

MORTE CELLULARE

Le due forme classiche di morte cellulare sono necrosi ed apoptosi. Quando la cellula quando è esposta ad uno stress cerca di adattarsi, ma se lo stimolo supera i limiti di adattabilità o fin dal principio rappresenta uno stimolo lesivo questo può essere causa di danno cellulare che può essere:

- Reversibile che permette alla cellula di tornare al suo stato stazionario
- Irreversibile porta la cellula a morte. La cellula è particolarmente sensibile o lo stimolo è così intenso.

Vi sono diverse le cause di danni cellulari, prime fra tutte è l'**ipossia** → condizione in cui manca ossigeno e i primi a risentirne sono i mitocondri. I mitocondri utilizzano ossigeno per produrre ATP, attraverso il processo della respirazione aerobica ossidativa (no ATP no benzina per la cellula).

Ipossia ≠ **Ischemia** → perdita di irrorazione sanguigna in un tessuto. Si accompagna all'ipossia ma sono due cose completamente diverse.

Una cellula può andare incontro a danno quando:

- È esposta a una serie di sostanze tossiche di diversa natura (es. monossido di carbonio, farmaci, alcol, insetticidi)
- Squilibri nutrizionali quindi un deficit o eccesso proteico/calorico
- Agenti fisici come traumi di diversa natura
- Agenti infettivi come virus, batteri e parassiti

Con il perdurare del danno, la cellula va incontro a morte. Con morte cellulare si intende una cessazione irreversibile delle funzioni.

NECROSI

L'aspetto morfologico della cellula che va incontro a necrosi è il risultato dell'infiammazione, denaturazione delle proteine cellulari e digestione enzimatica (autolisi o eterolisi) della cellula che porta alla perdita dell'integrità della membrana.

Se la digestione enzimatica avviene ad opera degli enzimi lisosomiali delle stesse cellule morte → autolisi

Se a digerire la cellula sono i lisosomi dei leucociti migrati durante la risposta infiammatoria → eterolisi

Modificazioni

La cellula si rigonfia con protrusioni della membrana plasmatica che prendono il nome di blebs. La causa di tutto questo è l'ingresso massivo di acqua nella cellula, l'acqua viene richiamata dall'ingresso di ioni sodio. Come mai entrano ioni sodio? In condizioni normali nella cellula troviamo in maggior concentrazione il potassio, mentre la maggior parte del sodio si trova nel reparto extracellulare. Questo gradiente viene mantenuto da un enzima presente sulle membrane delle cellule → pompa sodio potassio. Se vi è una perdita dell'integrità della membrana questo trasportatore non è più in grado di funzionare per cui non riesce a mantenere il gradiente. Il sodio entra nella cellula e richiama acqua portandola a gonfiarsi.

Il citoplasma diventa eosinofilo, questo perché le proteine denaturate hanno maggiore affinità per l'eosina, gli organuli si dilatano e come risultato al danno ai mitocondri si formano dei corpi densi amorfi al loro interno, i fosfolipidi di membrana si associano per formare delle masse ampie e concentriche per formare le figure amieliniche.

I nuclei vanno incontro a tre diverse modificazioni dovute ad una distruzione aspecifica del DNA. Normalmente il nucleo è basofilo in quanto contiene al suo interno delle molecole acide (acidi nucleici), uno dei primi problemi è legato alla basofilia. I frammenti di DNA si possono accorpore in masse solide basofile aumentano la basofilia nucleare (picnosi 1), si assiste inoltre a una diminuzione della dimensione del nucleo. Nella carioliisi (2) il nucleo va incontro a lisi, disgregazione del nucleo con una conseguente fuoriuscita del suo contenuto e la basofilia viene completamente persa.

Nella carioressi (3) il nucleo, ridotto nella sua dimensione, va incontro a frammentazione.

Alla fine, il nucleo della cellula necrotica scompare completamente.

Sia a livello citoplasmatico che nucleare si può assistere a una progressiva frammentazione e distruzione in maniera caotica.

La necrosi viene definita come morte caotica o morte sporca. Si deve tenere a mente che la necrosi è sempre un processo caratterizzato dall'infiammazione.

Tipologie di necrosi

Necrosi coagulativa: si instaura in seguito all'ischemia da occlusione di un vaso. Prevalde la denaturazione delle proteine strutturali ma anche quelle enzimatiche, per questo motivo la digestione enzimatica della cellula è bloccata e per qualche giorno l'architettura tissutale è preservata. Il danno porta a un blocco funzionale delle cellule ma non alla distruzione della loro struttura.

I tessuti appaiono consistenti e pallidi come se fossero cotti. Caratteristica della morte cellulare per ipossia in tutti i tessuti (no cervello).

Un esempio è l'infarto del miocardio, dove la necrosi inizia dopo 20-40 minuti dall'occlusione di un'arteria coronaria. La prima evidenza istologica non compare prima di 4-12 h. Si possono però fare delle indagini ematologiche degli enzimi miocardici specifici che si possono rilevare nel sangue dopo 2 ore dalla morte delle cellule miocardiche. Es. la creatina fosfochinasi del cuore, troponina 1, mioglobina, transaminasi.

Le cellule coagulate senza nucleo persistono per settimane e le cellule necrotiche vengono poi successivamente rimosse per fagocitosi da parte dei leucociti, si attiverà quindi la risposta enzimatica e la struttura verrà persa.

Necrosi colliquativa: l'insulto iniziale porta a una disgregazione completa del tessuto. Questo perché prevale la digestione enzimatica, ma l'attivazione dei lisosomi e della loro idrolasi avviene in maniera così massiccia che il tessuto si scoglie. A livello morfologico apparirà come una massa liquida e viscosa.

È un tipo di morte caratteristico delle infezioni batteriche, fungine e virali, causate da microrganismi capaci di ledere completamente il tessuto.

Tipica dell'infarto cerebrale (ictus), in questo caso la morte del tessuto per ischemia non porta a necrosi coagulativa perché a livello cerebrale non ci sono tantissime strutture.

Necrosi gangrenosa: il termine gangrena viene comunemente utilizzato nella clinica in riferimento agli arti (inferiori) che hanno perso il loro apporto ematico e hanno sviluppato una necrosi ischemica.

Si tratta di una necrosi coagulativa, dovuta all'ischemia e coinvolge più piani tissutali, associata ad un'infezione batterica.

Un esempio è il piede diabetico → rappresenta una lesione patologica classica del diabete. La malattia diabetica causa il restringimento delle arterie portando a una diminuzione dell'afflusso di sangue agli arti inferiori, in particolar modo ai piedi. Come risultato si ha la manifestazione di queste lesioni ai piedi, che si presentano ischemici e si assiste a una riduzione della sensibilità degli arti inferiori. Si possono sovrainfettare e dare vita a necrosi gangrenosa.

Necrosi caseosa: è tipica delle infezioni granulomatose (prima fra tutte la tubercolosi). Il materiale necrotico assume un colore giallo/biancastro e una consistenza friabile simile al formaggio.

Questo aspetto morfologico è dovuto al cospicuo numero di macrofagi che arrivano nella sede di infezione e cercano di limitarla formando un granuloma intorno all'area infetta. Gli enzimi prodotti dai macrofagi e il mancato scambio con l'ambiente esterno portano il tessuto a frantumarsi.

Necrosi grassa o steatonecrosi: è tipica della pancreatite acuta. Come risultato dello stato infiammatorio del pancreas si ha rilascio delle lipasi pancreatiche rilasciate nella cavità peritoneale. Le lipasi sono enzimi che degradano i lipidi, per cui il loro rilascio provocano la rottura degli adipociti presenti nel retro peritoneo. Dall'interno degli adipociti vengono rilasciati i trigliceridi che vengono a loro volta rotti dalle lipasi con conseguente rilascio di acidi grassi in circolo. Gli acidi grassi si combinano con il calcio fuoriuscito dalle cellule morte e danno vita a un processo che si chiama saponificazione.

Il risultato finale è la formazione di depositi bianchi dall'aspetto gessoso che rappresentano i saponi di calcio formati nelle zone di distruzione lipidica.

Necrosi fibrinoide: si osserva in molte patologie autoimmuni caratterizzate da processi infiammatori cronici. Si ha la liberazione all'interno del sangue di immunoglobuline che vanno ad attaccare qualcosa di self, quindi dirette contro qualcosa appartenente all'organismo stesso. Queste immunoglobuline legate ad antigeni specifici insieme a frammenti del complemento portano alla formazione di → immunocomplessi, si ancorano alle pareti dei piccoli vasi (livello renale e articolare) innescando una risposta infiammatoria. Vi è danno vascolare con liberazione di fibrina che forma un tipico alone eosinofilo attorno al vaso.

APOPTOSI

L'apoptosi è un processo non caratterizzato da infiammazione. Le cellule morte vengono rimosse "in modo pulito" (morte pulita) senza danneggiare le cellule vicine. Mentre la necrosi coinvolge sempre un certo numero di cellule, l'apoptosi interessa anche una singola cellula.

Si può definire un tipo di morte antinfiammatorio perché vengono rilasciate delle citochine anti-infiammatorie. Si assiste a un processo di denaturazione delle proteine ma viene mantenuta l'integrità di membrana. A livello morfologico si osserva per quanto riguarda il citoplasma una maggiore eosinofilia, le proteine si denaturano con aumento dell'affinità dell'eosina (citoplasma più eosinofilo) in questo caso non a causa del danno ma dall'attivazione degli enzimi che si attivano. La cellula tende ad arrotondarsi e rimpicciolirsi perdendo il contatto con le cellule vicine in quanto scompaiono le giunzioni cellulari e le specializzazioni di membrana. La cellula si raggrinzisce ad opera di un raggiamento generale del citoscheletro, gli organelli si addensano e il citoplasma presenta delle estroflessioni (blebs). La caratteristica principale è che il citoplasma si frammenta nei corpi apoptotici, non si sparge il contenuto ma viene raccolto in delle vescicole di membrana composte da citoplasma e organuli addensati con o senza frammenti nucleari. La cellula non esploderà ma si separerà in frammenti tutti chiusi e ordinati chiamati corpi apoptotici. Questi corpi apoptotici vengono poi fagocitati dai macrofagi, ma si tratta di una degradazione controllata. Le membrane rimangono intatte fino all'ultimo stadio pertanto non sono permeabili ai soluti.

Il nucleo si frammenta, carioressi con cariolisi controllata dove il DNA viene tagliato in segmenti di lunghezza uguale da parte di specifiche endonucleasi. La cromatina si addensa alla periferia del nucleo in masse dense e ben delimitate.

L'apoptosi può verificarsi anche in condizioni non patologiche:

- Eliminazione delle cellule in eccesso nell'embriogenesi, attraverso l'apoptosi vengono eliminate strutture che non devono rimanere nel feto a termine. Ad esempio, la delezione delle cellule interdigitali durante il processo di formazione delle dita, ma anche durante la formazione dei villi intestinali
- Involuzione in tessuti ormono-dipendenti, al termine del ciclo mestruale l'endometrio va incontro ad atrofia proprio perché viene meno lo stimolo ormonale → il risultato è la desquamazione dell'endometrio durante la mestruazione. La stessa cosa succede alla mammella dopo lo svezzamento.
- Il mantenimento dell'omeostasi in particolar modo vengono eliminate le cellule che non sono in grado di svolgere correttamente la loro funzione. Questo accade ad esempio durante la selezione clonale dei linfociti finalizzata all'eliminazione dei linfociti autoreattivi potenzialmente pericolosi

Apoptosi patologica:

- Tutte le cellule portatrici a danni del DNA, causati da infezioni, radiazioni o agenti citotossici vengono eliminati per apoptosi. Ad innescare il processo è il guardiano del genoma, la proteina p53. Con l'eliminazione di queste non si rischia di trasmettere tutto alle generazioni successive
- Durante il processo di sintesi proteica si possono accumulare delle proteine mal ripiegate, esse devono essere eliminate perché inducono uno stress a livello del reticolo endoplasmico tale da ridurre la funzionalità cellulare
- Per contrastare il danno cellulare indotto da determinati virus, si rende necessaria l'uccisione delle cellule infettate (es. HIV) che viene adoperata da parte dei linfociti T citotossici

NECROSI	APOPTOSI
Morte per lisi colloidosmotica	Morte cellulare programmata
Processo passivo	Processo attivo
Evento acuto che si completa in alcuni minuti	Richiede alcune ore
Fino ad un certo punto è reversibili, può regredire e la cellula può recuperare le sue funzioni	Una volta iniziata è irreversibile
Il materiale cellulare viene rilasciato nell'ambiente esterno (si scatena la risposta infiammatoria)	Non si ha perdita di materiale cellulare (non c'è reazione infiammatoria locale o generale)
Il danno cellulare è più in relazione con la natura dell'insulto che con le caratteristiche genetiche della cellula	Il danno cellulare segue vie precise e mediate da fattori geneticamente determinati

