

## PROCESE PATOLOGICE TIPICE TISULARE

### 10. Dediferențierea celulară

*Ontogeneza* (dezvoltarea individuală a organismului) parcurge următoarele etape: zigot – embrion – făt – copil – adolescent – adult – bătrân. Aceste etape se desfășoară în baza a câtorva procese celulare: proliferarea celulară, diferențierea celulară, organogeneza.

*Proliferarea* celulară reprezintă multiplicarea celulelor, creșterea populației celulare prin diviziuni mitotice succesive în creștere dicotomică: dintr-o celulă apar 2, din acestea – ulterior 4, 8, 16 etc. În diviziunea mitotică celula-mamă transmite celulelor descendente întregului genom celular toate caracterele genetice pe care le posedă organismul. Astfel, fiecare celulă conține informația genetică proprie întregului organism. Proliferarea stă la baza diferențierii celulare și a organogenezei. Proliferarea celulară începe de la zigot și continuă în unele organe până la moarte.

*Diferențierea* celulară reprezintă procesul, prin care celulele cu potențial genetic similar pierd o parte din proprietățile moștenite, păstrând doar unele din acestea și în așa mod se specializează în direcția formării grupelor de celule cu structură și funcționalitate omogenă. Or, diferențierea constă în limitarea progresivă a manifestării programului genetic totipotențial al zigotului cu generarea de celule postzigotice cu potențial genetic redus. În mod concret acest proces se produce prin reprimarea unor gene cu activarea selectivă a genelor codificatoare de pro-

teine specifice purtătoare de funcții specifice. Din întreg genomul, care persistă în celulele diferențiate, active sunt doar genele ce determină specificitatea structurală și funcțională a celulei. Astfel, ontogeneza parcurge câteva etape de dezvoltare, caracterizate prin diferit grad de potenție celulară:

1) *zigotul totipotent*, din care se dezvoltă toate celulele organismului;

2) *celulele multipotente* ale foițelor embrionare (ento-, ecto- și mezoderma), care dau naștere la mai multe țesuturi;

3) *celulele stem pluripotente*, care sunt cap de serie celulare;

4) *celulele unipotente* ale țesuturilor și organelor.

Informația expusă corespunde conceptului despre omnipotența primordială a zigotului și diferențierea restrictivă progresivă prin interacțiuni instructive exocelulare și de activare specifică potențială. Determinarea embrionară este mecanismul, prin care grupelor de celule li se impune o cale definită și ireversibilă de dezvoltare de la toti-, multi- și pluripotență spre unipotență – un singur tip de țesut. În așa mod celulele devin specializate biochimic, structural și funcțional.

Diferențierea este un proces de clonare a celulelor în diferite grupe specializate structural și funcțional. Clonul este o populație de celule provenite dintr-o singură celulă-mamă și care păstrează aceleași caractere biochimice, structurale și funcționale. Clonarea reprezintă procesul de separare a celulei dintr-un amestec de celule diferite, din care, prin proliferări succesive, dintr-o celulă singulară se dezvoltă populații de celule similare (clonuri). Celula de origine a clonului devine cap de serie – *cells stem* (engl.), *cellules souches* (fr.).

Diferențierea și organogeneza sunt procese concomitente, inseparabile, care se desfășoară continuu și sunt însoțite de mitoze. Convențional se poate evidenția *proliferarea de diferențiere*, prin care se asigură populația numerică celulară inițiatoare

de clonuri, *proliferarea de specializare și proliferarea de organogeneză*, prin care celulele devin progresiv mai specializate. În majoritatea cazurilor celulele, care ating etapa finală de specializare (diferențiere), își pierd capacitatea de proliferare (multiplicare) (de ex., eritrocitul), pentru ca o perioadă de timp să-și îndeplinească funcțiile histospecifice.

În perioada dezvoltării embrionare are loc diferențierea primară în faza totipotentă, diferențierea intermediară în faza multipotentă și diferențierea terminală în faza pluripotentă. După finisarea organogenezei, în perioada postnatală doar în unele țesuturi se păstrează celulele omnipotențiale (epiteliul germinativ producător de gameți) și celulele pluripotențiale (de ex., celulele stem hematopoietice din măduva osoasă).

Diferite tipuri de celule diferențiate se deosebesc după capacitatea și rata de proliferare, funcția histotipică și produsele biosintezei celulare. Astfel diferă între ele celulele țesuturilor nervos, epitelial, muscular, conjunctiv. Rata de proliferare celulară este maximă în țesutul conjunctiv, epitelial, limitată în țesutul muscular și absentă în unele populații de celule nervoase.

Regula generală este că viteza de proliferare în toate țesuturile este limitată în comparație cu perioada de până la organogeneză finisată și această viteză, măsurată prin incidența mitozelor în populație, este constantă, fiind reglată de necesitățile adaptative, compensatorii, protective și reparative ale țesutului. Astfel, unele țesuturi prezintă o proliferare regenerativă (reparația fiziologică) permanentă (de ex., stratul bazal al epidermului, epiteliul tractului digestiv, urogenital, al arborelui bronhial, măduva osoasă hematopoietică). Celulele altor organe (de ex., ficatul) se divid mai rar, în timp ce a treia categorie de celule nu se divid deloc (de ex., neuronii).

Baza diferențierii constă în apariția în celulă a structurilor sau substanțelor active apte de a efectua funcții specifice – enzi-

me, proteine, structuri contractile, secretorii ș.a. Aceasta depinde de activarea unor gene de către inductori, care provoacă inducția sau derepresia genelor respective.

Alterarea proceselor de diferențiere celulară în perioada embrionară, organogeneză și morfogeneză induce diferite anomalii congenitale, monstruoziități. Factorii etiologici (teratogeni) ai acestor anomalii sunt de natură endogenă și exogenă. Din factorii endogeni fac parte alterările genomului gameților (mutații), alterări ale aparatului cromozomial. Factorii exogeni sunt reprezentați de acțiuni fizice, chimice, biologice.

Un proces de alterare a diferențierii celulare în perioada postnatală este *cancerizarea* celulelor. Cancerizarea reprezintă procesul de *dediferențiere* (pierderea diferențierii formate în procesul de organogeneză) a celulelor diferențiate, respectiv cu pierderea capacităților biochimice, structurale și funcționale caracteristice acestui tip de celule. O altă caracteristică a celulelor dediferențiate este recăpătarea capacității de proliferare accelerată cu caracter anarhic, nelimitat, care nu corespunde necesităților actuale ale țesutului și organismului. Multiplicarea celulară scapă de sub controlul mecanismelor de reglare a ciclului mitotic celular și de creștere tisulară. Dediferențierea este asociată de trecerea celulelor din faza de repaus mitotic la mitoză activă, se micșorează durata ciclului vital celular, se mărește numărul de celule dediferențiate, proliferante. Procesul mitotic decurge fără diferențiere, celulele canceroase se autoreproduc incontinuu, nelimitat și necontrolat.

Etiologia cancerizării este multiplă și include factori fizici, chimici, biologici. Patogenia dediferențierii canceroase constă în reactivarea genelor celulare supuse represiei în procesul diferențierii embrionare, pierderea de către celulă a proprietăților biochimice, structurale și funcționale concomitent cu redobândirea proprietăților de tip embrionar, discordant cu vârsta biologică a

