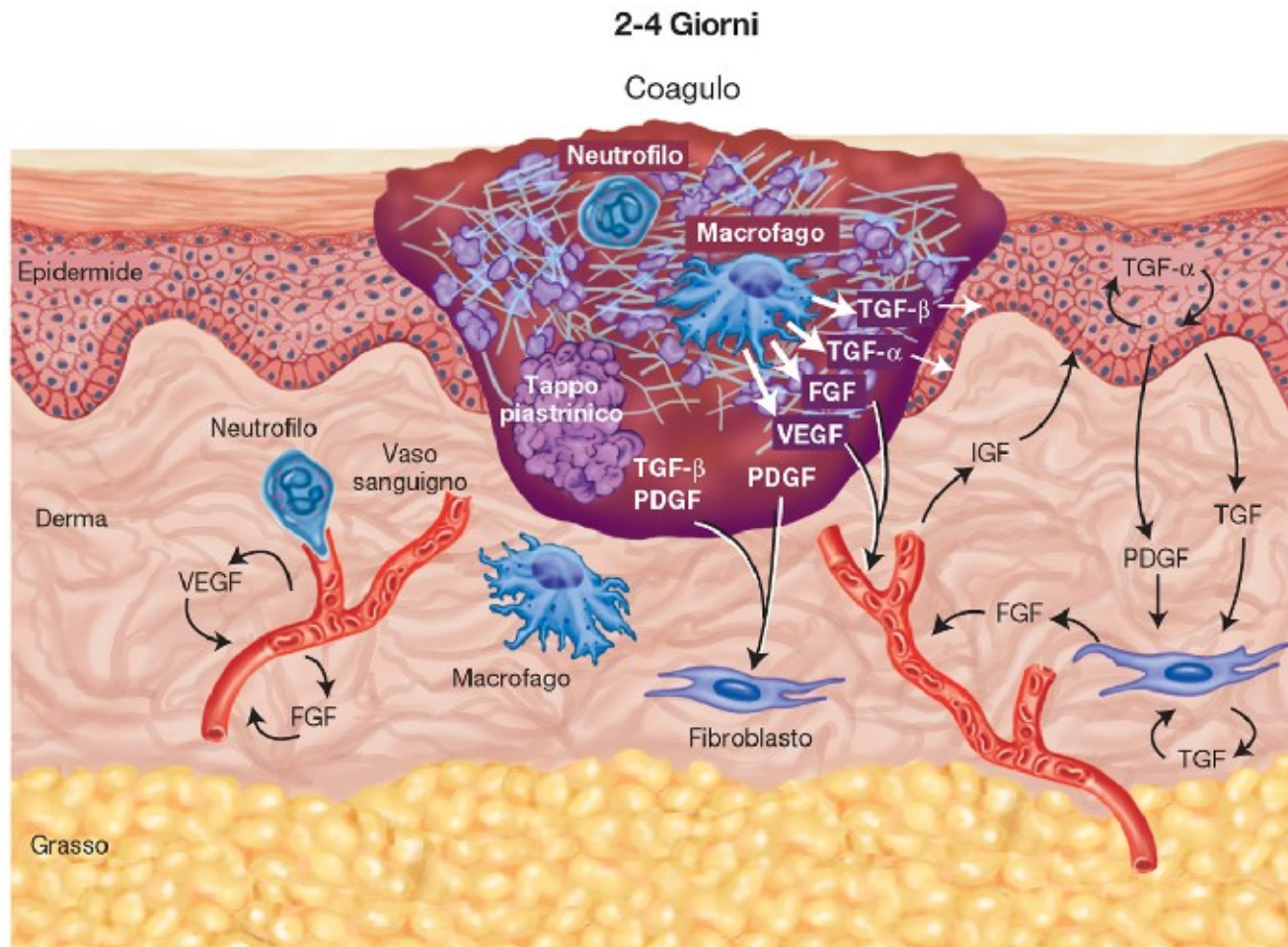


C



Due componenti principali: cellule e capillari proliferanti

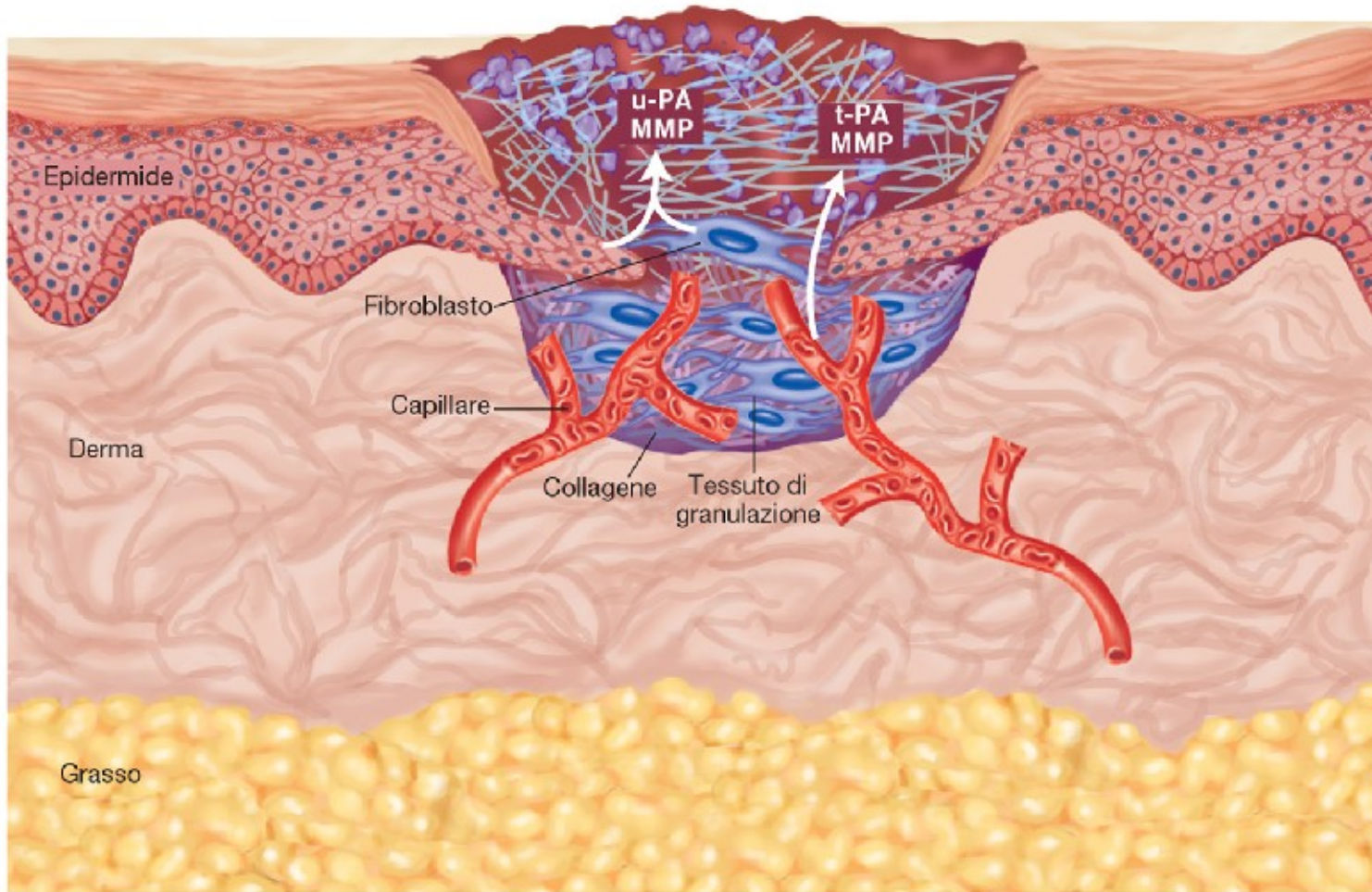
RIEPITELIZZAZIONE



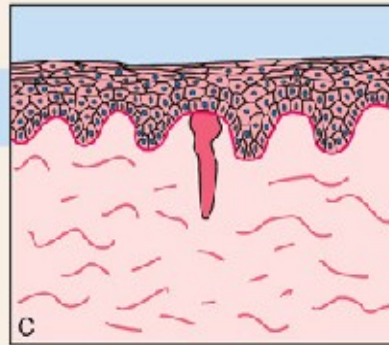
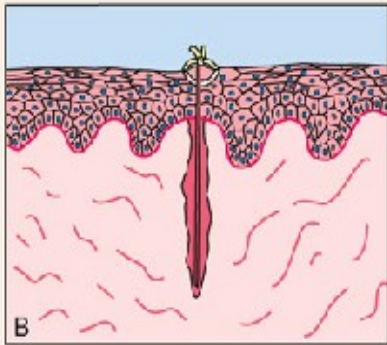
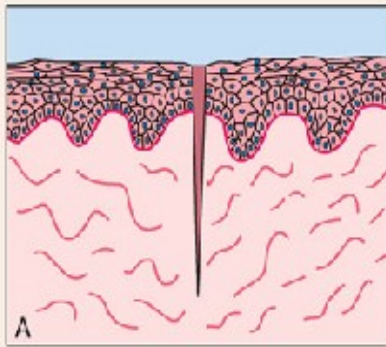
Fattori di crescita che controllano la migrazione delle cellule. La maggior parte dei fattori hanno molteplici effetti, nessun fattore di crescita è limitante.

4-8 Giorni

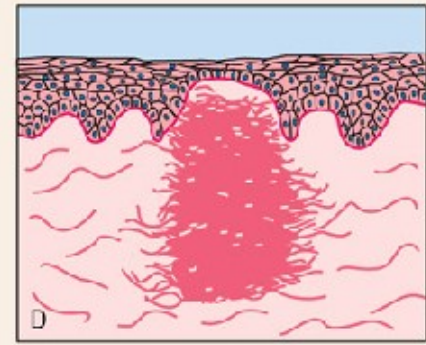
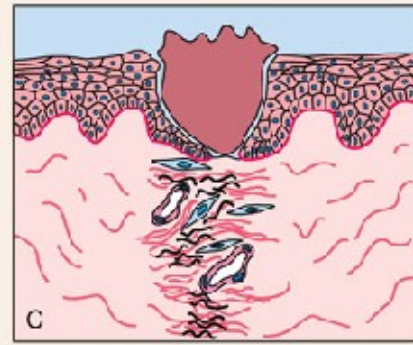
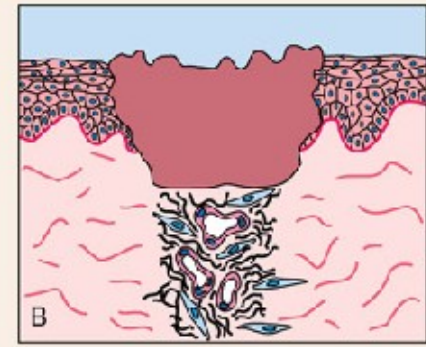
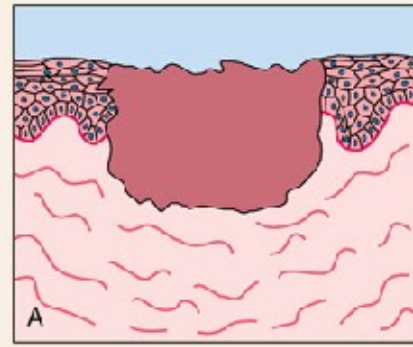
Coagulo



I vasi sanguigni proliferano, l'epidermide penetra nel coagulo, ma non nella superficie. La porzione superiore diventerà crosta



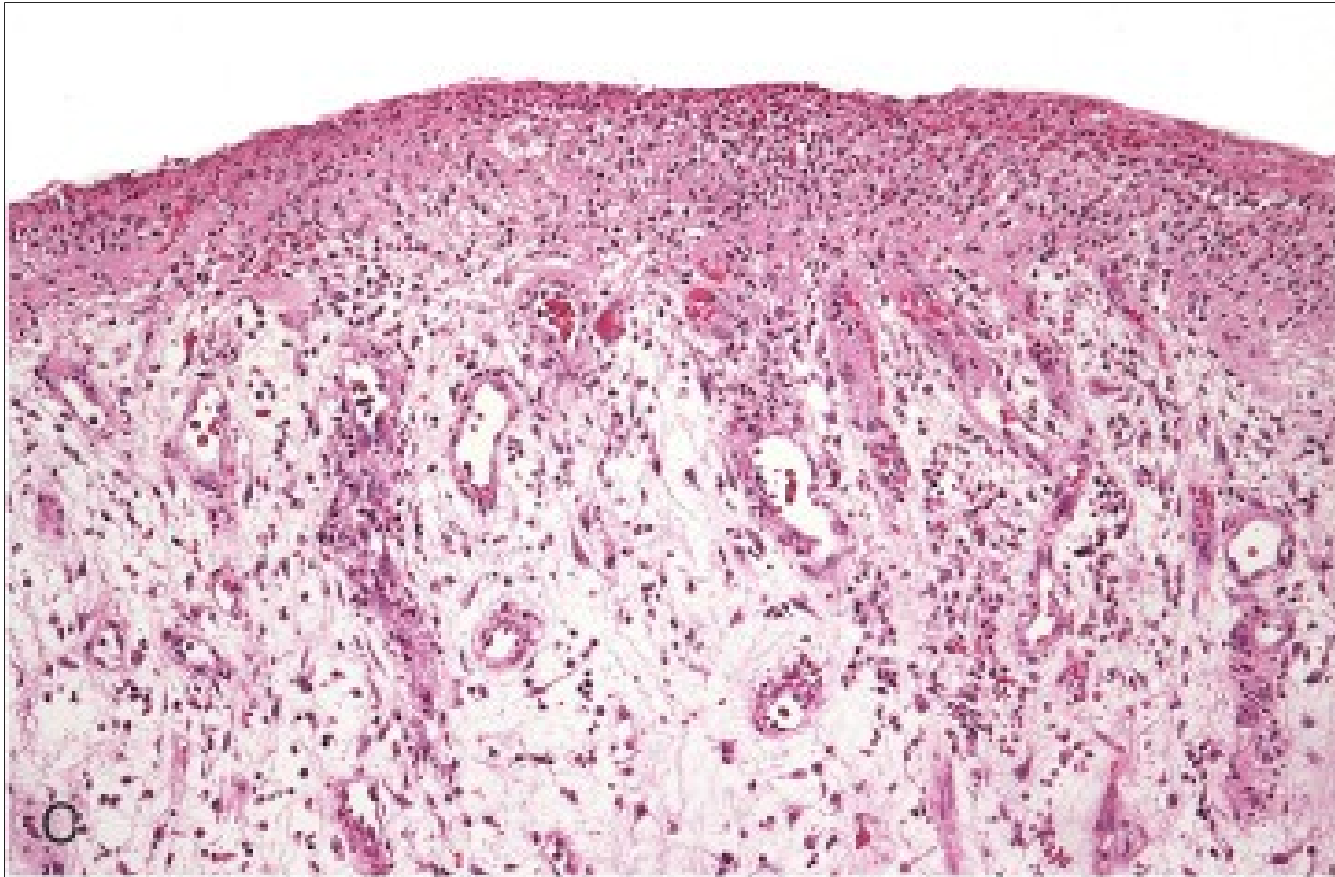
GUARIGIONE PER PRIMA INTENZIONE (FERITE CON MARGINI VICINI)



GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE (FERITE CON MARGINI LONTANI)

- A: lembi giustapposti e perdita di tessuto minima
- B: proliferazione cellulare e neovascolarizzazione minima
- C: cicatrice piccola

- A: ferita profonda, lembi lontani e perdita di tessuto notevoli
- B: contrazione della ferita, proliferazione cellulare e neovascolarizzazione notevoli (tessuto di granulazione)
- C: ripitelizzazione a partire dai margini della ferita, fibre di collagene nel tessuto di granulazione.
- D: riassorbimento tessuto di granulazione, cicatrice grande.

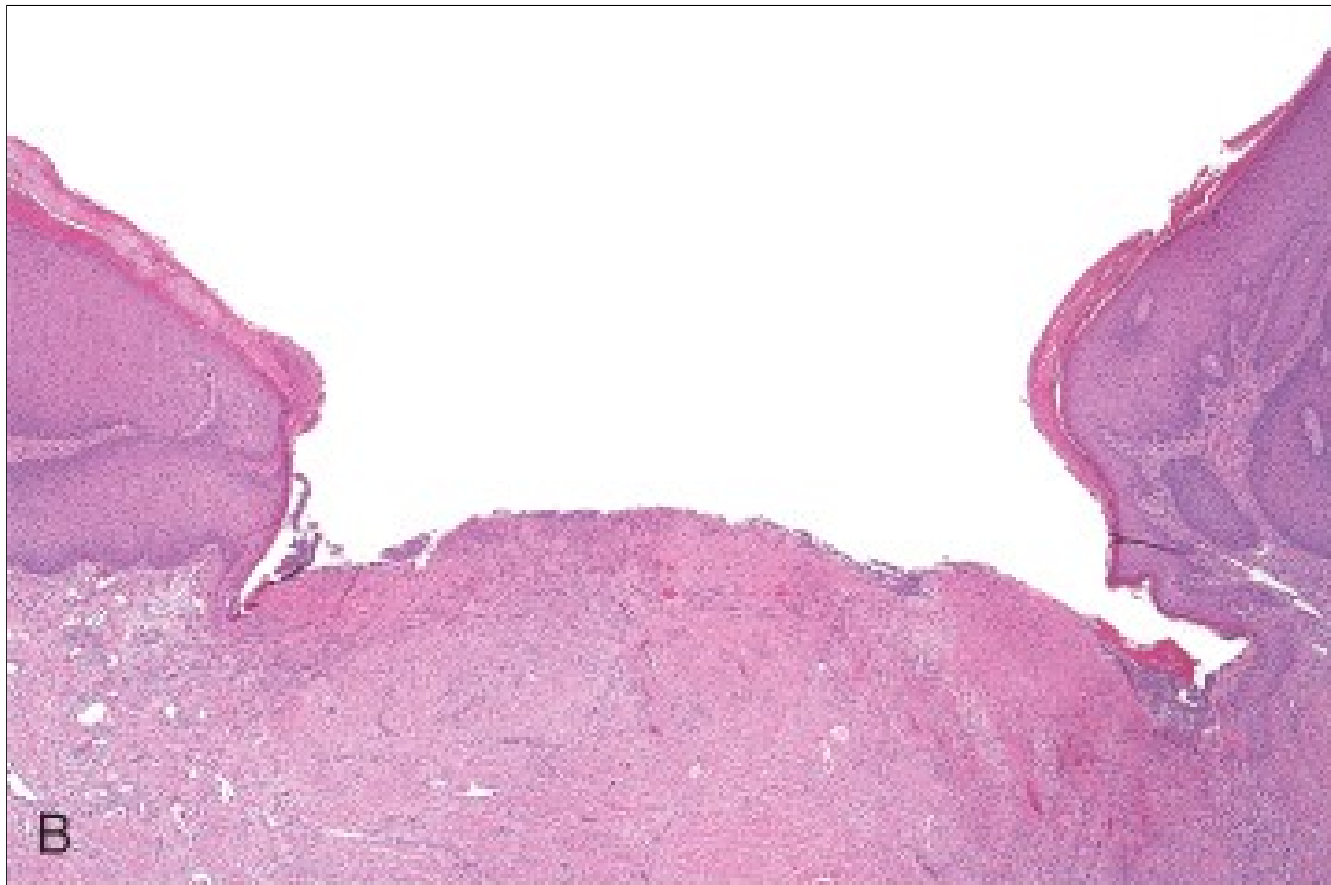


© Elsevier 2005

Riparazione dell'epitelio con tessuto di granulazione



Riparazione dell'epitelio e contrazione della ferita



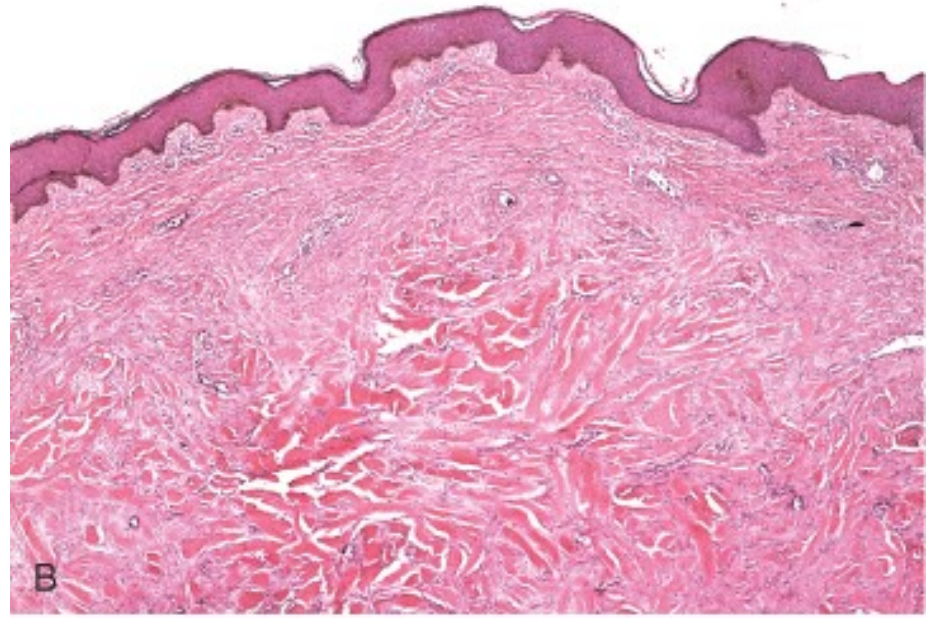
© Elsevier 2005

Ulcerazione della pelle. Insufficiente vascolarizzazione

Cheloide

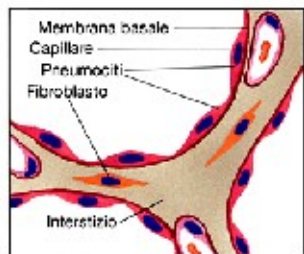


© Elsevier 2005

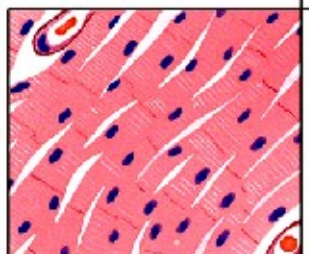


© Elsevier 2005

Produzione eccessiva di matrice extracellulare (collagene) con cicatrice ipertrofica



TESSUTO CON CELLULE LABILI O STABILI
(polmone normale)

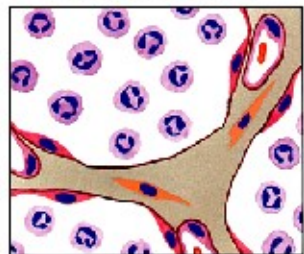


TESSUTO CON CELLULE PERENNI
(cuore normale)

DANNO TESSUTALE

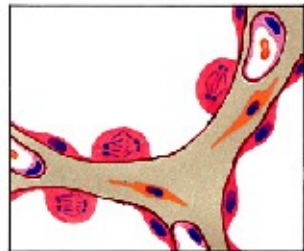
NECROSI

Inflamazione acuta con matrice extracellulare intatta

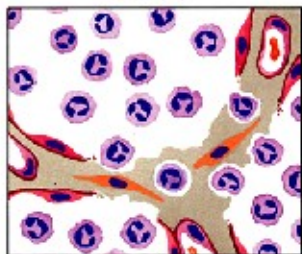


Rigenerazione

Polmone normale

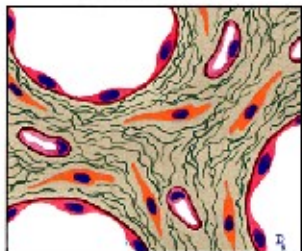


Matrice extracellulare danneggiata

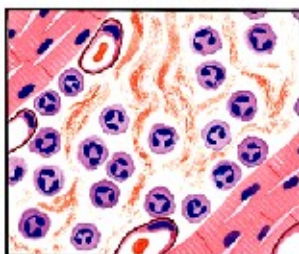


Fibrosi

Fibrosi interstiziale

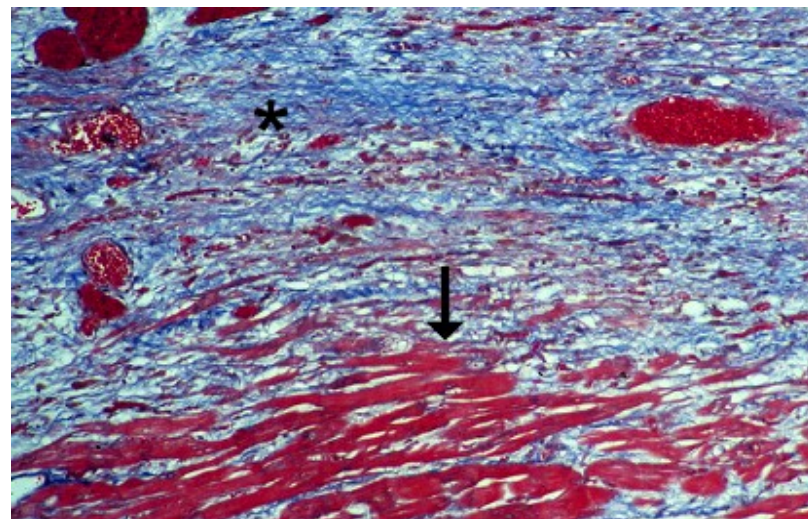
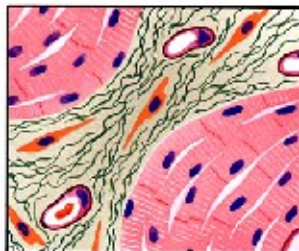


Inflamazione acuta

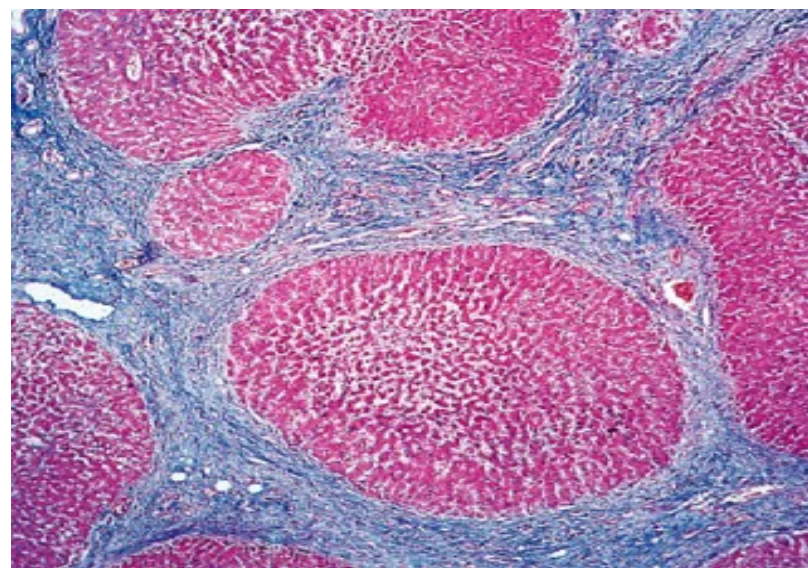


Fibrosi

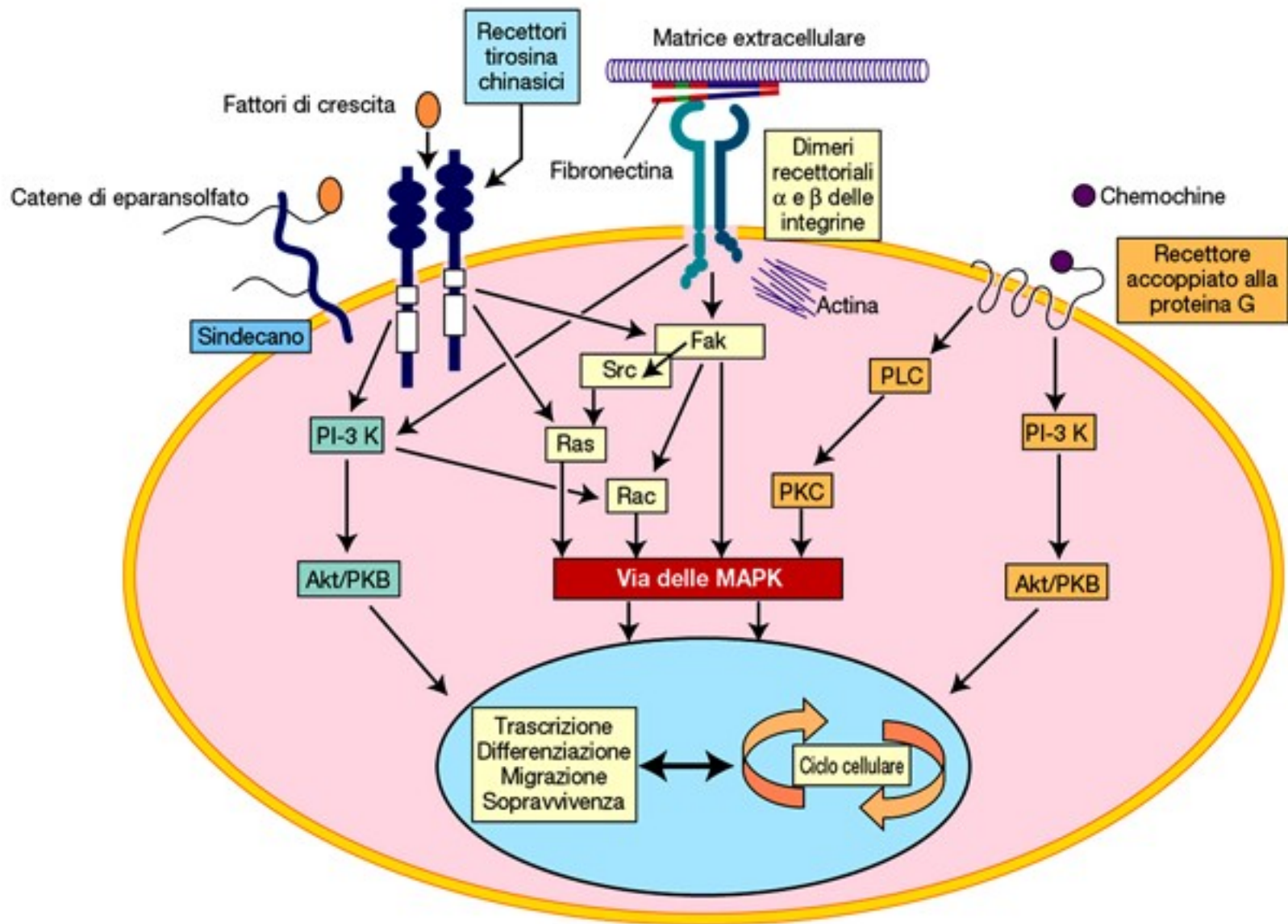
Gastrite miocardica



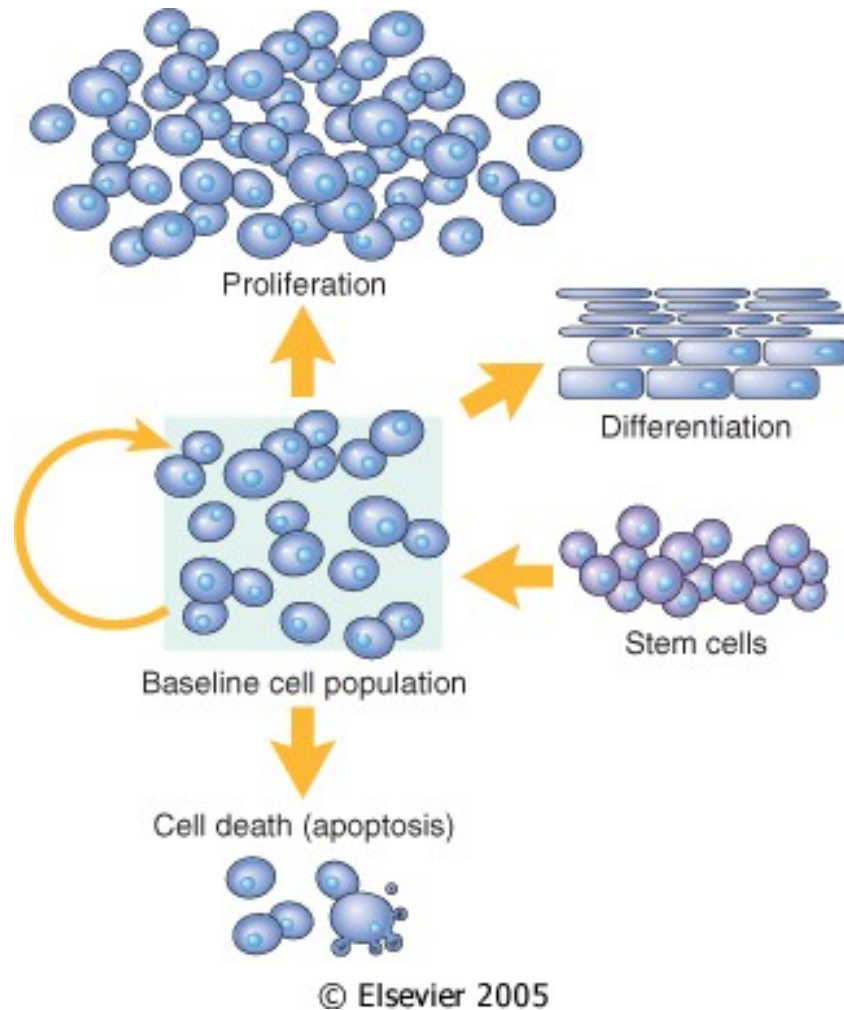
Infarto del miocardio. fibrosi matura(*), fibre de lmiocardio interrotte



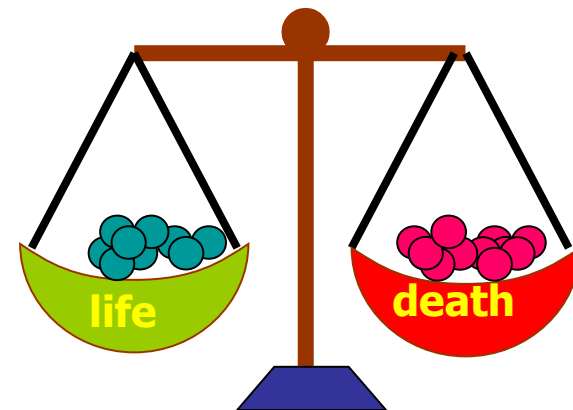
Cirrosi epatica. Noduli di rigenerazione (in rosso) circondati da connettivo (in blu)



REGOLAZIONE DELLA NORMALE PROLIFERAZIONE CELLULARE E DELLA CRESCITA TISSUTALE



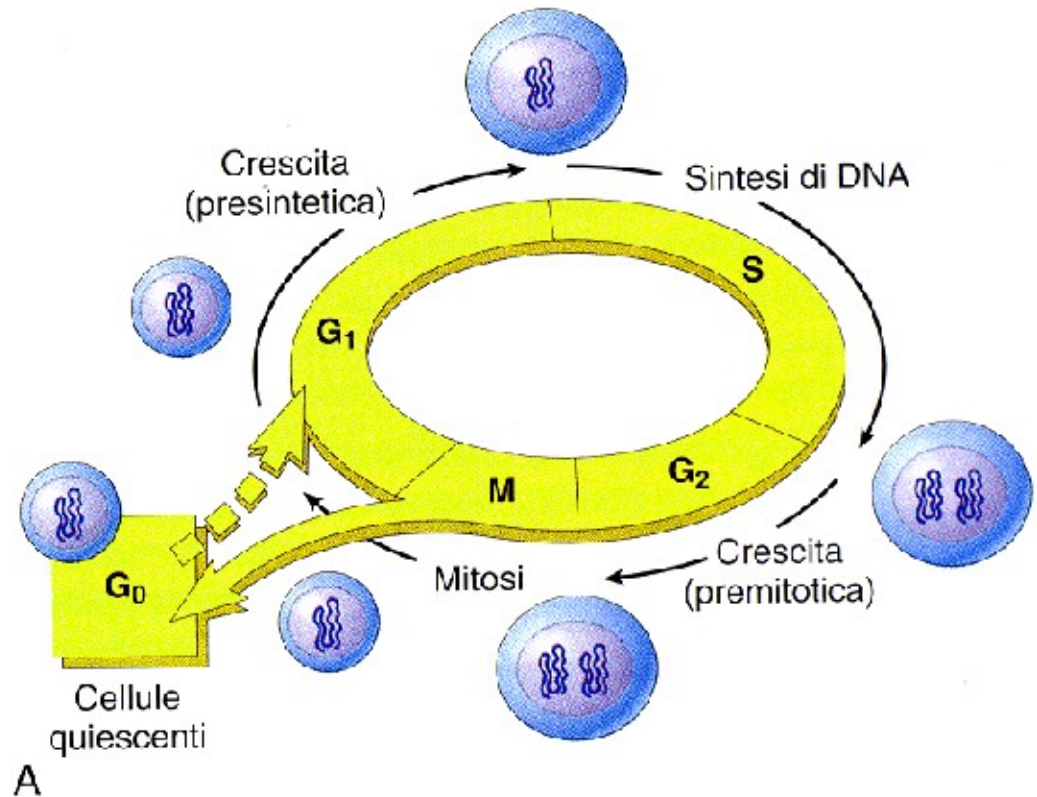
Meccanismi di regolazione delle popolazioni cellulari. Il numero di cellule può essere modificato da un aumento o da una diminuzione del tasso di morte cellulare (apoptosi) o da variazioni nella velocità di proliferazione o differenziazione.



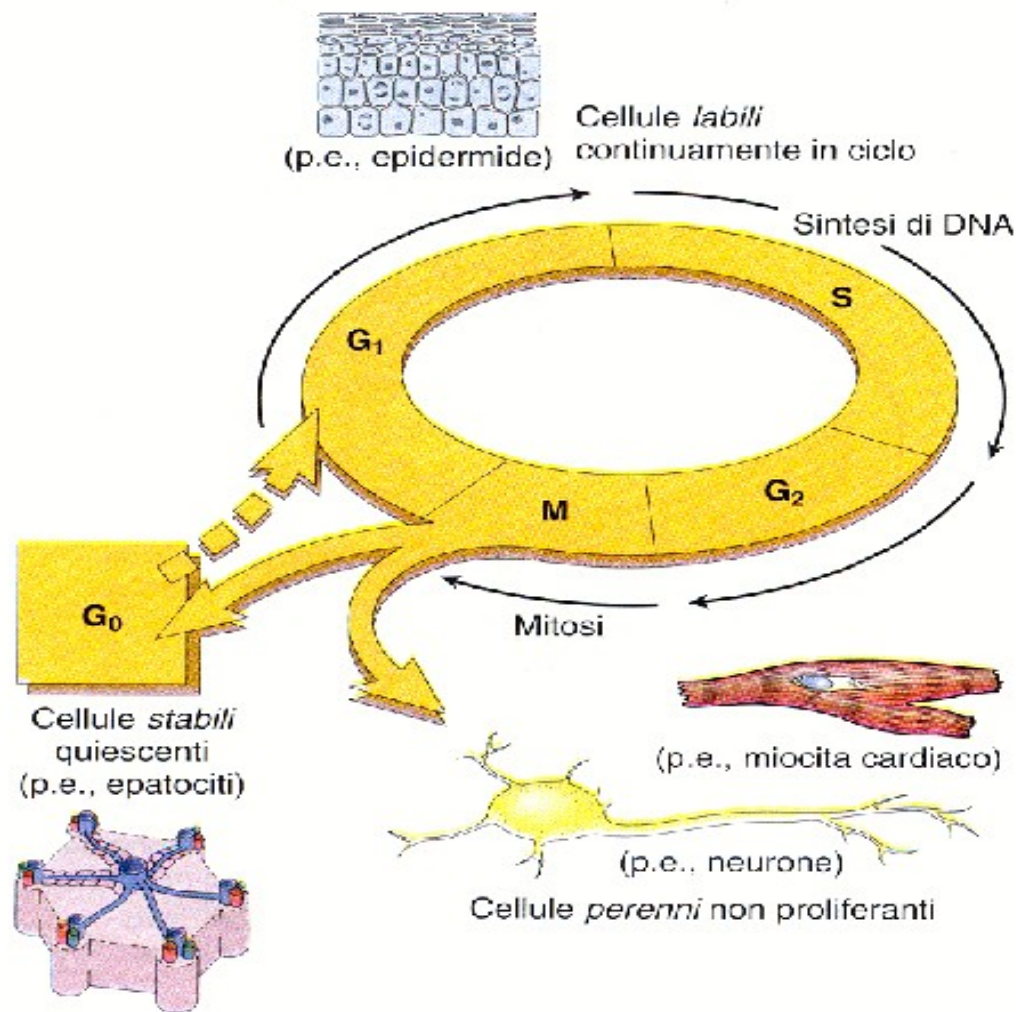
In generale il numero di cellule in un determinato tessuto dipende dal bilancio tra l'ingresso di nuove cellule e l'uscita di cellule preesistenti

La proliferazione cellulare può essere stimolata o inibita da fattori di crescita:

- intrinseci
- danno tessutale
- morte cellulare
- deformazione meccanica



Fasi del ciclo cellulare. Le fasi G (presintetica) e S (sintetica) occupano la maggior parte del ciclo cellulare; la fase M (mitotica) è normalmente breve. Alcune cellule sono continuamente in ciclo altre si trovano nella fase di quiescenza



Popolazioni cellulari e fasi del ciclo cellulare. Le cellule labili che si dividono continuamente sono costantemente in ciclo, passando da una mitosi alla successiva. Le cellule perenni che non si dividono sono uscite dal ciclo e destinate a morire senza dividersi ulteriormente. Le cellule stabili quiescenti nella fase G_0 non si dividono né sono destinate a morire e possono essere indotte a rientrare nel ciclo da parte di uno stimolo appropriato.

Continuously cycling labile cells
(e.g., epidermis, GI tract epithelium)

Check for DNA damage
(G₁/S checkpoint)

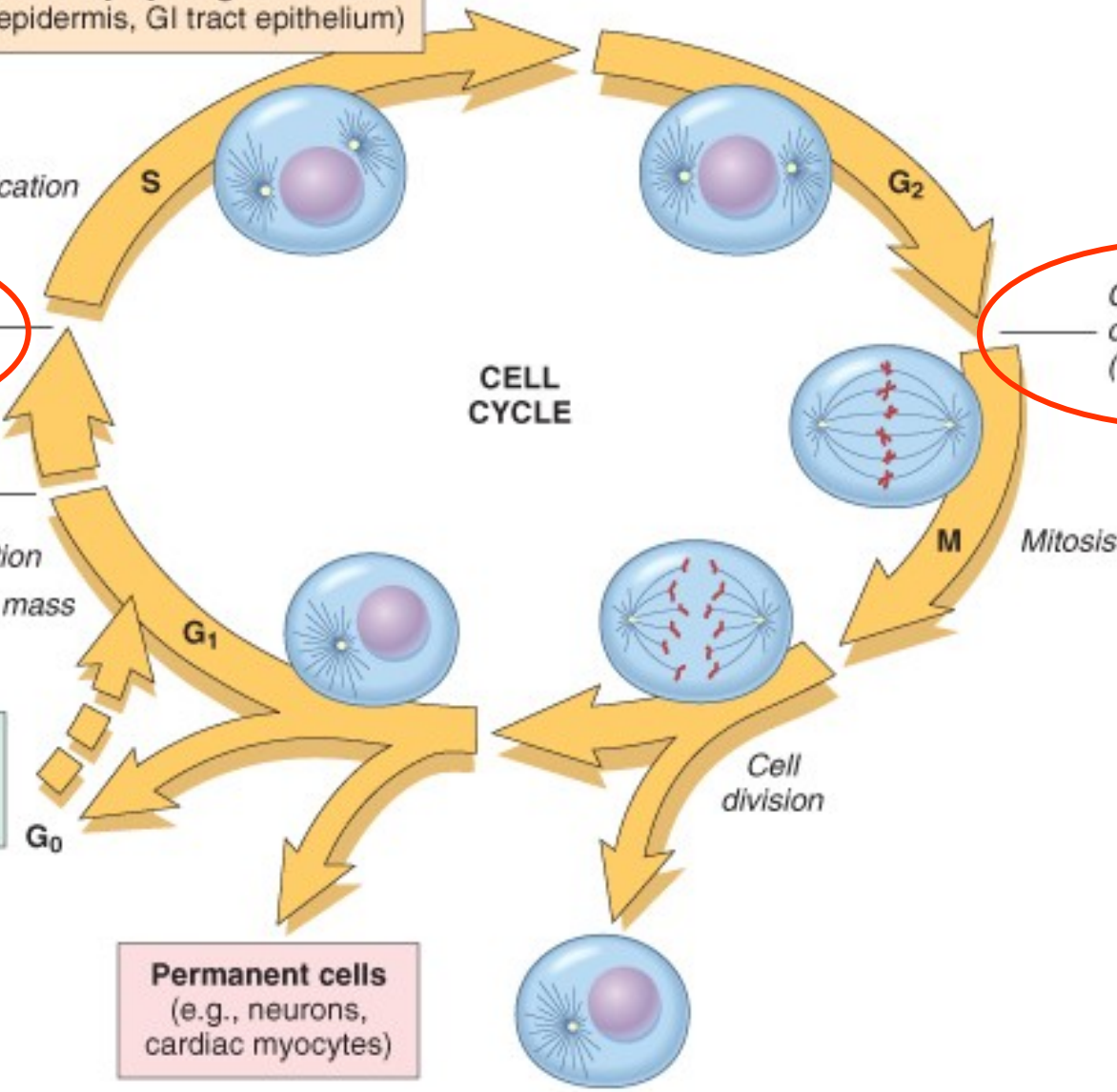
Check for damaged or unduplicated DNA
(G₂/M checkpoint)

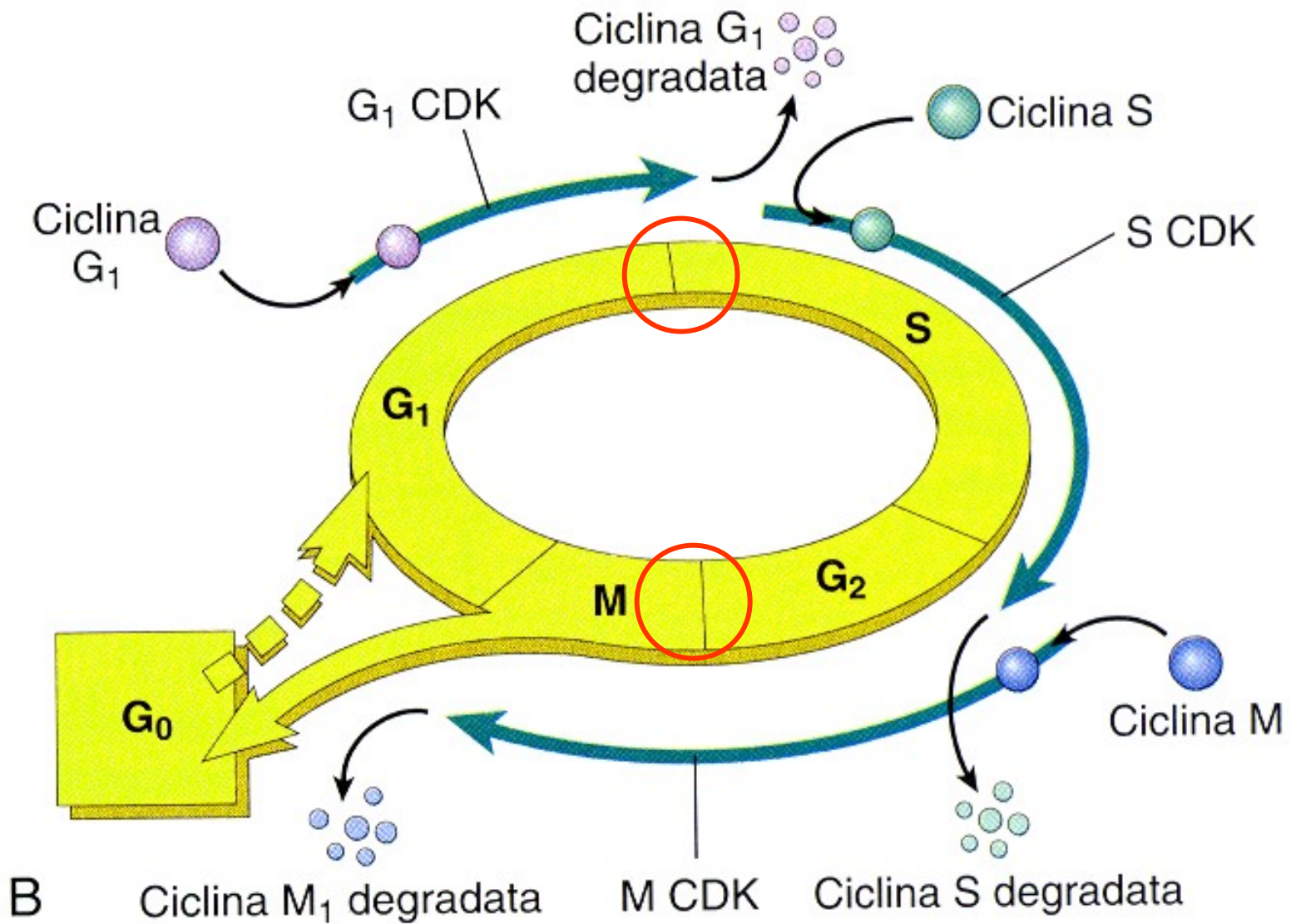
CELL CYCLE

Restriction point
Centrosome duplication
Growth in mass

Quiescent, stable cells
(e.g., hepatocytes)

Permanent cells
(e.g., neurons, cardiac myocytes)





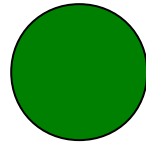
Controllo della progressione del ciclo cellulare. Le chinasi ciclina-dipendenti (CDK) sono sintetizzate costitutivamente ma si attivano solo quando formano complessi con le cicline

CDK = Kinasi Dipendente da Ciclina

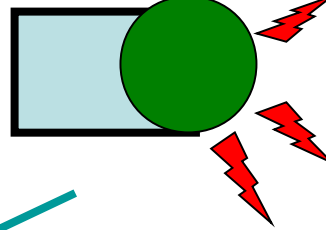


Ciclina
inattiva

+

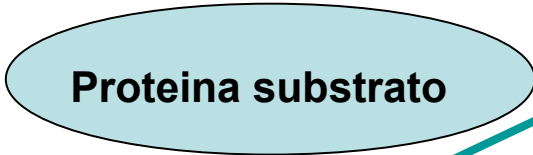


CDK
inattiva

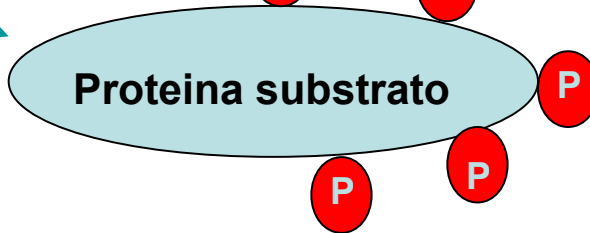


Composto
attivato

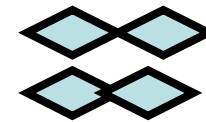
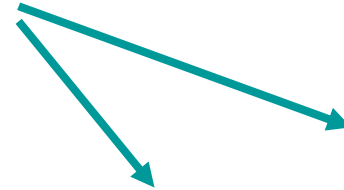
fosforilazione



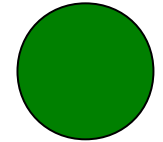
Proteina substrato



Proteina substrato

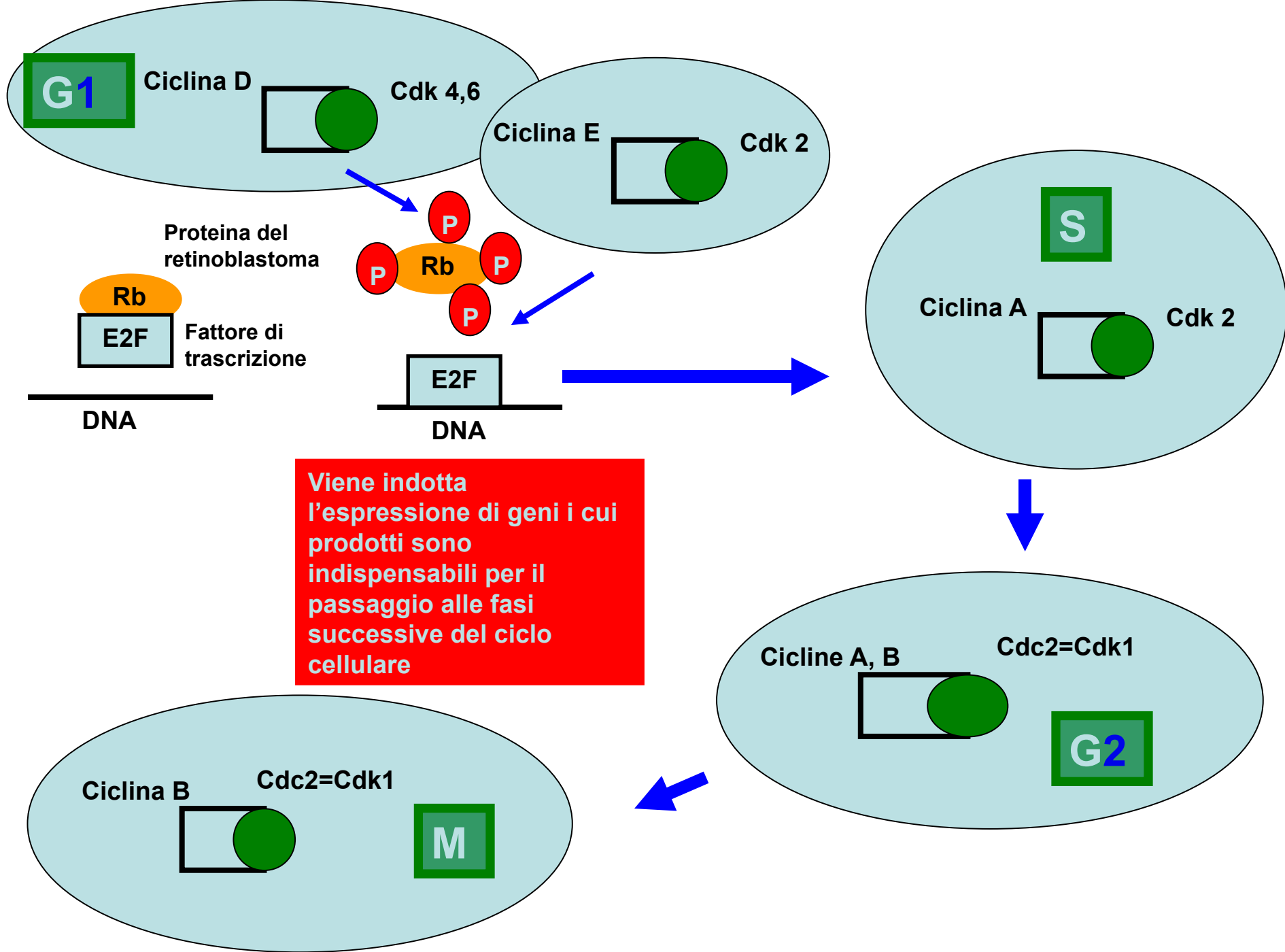


Ciclina legata
dalla
ubiquitina e
degradata nel
proteasoma a
livello del
citoplasma

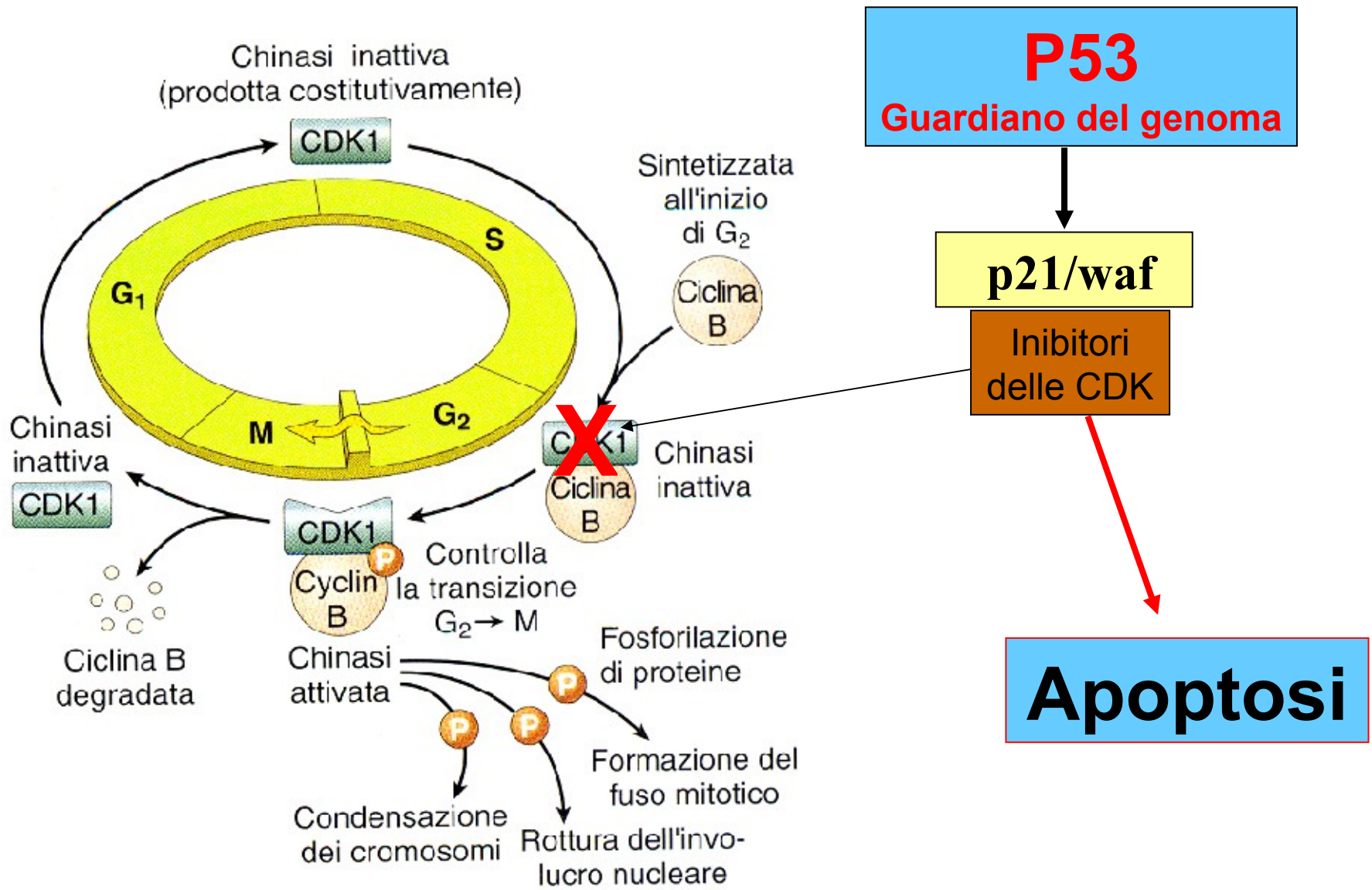


CDK
inattiva

Esempi di proteine substrato :
lamine nella membrana nucleare,
proteine istoniche, proteina **Rb**...

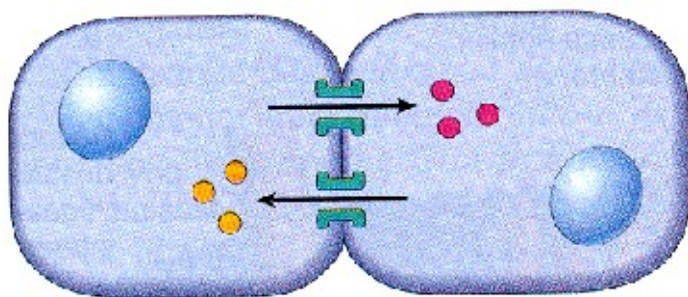


Viene indotta l'espressione di geni i cui prodotti sono indispensabili per il passaggio alle fasi successive del ciclo cellulare

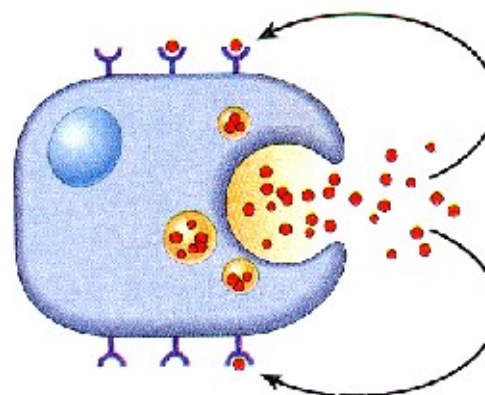


Regolazione dell'attività chinassica CDK1 da parte della ciclina B nella transizione G₂ → M

GIUNZIONI COMUNICANTI



SEGNALAZIONE AUTOCRINA

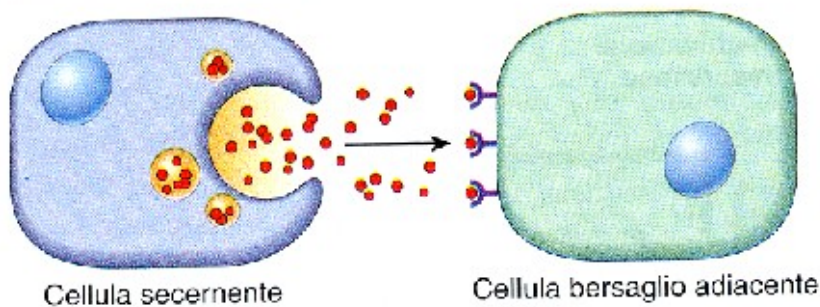


● Segnale extracellulare

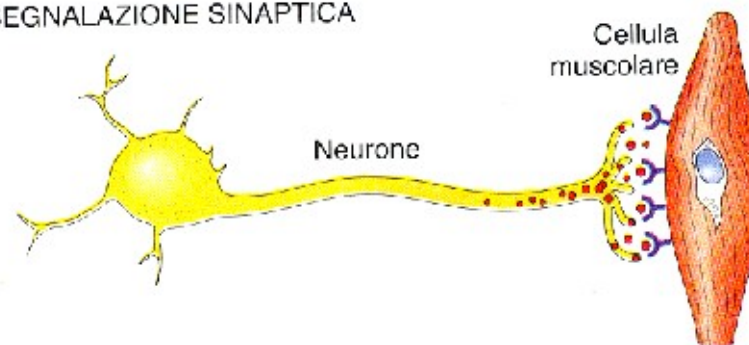
Y Recettore

Siti bersaglio sulla medesima cellula

SEGNALAZIONE PARACRINA

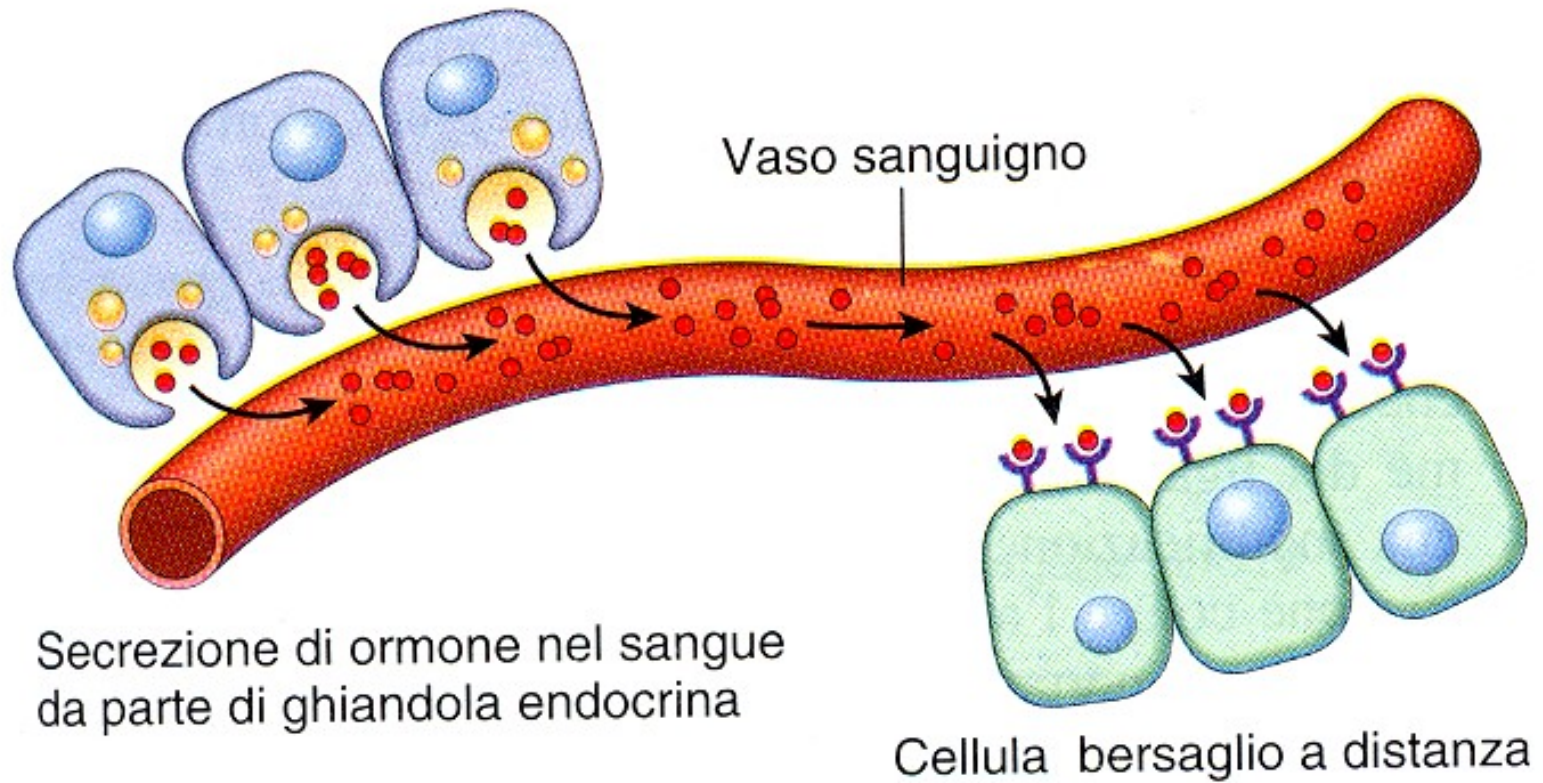


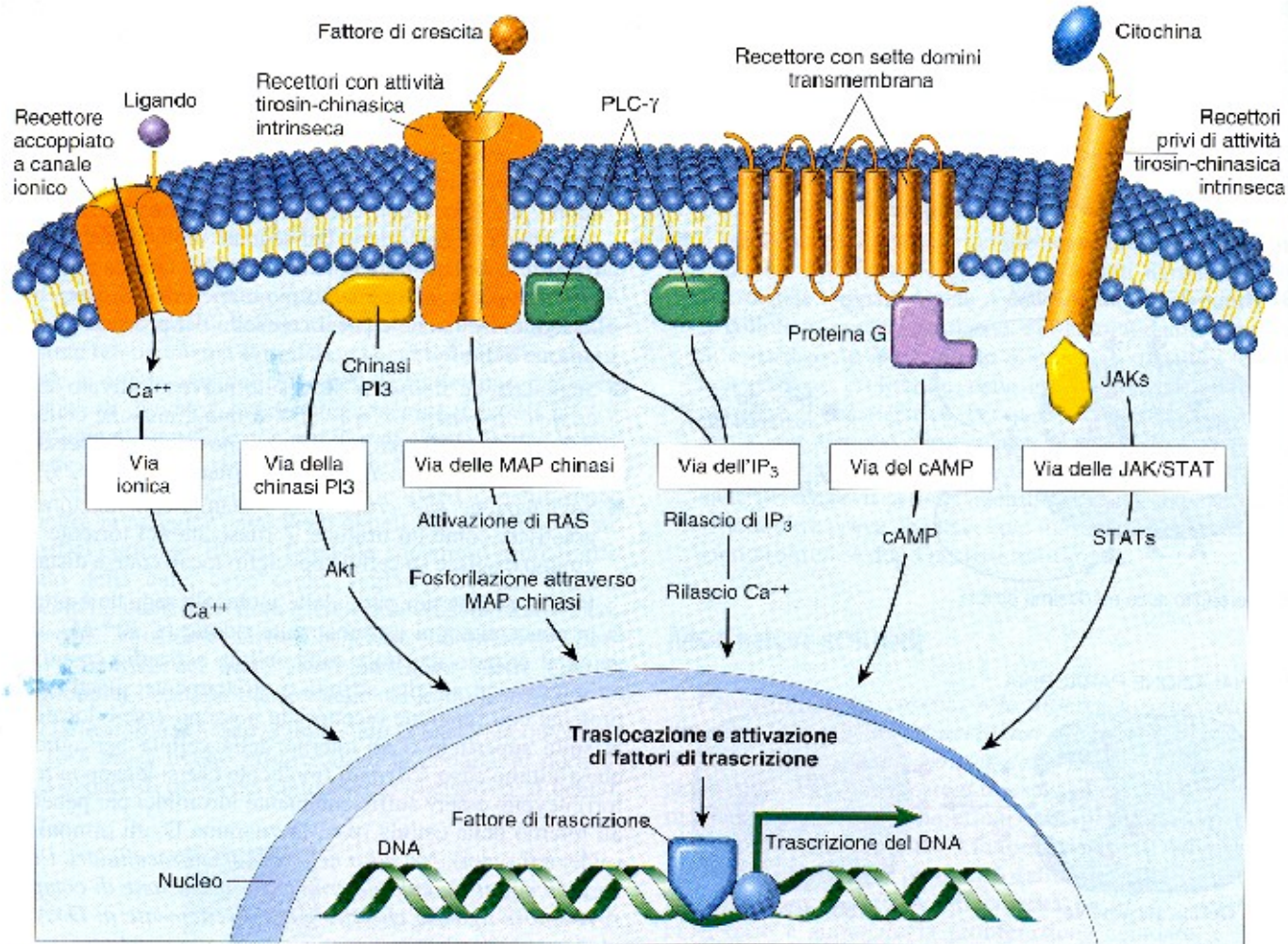
SEGNALAZIONE SINAPTICA



SEGNALAZIONE AUTOCRINA

SEGNALAZIONE ENDOCRINA





Panoramica semplificata dei principali tipi di recettori di superficie e delle principali vie di trasduzione del segnale che portano all'attivazione e alla traslocazione all'interno del nucleo di fattori di trascrizione (vedi il testo). cAMP, adenosin-monofosfato ciclico; IP3 inositolo trifosfato; JAK, chinasi Janus; MAP chinasi, protein-chinasi attivata da mitogeni; chinasi PI₃, inositolo trifosfato-chinasi; PLC- γ , fosfolipasi C γ ; STAT, trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione.

La crescita e la differenziazione cellulare dipendono da segnali extracellulari (fattori di crescita) che provengono da mediatori solubili e dalla matrice extracellulare (ECM). I fattori di crescita inducono la proliferazione cellulare modulando l'espressione di geni implicati nei normali meccanismi di controllo della crescita (proto-oncogeni).

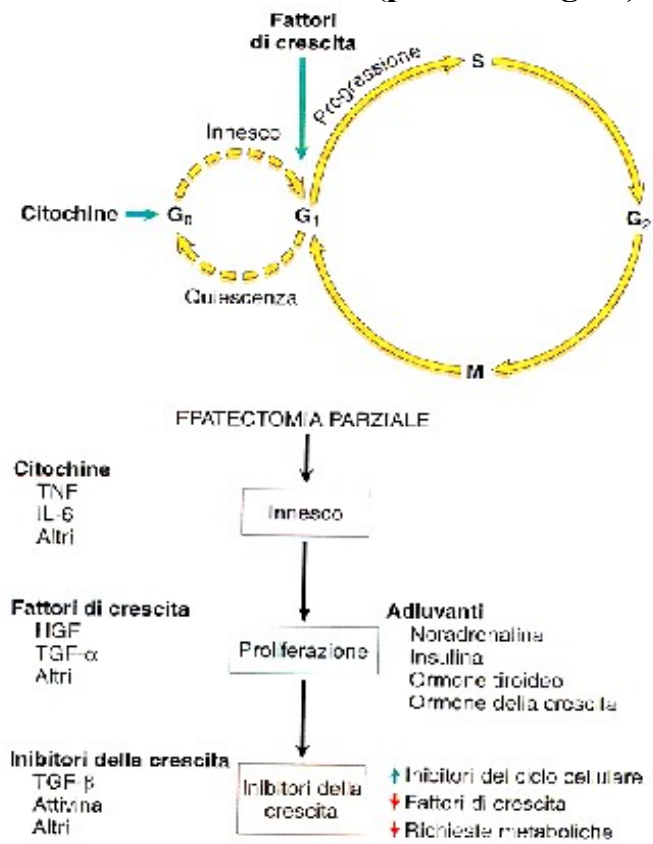
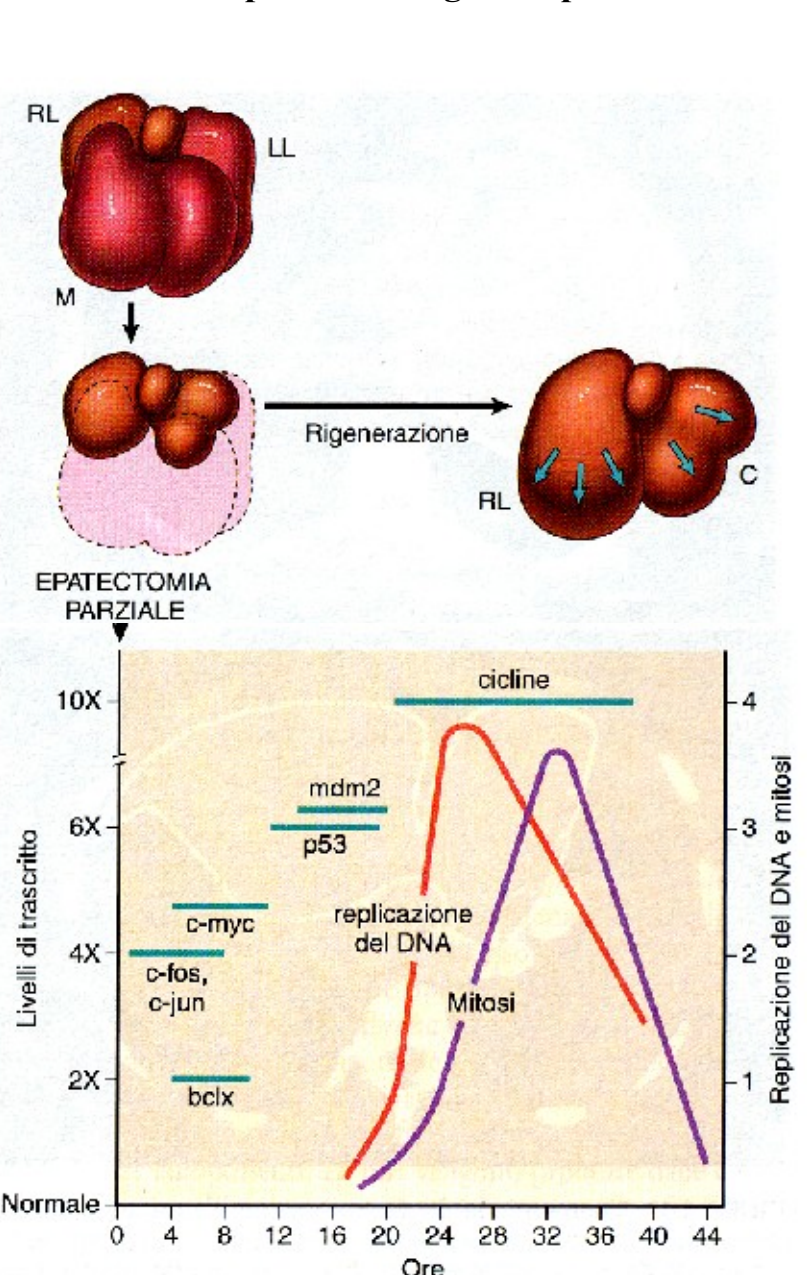


FIGURA 3-13 Inizio e progressione del ciclo cellulare nella replicazione di un epatocita in corso di rigenerazione epatica. Epatociti quiescenti diventano competenti ed entrano nel ciclo cellulare attraverso una fase di innesco mediata soprattutto dalle citochine TNF e IL-6 (*in alto*). I fattori di crescita, in particolare l'HGF e il TGF- α , agiscono sugli epatociti stimolati per indurli a procedere nel ciclo cellulare e iniziare la replicazione del DNA (*in basso*). Noradrenalina, insulina, ormone tiroideo e ormone della crescita agiscono come adjuvanti della rigenerazione epatica. I fattori che determinano l'interruzione della replicazione cellulare non sono noti, anche se probabilmente coinvolgono inibitori del ciclo cellulare, inibitori della produzione di fattori di crescita e una ridotta richiesta metabolica del fegato.

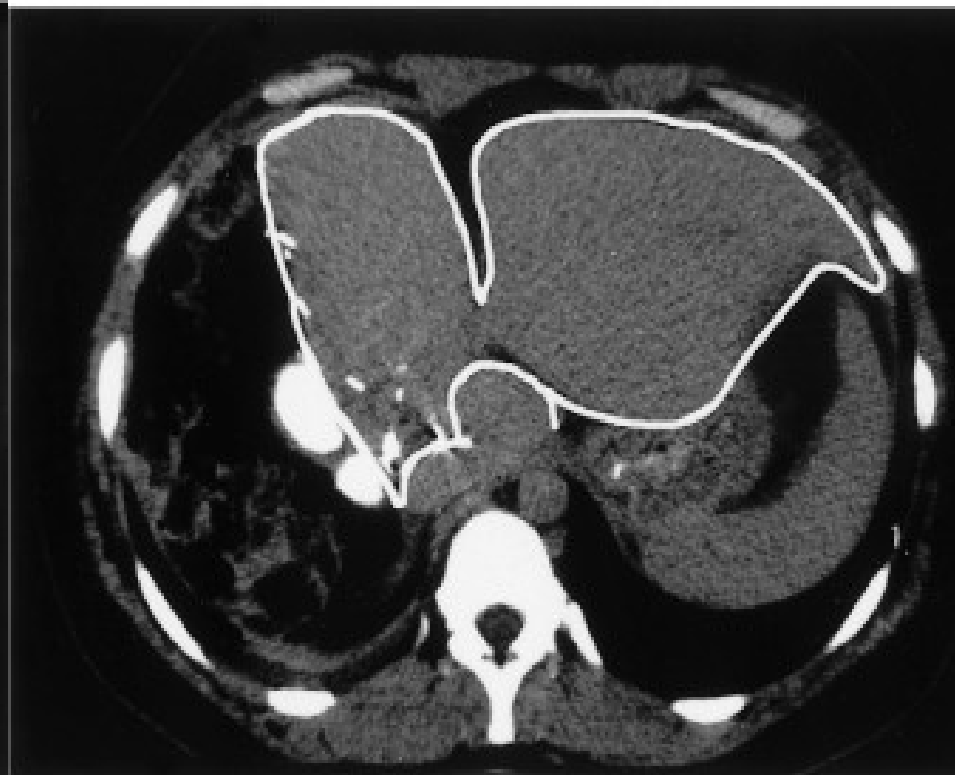
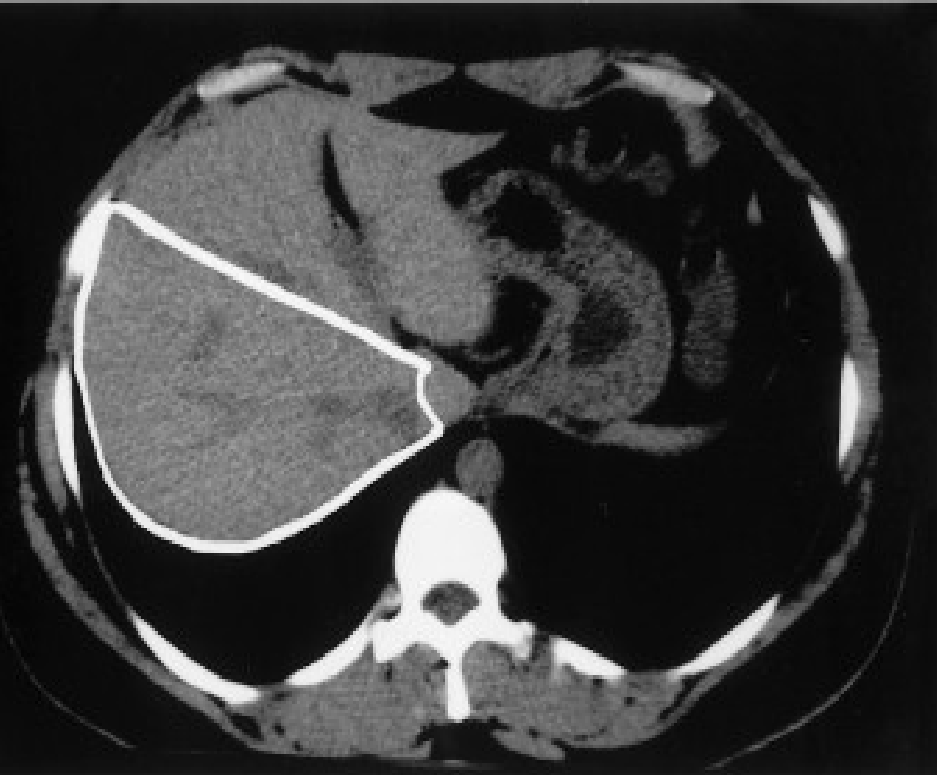
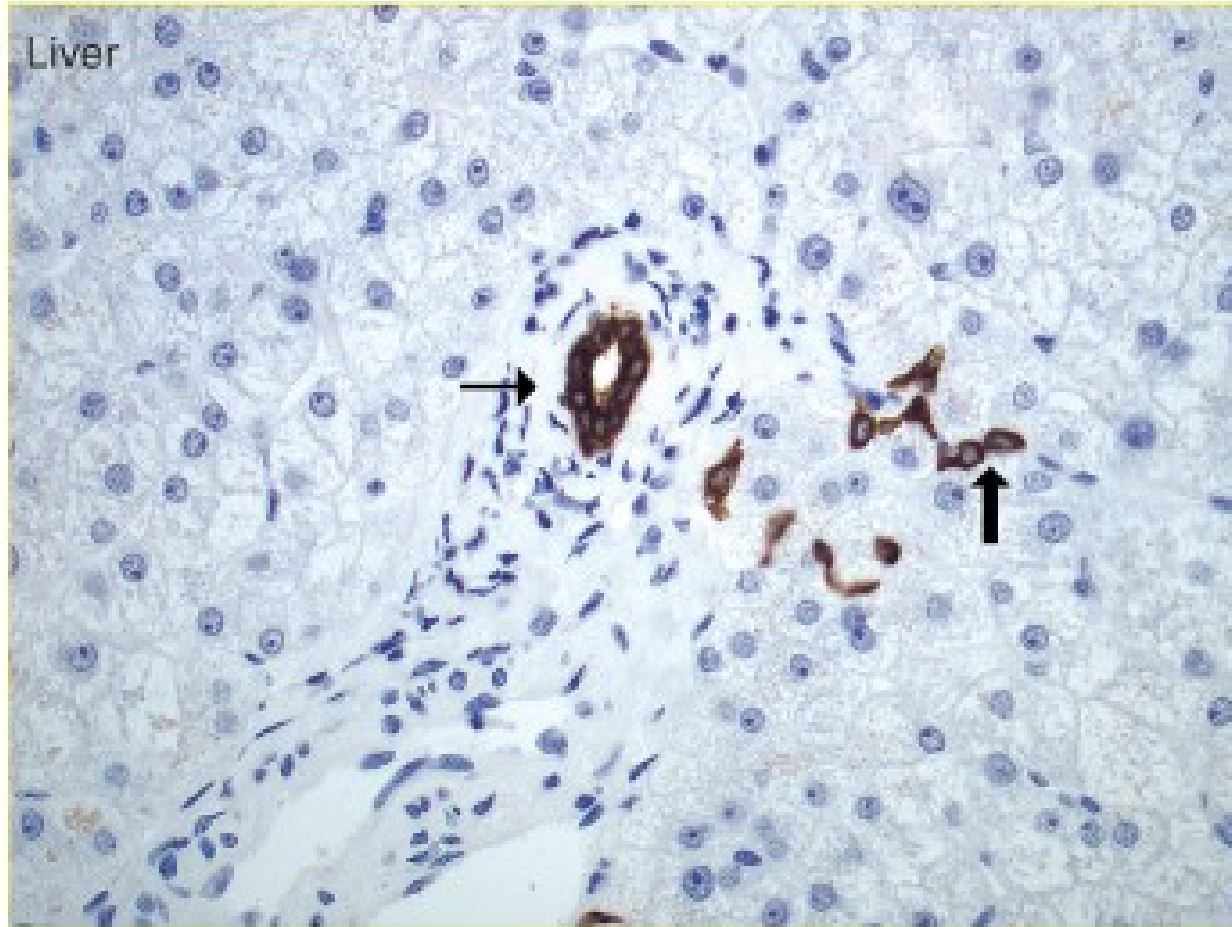


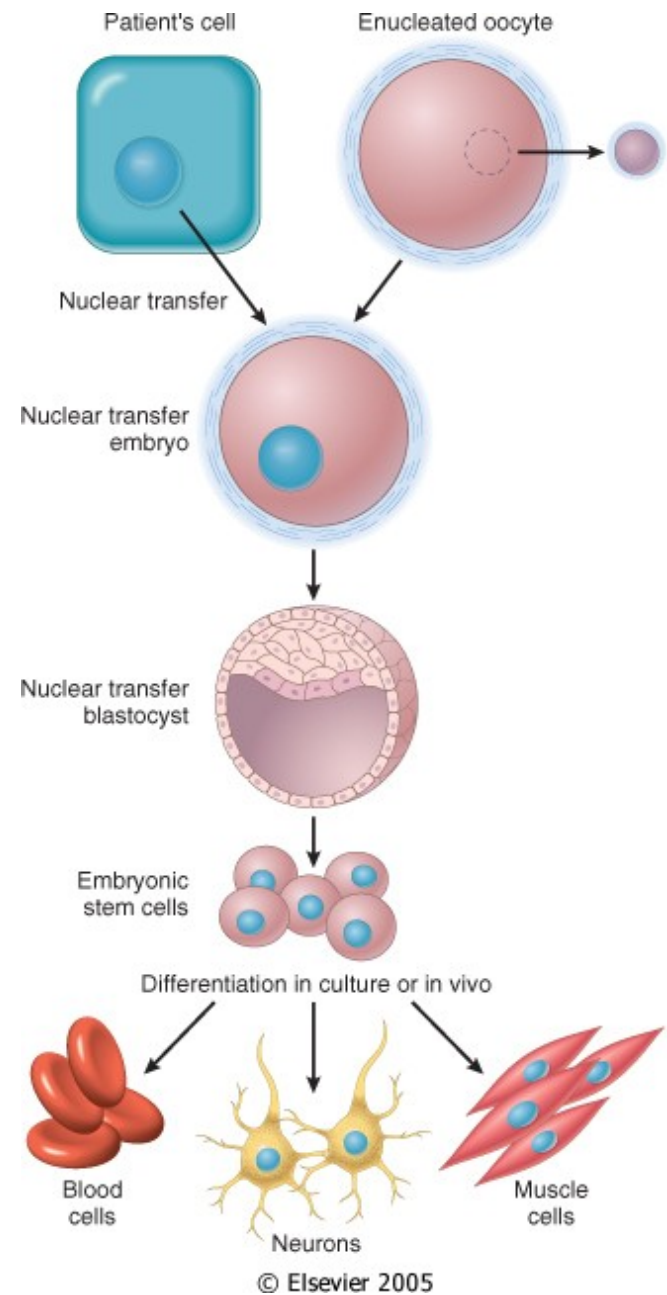
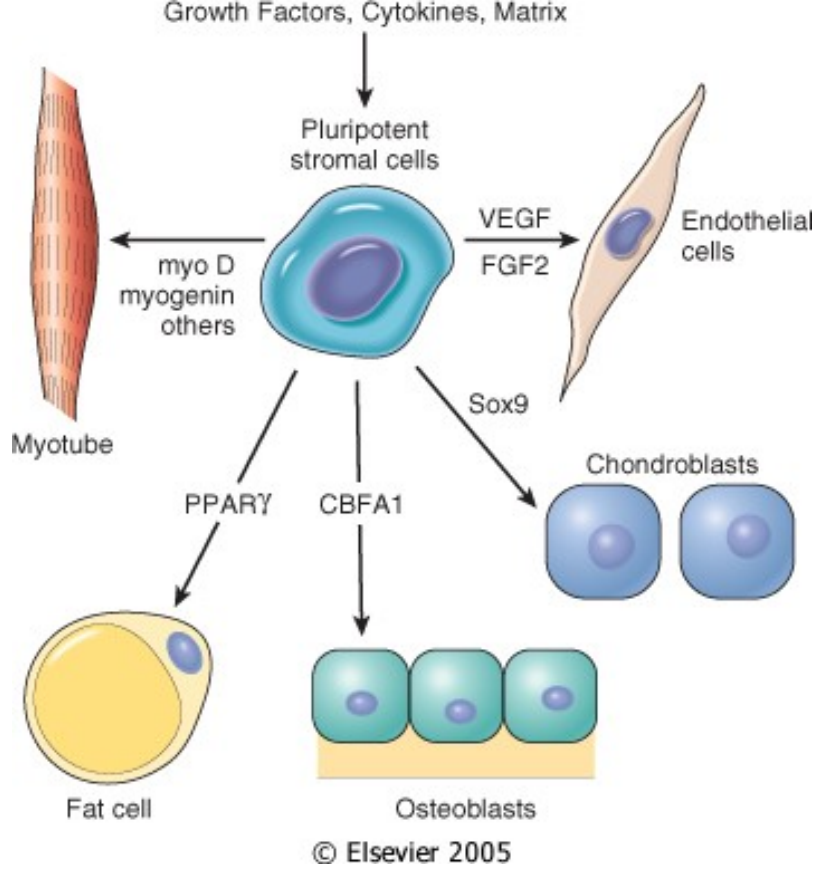
FIGURA 3-12 Rigenerazione del fegato umano. La tomografia computerizzata (TC) mostra il fegato del donatore in un trapianto epatico eseguito da un donatore vivente. *In alto*, Fegato del donatore prima dell'operazione. È mostrato il lobo destro, che verrà usato per il trapianto. *In basso*, Scansione del fegato 1 settimana dopo l'esecuzione della parziale epatectomia eseguita per asportare il lobo destro. Si noti il sostanziale aumento del lobo sinistro (evidenziato nel riquadro) senza la ricrescita di quello destro. (Per gentile concessione di R. Troisi, M.D. Ghent University city; riprodotta in parte da Fausto; Liver Regeneration. In Arias, et al: The Liver: Biology and Pathobiology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

C. Liver

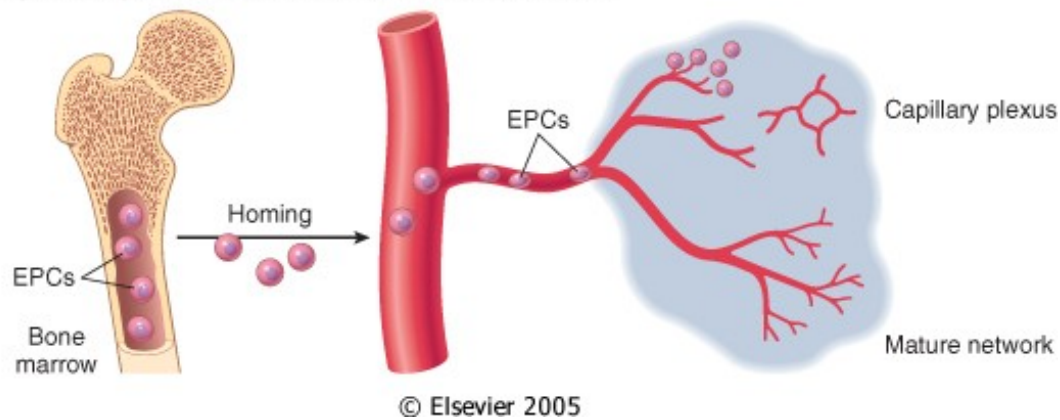


© Elsevier 2005

Figure 3-5 Stem-cell niches in various tissues. A, Epidermal stem cells located in the bulge area of the hair follicle serve as a stem cells for the hair follicle and the epidermis. B, Intestinal stem cells are located at the base of a colon crypt, above Paneth cells. C, Liver stem cells (commonly known as oval cells) are located in the canals of Hering (thick arrow), structures that connect bile ductules (thin arrow) with parenchymal hepatocytes (bile duct and Hering canals are stained for cytokeratin 7; courtesy of Tania Roskams, M.D., University of Leuven). D, Corneal stem cells are located in the limbus region, between the conjunctiva and the cornea. (Courtesy of T-T Sun, New York University, New York, NY.)



A. Angiogenesis by mobilization of EPCs from the bone marrow



Invecchiamento

L'invecchiamento cellulare deriva da un accumulo progressivo di danni subletali che compromettono le funzioni cellulari e possono condurre alla morte della cellula, o quantomeno diminuiscono la sua capacità di risposta agli stimoli nocivi.

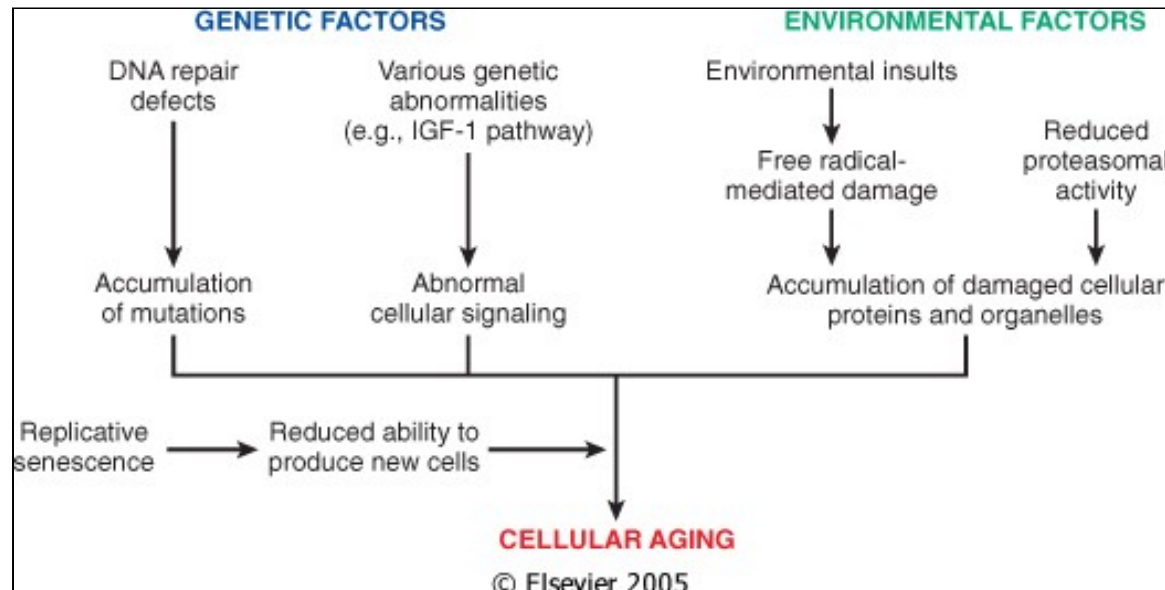
Riduzione della fosforilazione ossidativa mitocondriale, riduzione della sintesi proteica, diminuita capacità di assumere sostanze nutrienti e di riparare danni del genoma.

Accumulo di:

lipofuscina (danno pregresso su base ossidativa con coinvolgimento delle membrane), proteine (anomalie del ripiegamento delle proteine)

Prodotti finali della glicosilazione (AGEs: prodotti finali di glicosilazione avanzata ed irreversibile) con formazione di legami crociati tra proteine.

Diverse teorie, processo multifattoriale. Orologio molecolare, stress, ambiente.



INVECCHIAMENTO BIOLOGICO

L'organismo degli animali è costruito soprattutto ai fini della conservazione della specie, piuttosto che alla conservazione del singolo.

Studio comparativo dell'invecchiamento delle specie,

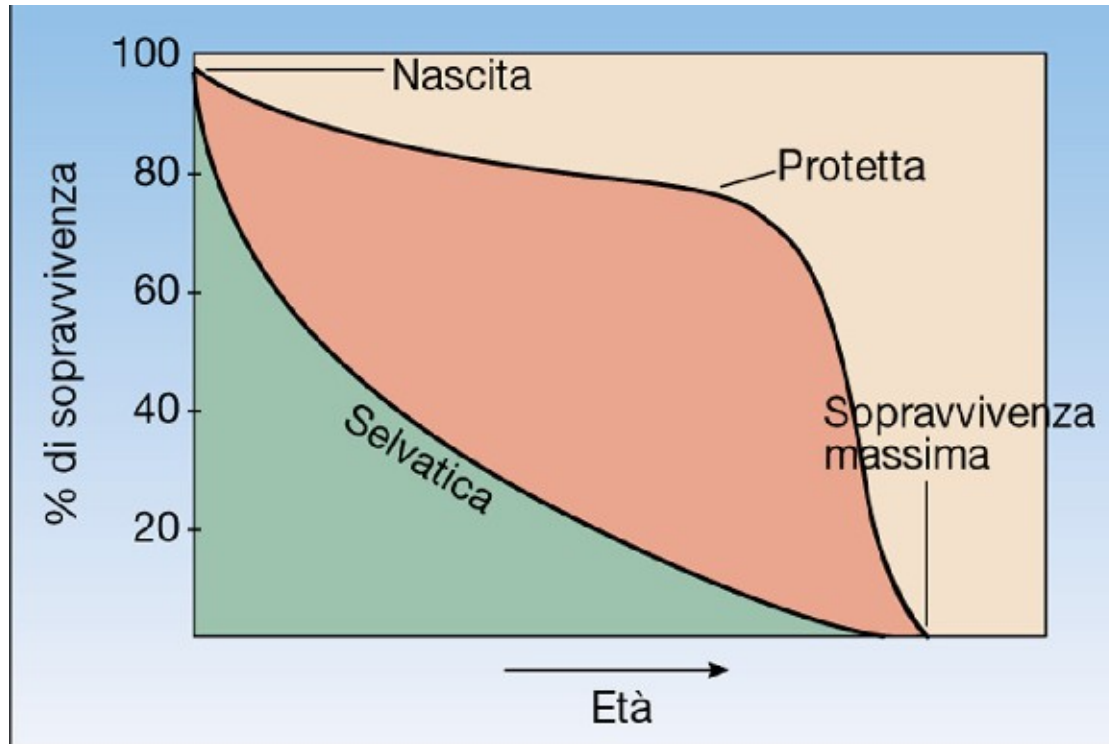
ASPETTATIVE DI VITA IN ALCUNE SPECIE ANIMALI

TARTARUGA DELLE GALAPAGOS	152	AQUILA REALE	50	DELFINO	23
UOMO	120	BALENA	50	CANE	20
ELEFANTE INDIANO	70	CAVALLO	46	CAPRA	20
GUFO REALE	68	RINOCERONTE	40	GATTO DOMESTICO	18
ORANGO	58	OCA DOMESTICA	35	PICCIONE	16
GORILLA	55	ORSO GRIGIO	35	CONIGLIO	15
ALLIGATORE	52	ANACONDA	29	RANA	12
SALAMANDRA GIGANTE	52	STRUZZO	27	MOFFETTA	8
PELLICANO BIANCO	51	LEONE	25	RATTO	4
SCIMPANZE'	50	MACACO	24	TOPO	3.5



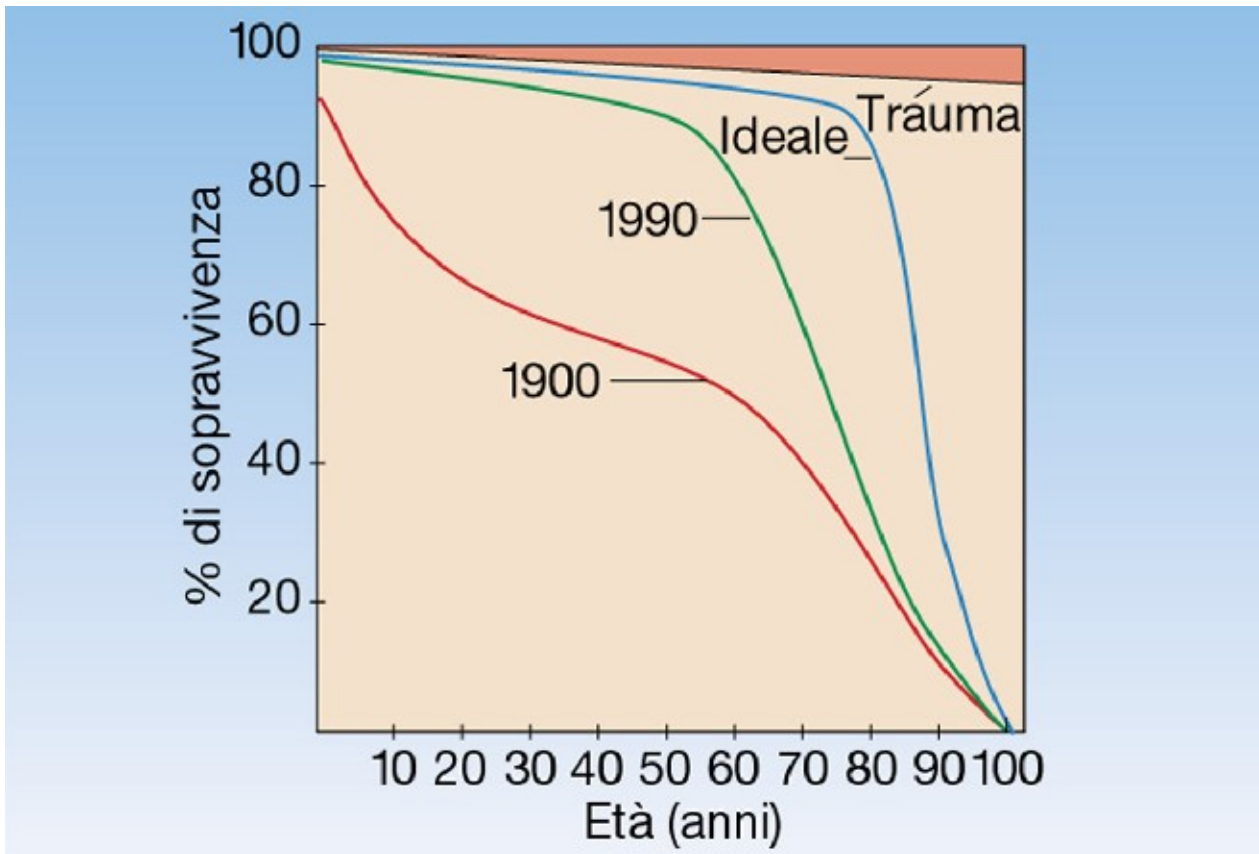
INVECCHIAMENTO BIOLOGICO

Le conseguenze dell'invecchiamento insorgono dopo l'età riproduttiva.



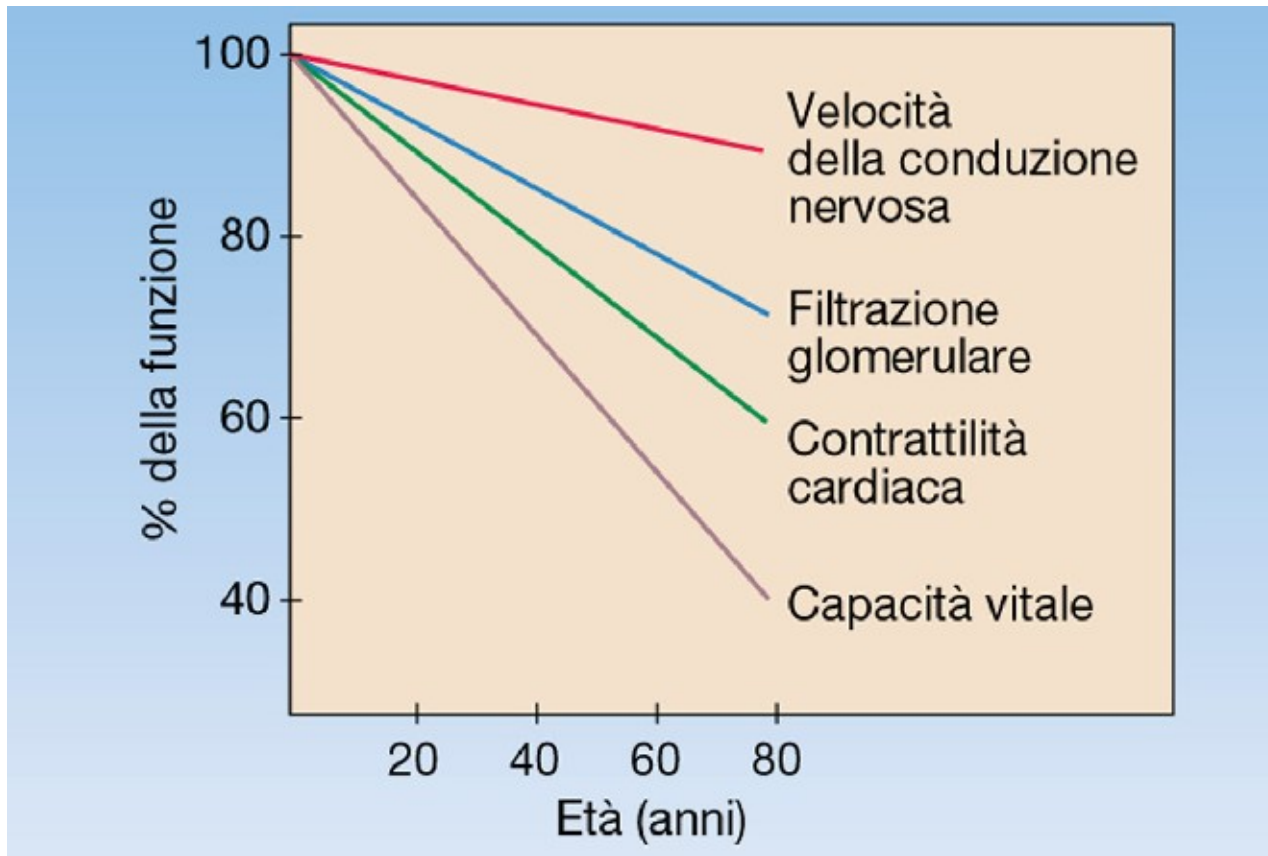
La durata massima raggiunta non è alterata in maniera significativa dall'ambiente protetto.

L'invecchiamento deve essere distinto dalla mortalità e dalle malattie.



Sopravvivenza ideale: senza malattie cardiovascolari e neoplastiche (solo un aumento dell'aspettativa media di vita)

L'età massima e la rapidità della morte in età avanzata è simile nelle tre curve.



Riduzione delle capacità fisiologiche degli esseri umani in funzione dell'età.

La caratteristica saliente dell'invecchiamento non è una diminuzione della capacità funzionale basale quanto una ridotta adattabilità agli stimoli negativi ambientali

INVECCHIAMENTO BIOLOGICO

Variabilità "intra-individuale" ed "inter-individuale" dell'invecchiamento

- 1) il **fattore genetico**, cioè la "programmazione" insita nelle nostre cellule;
- 2) i **fattori esogeni** (alimentazione, lavoro fisico, clima, esposizione a tossici ambientali, abitudini voluttuarie, stress della vita, ecc.) che, necessariamente, anche se in misura variabile da persona a persona, possono logorare e fare invecchiare i nostri organi.

TEORIA DELLE CORRELAZIONI CON VARIABILI ANATOMICHE E FUNZIONALI:

peso del cervello adulto, il peso del corpo, la velocità del metabolismo e la temperatura corporea

TEORIA NEUROENDOCRINA

Considera la senescenza quale espressione di un progressivo squilibrio funzionale del sistema neuroendocrino.

TEORIA IMMUNOLOGICA

E' un dato definitivamente acquisito che la risposta immunitaria (il più efficiente meccanismo di difesa del nostro organismo) subisce una progressiva riduzione con l'invecchiamento.

TEORIA DEI RADICALI LIBERI

Avanzata per la prima volta nel 1956 da Denham Harman, gode tuttora di molti estimatori. Con il passare degli anni si accumulerebbero nell'organismo **radicali liberi dell'ossigeno**, che svolgerebbero una potente azione ossidante, dannosa per quasi tutti i costituenti dell'organismo. Il danno da radicali colpirebbe soprattutto il DNA, cioè il patrimonio genetico, ed i mitocondri, cioè le strutture indispensabili per la produzione dell'energia.

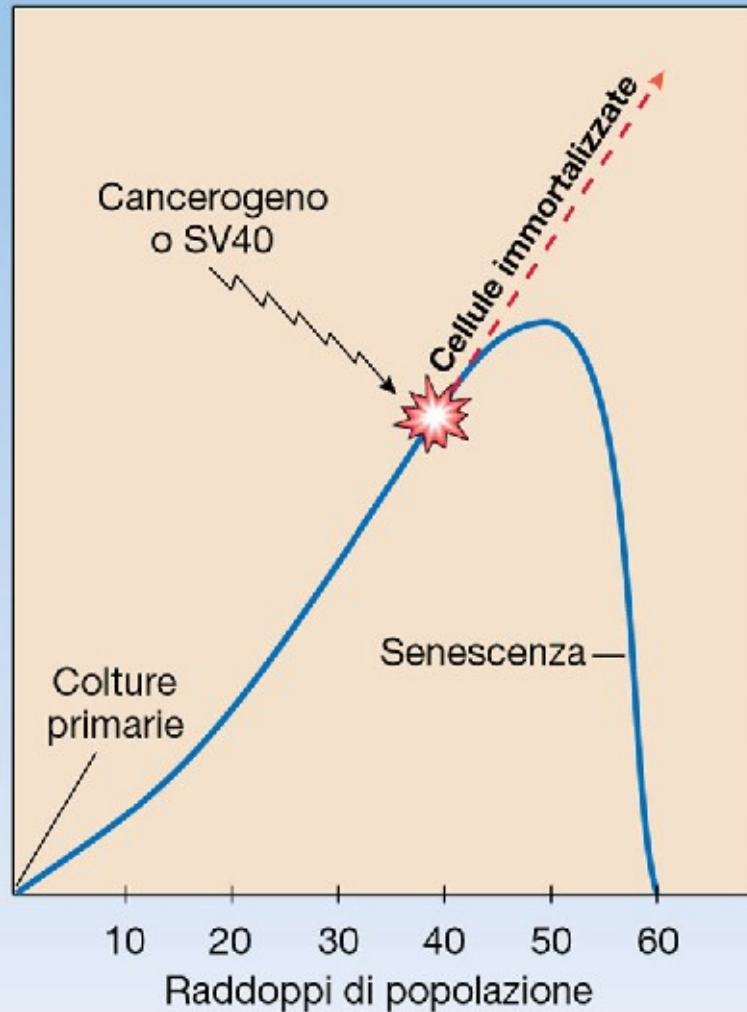
Le basi biologiche dell'invecchiamento a livello cellulare.

TEORIA DI HAYFLICK

Questo ricercatore ha basato la sua teoria dell'invecchiamento su esperimenti di cultura "in vitro" di particolari cellule, i fibroblasti, presenti nella pelle, ma anche in molti altri tessuti.

Nei fibroblasti umani in coltura abbiamo circa di 50 replicazioni (mitosi) che si concludono con l'arresto in G1 delle cellule.

Numero relativo di cellule



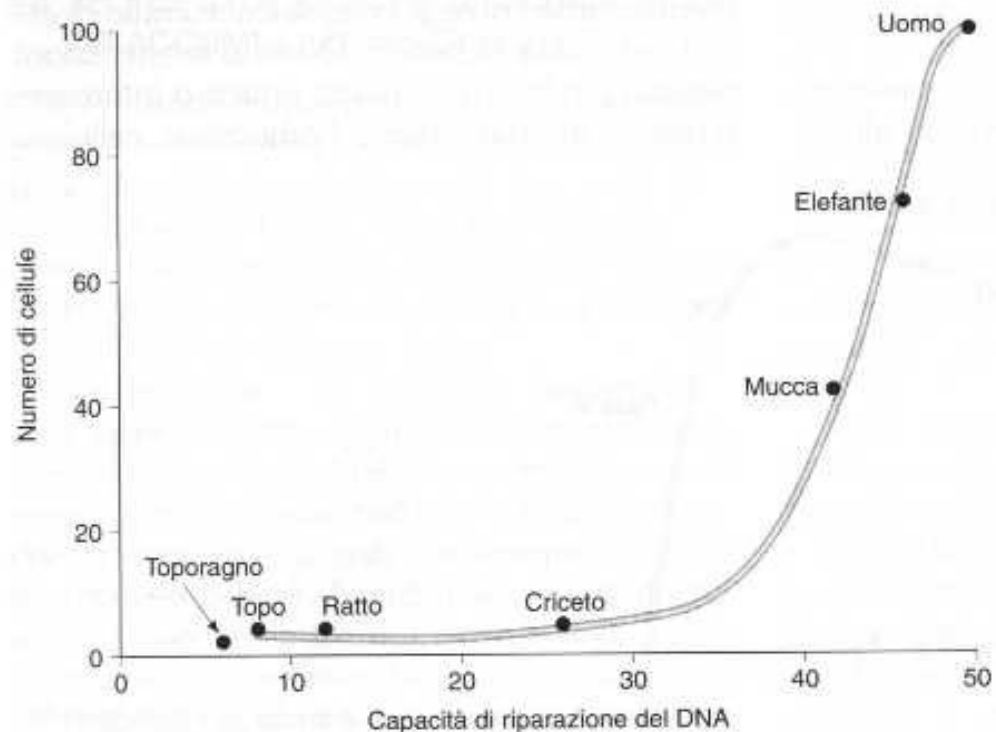
Senescenza cellulare in fibroblasti umani in coltura. Il numero delle cellule in coltura è funzione del numero dei raddoppi della popolazione cellulare. Dopo circa 50 raddoppi, la popolazione cellulare non si divide più e le cellule vanno incontro alla morte. Tuttavia se le cellule vengono trasformate con un virus o un agente chimico, la senescenza cellulare non si osserva più, le cellule sono “immortalizzate” e continuano a dividersi all’infinito

TEORIA UNIFICANTE

Fattori endogeni (che si sviluppano cioè all'interno del nostro organismo) ed in parte esogeni (che derivano cioè dall'ambiente in cui viviamo), inducono molteplici **alterazioni cellulari** (nella membrana delle cellule, negli enzimi, nelle proteine, nel DNA e RNA, ecc.)

Queste alterazioni porterebbero assai rapidamente all'invecchiamento ed alla morte se il nostro organismo non possedesse importanti **meccanismi di difesa** (**adattamento cellulare**), la cui efficienza è largamente sotto controllo genetico. L'invecchiamento deriva dalla possibilità di riparazione di tutti i danni, man mano che essi si verificano.

Dall'equilibrio tra fattori aggressivi (condizionati in prevalenza dall'ambiente) e fattori difensivi (condizionati in prevalenza dalla predisposizione genetica) deriva una più o meno lunga durata della vita.





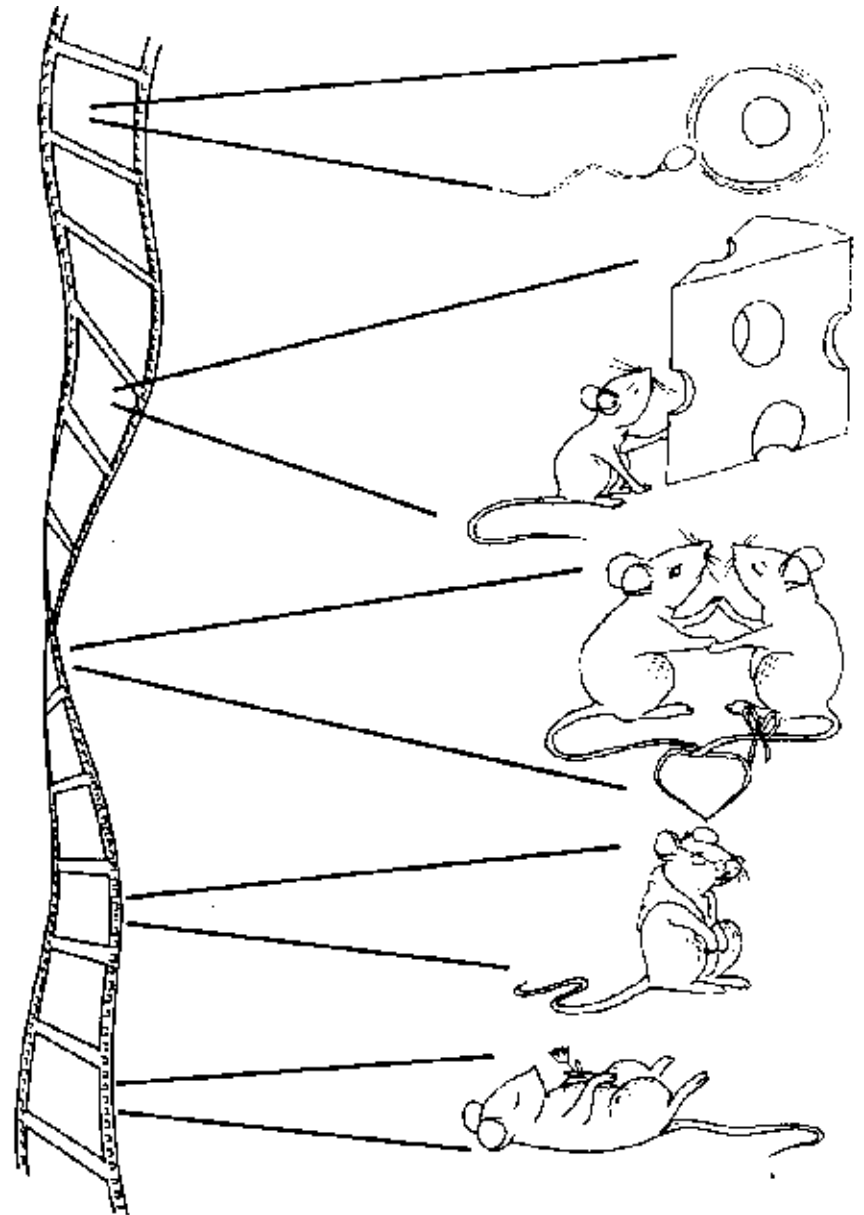
Progeria (sindrome di Werner). Ragazza di 10 anni

Cataratta precoce, caduta dei capelli, atrofia cutanea, osteoporosi e aterosclerosi, rischio di neoplasie. Braccio corto del cromosoma 8. Gene dell'elicasi (enzima che srotola il DNA). Stabilità genomica

Teoria dell'invecchiamento intrinseco (programma genetico)

L'idea dell'esistenza di un programma genetico è stata dedotta dalla riproducibilità di determinati eventi che si possono osservare durante la fertilizzazione dell' ovulo, durante l'infanzia, la maturità sessuale, la senescenza e la morte.

Tutto può essere rappresentato come una pellicola cinematografica che l'organismo interpreta rispettando la sequenza e la velocità dei fotogrammi. (E.L.Menninger)



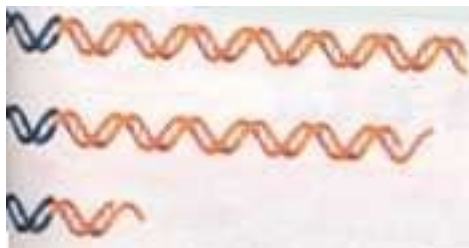
TEORIE GENETICHE

Vi sono numerosi dati che sostengono l'ipotesi che la durata della vita sia regolata fondamentalmente da fattori genetici :

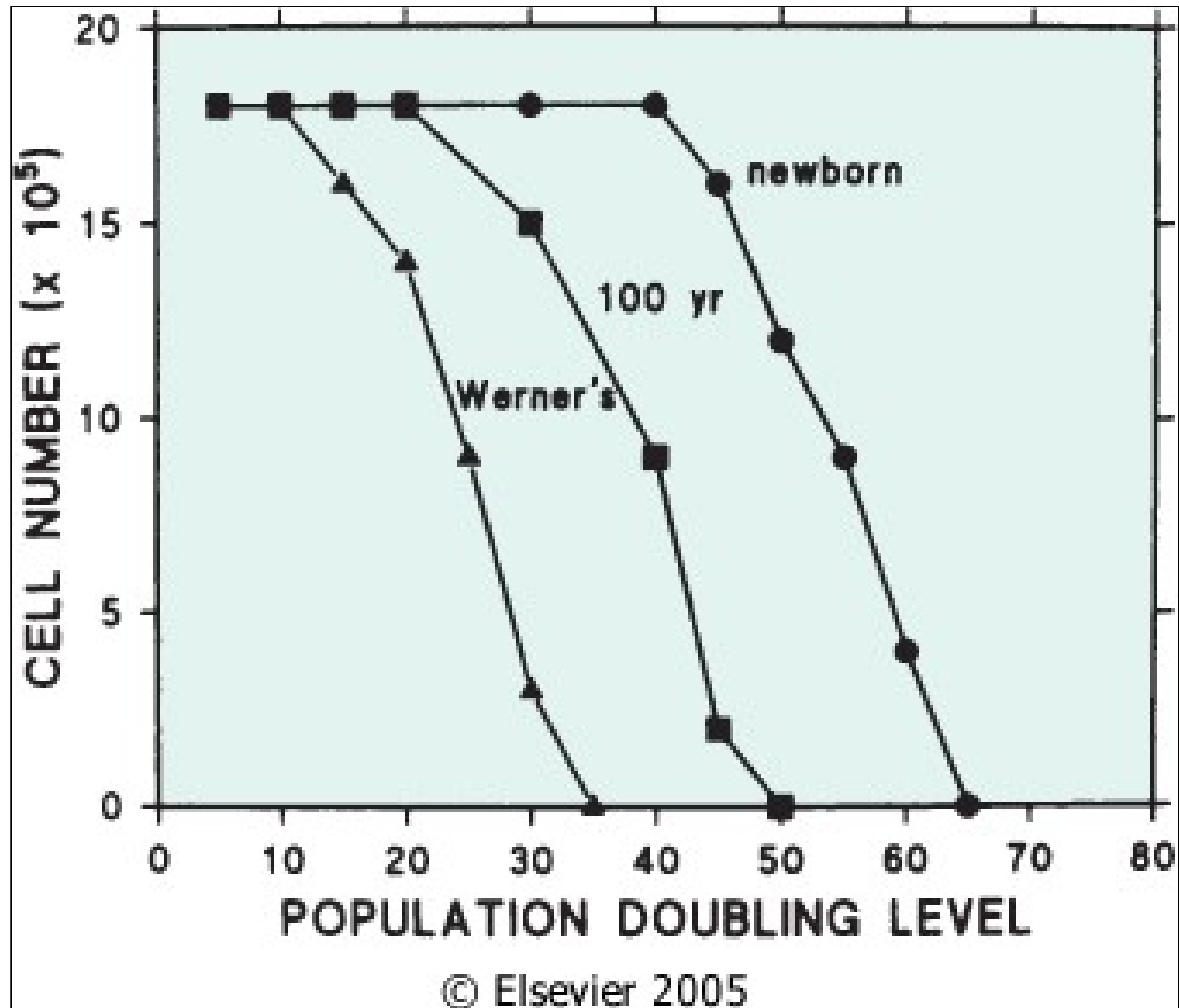
- 1) esistono grandissime differenze della durata della vita nelle varie specie animali, provviste di corredo cromosomico differente;
- 2) nell'ambito della specie umana, è certa l'esistenza di famiglie di grandi longevi;
- 3) esistono malattie su base genetica (ad esempio la progeria, la sindrome di Werner e la sindrome di Down o mongolismo), caratterizzate da una accelerazione del processo di invecchiamento e da una ridotta durata della vita.

Queste ed altre ricerche fanno pensare non tanto alla esistenza di "**gerontogeni**", cioè geni che condizionano l'invecchiamento, quanto di "**longevity assurance genes**", cioè geni che assicurano la longevità.

Ulteriori studi, molto promettenti, sono quelli sui **telomeri**, porzioni di DNA situate alle estremità dei cromosomi, la cui lunghezza si riduce con l'invecchiamento.

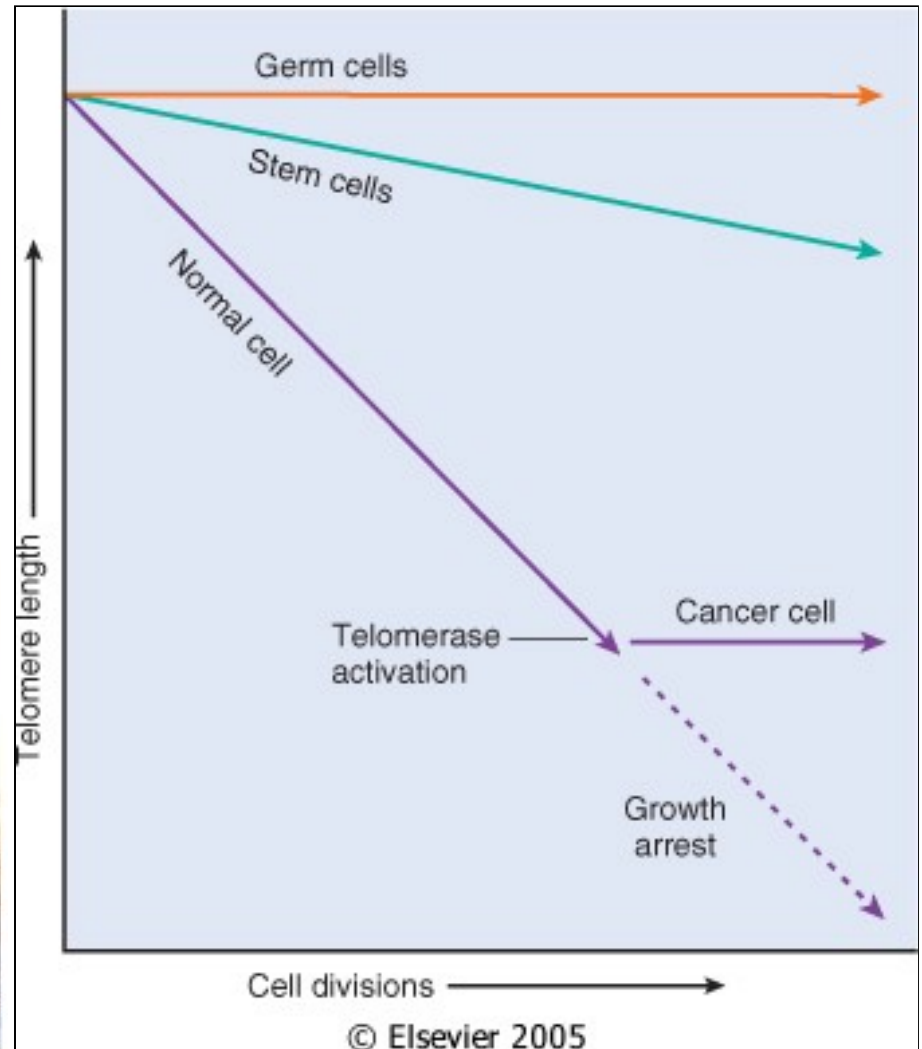
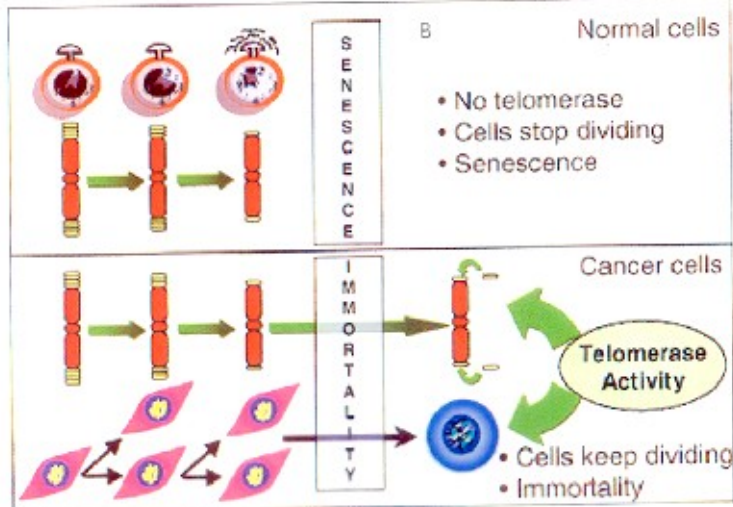
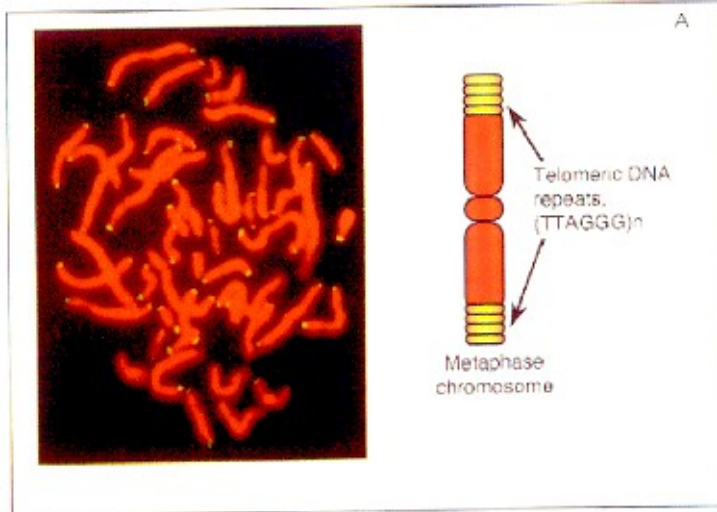


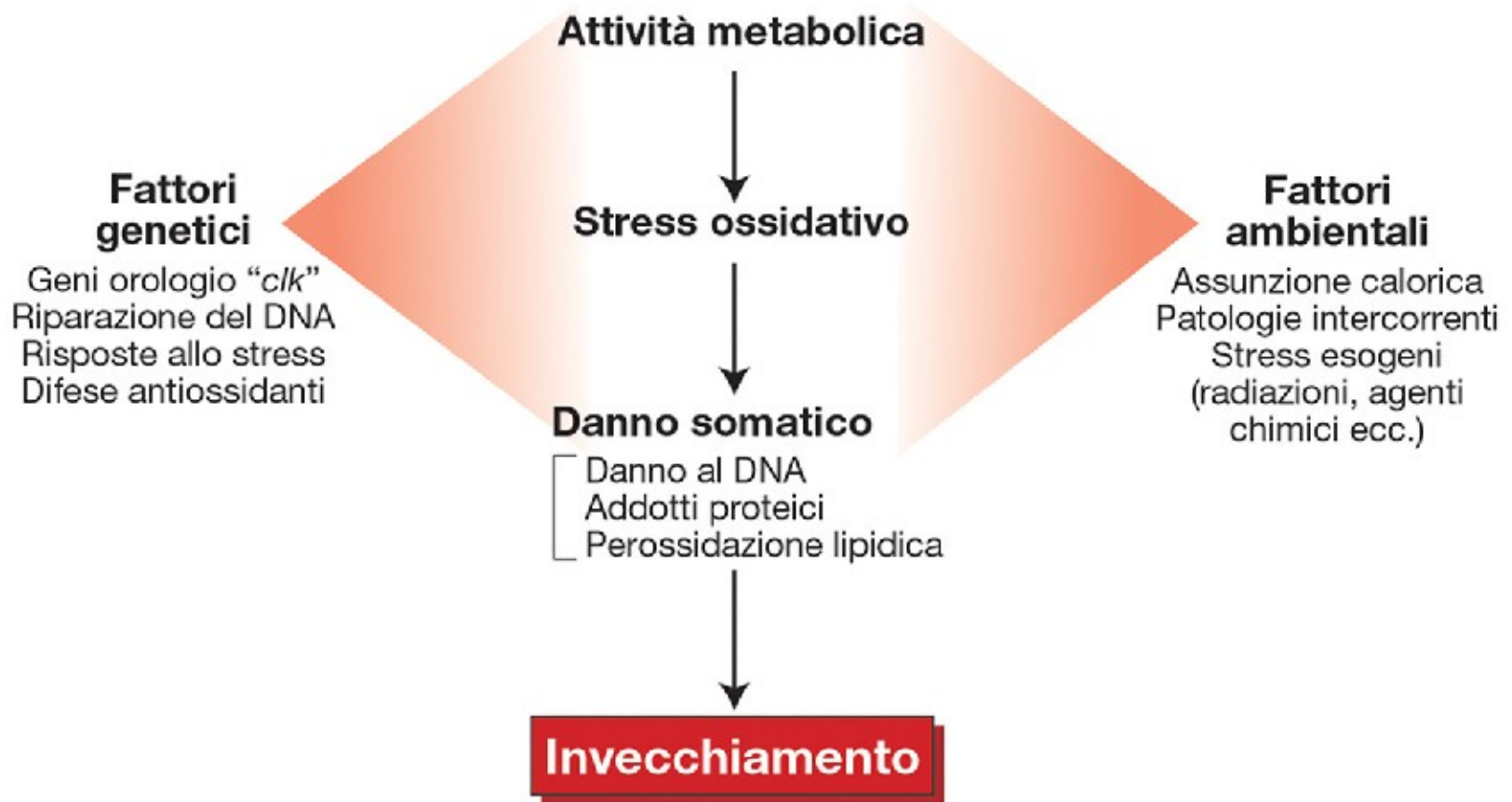
Bambino
Giovane
Vecchio



I fibroblasti umani ottenuti da individui adulti si dividono circa 50 volte, quelli ottenuti da neonati si dividono 65 volte, i fibroblasti di pazienti con sindrome di Werner (invecchiamento precoce) possono avere solo 35 divisioni

Geni orologio: Accorciamento dei telomeri





Fattori che influenzano lo sviluppo dell'invecchiamento biologico