

Κυτταρική βλάβη, κυτταρικός θάνατος και προσαρμογή

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

Εισαγωγή στην παθολογική ανατομική	1
Συνοπτική παρουσίαση της κυτταρικής απάντησης σε stress και σε επιβλαβή ερεθίσματα	2
Προσαρμογή του κυττάρου στο stress	2
Υπερτροφία	3
Υπερπλασία	4
Ατροφία	5
Μεταπλασία	5
Συνοπτική παρουσίαση της κυτταρικής βλάβης και του κυτταρικού θανάτου	6
Αίτια κυτταρικής βλάβης	7
Η μορφολογία της κυτταρικής και της ιστικής βλάβης	8

Αναστρέψιμη βλάβη	9
Νέκρωση	10
Τύποι ιστικής νέκρωσης	11
Μηχανισμοί κυτταρικής βλάβης	13
Εξάντληση αποθεμάτων ATP	13
Βλάβη και δυσλεπτοργία των μιτοχονδρίων	14
Εισροή ασβεστίου	15
Συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικό stress)	15
Διαταραχές της διαπερατότητας των μεμβρανών	17
Βλάβη στο DNA και στις πρωτεΐνες	18
Κλινικοπαθολογοανατομική συσχέτιση:	

παραδείγματα κυτταρικής βλάβης και νέκρωσης	18
Βλάβη λόγω ισχαιμίας και υποξίας	18
Βλάβη λόγω ισχαιμίας/επαναιμάτωσης	19
Χημική (τοξική) βλάβη	19
Απόπτωση	19
Αίτια της απόπτωσης	20
Μηχανισμοί απόπτωσης	21
Παραδείγματα απόπτωσης	23
Αυτοφαγία	25
Ενδοκυττάριες συσσωρεύσεις	25
Παθολογική αποτιτάνωση	28
Γήρανση των κυττάρων	29

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Ο όρος **παθολογική ανατομική** αναφέρεται στον επιστημονικό κλάδο που περιλαμβάνει τη διερεύνηση των αιτίων των νόσων και των συνοδών αλλοιώσεων σε επίπεδο κυττάρων, ιστών και οργάνων, οι οποίες με τη σειρά τους δημιουργούν τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς. Υπάρχουν δύο σημαντικοί όροι, τους οποίους οι φοιτητές της Ιατρικής θα συναντούν συνεχώς, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών τους, στα μαθήματα Παθολογικής Ανατομικής και Ιατρικής.

- Αιτιολογία:** είναι η απαρχή της νόσου που περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τα υποκείμενα αίτια και τους τροποποιητικούς παράγοντες. Σήμερα, είναι πλέον σαφές ότι οι πιο συχνές παθήσεις, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και ο καρκίνος, προκαλούνται από έναν συνδυασμό κληρονομικής γενετικής επιρρέπειας και διάφορων περιβαλλοντικών εκλυτικών παραγόντων. Η κατανόηση των υποκείμενων στις νόσους, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι μείζονος σημασίας στη σύγχρονη Ιατρική.
- Παθογένεια:** αναφέρεται στα στάδια ανάπτυξης μιας νόσου. Περιγράφει πώς οι αιτιολογικοί παράγοντες πυροδοτούν τις κυτταρικές και μοριακές αλλαγές που

δημιουργούν τις ειδικές λειτουργικές και δομικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Ενώ η αιτιολογία εξετάζει γιατί προκύπτει η νόσος, η παθογένεια περιγράφει πώς αναπτύσσεται η νόσος.

Ο καθορισμός της αιτιολογίας και της παθογένειας της νόσου δεν είναι μόνο απαραίτητα για την κατανόηση αυτής, αλλά αποτελούν και τη βάση για τον σχεδιασμό μιας ορθολογικής αντιμετώπισης. Έτσι, εξηγώντας τα αίτια και την ανάπτυξη της νόσου, η παθολογική ανατομική παρέχει το επιστημονικό υπόβαθρο για την άσκηση της ιατρικής.

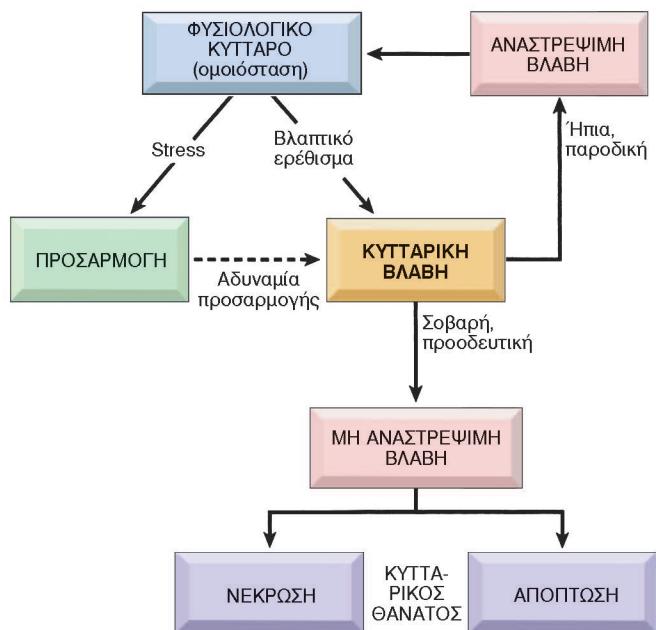
Με την ταυτοποίηση των μακροσκοπικών και μικροσκοπικών αλλοιώσεων των κυττάρων και των ιστών (μορφολογία) και των βιοχημικών διαταραχών στα υγρά του σώματος (όπως αίμα και ούρα), οι παθολογοανατόμοι συμβάλλουν καθοριστικά στη διάγνωση και καθοδηγούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι παθολογοανατόμοι επιστρατεύουν μια σειρά μορφολογικών, μοριακών, μικροβιολογικών και ανοσολογικών τεχνικών, για να κατανοήσουν τις βιοχημικές, δομικές και λειτουργικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα σε κύτταρα, ιστούς και όργανα. Η Παθολογική Ανατομική, παραδοσιακά, διακρίνεται σε γενική και συστηματική. Η γενική παθολογική ανατομική επικεντρώνεται στις κυτταρικές και ιστικές μεταβολές που προκαλούνται από παθολογικά ερεθίσματα, ενώ η συστηματική εξετάζει τις αντιδράσεις και τις αλλαγές που αναπτύσσονται στα διά-

φορα εξειδικευμένα όργανα. Στο παρόν σύγγραμμα, αρχικά περιγράφονται οι βασικές αρχές της γενικής παθολογικής ανατομικής και, στη συνέχεια, εξετάζονται οι ειδικές παθολογικές διεργασίες σε μεμονωμένα όργανα.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ STRESS ΚΑΙ ΣΕ ΕΠΙΒΛΑΒΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ

Τα κύτταρα συμμετέχουν ενεργά στις μεταβολές του περιβάλλοντός τους, προσαρμόζοντας συνεχώς τη δομή και τη λειτουργία τους για την αντιμετώπιση των μεταβαλλόμενων απαιτήσεων και των εξωκυττάριων ερεθισμάτων. Τα κύτταρα, φυσιολογικά, παραμένουν σε μια σταθερή κατάσταση, αποκαλούμενη *ομοιόσταση*, κατά την οποία το ενδοκυττάριο περιβάλλον του διατηρείται μέσα σε σχετικώς στενά φυσιολογικά πλαίσια. Καθώς το κύτταρο αντιμετωπίζει διάφορα φυσιολογικά ή παθολογικά ερεθίσματα, έχει τη δυνατότητα να προσαρμόζεται, επιτυγχάνοντας με αυτόν τον τρόπο μια νέα σταθερή κατάσταση, με σκοπό τη διατήρηση της βιωσιμότητας και της λειτουργικότητάς του. Οι κύριες απαντήσεις προσαρμογής είναι η *υπερτροφία*, η *υπερπλασία*, η *ατροφία* και η *μεταπλασία*. Εάν η ικανότητα του κυττάρου για προσαρμογή υπερβεί τις δυνατότητές του ή αν τα εξωτερικά ερεθίσματα είναι εγγενώς επιβλαβή, επέρχεται *κυτταρική βλάβη* (Εικόνα 1-1). Μέχρις ενός σημείου, η κυτταρική βλάβη είναι *αναστρέψιμη* και τα κύτταρα επανέρχονται στη σταθερή βασική κατάσταση. Εντούτοις, υπό την επίδραση έντονων, επίμονων και ταχέων αναπτυσσόμενων επιβλαβών ερεθισμάτων, προκαλείται *μη αναστρέψιμη βλάβη* και θάνατος των προσβεβλημένων κυττάρων. Ο *κυτταρικός θάνατος* είναι ένα από τα πιο κρίσιμα γεγονότα κατά την εξέλιξη της νόσου σε οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Επέρχεται από διάφορα αίτια, συμπεριλαμβανομένων της ισχαιμίας (ανεπαρκής αιμάτωση), των λοιμώξεων, των τοξινών και των ανοσοαντιδράσεων. Ο κυτταρικός θάνατος αποτελεί, επίσης, φυσιολογική και σημαντική διαδικασία κατά την εμβρυογένεση, την ανάπτυξη των οργάνων και τη διατήρηση της ομοιόστασης.

Οι σχέσεις μεταξύ φυσιολογικών κυττάρων, προσαρμοσθέντων κυττάρων και κυττάρων που έχουν υποστεί αναστρέψιμη ή μόνιμη βλάβη απεικονίζονται στην απάντηση του καρδιακού μυός σε διάφορα είδη stress (Εικόνα 1-2). Το μυοκάρδιο που υποβάλλεται σε παρατεταμένη αύξηση του φορτίου, όπως συμβαίνει στην υπέρταση ή σε στένωση βαλβίδας, προσαρμόζεται με *υπερτροφία* –δηλαδή, αύξηση του μεγέθους κάθε κυττάρου και, τελικά, ολόκληρης της καρδιάς– ώστε να έχει τη δυνατότητα να αποδώσει την απαιτούμενη μεγαλύτερη δύναμη συστολής σύμφωνα με τις νέες ανάγκες. Εάν το μυοκάρδιο δεν απαλλαγεί από τις αυξημένες ανάγκες ή εάν η αιμάτωσή του είναι μειωμένη (*ισχαιμία*) λόγω απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας, τα μυϊκά κύτταρα υφίστανται βλάβη. Το μυοκάρδιο μπορεί να υποστεί αναστρέψιμη βλάβη, εφόσον το stress είναι ήπιο ή η αρτηριακή απόφραξη είναι μερική ή πολύ μικρής διάρκειας, ή μπορεί να υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη και κυτταρικό θάνατο (*έμφραγμα*) σε περιπτώσεις πλήρους ή παρατεταμένης απόφραξης. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διάφορα επιβλαβή ερεθίσματα και η επερχόμενη κυτταρική βλάβη επηρεάζουν όχι μόνο τη μορφολογία, αλλά και τη λειτουργικότητα των κυττάρων και των ιστών. Έτσι, τα κύτταρα του μυοκαρδίου που έχουν υποστεί αναστρέψιμη βλάβη δεν είναι νεκρά και



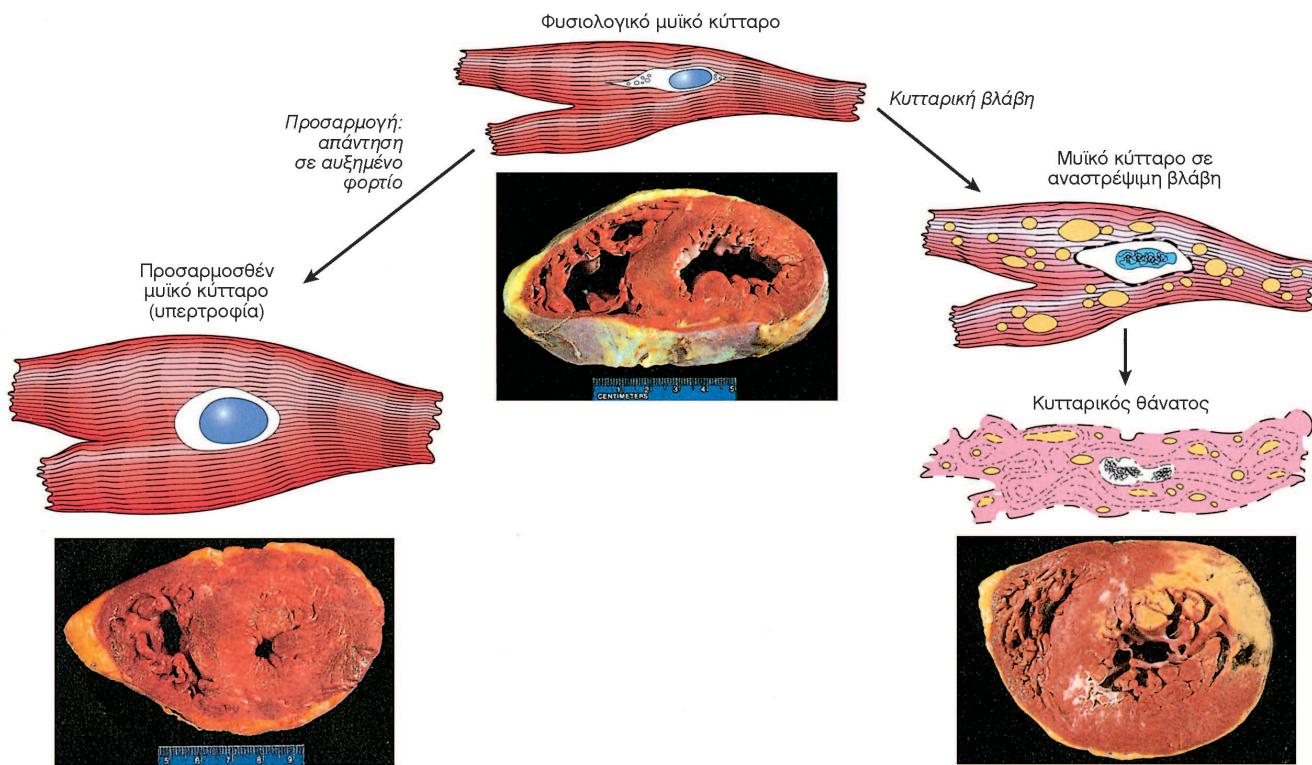
Εικόνα 1-1 Στάδια της κυτταρικής απάντησης σε stress και σε επιβλαβή ερεθίσματα.

μπορεί να ομοιάζουν, μορφολογικά, με τα φυσιολογικά κύτταρα. Ωστόσο, εμφανίζουν παροδική έκπτωση της συσταλτικότητάς τους και, ως εκ τούτου, ακόμη και μια ήπια βλάβη ενδεχομένως να έχει μοιραία κλινική επίπτωση. Κατά πόσον ένα συγκεκριμένο ερεθίσμα δημιουργεί προσαρμογή ή προκαλεί αναστρέψιμη ή μη αναστρέψιμη βλάβη εξαρτάται όχι μόνο από τη φύση και τη βαρύτητα της επιβλαβούς επίδρασης, αλλά και από διάφορες άλλες μεταβλητές, στις οποίες περιλαμβάνονται ο βασικός κυτταρικός μεταβολισμός, η αιμάτωση και η παροχή θρεπτικών ουσιών.

Στο κεφάλαιο αυτό συζητούνται, αρχικά, οι τρόποι με τους οποίους το κύτταρο προσαρμόζεται στα επιβλαβή ερεθίσματα και, στη συνέχεια, τα αίτια, οι μηχανισμοί και οι επιπτώσεις των διάφορων μορφών της οξείας κυτταρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της αναστρέψιμης κυτταρικής βλάβης, των υπομικροσκοπικών μεταβολών και του κυτταρικού θανάτου. Τέλος, παρατίθενται τρεις άλλες διεργασίες που επηρεάζουν τα κύτταρα και τους ιστούς: οι ενδοκυττάριες συσσωρεύσεις ουσιών, η παθολογική αποτάνωση και η γήρανση των κυττάρων.

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΣΤΟ STRESS

Οι τρόποι προσαρμογής αφορούν σε αναστρέψιμες μεταβολές στον αριθμό, στο μέγεθος, στον φαινότυπο, στη μεταβολική δραστηριότητα ή στις λειτουργίες των κυττάρων ως απάντηση σε μεταβολές του περιβάλλοντός τους. Η φυσιολογική προσαρμογή αντιπροσωπεύεται, συνήθως, από τις αντιδράσεις των κυττάρων σε φυσιολογικά ερεθίσματα, προερχόμενα από ορμόνες ή ενδογενείς χημικούς μεσολαβητές (π.χ. διόγκωση των μαστών και της μήτρας κατά την κύηση, που επάγεται από ορμόνες). Οι τύποι παθολογικής προσαρμογής αποτελούν το σύνολο των απαντήσεων σε ερεθίσματα, οι οποίοι δίνουν τη δυνατότητα στα κύτταρα να τροποποιούν τη δομή και τη λειτουργία τους και, έτσι, να αποφύγουν τη βλάβη. Αυτού του είδους η προσαρμογή μπορεί να εμφανιστεί υπό διάφορες συγκεκριμένες μορφές.



Εικόνα 1-2 Η σχέση ανάμεσα σε φυσιολογικά κύτταρα, προσαρμοσθέντα κύτταρα που έχουν υποστεί αναστρέψιμη βλάβη και νεκρά κύτταρα του μυοκαρδίου. Ο τύπος της κυτταρικής προσαρμογής, στη συγκεκριμένη περίπτωση, αφορά σε υπερτροφία και ο τύπος της αναστρέψιμης βλάβης είναι η ισχαιμία, ενώ η μη αναστρέψιμη βλάβη αφορά σε ισχαιμική πηκτική νέκρωση. Στο παράδειγμα της υπερτροφίας του μυοκαρδίου (κάτω αριστερά), το πάχος του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας είναι μεγαλύτερο από 2 cm (φυσιολογικά 1-1,5 cm). Το μυοκάρδιο που έχει υποστεί αναστρέψιμη βλάβη παρουσιάζει μόνο λειτουργικές διαταραχές, χωρίς μικροσκοπικές ή μικροσκοπικές αλλοιώσεις, ή παρουσιάζει αναστρέψιμες αλλοιώσεις, όπως κυτταρικό οίδημα και λιπώδη αλλαγή (απεικονίζονται εδώ). Στο παρασκεύασμα που παρουσιάζει νέκρωση (κάτω δεξιά), η διατοιχωματική ανοιχτόχρωμη περιοχή στο προσθιοπλάγιο τμήμα της αριστεράς κοιλίας αντιπροσωπεύει οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Και οι τρεις αυτές εγκάρσιες διατομές του μυοκαρδίου έχουν χρωσθεί με χλωριούχο τριφαινυλετεραζόλιο, ένα ενζυμικό υπόστρωμα που χρωματίζει βαθύ ερυθρό το βιώσιμο μυοκάρδιο. Η μη πρόσληψη της χρωστικής οφείλεται σε διαρροή του ενζύμου μετά από κυτταρικό θάνατο.

Υπερτροφία

Υπερτροφία είναι η αύξηση των μεγέθους των κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση των μεγέθους των αντίστοιχου οργάνων. Αντιθέτως, η υπερπλασία (περιγράφεται στη συνέχεια) χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των κυττάρων, λόγω πολλαπλασιασμού των διαφοροποιημένων κυττάρων και αντικατάσταση από αρχέγονα κύτταρα του ιστού. Με άλλα λόγια, στην αληθή υπερτροφία δεν παρατηρείται παραγωγή νέων κυττάρων, παρά μόνο αύξηση των μεγέθους των ήδη υπαρχόντων λόγω αυξημένης ποσότητας δομικών πρωτεΐνων και κυτταρικών οργανιδίων. Η υπερπλασία αποτελεί απάντηση προσαρμογής κυττάρων ικανών να πολλαπλασιάζονται με μιτωτική διάρεση, ενώ η υπερτροφία παρατηρείται σε κύτταρα που έχουν περιορισμένη δυνατότητα διάρεσης. Η υπερτροφία και η υπερπλασία μπορούν να συμβούν ταυτόχρονα και προφανώς δημιουργούν μεγαλύτερους μεγέθους (υπερτροφικά) όργανα.

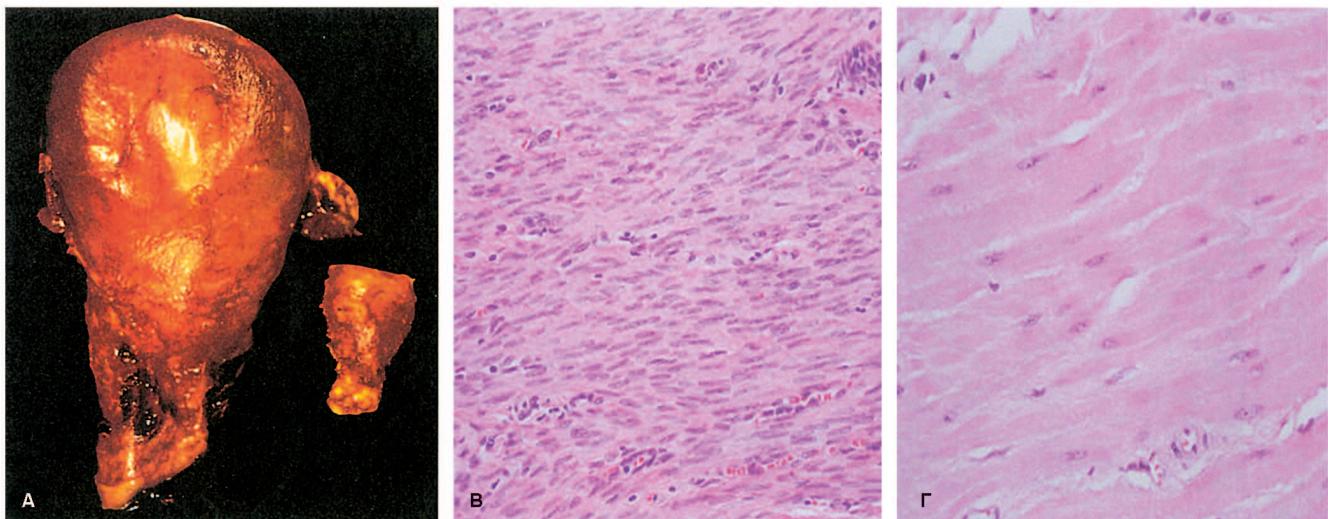
Η υπερτροφία μπορεί να είναι φυσιολογική ή παθολογική, προκαλείται δε από αυξημένες λειτουργικές απαιτήσεις ή από την επίδραση αυξητικού παράγοντα ή ορμονικής διέγερσης.

- Η φυσιολογική διόγκωση της μήτρας κατά την κύηση είναι συνέπεια της υπερτροφίας και της υπερπλασίας των λείων μυϊκών κυττάρων που προκαλούν τα οιστρογόνα (Εικόνα 1-3). Αντιθέτως, λόγω αυξημένου φορτίου, τα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα τόσο των σκελετικών μυών όσο και της καρδιάς μπορούν να υποστούν μόνο

υπερτροφία, δεδομένου ότι τα ώριμα μυϊκά κύτταρα έχουν περιορισμένη ικανότητα διαίρεσης. Έτσι, το σημιλεμένο σώμα του έντονα αθλούμενου αρσιβαρίστα οφείλεται στην υπερτροφία των σκελετικών μυών.

- Ένα παράδειγμα παθολογικής κυτταρικής υπερτροφίας είναι η διόγκωση της καρδιάς σε ασθενείς με υπέρταση ή βλάβη της αορτικής βαλβίδας (Εικόνα 1-2).

Οι μηχανισμοί που προκαλούν υπερτροφία της καρδιάς περιλαμβάνουν δύο τουλάχιστον τύπους ερεθισμάτων: μηχανικά ερεθίσματα, όπως η διάταση, και τροφικά ερεθίσματα, τα οποία κατά κανόνα είναι διαλυτοί μεσολαβητές που διεγέρουν την κυτταρική αύξηση, όπως αυξητικοί παράγοντες και αδρενεργικές ορμόνες. Τα ερεθίσματα αυτά ενεργοποιούν οδούς μεταγωγής σημάτων, οι οποίες οδηγούν στην επαγωγή μιας σειράς γονιδίων, που διεγέρουν τη σύνθεση πολυάριθμων κυτταρικών πρωτεΐνων, συμπεριλαμβανομένων αυξητικών παραγόντων και δομικών πρωτεΐνων. Αποτέλεσμα αυτών είναι η αυξημένη σύνθεση πρωτεΐνων και μιοϊνδίων ανά κύτταρο, η οποία αυξάνει την ισχύ που παράγεται με κάθε συστολή, καθιστώντας το κύτταρο ικανό να αντεπέξελθει στις αυξημένες απαιτήσεις έργου. Μπορεί, επίσης, να σημειωθεί μεταστροφή των συσταλτικών πρωτεΐνων από τις μορφές του ενηλίκου σε εμβρυϊκές ή νεογνικές μορφές. Για παράδειγμα, κατά τη μυϊκή υπερτροφία, η α μορφή της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης αντικαθίσταται από τη β μορφή της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης, η οποία συστέλλεται με βραδύτερο και, ενεργειακά, οικονομικότερο ρυθμό.



Εικόνα 1-3 Φυσιολογική υπερτροφία της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης. **Α.** Μακροσκοπική εικόνα φυσιολογικής (δεξιά) και κυοφορούσας (αριστερά) μήτρας, η οποία αφαιρέθηκε λόγω αιμορραγίας μετά τον τοκετό. **Β.** Μικρά, ατρακτοειδή, λεία μυϊκά κύτταρα φυσιολογικής μήτρας. Σύγκριση με τα διογκωμένα, υπερτροφικά λεία μυϊκά κύτταρα κυοφορούσας μήτρας της εικόνας **Γ** (**Β** και **Γ**, ίδια μεγέθυνση).

Όποιοι, όμως, και αν είναι οι ακριβείς μηχανισμοί της υπερτροφίας, υπάρχει κάποιο όριο, πέρα από το οποίο η αύξηση της μάζας του μυός δεν μπορεί πλέον να αντισταθμίσει το αυξημένο φορτίο. Όταν πρόκειται για την καρδιά, τα κύτταρα του μυοκαρδίου εμφανίζουν διάφορες «εκφυλιστικές» αλλοιώσεις, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι ο κατακερματισμός και η απώλεια των συσταλτικών μυοϊνδίων. Οι παράγοντες που περιορίζουν τη συνεχιζόμενη υπερτροφία και προκαλούν αλλοιώσεις υποστροφής δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Μπορεί να οφείλονται στα πεπερασμένα όρια της αγγειώσης για την επαρκή παροχή αίματος στις διογκωμένες μυϊκές ίνες ή των μιτοχονδρίων στην παροχή τριφωσφορικής αδενοσύνης (ATP) ή, τέλος, των μηχανισμών βιοσύνθεσης για την παροχή συσταλτικών πρωτεΐνων ή άλλων στοιχείων του κυτταροσκελετού. Το τελικό αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι η διάταση των κοιλιών και, τελικά, η καρδιακή ανεπάρκεια, δηλαδή μια αλληλουχία συνεπειών που απεικονίζει τον τρόπο που η προσαρμογή στα επιβλαβή ερεθίσματα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική, λειτουργικά, κυτταρική βλάβη, εάν δεν αρθούν τα ερεθίσματα αυτά.

Υπερπλασία

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, υπερπλασία παρατηρείται όταν ο ιστός περιλαμβάνει κυτταρικούς πληθυσμούς ικανούς να αναπάγονται. Μπορεί να συνδυάζεται με υπερτροφία, συχνά, ως απάντηση στο ίδιο ερεθίσμα.

Η υπερπλασία μπορεί να είναι φυσιολογική ή παθολογική. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, η κυτταρική υπερπλασία διεγίρεται από αυξητικούς παράγοντες που παράγονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους.

- Οι δύο τύποι φυσιολογικής υπερπλασίας είναι (1) η ορμονική υπερπλασία, όπως είναι η υπερπλασία του αδενικού επιθηλίου του γυναικείου μαστού κατά την εφηβεία και την κύηση και (2) η αντιρροπιστική υπερπλασία, δηλαδή η υπερπλασία του ιστού που παραμένει μετά από την αφαίρεση ή την απώλεια μέρους ενός οργάνου. Για παράδειγμα, όταν αφαιρέται τμήμα του ήπατος, η μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων που απομένουν

αρχίζει μόλις 12 ώρες μετά, αποκαθιστώντας σταδιακά το φυσιολογικό βάρος του ήπατος. Τα ερεθίσματα για την υπερπλασία σε αυτήν την περίπτωση είναι πολυπεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες, ορισμένοι από τους οποίους παράγονται από τα εναπομείναντα ηπατοκύτταρα, καθώς και από μη παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος (Κεφάλαιο 2). Μετά από την αποκατάσταση της μάζας του ήπατος, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων «διακόπτεται» με τη δράση διαφόρων αναστολέων της ανάπτυξης.

- Οι περισσότερες μορφές παθολογικής υπερπλασίας προκαλούνται από υπέρμετρη διέγερση μέσω ορμονικών ή αυξητικών παραγόντων. Για παράδειγμα, μετά από φυσιολογική έμμηνο ρύση παρατηρείται εκρηκτική αύξηση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου, η οποία φυσιολογικά τελεί υπό τον αυστηρό έλεγχο, αφενός, της διεγερτικής δράσης των ορμονών της υπόφυσης και των οιστρογόνων των ωθηκών και, αφετέρου, της ανασταλτικής δράσης της προγεστερόνης. Ωστόσο, εάν η ισορροπία μεταξύ των οιστρογόνων και της προγεστερόνης διαταραχθεί, προκαλείται υπερπλασία του ενδομητρίου, η οποία αποτελεί συχνό αίτιο παθολογικής εμμηνορρυσίας. Η υπερπλασία αποτελεί, επίσης, σημαντικό μηχανισμό απάντησης των κυττάρων του συνδετικού ιστού κατά τη διαδικασία της επούλωσης των τραυμάτων, όπου παρατηρείται πολλαπλασιασμός αιμοφόρων αγγείων και ινοβλαστών, με σκοπό την αποκατάσταση της βλάβης (Κεφάλαιο 2). Στη διεργασία αυτή, οι αυξητικοί παράγοντες παράγονται από τα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) ως απάντηση στη βλάβη, καθώς και από κύτταρα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η διέγερση μέσω αυξητικών παραγόντων εμπλέκεται, επίσης, στην υπερπλασία που σχετίζεται με ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις. Για παράδειγμα, οι ιοί των θηλωμάτων προκαλούν ακροχορδώνες του δέρματος (μυρμηκίες) και βλάβες στους βλεννογόνους, αποτελούμενες από μάζες υπερπλαστικού επιθηλίου. Στην περίπτωση αυτή, οι αυξητικοί παράγοντες μπορεί να κωδικοποιούνται από γονίδια του ιού ή από γονίδια των μολυσμένων κυττάρων του ξενιστή.

Το σημαντικό σε όλες αυτές τις καταστάσεις είναι ότι η διεργασία της υπερπλασίας παραμένει υπό έλεγχο. Εάν τα σήματα που την υποκίνησαν διακοπούν, η υπερπλασία εξαφανίζεται. Αυτή η ικανότητα απάντησης στους φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς ελέγχου είναι που διακρίνει την παθολογική υπερπλασία από τον καρκίνο, στον οποίο οι μηχανισμοί που ελέγχουν την αύξηση είναι απορρυθμισμένοι ή αναποτελεσματικοί (Κεφάλαιο 5). Πάντως, σε πολλές περιπτώσεις, η παθολογική υπερπλασία αποτελεί γόνιμο έδαφος, στο οποίο μπορεί τελικά να αναπτυχθεί καρκίνος. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με υπερπλασία του ενδομητρίου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου (Κεφάλαιο 18).

Ατροφία

Η συρρίκνωση των μεγέθους των κυττάρων λόγω απώλειας συστατικών τους είναι γνωστή ως ατροφία. Όταν αυτή εμφανιστεί σε ικανό αριθμό κυττάρων, ολόκληρος ο ιστός ή το όργανο ελαττώνεται σε μέγεθος και καθίσταται ατροφικό (Εικόνα 1-4). Μολονότι τα ατροφικά κύτταρα μπορεί να υπολειτουργούν, δεν είναι νεκρά.

Στα αίτια της ατροφίας περιλαμβάνονται το ελαττωμένο έργο (όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις ακινητοποίησης ενός άκρου, με σκοπό την πώρωση κατάγματος), η απώλεια νεύρωσης, η ελαττωμένη αιμάτωση, η ανεπαρκής θρέψη, η απώλεια ορμονικής διέγερσης και η γήρανση (γεροντική ατροφία). Μολονότι ορισμένα από αυτά τα ερεθίσματα είναι φυσιολογικά (π.χ. απώλεια διέγερσης από ορμόνες κατά την εμφηνόπαυση) και άλλα είναι παθολογικά (π.χ. απονεύρωση), οι θεμελιώδεις αλλοιώσεις των κυττάρων είναι πανομοιότυπες και αντιπροσωπεύουν μια υποστροφή του μεγέθους του κυττάρου, όμως σε τέτοιο σημείο, ώστε η επιβίωσή του να είναι δυνατή. Με αυτόν τον τρόπο εγκαθίσταται μια νέα ισορροπία μεταξύ του μεγέθους του κυττάρου και της ελαττωμένης αιμάτωσης, θρέψης ή τροφικής διέγερσης.

Οι μηχανισμοί της ατροφίας περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό μειωμένης πρωτεΐνουσύνθεσης και αυξημένης αποδόμησης πρωτεΐνών στα κύτταρα.

- Η σύνθεση πρωτεΐνών ελαττώνεται λόγω μειωμένης μεταβολικής δραστηριότητας.
- Η αποδόμηση των κυτταρικών πρωτεΐνών λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω της οδού ουμπικούτινης-πρωτεα-

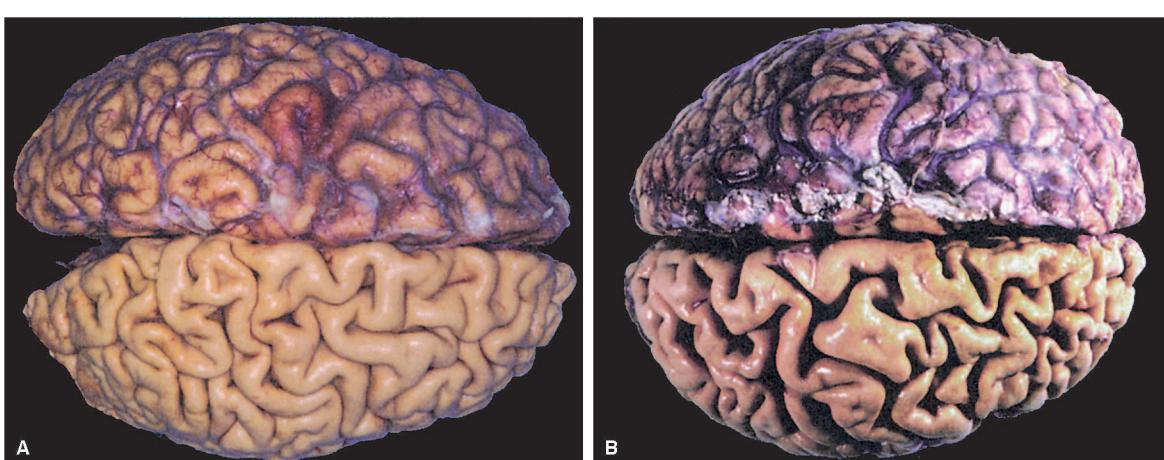
σώματος. Η ανεπαρκής θρέψη και η αχρησία μπορεί να ενεργοποιήσουν τις λιγάσες της ουμπικούτινης, οι οποίες συνδέουν πολλαπλά μόρια του μικρού μοριακού βάρους πεπτιδίου ουμπικούτινη σε κυτταρικές πρωτεΐνες και τις καθιστά στόχο για διάσπαση εντός των πρωτεασωμάτων. Η οδός αυτή θεωρείται, επίσης, υπεύθυνη για την επιτάχυνση της πρωτεόλυσης που παρατηρείται σε διάφορες καταβολικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της καχεξίας των καρκινοπαθών.

- Σε πολλές περιπτώσεις, η ατροφία συνοδεύεται επίσης από αυξημένη αυτοφαγία, με αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των αυτοφαγικών κυττιδίων. Αυτοφαγία είναι η διεργασία κατά την οποία τα λιμοκτονούντα κύτταρα τρώνε το περιεχόμενό τους σε μία προσπάθεια να επιβιώσουν. Η διεργασία αυτή θα περιγραφεί στη συνέχεια του κεφαλαίου.

Μεταπλασία

Η μεταπλασία αποτελεί αναστρέψιμη αλλοίωση, κατά την οποία παρατηρείται αντικατάσταση ενός τύπου ώρμων κυττάρων (επιθηλιακά ή μεσεγχυματικά) από άλλο τύπο –επίσης ώρμων– κυττάρων. Αποτελεί μία από τις διαδικασίες προσαρμογής των κυττάρων, κατά την οποία κύτταρα εναίσθητα σε συγκεκριμένο βλαπτικό ερέθισμα αντικαθίστανται από κύτταρα άλλου τύπου, που διαθέτουν μεγαλύτερη αντοχή στο δυσμενές περιβάλλον. Η μεταπλασία θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα γενετικού «αναπρογραμματισμού» αρχέγονων κυττάρων παρά μιας φαινοτυπικής αλλαγής ήδη διαφοροποιημένων κυττάρων (διαδιαφοροποίηση).

Παράδειγμα επιθηλιακής μεταπλασίας αποτελεί η πλακώδης μεταπλασία που παρατηρείται στο αναπνευστικό επιθήλιο συστηματικών καπνιστών (Εικόνα 1-5). Τα φυσιολογικά κροσσωτά κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα της τραχείας και των βρόγχων αντικαθίστανται, κατά τόπους ή σε ευρύτερη έκταση, από κύτταρα πολύστιφου πλακώδους επιθηλίου. Το ανθεκτικότερο πολύστιφο πλακώδες επιθήλιο έχει ίσως την ικανότητα να επιβιώνει υπό την επήρεια των επιβλαβών χημικών ουσιών του καπνού του τσιγάρου, τις οποίες το λιγότερο ανθεκτικό εξειδικευμένο επιθήλιο δεν θα μπορούσε να αντέξει. Παρά το γεγονός ότι το μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο διαθέτει μεγαλύτερη ικανότητα επιβίωσης, στρείται σηματικών προστατευτικών μηχανισμών, όπως είναι η έκκριση



Εικόνα 1-4 Ατροφία. Α. Φυσιολογικός εγκέφαλος νεαρού ενηλίκου. Β. Ατροφία εγκεφάλου σε έναν άνδρα 82 ετών με αθηροσκληρυντική νόσο. Η ατροφία του εγκεφάλου οφείλεται σε γήρανση και ελαττωμένη παροχή αίματος. Σημειώνεται ότι η απώλεια της εγκεφαλικής ουσίας επιφέρει μείωση του εύρους των ελίκων και αύξηση του εύρους των αυλάκων. Από το κάτω ήμισυ κάθε παρασκευάσματος της εικόνας έχουν αφαιρεθεί οι μήνιγγες, για να φανεί η επιφάνεια του εγκεφάλου.