Zeitschrift: Bollettino della Società ticinese di scienze naturali
Herausgeber: Società ticinese di scienze naturali
Band: 85 (1997)

Artikel: La morte cellulare per apoptosi
Autor: Losa, Gabriele A.
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-1003297

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

La morte cellulare per apoptosi

Gabriele A. Losa

Laboratorio di Patologia Cellulare, Istituto Cantonale di Patologia, 6601 Locarno e Sezione di Biologia, Facoltà di Scienze, Università di Losanna, 1015 Losanna

Riassunto: L'apoptosi costituisce un processo di morte cellulare geneticamente codificato, in grado quale controparte fisiologica della proliferazione cellulare, di controllare il tasso di cellule negli organismi. È un fenomeno essenziale che si esplica in embriologia, immunologia ed ematologia e che occorre altresì con frequenza propria in numerosi stati patologici. Durante il processo di apoptosi, la cellula subisce una serie di alterazioni morfologiche e biochimiche che si manifestano inizialmente a livello della membrana pericellulare, per poi perturbare altri compartimenti della cellula ed in modo particolare il nucleo e la cromatina genomica.

Abstract: Apoptosis is a physiological form of cell death, genetically determined, which occurs in every tissues and counteracts cell proliferation. Cells committed to die undergo a series of characteristic morphological and biochemical changes first targeting the plasma membrane and in the late phase the cytoskeleton and the nuclear chromatin. Apoptosis manifests also in pathologic tissues but it appears to be few apoptotic cells in many tumour tissues.

INTRODUZIONE

Comportamento paradossale quello della società moderna, informatizzata anche se non sempre informata in modo adeguato, che cerca di occultare il più possibile tutto quanto si riferisce alla morte e di rimuovere le situazioni nelle quali sussiste l'affronto del ed il confronto con il fenomeno della morte nelle sue componenti razionali ed emotive. Va osservato per la verità che anche la biologia, accantonati alcuni tentativi effettuati da Wirchow, padre della anatomia patologica in Germania e da altri studiosi nel secolo scorso, ha elevato a dignità scientifica lo studio della morte, di quel fenomeno fisiologico cui devono piegarsi tutti gli esseri viventi, una ventina di anni orsono grazie ai lavori di Kerr, Wyllie e Currie, (1972). Ma il vero cambiamento di paradigma scientifico in merito al fenomeno della morte è intervenuto solo verso la fine degli anni ottanta, con la conseguenza che nell'ultimo quinquennio si sono moltiplicati esponenzialmente gli studi e le ricerche sui segnali e sui meccanismi che attivano ed espletano il processo di morte cellulare negli esseri senzienti e non (McConkey *et al.,* 1992; Majno & Joris, 1995; Kerr *et al.,* 1994; Wyllie, 1992). E l'*apoptosi,* dall'etimo greco che significa caduta delle foglie, è assurta come dire ad emblema e connotazione del processo di morte anche nel regno animale. In realtà, il dato di fatto universale è che tutti gli esseri viventi, dai procarioti, agli eucarioti fino agli organismi pluricellulari, portano iscritto nel proprio codice genetico gran parte delle istruzioni di esecuzione dei meccanismi metabolici che governano la morte cellulare. La comunità scientifica ritiene che l'apoptosi sia parte integrante del normale programma ontogenetico a salvaguardia dell'efficienza morfo-funzionale sia nell'embrione come nell'adulto ed attraverso i vari stadi di differenziazione (Wyllie *et al.,* 1980). Perciò viene definita morte cellulare programmata o morte suicida, in un'accezione perlomeno riduttiva, poiché l'espletamento di tale fenomeno richiede l'intervento di fattori ambientali e di meccanismi epigenetici cioè non codificati nel DNA. L'apoptosi è comunque da distinguere dall'altra forma di morte accidentale, denominata necrosi, causata ad esempio dall'azione di veleni, agenti infettivi, carenza di ossigeno (Gerschenson & Rotello, 1992). Dunque sin dalle prime fasi vitali l'organismo è programmato per morire ed autodistuggersi ancorché in concomitanza avvii processi ed accorgimenti antitetici, atti alla sopravvivenza ed alla moltiplicazione nell'ovvio tentativo di procrastinare l'esito finale. È oggigiorno assodato come l'apoptosi sia un fenomeno indispensabile per l'annichilimento di cellule indesiderate che insorgono durante processi fisiologici, quali lo sviluppo embrionale, la configurazione terminale di forme e strutture di organi e tessuti (ad esempio, l'eliminazione della coda dell'embrione umano, dei tessuti fra le dita, il rimodellaggio delle ossa e delle cartilagini, ecc.), il necessario turnover o rinnovamento dei tessuti (Cotter *et al.,* 1990; Battersby & Anderson, 1988), l'espressione della tolleranza immunologica per cui il nostro sistema di difesa riesce a discriminare il sé dal non sé, evitando la distruzione del primo (Goldstein *et al.,* 1991), ed ovviamente durante numerosi eventi patologici, come tumori, immunodeficienze, invecchiamento, Alzheimer ed altre malattie fortemente ingravescenti (Carson & Ribeiro, 1993).

LA CELLULA IN APOPTOSI

Prima di passare ad esaminare il ruolo e l'entità della morte cellulare nei fenomeni patologici sopracitati, mette conto di illustrare la configurazione morfologica che la cellula assume durante il processo di apoptosi, poiché consente di comprendere come tale processo sia fisiologico, non catastrofico, e si effettui con discreta e rapida esecuzione senza lasciar traccia né di infiammazione né di lesione, contrariamente al processo necrotico. La cellula in cui il processo di apoptosi viene attivato tende dapprima al restringimento mantenendo integri, sia gli organelli intracellulari sia la sua membrana di superficie che tuttavia può assumere un profilo più irregolare e rugoso. Per quanto concerne l'aspetto morfologico, è il nucleo contenente la cromatina genomica in cui è albergato il codice genetico, a mostrare le trasformazioni più appariscenti (KERR *et al.,* 1972). La cromatina infatti si condensa dapprima lungo il bordo interno del nucleo assumendo talvolta una configurazione a quarto di luna in posizione eccentrica, per finalmente apparire come una massa amorfa. Il nucleo dalla cromatina condensata in seguito si scinde in frammenti che a loro volta vengono inclusi in porzioni di citoplasma cellulare delimitato dalla membrana superficiale, dando origine ai corpi apoptotici. Tali frammenti cellulari vengono individuati e rapidamenti fagocitati da cellule predeterminate o fagociti, presenti nel sangue o locati nei vari organi, senza rilasciare residui o sostanze nocive per gli elementi cellulari e l'ambiente circostanti (DINI *et al.,* 1996). Come precedentemente precisato, il processo di morte cellulare si attua rapidamente una volta avviato, comportando la limitata permanenza nel tessuto degli elementi indesiderati (BURSCH *et al.,* 1990). Di conseguenza, la valutazione della frequenza di elementi apoptotici identificabili all'esame microscopico convenzionale oltre che risultare difficile, fornisce solo un parziale apprezzamento dell'entità del fenomeno. Ciò vale anche per le indagini effettuate al microscopio elettronico, pur con la messa in evidenza di maggiori dettagli, poiché in pratica vengono riconosciuti solo gli elementi apoptotici allo stadio terminale e non ancora eliminati. Più appropriato sarebbe poter descrivere i cambiamenti morfologici ed ultrastrutturali della cromatina e del nucleo che intervengono nelle fasi d'avviamento e nelle fasi precoci del processo di morte programmata (FADOK *et al.,* 1992). Tuttavia trattasi di fasi complesse nel loro svolgimento biochimico-funzionale, inserite in morfostrutture irregolari e difficili da discriminare in quanto coinvolte in un processo di rapida esecuzione anche se talvolta frequente. L'immagine di microscopia elettronica mostra una normale cellula linfocitaria, elemento del sistema immunologico di difesa circolante nel sangue ed un linfocito in avanzato stadio di apoptosi, il cui nucleo contiene la cromatina condensata e dall'aspetto amorfo (Figg. 1 e 2). La membrana di superficie che delimita la cellula apoptotica appare intatta. È questo un tratto morfologico sorprendente del suicidio cellulare, processo efficiente e nel contempo rispettoso degli altri elementi cellulari. Ciò risiede nel fatto che la cellula apoptotica non rilascia sostanze proprie che possono risultare infiammatorie o nocive in generale, in quanto che la membrana superficiale conserva intatta la propria microconfigurazione anatomo-funzionale, rimanendo impermeabile praticamente fino al completamentto del fenomeno apoptotico. A conferma di ciò, è stato addirittura osservato un'espressione funzionale più marcata con l'incremento di taluni costituenti molecolari della membrana (GRABER & LOSA, 1995). In sostanza, la cellula suicida non si spoglia ma anzi si fa più attraente proponendo i propri costituenti

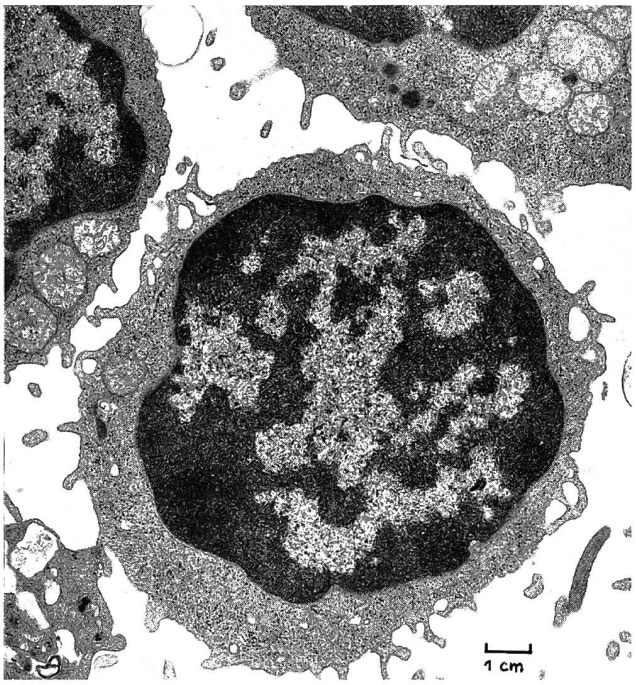

Fig. 1. Linfocito normale. Ingrandimento: 1 cm = 23.000 volte (435 nm) al microscopio elettronico.

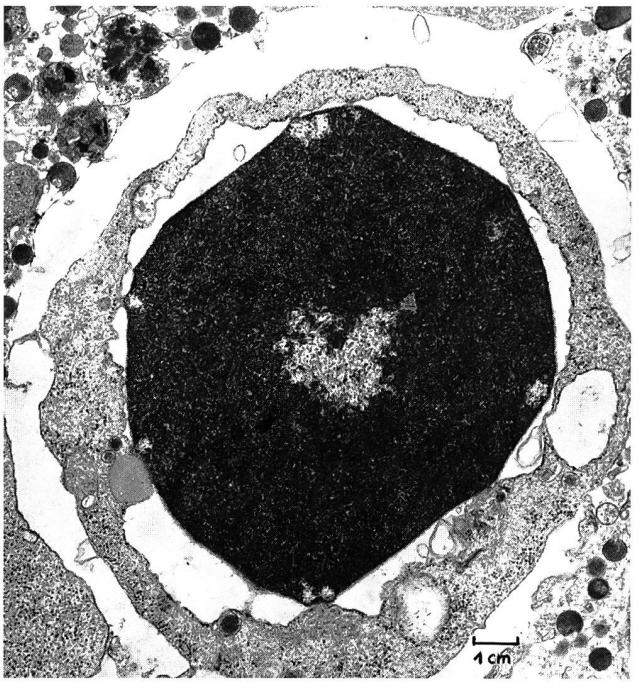

Fig. 2. Linfocito in apoptosi al microscopio elettronico. Ingrandimento: 1 cm = 23.000 volte (435 nm).

di membrana quali segnali di riconoscimento e pertanto di richiamo per i fagociti responsabili del suo definitivo occultamento (DINI *et al.,* 1996; FADOK *et al.,* 1992). In una fase diversa, la cui successione temporale è sconosciuta, oltre che nel nucleo e nella membrana vengono attivati precisi processi metabolici anche nel citoplasma cellulare, ciò che concorre a far ritenere che il processo di morte programmata sia un fenomeno largamente interattivo e dalla dinamica complessa, che può coinvolgere un gran numero di cellule in poche ore (SCHWARTZMAN & CIDLOWSKI, 1993).

APOPTOSI E MALATTIE

Allorquando il dialogo ed il contatto fra le cellule si allenta ed i segnali di sopravvivenza, inclusi i fattori di crescita, emessi dall'ambiente circostante si diradano, viene attivata una serie di meccanismi, alcuni geneticamente determinati, che portano alla morte cellulare. Affinché si instauri la decisione di suicidio occorre, oltre a quanto precisato sopra, la diminuzione dell'espressione di geni che inibiscono la morte cellulare, il concomitante aumento di geni che sostengono la proliferazione cellulare in assenza di segnali di sopravvivenza e la liberazione nell'ambiente di molecole particolari che poi si fissano sulle cellule bersaglio da sopprimere (SABOURIN *et al.,* 1994). Della complessità e rilevanza del fenomeno di morte cellulare per apoptosi ci si è resi conto studiando non solo i fenomeni di ontogenesi e di sviluppo o l'emergenza di meccanismi fisiologici, quali il costituirsi della rete di comunicazione e trasmissione del sistema nervoso e del sistema immunologico di difesa, menzionati all'inizio, ma anche dai tentativi di elucidare le cause di insorgenza di malattie gravi, a decorso cronico od acuto, che penalizzano la società attuale. Nel caso di malattie degenerative del sistema nervoso, dove sovente è riscontrabile un invecchiamento prematuro (morbo di Alzheimer, Morbo di Creutzfeldt -Jakob, morbo di Parkinson) si è rilevato l'assenza di geni che bloccano il meccanismo di suicidio cellulare piuttosto che la distruzione degli elementi colpiti. Fenomeni anormali di suicidio cellulare si verificano nelle epatiti virali con la disparizione brutale di epatociti mentre nella cirrosi epatica la riduzione è progressiva. L'alterazione del programma di suicidio cellulare è una caratteristica associata alle malattie infettive: in generale il sistema di difesa, identificato l'agente infettivo, è in grado di far scattare il processo di suicidio cellulare sia negli elementi infettati sia in quelli circostanti per impedire la colonizzazione dell'organo o dell'organismo da parte dell'ospite indesiderato, applicando cioè la strategia della terra bruciata.Tuttavia gli agenti infettivi possono esprimere a loro volta geni capaci di bloccare il suicidio in una data popolazione cellulare, riuscendo pertanto a sopravvivere ed eventualmente a moltiplicarsi. Nella sindrome da immunodeficienza acquisita (SIDA), il deficit immunitario si instaura in conseguenza della riduzione drastica per apoptosi di un certo tipo di linfociti effettori CD4 del sangue non necessariamente toccati dal virus e l'atrofia cerebrale per riduzione di neuroni cerebrali non infetti (GOUGEON *et al.,* 1996). All'opposto, nei casi di tumori primari, caratterizzati da una crescita incontrollata ed eccessiva di cellule trasformate, si osserva in concomitanza alla moltiplicazione cellulare, il blocco del fenomeno di suicidio cellulare per cui il tasso misurabile di cellule apoptotiche è estremamente ridotto aggirandosi fra il 0.5% ed il 2% (VAN DE SHEPOP HAM *et al.,* 1966; LOSA & GRABER, 1997; LIPPONEN *et al.,* 1994). Ciò è dovuto sia all'espressione abnorme di alcuni geni (Bcl-2, p-53, ecc.) che in situazione fisiologica impediscono la morte cellulare, sia alla mutazione di quei geni che normalmente la promuovono opponendosi in particolare alla moltiplicazione degli elementi mutati o trasformati (DOGLIONI *et al.,* 1994; BARBARESCHI *et al.,* 1996). Ora se tali geni non presiedono più all'integrità del genoma cellulare in ragione di una loro mutazione, la cellula modificata non viene eliminata ma tende a moltiplicarsi con conseguente amplificazione della lesione tumorale ed eventuale formazione di metastasi (REED, 1994). Le metastasi sono costituite da cellule tumorali che, staccatesi dal tumore primario, sono in grado di attecchire fuori dall'habitat consueto. Sembra assodato che il programma di morte rimane inattivato con la conseguenza che le cellule in metastasi non muoiono pur non ricevendo segnali di sopravvivenza, ciò che invece accade ad una cellula normale nel caso in cui dovesse migrare in un organo diverso. Corollario, ma rilevante eccome, resta da stabilire se i trattamenti antitumorali ed i trattamenti contro i virus forzano le cellule ad autodistruggersi favorendo il processo di apoptosi oppure se invece conducono direttamente alla loro distruzione con la possibile insorgenza di effetti nocivi collaterali. Infine è accertato che il processo di morte cellulare suicidale interviene in modo eccessivo durante l'invecchiamento e la senescenza ma anche che può essere assecondato dall'alimentazione scorretta attraverso l'apporto calorico eccessivo e la perossidazione lipidica, eventi che compromettono l'integrità strutturo-funzionale delle membrane cellulari. Appare pertanto chiaramente tracciato il cammino che la ricerca deve seguire per comprendere nella sua complessità morfologica, biochimica e cellulare il processo di morte cellulare per apoptosi, se si intende modulare in modo consapevole e con beneficio terapeutico tale fenomeno, che non si lascia interpretare mediante una lettura lineare di causa ed effetto.

Studio effettuato nell'ambito del progetto di ricerca no 31-39161 con il sostegno del Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica.

BIBLIOGRAFIA

BARBARESCHI M., CAFFO O., VERONESE S., LEEK R.D., FINA P., FOX S. *et al.,* 1996. Bcl-2 and p-53 expression in node-negative breast carcinoma. Hum. Pathol., 27: 1149-1155.

BATTERSBY S. & ANDERSON T.J., 1990. Proliferative and secretory activity in the pregnant and lactating humanbreast. Virchows Archiv. A. Pathol. Anat., 413: 189-196.

BURSCH W., PAFFE S., PUTZ B., BARTHEL G. & SCHULTE-HERMAN R., 1990. Determination of the length of the histological stages of apoptosis in normal liver and in altered hepatic foci of rats. Carcinogenesis, 11: 847-853.

CARSON D.A. & RIBEIRO J.M., 1993. Apoptosis and disease. The Lancet, 341: 1251-54.

COTTER T.G., LENNON S.V., GLYNN J.G. & MARTIN S.J., 1990. Cell death via apoptosis and its relationship to growth, development and differentiation of both tumour and normal cells. Anticancer Res., 10: 1153-1160.

DINI L., RUZITTU M. & FALASCA L., 1996. Recognition and phagocytosis of apoptotic cells. Scanning Microscopy, 10:239-252.

DOGLIONI C., DEI TOS A.P., LAURINO L., CHIARELLI C., BARBARESCHI M. & VIALE G., 1994. The prevalence of Bcl-2 immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathological correlates, with particular reference to estrogen receptor status. Wirchow Archiv, 424: 47-51.

FADOK V.A., VOELKER D.R., CAMPBELL P.A., COHEN J.J., BRATTON DL. & HENSON P.M., 1992. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. J. Immunology, 148: 2207-11.

GERSCHENSON L.E. & ROTELLO R.J., 1992. Apoptosis: a different type of cell death. FASEB J., 6: 2450-2455.

GOLDSTEIN P., OIJCIUS D.M. & YOUNG D.E., 1991. Cell death mechanisms and the immune system. Immunol. Rev., 121:29-65.

GOUGEON M.L., LACOEUR H., DULIOUST A., ENOUF M.G., CROUVOISIER M., GOUJARD C., DEBORD T. & MONTAGNIER L., 1996. Programmed Cell Death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons. J. Immunology, 156: 3509-3520.

GRABER R. & LOSA GA., 1995. Changes in the activities of signal transduction and transport membrane enzymes in CEM lymphoblastoid cells by glucocorticoid-induced apoptosis. Anal. Cell. Pathol., 8: 159-176.

KERR I.F., WYLLIE A.H. & CURRIE A.R., 1972. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. Br. J. Cancer, 26: 239-257.

KERR J.F.R., WINTERFORD C.M. & HARMON B.V., 1994. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. Cancer, 73: 2013-26.

LIPPONEN P., AALTOMA S., KOSMA V.M. & SYRIANEN K., 1994. Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. Eur. J. Cancer, 30: 2068-73.

LOSA G.A. & GRABER R., 1997. Apoptotic cell death and the proliferative capacity of human breast cancers. Anal. Cell. Path., in press.

MAJNO G. & JORIS I., 1995. Apoptosis, Oncosis and Necrosis. Am. J. Pathol, 146: 3-15.

MCCONKEY D.J., ORRENIUS S. & JONDAL M., 1990. Cellular signalling in programmed cell death (apoptosis). Immunol. Today, 11: 120-121.

REED J.C., 1994. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. J. Cell Biol., 194: 1-6.

SABOURIN J.C., MARTIN A., BARUCH J., TRUC J.B., GOMPEL A. & POITOUT P., 1994. Bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. Int. J. Cancer, 59: 1-6.

SCHWARTZMAN R.A. & CIDLOWSKI J.A., 1993. Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. Endocrine Reviews, 14: 133-151.

VAN DE SHEPOP H.A.M., DE JONG J.S., VAN DIEST P.J. & BAAK J.P.A., 1996. Counting of apoptotic cells: a methodological study in invasive breast cancer. J. Clin. Pathol. Mol. Pathol., 49: 214-217.

WYLLIE A.H., KERR J.F.R. & CURRIE A.R., 1980. Cell death: the significance of apoptosis. Int. Rev. Cytol., 68: 251-306.

WYLLIE A.H., 1992. Apoptosis and regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissues; an overview. Cancer Metastasis Rev., 11: 95-103.