

PATOLOGIA GENERALE 1

Libri di testo consigliati per **PATOLOGIA GENERALE:**

Le basi patologiche delle malattie, volume I
Robbins e Cotran, casa editrice: PICCIN o ELSEVIER

Patologia,
Stevens-Lowe-Scott, casa editrice: AMBROSIANA

Patologia Generale,
Pontieri-Russo-Frati, casa editrice: PICCIN

Patologia:

(*Logos* = studio *Pathos* = sofferenza)

Studio delle modifiche morfologiche e funzionali alla base della malattia

P. Generale

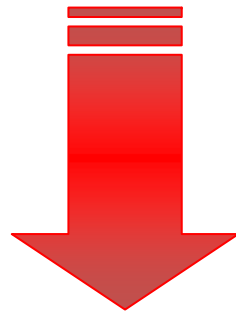
Studio delle **reazioni fondamentali** delle cellule e dei tessuti a stimoli anomali che sono alla base di **tutte** le malattie

P. Sistemica

Esamina le **risposte specifiche** di organi e tessuti **specializzati** a stimoli più o meno **definiti**

Definizione **SALUTE**:

"La **SALUTE** è uno stato di benessere fisico, mentale e sociale completo"
(OMS)



La **MALATTIA**

È il turbamento della funzione di uno o più organi, che si riflette in una modificazione dell'omeostasi fisiologica ed induce contemporaneamente uno stato di reattività dell'organismo

MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE

Fenomeno morboso:

deviazione piu' semplice dalla norma di un carattere (abrasione, ipertrofia, arrossamento, pallore, ecc.)

Processo morboso:

correlazione di più fenomeni morbosi (Infiammazione → vasodilatazione, iperemia, leucocitosi; febbre → ipertermia, tachicardia, oliguria ecc)

Stato morboso:

condizione patologica **stazionaria**, senza che peraltro l'individuo sia necessariamente minorato nell'armonia funzionale generale dell'organismo (mancanza di un arto, agenesia renale, miopia)

Malattia:

condizione patologica **dinamica, evolutiva** che si manifesta con l'alterazione anatomica e/o funzionale di uno o più organi che turba la condizione omeostatica originaria e induce uno stato di reattività dell'intero organismo

Il contenuto del corso

EZIOLOGIA

le cause

PATOGENESI
il meccanismo

FISIOPATOLOGIA

le manifestazioni

Patologia Generale è la Scienza che si occupa del **COME** e **PERCHE'** avviene il turbamento della salute

1 - Eziologia:

Studio delle **CAUSE** che inducono un turbamento persistente dell'omeostasi dell'organismo

Cause Endogene di Malattia

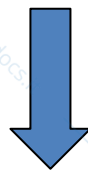
Patologia Genetica - cause endogene di malattia - risiede all'interno dell'organismo (malattie genetiche - autoimmunità)

Cause Esogene di Malattia

Cause presenti nell'ambiente



Fisiche
(radiazioni, ecc)



Chimiche
(fumo,
idrocarburi, ecc)



Biologiche
(microrganismi,
parassiti ecc)

Classificazione della causa in base all'azione:

1- **DETERMINANTE**: da sola causa la malattia

2- **COADIUVANTE**: da sola non causa malattia ma facilita l'azione di altre cause

Relazione CAUSA-ORGANISMO

RECETTIVO: ne subisce le conseguenze

REFRATTARIO: non ne subisce le conseguenze (es. malaria-microcitemia)

RESISTENTE: immunità naturale aspecifica

REATTIVO: immunità naturale specifica

Causa primaria → comprensione malattia → diagnosi → terapia

2-Patogenesi:

Studio dei **MECCANISMI** responsabili della comparsa della malattia che conseguono all'azione degli agenti eziologici e che alterano conseguentemente l'omeostasi dello stato di salute

Conoscenza dei meccanismi patogenetici consente di interrompere la sequenzialità di eventi da cui deriva la malattia

(e.s l'utilizzo dell'insulina nei diabetici)

3-Modifiche morfologiche:

ALTERAZIONI STRUTTURALI caratteristiche della malattia e diagnostiche del processo patologico

4-Significato clinico:

ALTERAZIONI FUNZIONALI che determinano: segni, sintomi, decorso e prognosi della malattia.

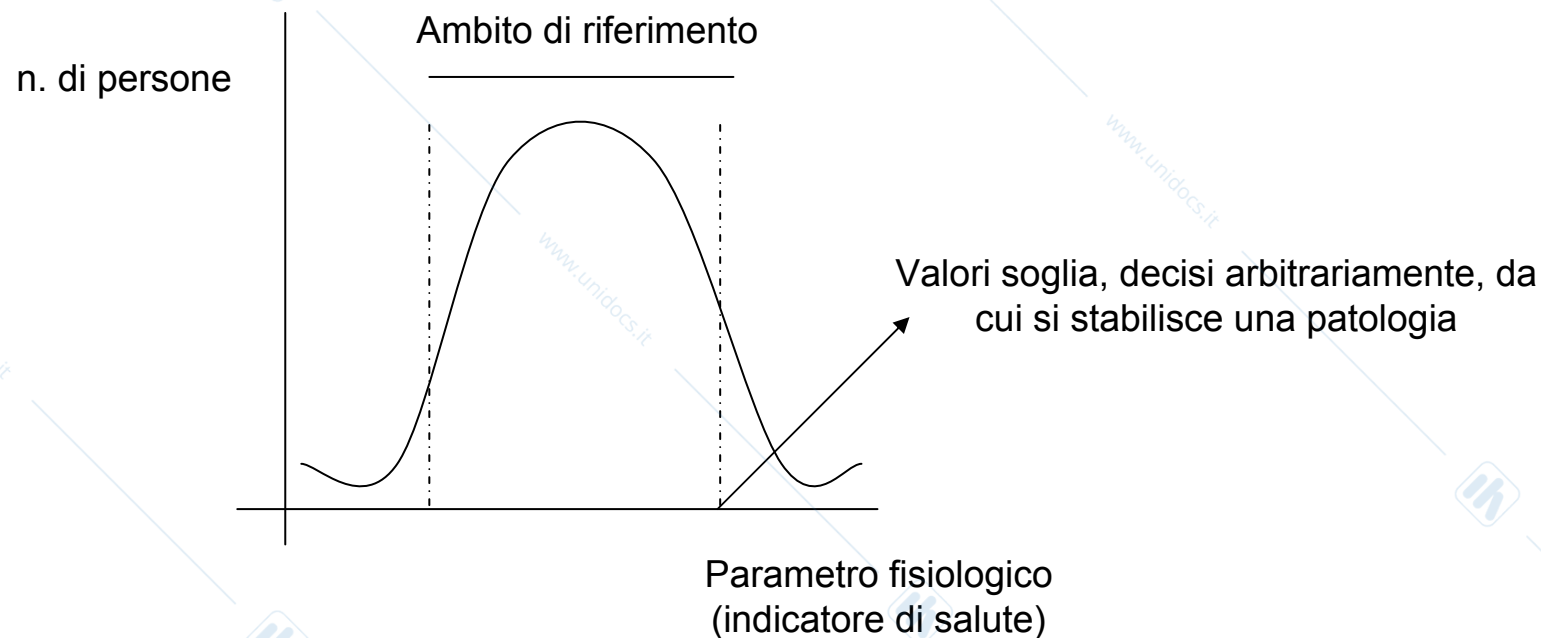
La patogenesi: dove inizia la malattia?



Due implicazioni operative

1) Terapia in assenza di sintomatologia (Prevenzione)

2) Definizione di un valore critico nel parametro fisiologico di riferimento



L'identificazione della malattia

The diagram features a central title 'L'identificazione della malattia' at the top. Below it, three terms are arranged horizontally: 'sintomi', 'segni', and 'esami di laboratorio'. Three green arrows originate from a single point below the title and point downwards to each of these three terms. The background is a light blue grid with diagonal lines and small square icons containing the letters 'un'.

sintomi

segni

esami di laboratorio

IDENTIFICAZIONE DELLA MALATTIA attraverso la DIAGNOSI

SEGNI:

Ciò che il medico vede o sente durante l'esame fisico

SINTOMI:

Ciò di cui il paziente si lamenta

Tipologie di sintomi:

-**ATIPICI**: non orientano per alcuna malattia particolare (es. nausea: gravidanza, infezione, mal d'auto)

-**TIPICI**: presenti in modo prevalente in una malattia, ma che possono presentarsi anche in altre (es. starnuti ripetuti: allergia, virosi, inalazione di sostanze come il pepe)

-**PATOGNOMONICI**: specifici ed indicativi in modo preciso di una particolare malattia o stato patologico

UN SOLO SINTOMO NON FA LA DIAGNOSI

Il decorso della malattia

PROGNOSI: probabile futuro in termini di durata e qualità della vita



Il decorso della malattia

Esistono due tipi di FARMACI

FARMACI CURATIVI: contrastano la malattia, intervenendo nel percorso della malattia. ES. antibiotici, chemioterapici

FARMACI SINTOMATICI: non intervengono sulla malattia, ma su un disturbo causato dalla malattia stessa. ES. antipiretici, antidolorifici

Classificazione delle Malattie

- **TOPOGRAFICA**: regione del corpo maggiormente interessata
- **ANATOMICA**: organo prevalentemente interessato
- **FUNZIONALE**: funzioni compromesse
- **PATOLOGICA**: natura della malattia
- **EZIOLOGICA**: causa
- **PATOGENETICA**: meccanismo patogenetico prevalente
- **EPIDEMIOLOGICA**: dati statistici dimostranti l'incidenza in una determinata categoria o periodo dell'anno

Malattie Professionali

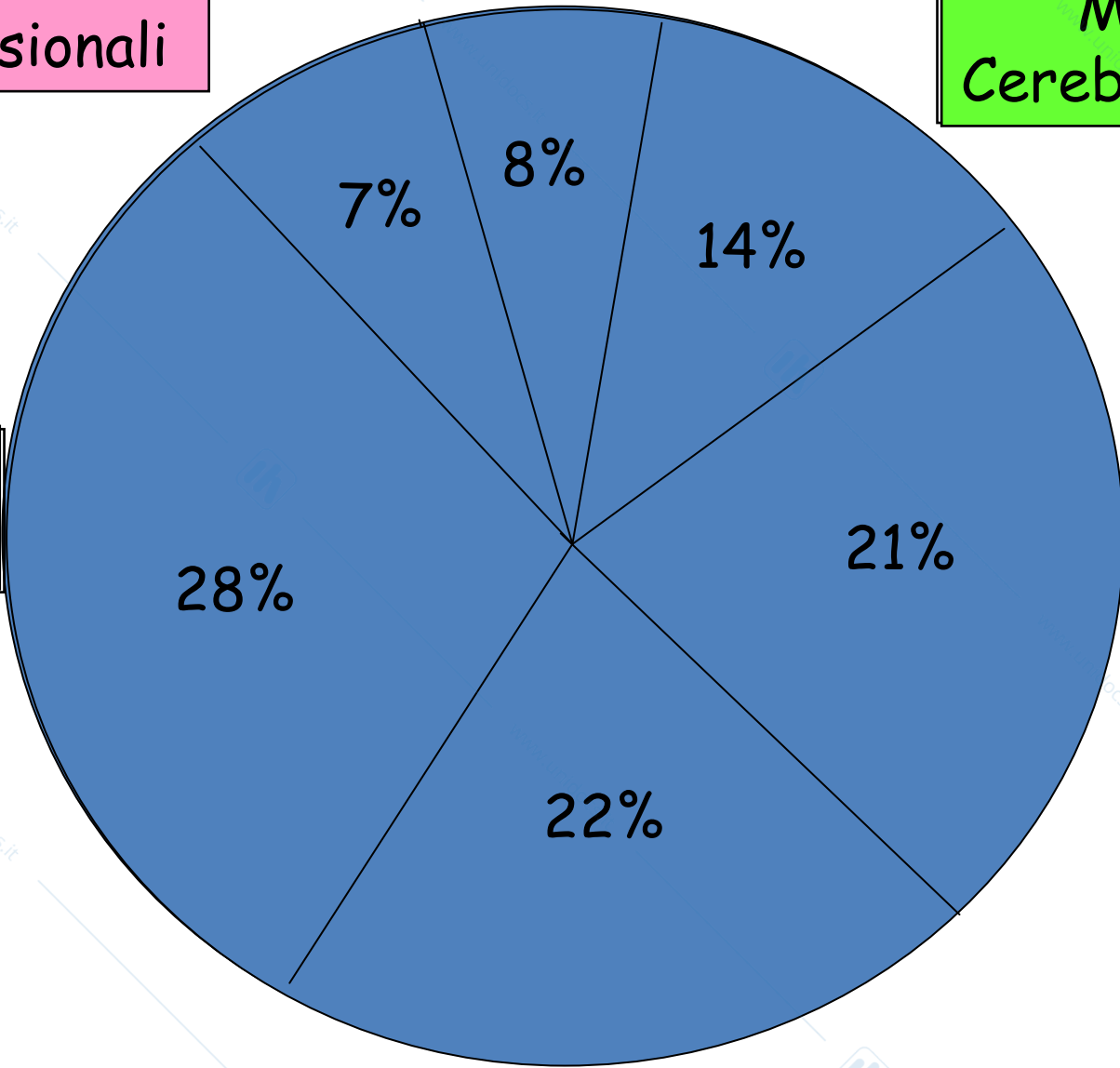
Malattie Respiratorie

Malattie Cerebrovascolari

Altre Malattie

Malattie Neoplastiche

Malattie cardiovascolari



L'epidemiologia

Studio del verificarsi della malattia in
relazioni a possibili fattori causali

- 1) Esposizione a fattori causali (o protettivi)
- 2) Frequenza della malattia:

prevalenza = numero di casi/numero di abitanti

incidenza = numero di nuovi casi per unità di
tempo/numero di abitanti

Gli studi epidemiologici

1) Descrittivi

2) Analitici

- Caso-controllo
- Studi di coorte

Errori:

- Caso
- Pregiudizio (bias)
 - Di selezione
 - Di osservazione

Il rapporto causa/effetto (associazione statistica)

- 1) Forza (dimensione del rischio relativo)
- 2) Coerenza (studi diversi danno lo stesso risultato)
- 3) Specificità
- 4) Temporaneità
- 5) Gradiente biologico
- 6) Esperimento (rimozione della causa)

Cause intrinseche-endogene



MALATTIE GENETICHE

Le malattie genetiche sono trasmesse dai genitori ai figli → **EREDITARIE**

Le malattie genetiche sono causate da alterazioni del patrimonio genetico → **MUTAZIONI**

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALL'ESTENSIONE:

GENOMICHE:

perdita /acquisto di un intero cromosoma → MONOSOMIE/TRISOMIE

CROMOSOMICHE:

riarrangiamento del materiale genetico → variazioni strutturali

(Delezioni, Duplicazioni, traslocazioni)

GENICHE:

colpiscono i geni

(Puntiformi, Delezioni, inserzioni)

PUNTIFORMI: sostituzione di una singola base

INSERZIONI: aggiunta di 1 o 2 paia di basi

DELEZIONI: perdita di 1 o 2 paia di basi

INVERSIONI: rottura della doppia elica e rotazione di 180°

MUTAZIONE = modificazione del DNA stabile e trasmissibile

- **GERMINALE** → trasmessa alla prole
- **SOMATICA** → non trasmessa alla prole

- **SPONTANEE**

- **INDOTTE** = dovute all'azione di un mutageno

Esempi di agenti mutageni:

- fumo di sigaretta
- sostanze chimiche di uso industriale
- pesticidi
- additivi industriali
- radiazioni

N.B. Sebbene il materiale genetico (DNA) sia lo stesso in tutti gli esseri viventi, il potere mutageno di una data sostanza può variare (anche molto) in specie diverse (possibilità di penetrare nelle cellule, metabolismo, ecc.).

Distinzione delle mutazioni in base alle CONSEQUENZE:

- 1- di senso:** quando nella proteina viene tradotto un aa diverso
- 2- Frame-shift:** quando la lettura del codice genetico subisce uno slittamento
- 3- di non senso:** introduzione di un codone di STOP e produzione di una proteina tronca

Es. mutazione di senso

UGU → UCU
 Cys → Ser
 (Idrofobo → Idrofilo)

Es. mutazione di frame-shift

-UUU-CUA-GAU- Phe-Leu-Val
 -UUU-**ACU**-AGA-U Phe-Thr-Arg

Es. mutazione di non senso

-UUU-~~UUA~~-GAU-
 -UUU-**UAG**

	U	C	A	G
U	UUU Phe UUC Phe	UCU Ser UCC Ser	UAU Tyr UAC Tyr	UGU Cys UGC Cys
	UUA Leu UUG Leu	UCA Ser UCG Ser	UAA Stop UAG Stop	UGA Stop UGG Trp
	C	CUU Leu CUC Leu	CCU Pro CCC Pro	CAU His CAC His
CUA Leu CUG Leu		CCA Pro CCG Pro	CAA Gln CAG Gln	CGA Arg CGG Arg
A		AUU Ile AUC Ile	ACU Thr ACC Thr	AAU Asn AAC Asn
	AUA Ile AUG Met	ACA Thr ACG Thr	AAA Lys AAG Lys	AGA Arg AGG Arg
	G	GUU Val GUC Val	GCU Ala GCC Ala	GAU Asp GAC Asp
GUA Val GUG Val		GCA Ala GCG Ala	GAA Glu GAG Glu	GGA Gly GGG Gly

First letter of codon (5' end)

Mutazioni puntiformi all'interno di sequenze codificanti

Mutazione di SENSO

CTC → CAC

Acido glutammico → Valina

**Caratteristiche
fisico-chimiche modificate**

VI aa della catena β della globina

FALCEMIA

Mutazione di NON SENSO

CAG → UAG

Glutammina → STOP

Sintesi proteica interrotta

β Globina tronca → degradata

TALASSEMIA

Mutazioni puntiformi all'interno di sequenze NON codificanti

Mutazione di Enhancer/promotori

Mutazione di introni

↓ o blocco della trascrizione

Alterazione splicing
→ Mancanza mRNA maturo
→ Blocco traduzione

Anemia emolitica ereditaria

Delezioni o Inserzioni → possono dare FRAME-SHIFT

ATA – TCC – TAT – GCC – CCT – GAC

ATA – TC **T** – **ATC** – **CTA** – TGC – CCC – **TGA**

Fibrosi cistica: delezione di una **tripletta** → proteina mancante dell'aa 508 (fenilalanina)

↓
Non si ha slittamento di lettura

EFFETTI DI UNA MUTAZIONE:

- **Nessun effetto**
- **Sintesi di una proteina alterata (es. anemia falciforme)**
- **Riduzione dell'efficienza di trascrizione (es. β -talassemia)**

Esempi

MUTAZIONE NON DANNOSA

- Forma e consistenza del padiglione auricolare / mento con fessura o meno

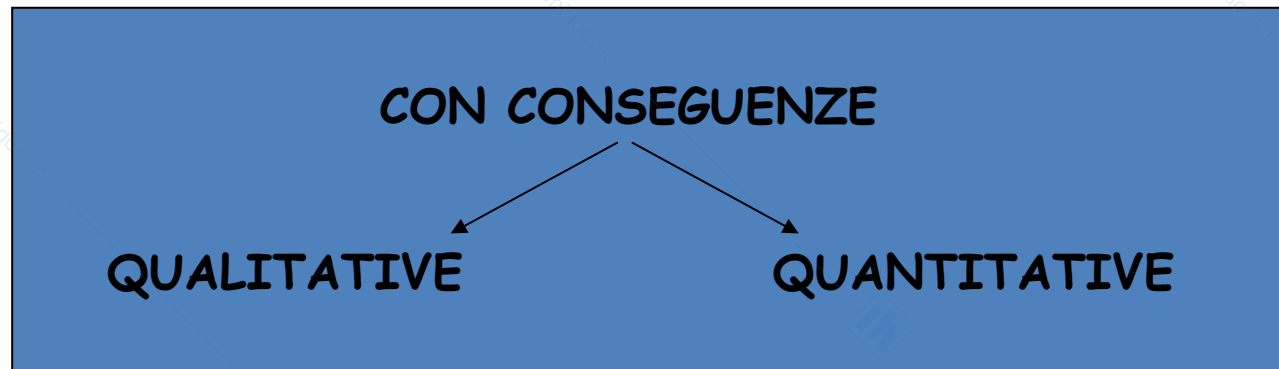
MUTAZIONI più o meno dannose

- Calvizie / nanismo / emofilia / diabete

MUTAZIONI potenzialmente LETALI

- Morbo di Tay-Sachs / fibrosi cistica / distrofia muscolare di Duchenne

Le mutazioni possono interferire con la **sintesi proteica** a diversi livelli:



Abolizione della TRASCRIZIONE

Mutazione puntiforme di enhancer/promotori, Delezione del gene

Ostacolo maturazione mRNA

Mutazione puntiforme di introni/giunzioni di splicing

Blocco della TRADUZIONE

Codone di STOP (mutazione puntiforme o frame-shift)

Proteina ANOMALA

Mutazione puntiforme di esoni

3 gruppi più importanti di malattie genetiche:

1) **MALATTIE MENDELIANE** → malattie dovute alla mutazione di un singolo gene che vengono trasmesse secondo le leggi di Mendel sull'ereditarietà

Es. : anemia falciforme; fibrosi cistica;
talassemie

2) **MALATTIE CROMOSOMICHE** → malattie associate ad alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi

Es. : sindrome di Down (trisomia 21)

3) **MALATTIE CON EREDITA' MULTIFATTORIALE (POLIGENICHE)** → malattie influenzate sia da fattori genetici che da fattori ambientali. La componente genetica di solito è data da molti geni, ciascuno con effetto limitato.

Es. : ipertensione; diabete mellito.

Esiste un gruppo **ETEROGENEO** → malattie dovute alla mutazione di un singolo gene con particolare modalità di trasmissione
(Amplificazione di triplette, Malattie del DNA mitocondriale)

RICHIAMI DI TERMINOLOGIA GENETICA

OMOZIGOTE → entrambe le copie di un determinato gene sono uguali

ETEROZIGOTE → due alleli diversi per un determinato locus

Carattere DOMINANTE → è espresso completamente nell'eterozigote (cioè anche in presenza di una sola copia dell'allele dominante)

Carattere RECESSIVO → è espresso solo nell'omozigote

Malattia DOMINANTE → colpisce ogni individuo che possiede almeno una copia dell'allele mutato

Malattia RECESSIVA

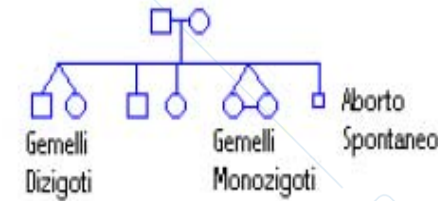
- eterozigote → portatore
- omozigote → malato

MALATTIE MENDELIANE

L'albero genealogico

- **DOVUTE ALLA MUTAZIONE DI 1 SINGOLO GENE**
- **VASTO EFFETTO SUL FENOTIPO**
- **EREDITATE CON MODALITA' SEMPLICI** → seguono le leggi di Mendel

- Convenzionalmente i dati raccolti in una famiglia per una caratteristica genetica si riassumono graficamente in un albero genealogico. Esiste una nomenclatura ufficiale dei simboli da usare
- La figura di fianco mostra i simboli più comuni.



Modalità di trasmissione

AUTOSOMICHE

Dominanti

Recessive

ETEROCROMOSOMICHE

Legate al cromosoma X

Dominanti

Recessive

Legate al cromosoma Y

IRREGOLARITA' NELLA TRASMISSIONE MENDELIANA

- **Espressività variabile**
 - Pazienti con lo stesso genotipo presentano tutti la malattia ma con diverse manifestazioni
- **Penetranza**
 - Pazienti con il genotipo “malato” (mutazione) possono essere fenotipicamente sani
 - La penetranza si dice completa, quanto tutti i soggetti con la mutazione presentano il fenotipo malato, ed incompleta quando questo non avviene. Quando incompleta la penetranza si esprime in percentuale (ad es. penetranza al 95%)

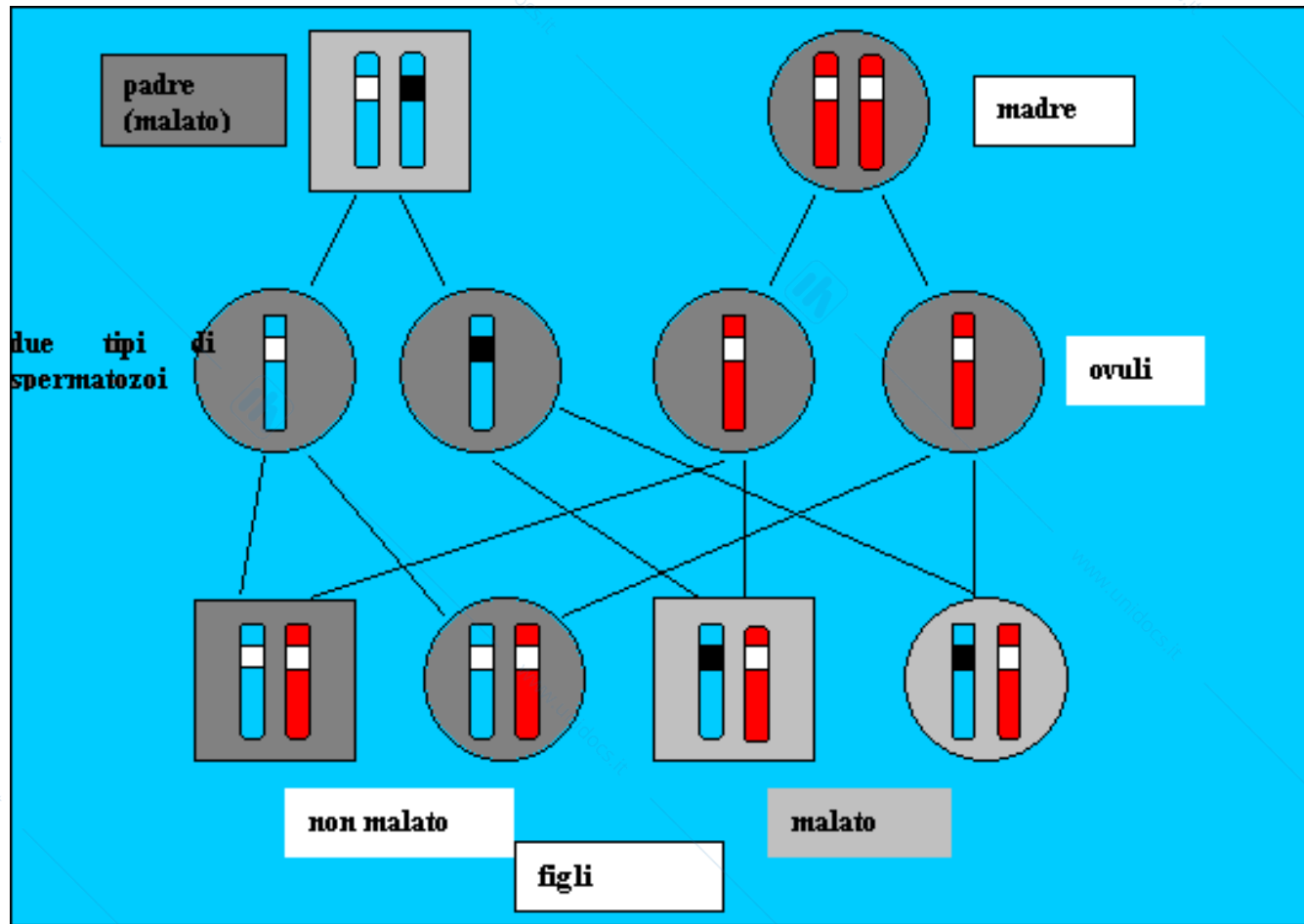
Espressività = grado in cui si presentano i sintomi nel soggetto (dovuta all'interazione del gene mutato con gli altri geni)

Penetranza = frequenza con la quale un gene dominante produce un effetto fenotipico comunque evidenziabile

Bassa penetranza = nella discendenza di un malato con un sano, i figli affetti sono meno del 50% teorico

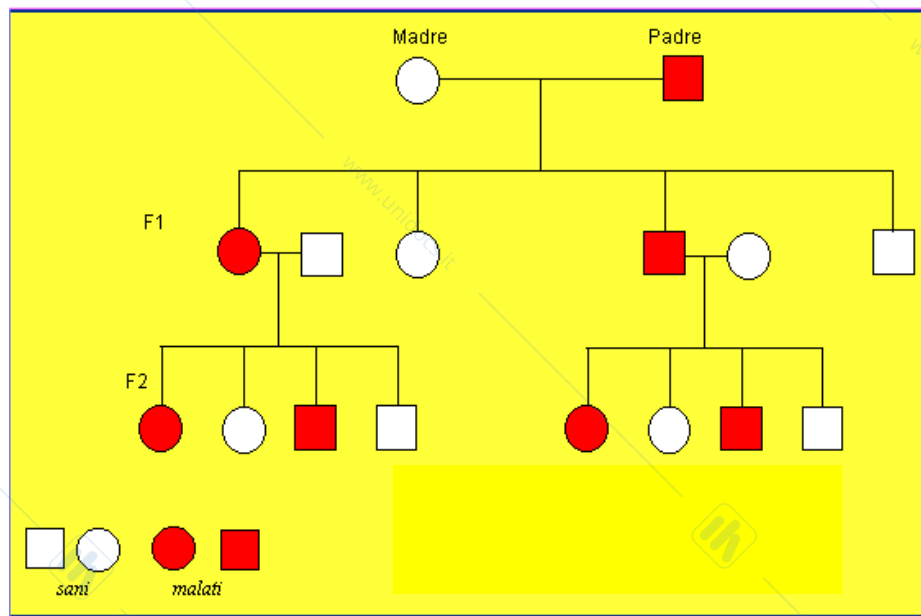
Se l'espressività è così bassa che la malattia non appare per nulla (anche se l'albero genealogico darebbe il gene come presente in quell'individuo) si parla di **non penetranza (o penetranza incompleta)**

Malattie autosomiche dominanti



CARATTERISTICHE delle MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

1. CIASCUN INDIVIDUO CHE EREDITA IL GENE MUTATO EREDITA ANCHE LA MALATTIA, indipendentemente dalla presenza dell'altro allele → la malattia si manifesta anche in ETEROZIGOTI
2. il carattere patologico compare in ogni generazione
3. maschi e femmine sono ugualmente colpiti
4. ogni individuo affetto ha un genitore affetto
5. la prole dei parenti sani delle persone affette è normale, questo perché si ha **trasmissione verticale** → la malattia si osserva nelle varie generazioni trasmessa da genitore affetto a figlia/figlio



Gli individui fenotipicamente sani, lo sono anche genotipamente → non sono portatori

Nel caso delle malattie autosomiche dominanti si hanno spesso **mutazioni associate a perdita di funzione** che interessano due gruppi principali di proteine non enzimatiche:

a) PROTEINE REGOLATRICI

b) PROTEINE STRUTTURALI

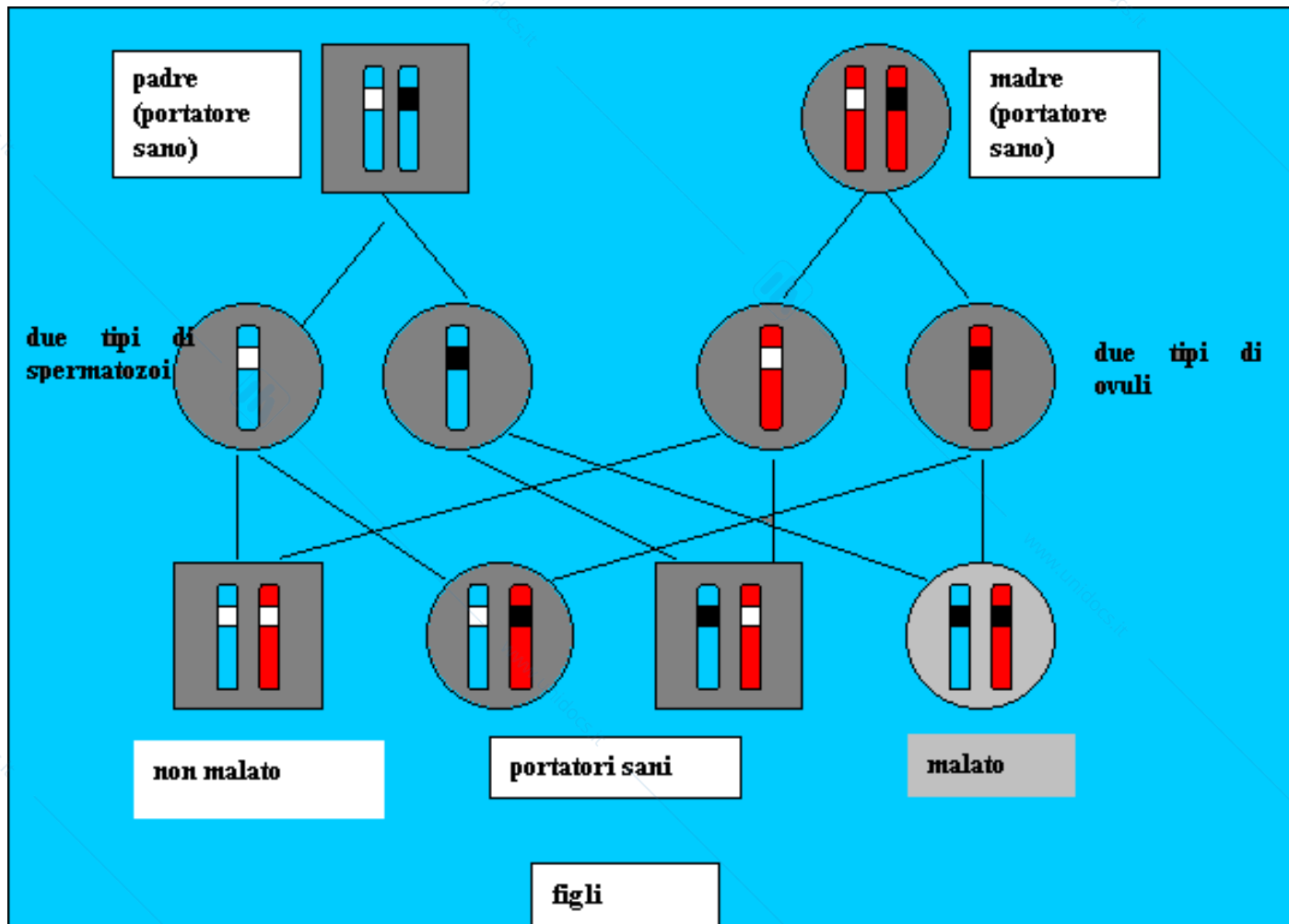
Spesso la condizione di omozigosi è letale

La malattia tendenzialmente compare in età avanzata (es. corea di Huntington)

Tabella 6-1. MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

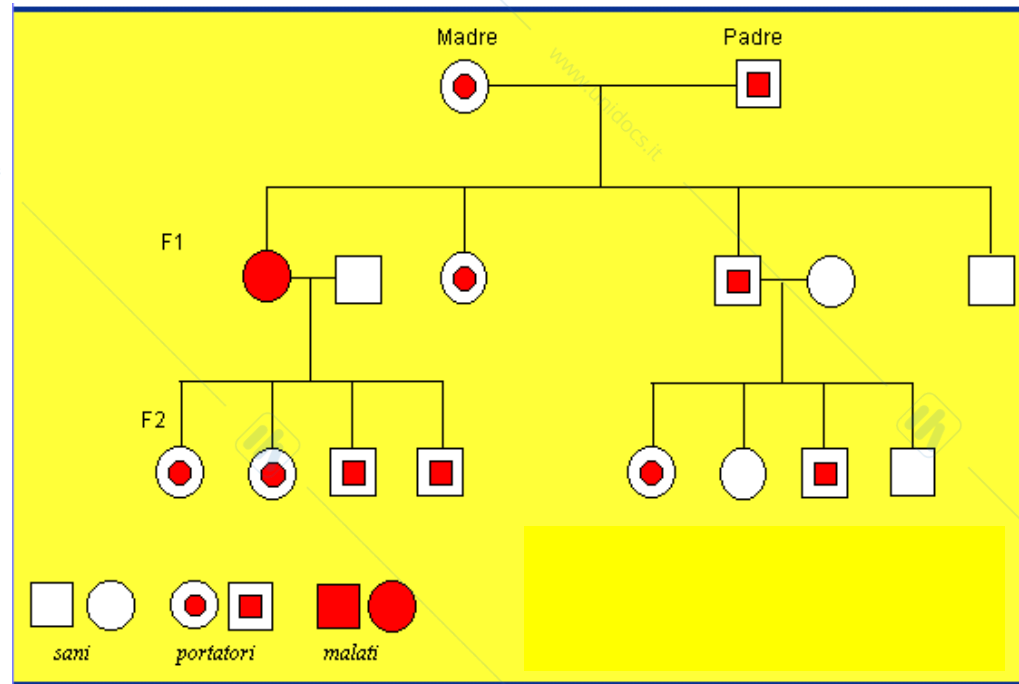
LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Sistema nervoso	Malattia di Huntington Neurofibromatosi* Distrofia miotonica Sclerosi tuberosa
Apparato urinario	Malattia policistica del rene
Apparato gastrointestinale	Poliposi del colon familiare
Sistema emopoietico	Sferocitosi ereditaria Malattia di Von Willebrand
Apparato scheletrico	Sindrome di Marfan* Alcune varianti della sindrome di Ehlers-Danlos* Osteogenesi imperfetta Acondroplasia
Metabolismo	Ipercolesterolemia familiare* Porfiria intermittente acuta

Malattie autosomiche recessive



È il gruppo più vasto e sono spesso legate a **DIFETTI ENZIMATICI**

CARATTERISTICHE delle MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE



- Le malattie autosomiche recessive sono caratterizzate dal fatto che l'alterazione di una singola copia del gene coinvolto NON è in grado di dare il fenotipo patologico. E' necessario che entrambe le copie del gene siano alterate.

- Gli effetti patologici sono espressi solo negli omozigoti
- I genitori degli individui affetti non sono essi stessi affetti → **trasmissione ORIZZONTALE**
- Maschi e femmine sono colpiti in ugual misura
- La malattia ha maggiori probabilità di verificarsi nella prole di genitori consanguinei → in caso di geni poco frequenti nella popolazione
- Le mutazioni in genere comportano la **PERDITA DELLA FUNZIONE**
- Gli eterozigoti → **ASINTOMATICI**

Tabella 6-2. MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Metabolismo	Fibrosi cistica Fenilchetonuria Galattosemia Omocistinuria Malattie da accumulo lisosomiale* Carenza di α_1 -antitripsina Malattia di Wilson Emocromatosi Malattie da accumulo di glicogeno*
Sistema emopoietico	Anemia falciforme Talassemie
Sistema endocrino	Iperplasia congenita surrenalica
Apparato scheletrico	Alcune varianti della sindrome di Ehlers-Danlos* Alcaptonuria
Sistema nervoso	Atrofie muscolari neurogene Atassia di Friedreich Atrofia muscolo-spinale



Malattie legate agli eterocromosomi

La quasi totalità delle malattie legate al sesso sono trasmesse dal cromosoma X e quasi tutte sono recessive

Malattie legate all'Y

Colpisce solo i maschi

- I maschi affetti hanno sempre un padre affetto
- Tutti i figli di un maschio affetto sono affetti

Estremamente rare:

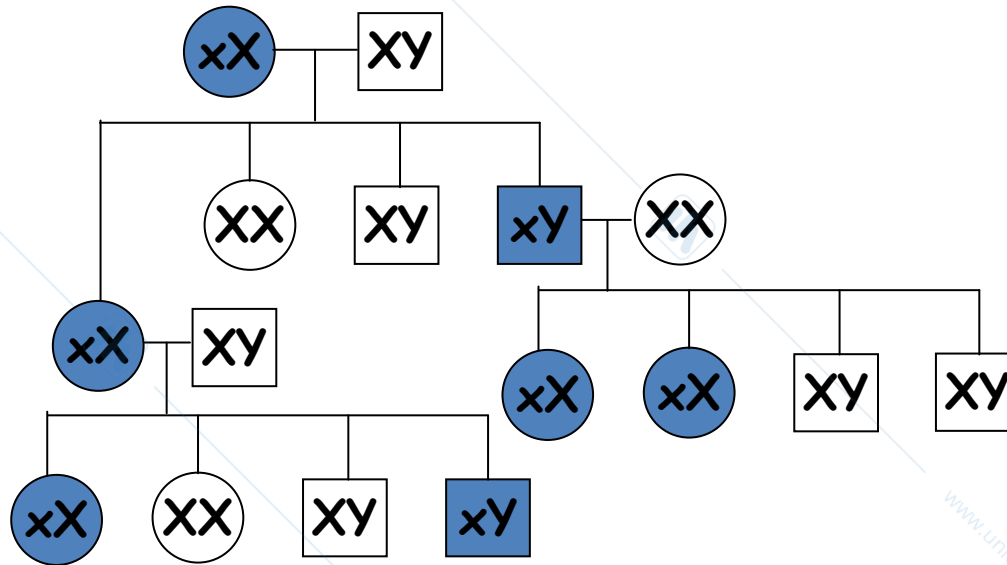
Sul cromosoma Y → geni legati alla spermatogenesi

Mutazioni

sterili

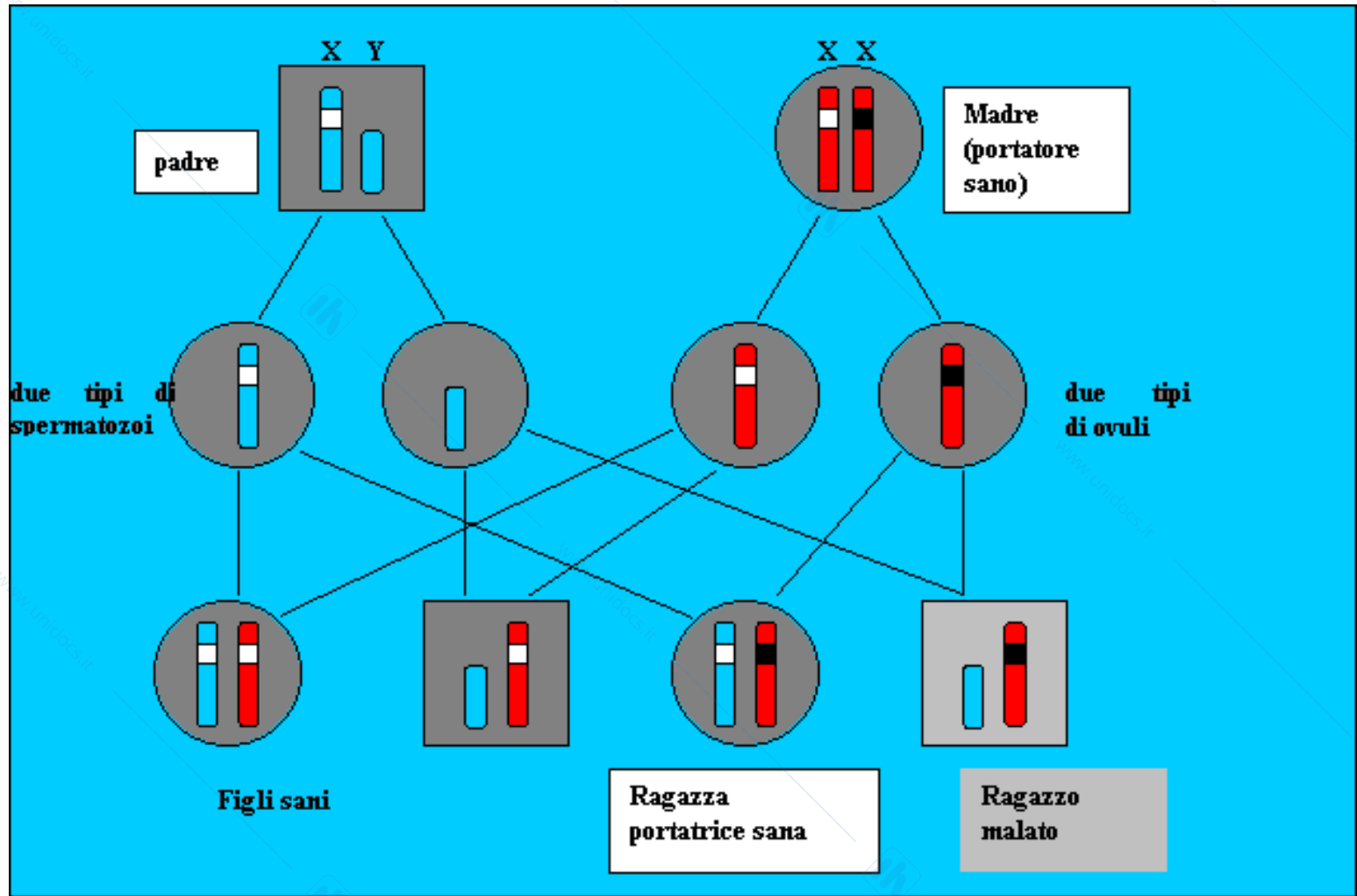
NON c'è ereditarietà legata all'Y

Malattie legate al cromosoma X DOMINANTE

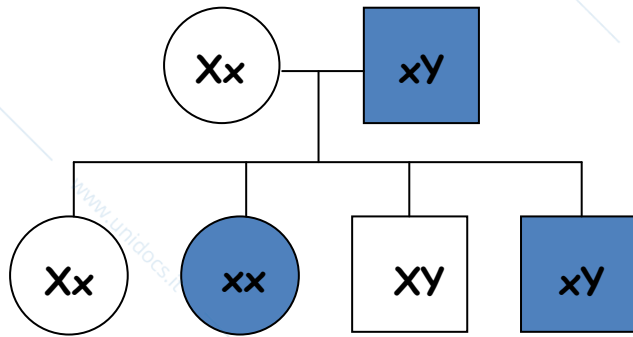


1. Trasmissione verticale
2. 50% di probabilità di trasmettere ai figli la patologia
3. Il padre trasmette a tutte le figlie, i figli maschi sono sani perché emizigoti

Malattie legate al cromosoma X RECESSIVE



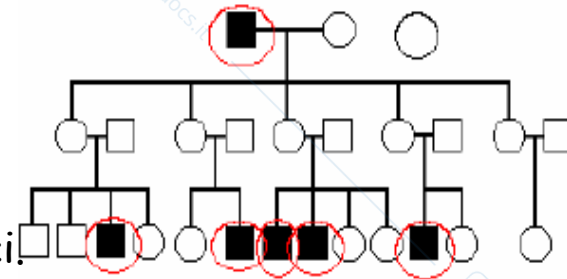
CARATTERISTICHE delle MALATTIE LEGATE ALL'X RECESSIVE



Si ha trasmissione da maschio a maschio nell'occasione di unione tra un maschio affetto e una femmina eterozigote. Nella stessa condizione si può avere anche femmina ammalata.

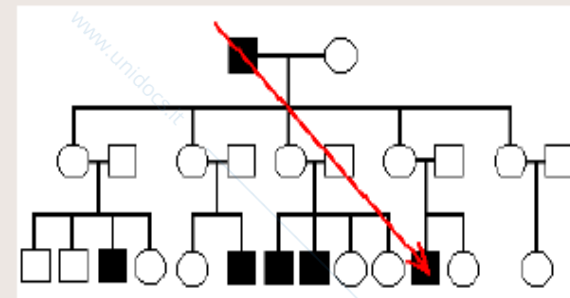
I maschi colpiti si dicono **emizigoti** (X e Y non sono omologhi, quindi il gene mutato su X non ha il suo corrispettivo sano su Y)

C'è una maggior probabilità di avere i maschi malati che le femmine. Le madri sono normalmente portatrici.



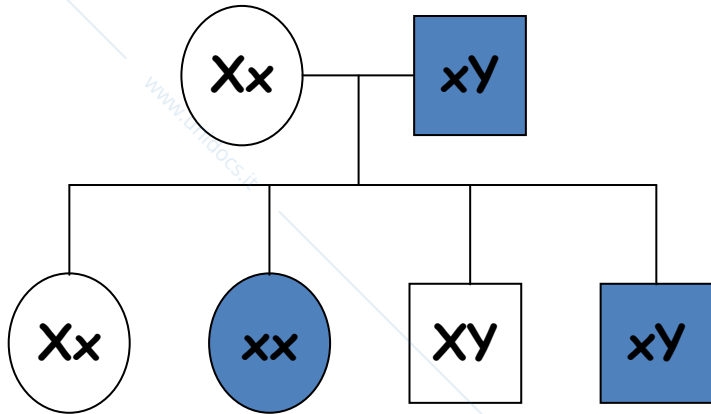
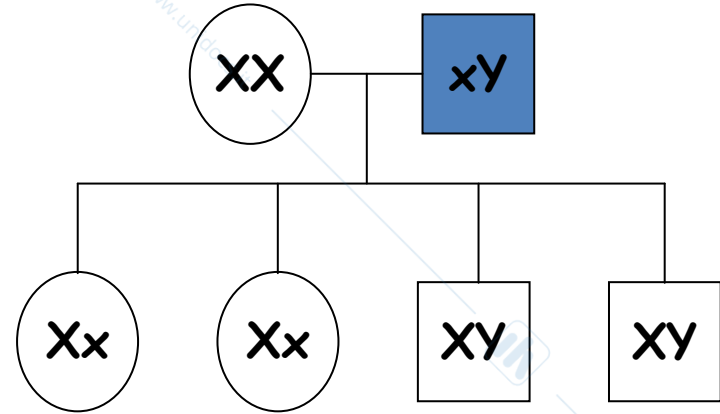
la trasmissione diagonale

– la malattia si trasmette apparentemente "saltando" le femmine carrier. Qualcuno vede in ciò una diagonalità. Altri preferiscono definire tale trasmissione come: "a mossa del cavallo del gioco degli scacchi".



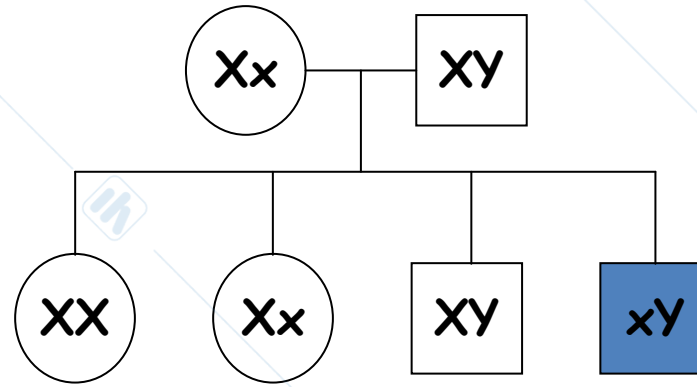
Maschio malato

Non trasmette malattia ai maschi
Tutte le femmine sono portatrici



Femmina eterozigote

50% della prole riceve il gene mutato
Femmina portatrice ma maschio malato

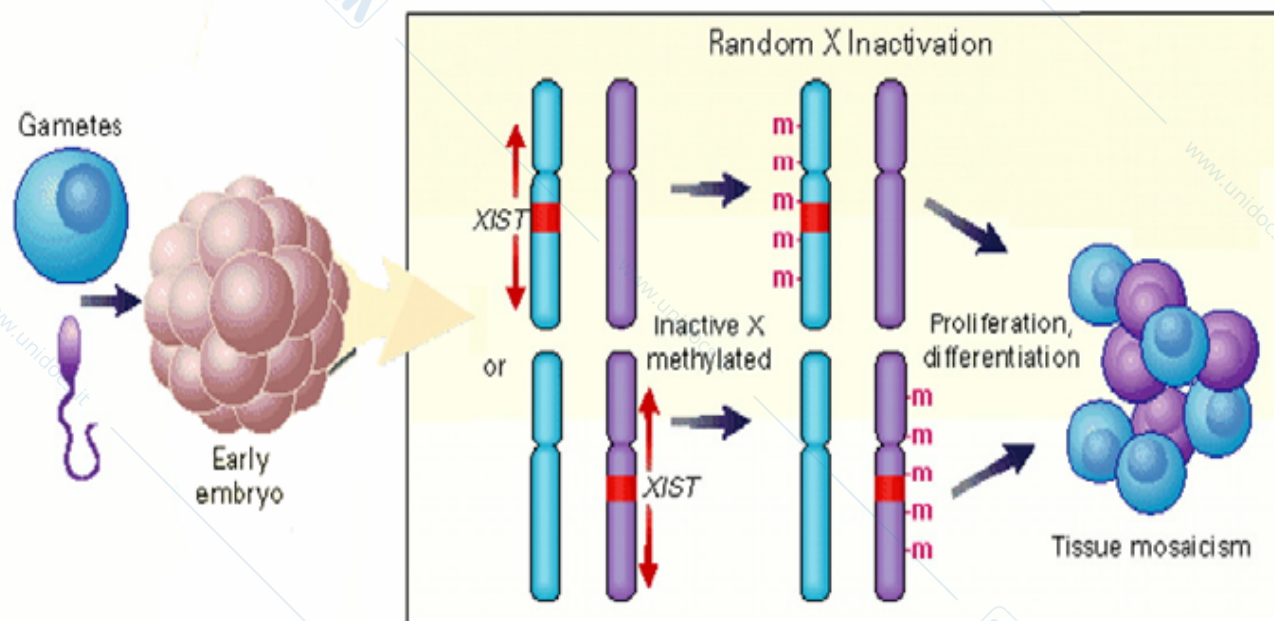


La femmina eterozigote non esprime completamente il fenotipo mutato perché ha sull'altro X l'allele normale

MA

vi è l'**INATTIVAZIONE CASUALE** dell'X → % variabile di cellule nelle quali è attivo il cromosoma X mutato

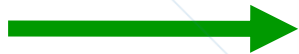
- La femmina portatrice, inattivando in maniera casuale le X normali e quelle mutate, può risultare in un mosaico di cellule con la mutazione e cellule senza.



Modificata da Puck & Willard, NEJM 338: 325

Tabella 6-3. MALATTIE RECESSIVE LEGATE AL CROMOSOMA X

LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Apparato muscoloscheletrico	Distrofia muscolare di Duchenne
Sangue	Emofilia A e B Malattia granulomatosa cronica Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
Sistema immunitario	Agammaglobulinemia Sindrome di Wiskott-Aldrich
Metabolismo	Diabete insipido Sindrome di Lesch-Nyhan
Sistema nervoso	Sindrome dell'X fragile*



Malattie con ereditarietà MULTIFATTORIALE

L'ereditarietà è regolata da un complesso di geni non allelici distribuiti nel genoma e influenzati dall'ambiente sia prima che dopo la nascita

GENI COINVOLTI : Ogni singolo gene ha scarsa penetranza, espressività variabile ed un piccolo impatto sul fenotipo

Rischio dell'espressione della condizione morbosa:
dovuto al N° dei geni mutati ed è influenzato da fattori ambientali

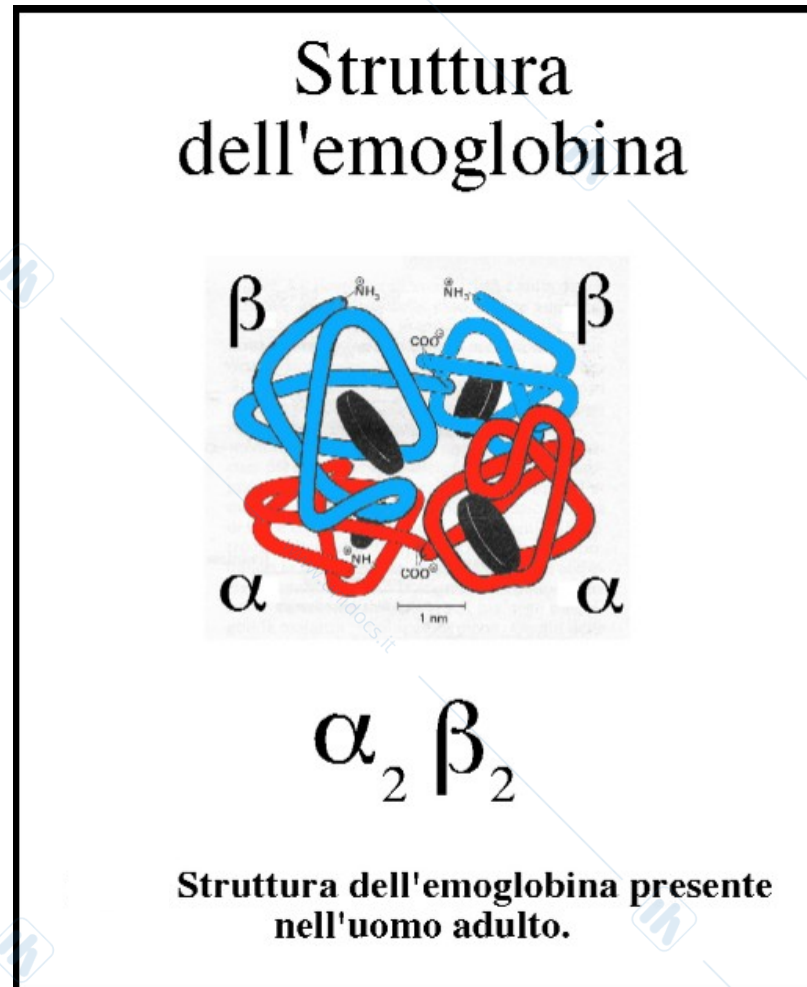
Principio di dose-effetto:

> è il N° dei geni dannosi che sono stati ereditati e + grave sarà la malattia

Sono malattie comuni:

diabete mellito, ipertensione, labbro leporino, malattie cardiache congenite

Malattie genetiche dell'**EMOGLOBINA**



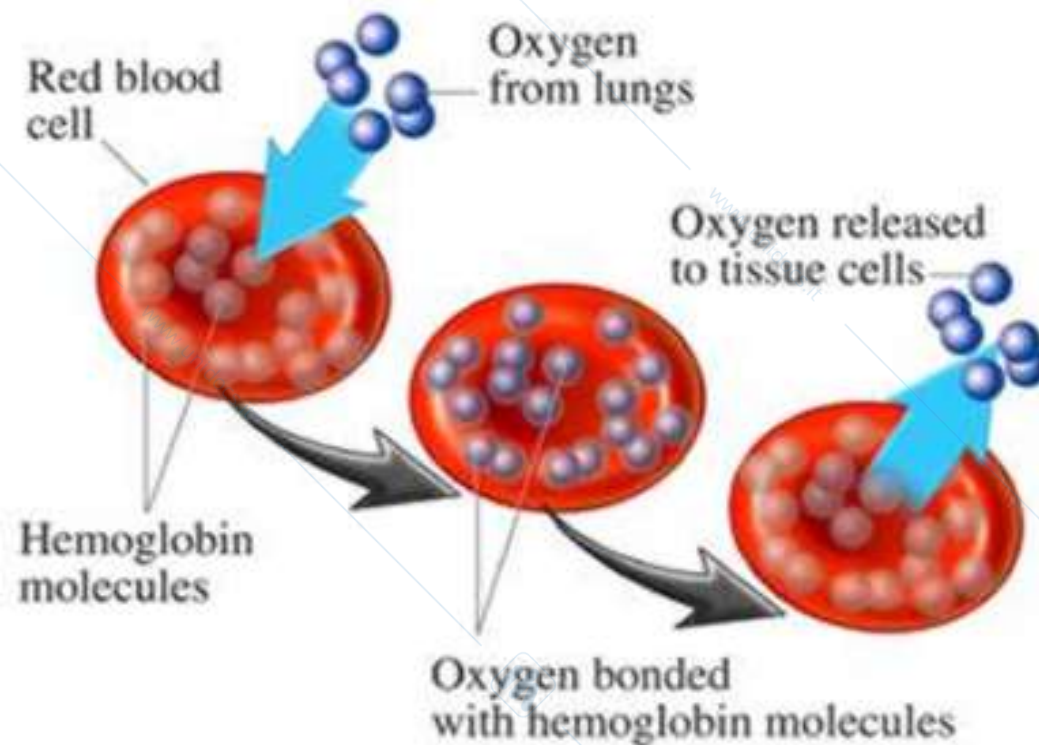
Il globulo rosso (eritrocita)



-E' una delle cellule più specializzate del nostro organismo

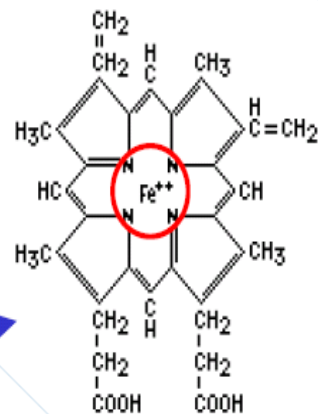
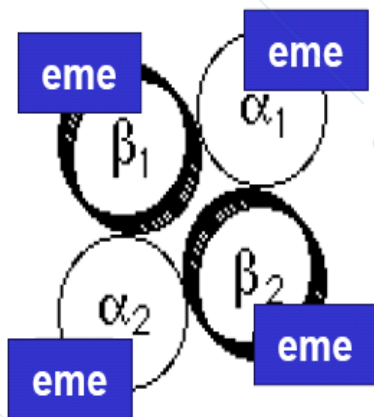
-Ha forma di disco biconcavo

-È deputato al trasporto di O_2 ai tessuti e di CO_2 agli alveoli polmonari tramite l'emoglobina

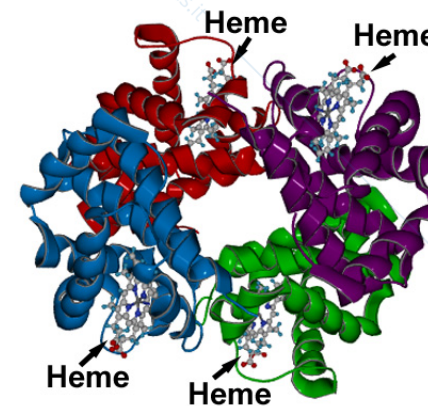


Molecola della emoglobina (Hb)

Tetramero:
4 catene globiniche uguali 2 a 2
+ 4 gruppi eme

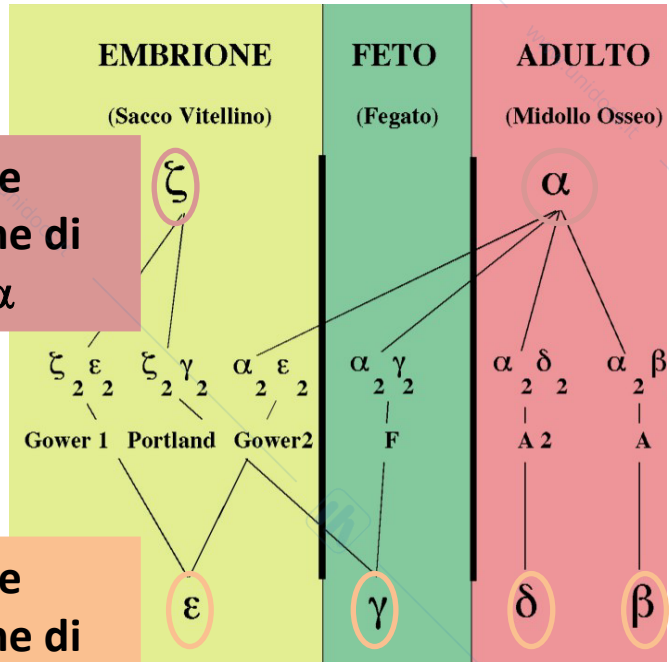


Ferro⁺⁺ + protoporfirina IX

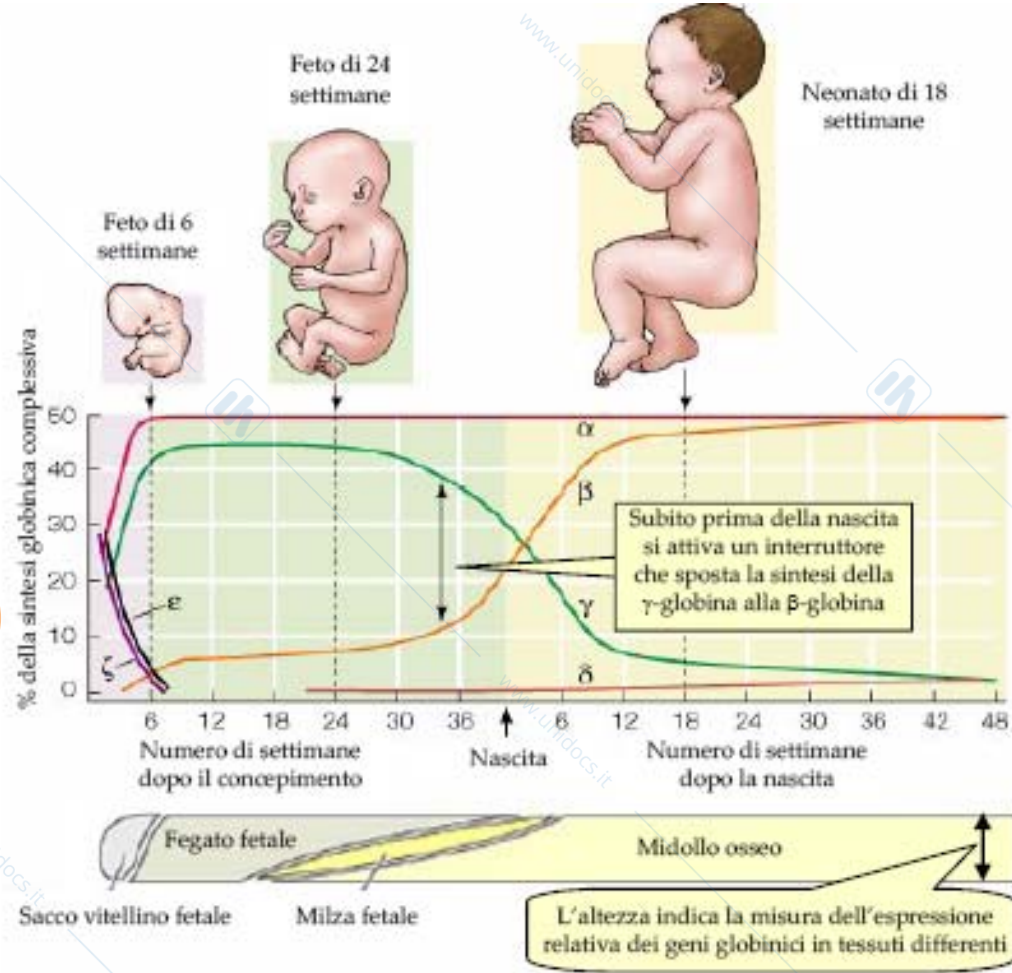


- La sua formazione avviene nel midollo osseo simultaneamente a quella degli eritrociti immaturi
- **in un GR vi sono 350 milioni di molecole di Hb e ognuna trasporta 4 O₂**
valori normali = 14-18 g/100 ml (M) 12-16 g/100ml (F)

Emoglobine nell'uomo



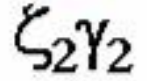
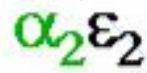
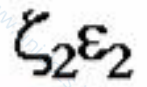
Composizione delle emoglobine (Gower 1, Gower 2, Portland, F, A, A2) prodotte nell'uomo dall'embrione, dal feto e dall'adulto. Tra parentesi sono indicati i siti di eritropoiesi.



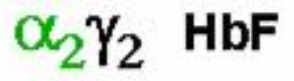
Espressione nel tempo dei differenti tipi di catene globiniche umane

Developmental expression of the globin chains

- embryonic hemoglobins



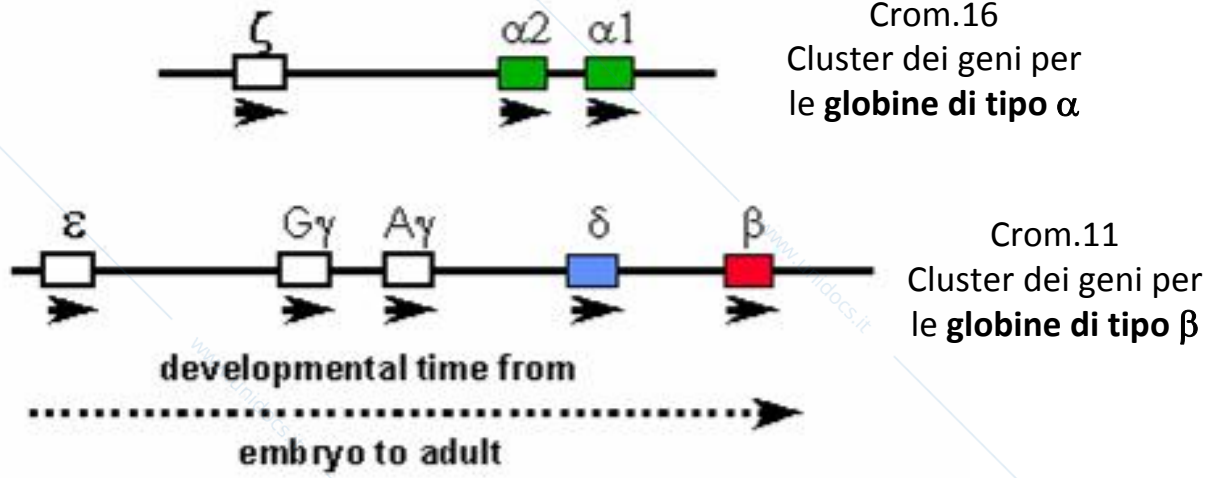
- fetal hemoglobins



- adult hemoglobins

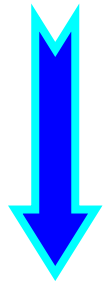


the arrangement of the α -like genes and the β -like genes reflects their order of developmental expression



Dopo la nascita: 96% HbA, 3% HbA₂, 1% HbF

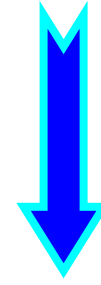
Malattie genetiche dell'Hb



*Difetti
quantitativi*

Mut non senso

**α -talassemie
 β -talassemie**



*Difetti
qualitativi*

Mut di senso

Anemia falciforme

Mutazioni rare dell'emoglobina

Modificano l'affinità per l'ossigeno:

1. Aumentata affinità per l'ossigeno:

→ Hb rilascia meno ossigeno → ridotta ossigenazione tissutale → aumentata produzione di ERITROPOIETINA → incrementata emopoiesi → elevati valori di ematocrito

2. Diminuita affinità per l'ossigeno:

→ Hb rilascia facilmente ossigeno → ridotta captazione polmonare → elevata % di emoglobina deossigenata → cianosi

3. Mutazioni che interessano il sito attivo (interaz. con EME e interazione O_2 - Fe^{2+})

→ es. sostituzione istidina CAC → tirosina UAC
→ si stabilizza l'atomo di Fe^{2+} in forma ferrica Fe^{3+} → non lega più l' O_2
→ soggetto cianotico

4. Mutazioni che interessano la stabilità e la solubilità dell'Hb

→ formazione di aggregati e precipitati → distruzione dei globuli rossi anomali → anemia di tipo emolitico

ANEMIA

Riduzione della capacità di trasporto di ossigeno da parte del sangue

Il mantenimento dei valori fisiologici della massa eritrocitaria e del contenuto emoglobinico totale è affidato ad **un equilibrio fra distruzione e produzione di eritrociti ed emoglobina**

- Diminuzione dell'ematocrito
- Diminuzione della concentrazione ematica di Hb

Parametri caratteristici che identificano le diverse forme di anemia:

- **DIMENSIONE** degli eritrociti: normociti, microciti, macrociti
- grado di **EMOGLOBINIZZAZIONE**: normocromici, ipocromici
- **FORMA**

Classificazione

Numerose sono le classificazioni utilizzate per catalogare le anemie; una di queste prende in considerazione il **volume corpuscolare medio** :

- anemie **normocitiche** (volume normale)
- anemie **macrocitiche** (volume aumentato, con $MCV > 95 \text{ micron}^3$)
- anemie **microcitiche** ($MCV < 76 \text{ micron}^3$)

Classificazione

Per la concentrazione di emoglobina (Hb) in ogni globulo rosso (**MCHC**):

- anemie **normocromiche** (quindi con normale concentrazione emoglobinica per globulo di 27 picogrammi)
- anemie **ipercromiche** (quindi con accresciuta concentrazione di Hb)
- anemie **ipocromiche** (quindi con concentrazione ridotta di Hb)

Classificazione

Un altro criterio classifica le anemie a seconda del **MCV** e del **MCHC**

- anemia **ipocromica microcitica** (cioè scarso contenuto di Hb per GR + GR di dimensioni ridotte, es. talassemia);
- anemia **normocromica normocitica** (cioè contenuto normale in Hb per GR + dimensioni normali, dunque anemia post-emorragica);
- anemia **macrocitica ipercromica** (cioè GR di dimensioni maggiori + contenuto in Hb maggiore, es. nelle carenze di B12 e folati, perchè il GR non riesce ad avere una eritropoiesi normale per carenza di vitamine).

Altre classificazioni

Su base **patogenetica**:

- anemia da **diminuita produzione** di GR
(deficit ferro, folati, B₁₂)
- anemia da **umentata distruzione** di GR
(anemie emolitiche)
- anemia dovuta a **perdita**
(dovute a sanguinamento occulto o emorragia)

Altre classificazioni

basata sui segni di **iperemolisi**:

-anemie **emolitiche**

-anemie **anemolitiche**

Caratteristiche cliniche di tutte le forme di anemia (la sintomatologia è aspecifica)

SINTOMI: - debolezza, malessere, facile affaticabilità, dispnea per piccoli sforzi, palpitazioni

a carico del sistema nervoso:
- cefalea, vertigini, ronzii, sincope

SEGNI: - pallore,
a carico del sistema cardio-circolatorio:
- tachicardia, circolazione iperdinamica, con possibili soffi cardiaci

Emocromo (esame Emocromocitometrico)

- L'esame emocromocitometrico è un insieme di test per valutare la **parte corpuscolata del sangue e il suo rapporto con la parte liquida**
- Ci informa sulla **quantità** degli **eritrociti** e sulla loro **dimensione, forma e contenuto** di emoglobina.
- Sulla **quantità** totale e sui vari **tipi** di **globuli bianchi o leucociti**.
- Sulla **quantità** delle **piastrine**.
- Sull'**ematocrito**, ovvero il **rapporto** tra la **massa** di tutte queste cellule e il **volume** della **parte liquida**.

Emocromo: VN maschio femmina

• Ematocrito	40-54%	38-47%
• Emoglobina	13.5-18 g%	12-16 g%
• Eritrociti/ μ l	4,6-6,2 $\cdot 10^3$	4,2-5,4 $\cdot 10^3$
• Leucociti/ μ l	4,5-11 $\cdot 10^3$	
• Piastrine/ μ l	150-450 $\cdot 10^3$	
• Vol corp medio(MCV)	80-98	81-99 fl
• Hb corp media (MCH)	26-32 pg	
• C Hb corp media(MCHC)	32-36% (Hb/Ht)	
• Reticolociti	0,5-2,5%	
• Ampiezza distrib.GR(RDW)	11,6-14,56%	

Individuo anemico:

concentrazione di Hb = sarà ridotta

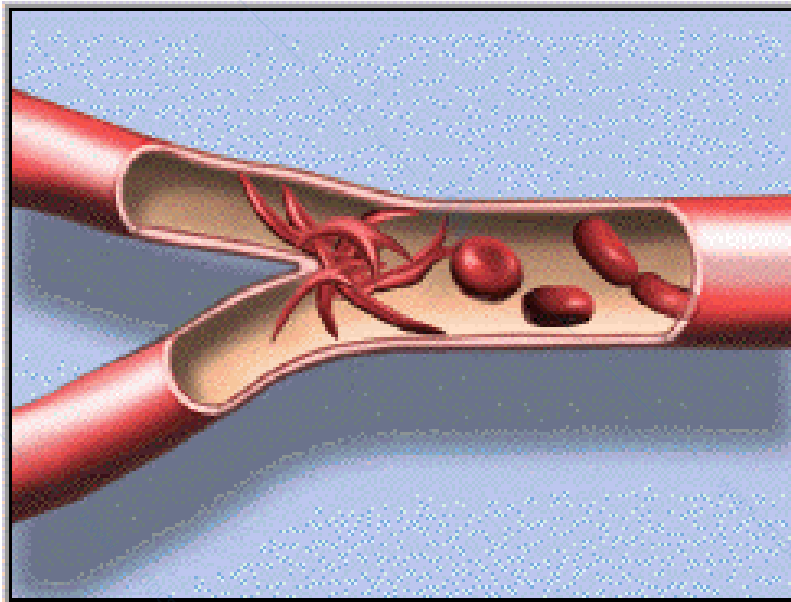
ematocrito

= sarà ridotto, (la massa eritrocitaria ridotta)

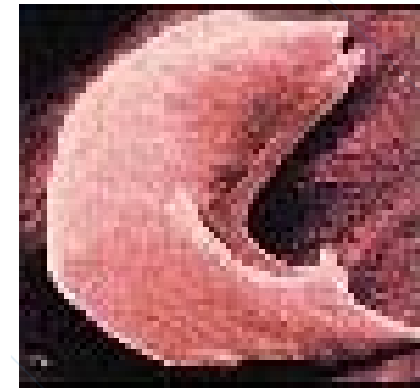
- **RBC. Red Blood Cells** o Globuli Rossi (GR). È il numero di GR per mL o L di sangue.
- **Reticolociti**. Sono così chiamati i **GR** più **giovani**, appena prodotti dal midollo.
- **MCV**, Mean Corpuscular Volume, o **Volume Corpuscolare Medio**.
- **MCHC**, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration o **Concentrazione Emoglobinica Corpuscolare Media**. Indica la concentrazione media di emoglobina all'interno del singolo globulo rosso

ANEMIA FALCIFORME

autosomica recessiva



Prima evidenza: diverso punto isoelettrico tra Hb normale ed Hb falcemica



Normal Cells

CAA GTA AAC ATA GGA CTT CTT

DNA

GUU CAU UUG UAU CCU GAA GAA

mRNA



Protein

HbA

Sickle Cells

CAA GTA AAC ATA GGA CAT CTT

DNA

GUU CAU UUG UAU CCU GUA GAA

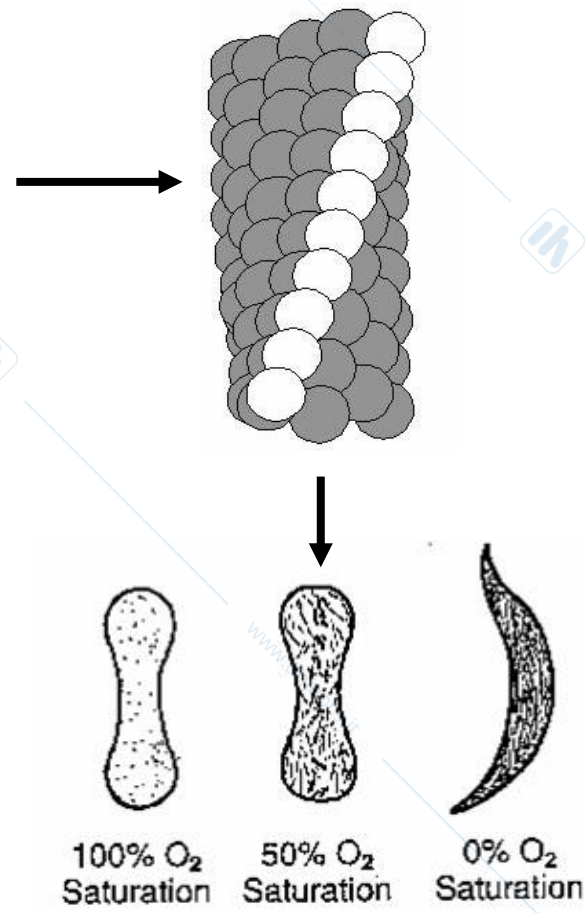
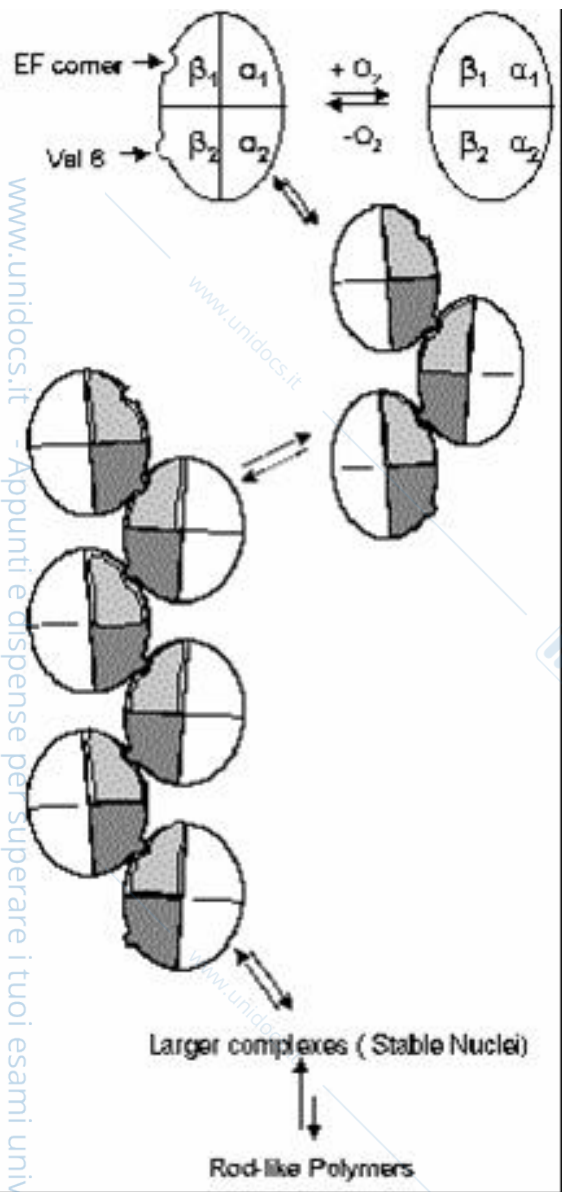
mRNA



Protein

HbS

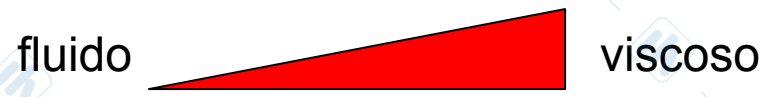
- **Difetto molecolare:** sostituzione di un singolo nucleotide nel gene che codifica per la Beta globina
- **6° aa della catena β** Ac.glutammino (idrofilico e polare) rimpiazzato da valina (idrofobico e apolare)
- **Risultato:** emoglobina meno solubile, specialmente in condizioni acide
Cristallizza quando il sangue si acidifica (es. durante esercizio fisico)



interazione idrofobica con un sito accettore presente sulla superficie della Hb

polimerizzazione della Hb (reazione reversibile)

alterazione struttura globulo rosso



Quadro clinico

I globuli rossi falciformi:

1) Vengono eliminati dai monociti/macrofagi

 **ANEMIA EMOLITICA**

*2) Non passano nei capillari
(globuli rossi con membrane rigide e indeformabili)*

 **MICROOCCLUSIONE**

ISCHEMIA



Il quadro clinico sarà tanto più grave quanto maggiore è il numero di molecole di Hb che polimerizzano

Il grado di polimerizzazione (indispensabile per falcizzazione) dipende da:

- **% di ossigeno:** ↑ la conc. di ossigeno → ↓ grado di polimerizzazione

- **Quantità di HbS:**

- Negli eterozigoti ~ 40% dell'Hb è HbS → se non esposto ad ipossia di grado elevato non presenta né emolisi né anemia
- In un omozigote per la mutazione, quasi tutta la sua Hb è HbS

- **La presenza di HbF** previene la polimerizzazione di HbS → nel neonato la malattia non si manifesta fino al 5-6 mese di vita.

- **Diminuzione del pH** riduce l'affinità per l'O₂ e quindi aumenta la falcizzazione

- **Concentrazione cellulare di Hb:** Ad una > [HbS] intracellulare corrisponde una maggiore possibilità di contatto ed interazione tra le singole molecole di HbS.

Conseguenze cliniche date dalla formazione di HbS

OCCLUSIONE dei vasi

microinfarti

Crisi dolorose

macroinfarti

Ischemia, morte

Formazione di acido
lattico per via anaerobia

Organi interessati: ossa, polmoni, fegato, encefalo, milza, rene

ANEMIA EMOLITICA cronica

Prematura distruzione
del globulo rosso

Accumulo di prodotti di
catabolismo dell'Hb

Aumento dell'eritropoiesi
nel midollo osseo

emosiderosi

Ferro e bilirubina

ittero

Midollo osseo iperplastico

La malattia si presenta:

- **Anemia grave**
- **difficoltà di accrescimento** (causata da ipossia)
- **Suscettibilità alle infezioni** (ridotta funzionalità della milza) possibile **fibrosi splenica**
- **lesioni ad organi** (in particolare quelli ad elevata intensità metabolica)
Necrosi tissutale indotta da ipossia (reni, milza, polmoni e cuore)

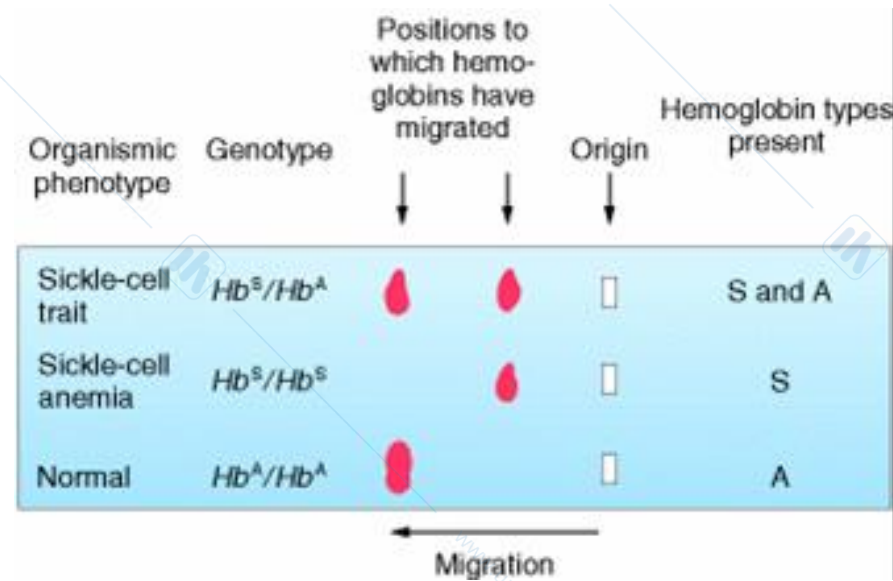
DIAGNOSI

-Striscio di sangue

-Elettroforesi

-Test diagnostici per la falcizzazione:
sangue mescolato con metabisolfito
che consuma O_2 e quindi induce la
falcizzazione dei GR

D. prenatale: è possibile con
tecniche di biologia molecolare
su DNA fetale ottenuto
mediante biopsia dei villi coriali.



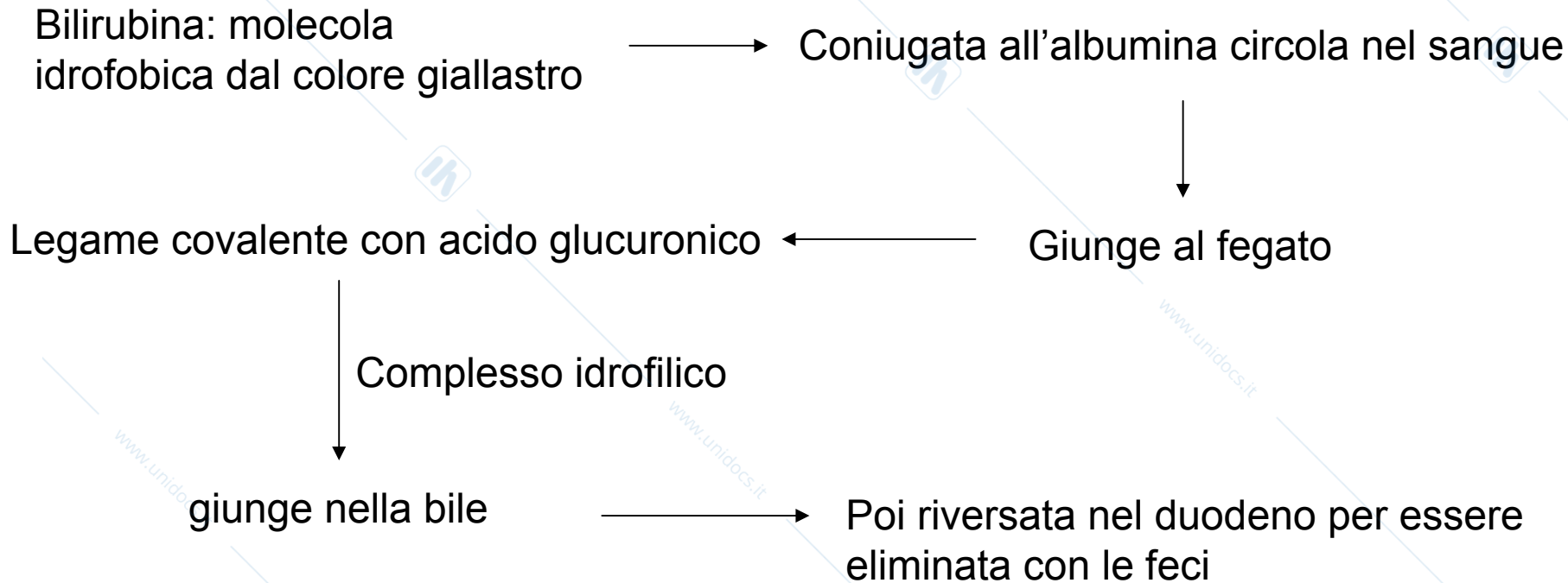
TERAPIA

Chemioterapia con idrossiurea aumenta la concentrazione di HbF
e riduce la frequenza delle crisi vasocclusive

ITTERO

Concentrazione normale di bilirubina nel sangue: **0.3-1 mg/100ml**

Si ha ittero quando la conc. è > 2mg/100ml



Si ha ittero se viene compromessa questa catena di eventi

Classificazione

-IPERBILIRUBINEMIA prevalentemente NON CONIUGATA (all'acido glucuronico)

aumentata produzione: emolisi o eritropoiesi inefficace
acquisita (farmaci)

diminuita coniugazione: genetica (ittero di Gilbert)
ittero neonatale

- IPERBILIRUBINEMIA MISTE (epatopatie)

- IPERBILIRUBINEMIA prevalentemente CONIUGATA

genetica

ostruzione vie biliari: calcoli
compressione esterna (neoplasie)

Quadro clinico:

- colorazione giallastra di cute e mucose (non ha conseguenze dirette sulla salute)

nelle fasi neonatali: (barriera ematoencefalica non sviluppata)

- provoca danni cerebrali

cause:

ORIGINE EXTRA-EPATICA

- Anemia emolitica
- Farmaci che agiscono da apteni (promuovono l'emolisi)

DIFETTO NELLO SMALTIMENTO

- epatopatie (epatiti virale o alcolica)
- bloccato il deflusso della BILE (calcoli, neoplasie)

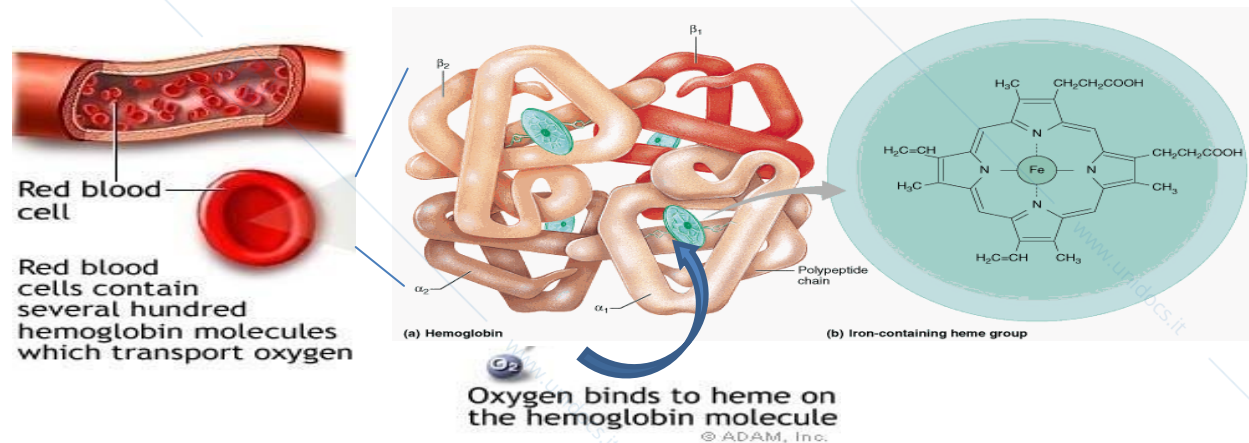
A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a red background. The cells are biconcave and have a smooth, slightly reflective surface. The text 'SINDROMI TALASSEMICHE' is overlaid on the bottom half of the image.

SINDROMI TALASSEMICHE

TALASSEMIE

(Anemia ereditaria di tipo emolitico ed ipocromico)

gruppo eterogeneo di **malattie ereditarie del sangue**, a trasmissione **autosomica recessiva**, caratterizzate da **mancata o diminuita sintesi delle catene globiniche α o β dell'EMOGLOBINA A** (emoglobina adulta, HbA: $\alpha_2\beta_2$)

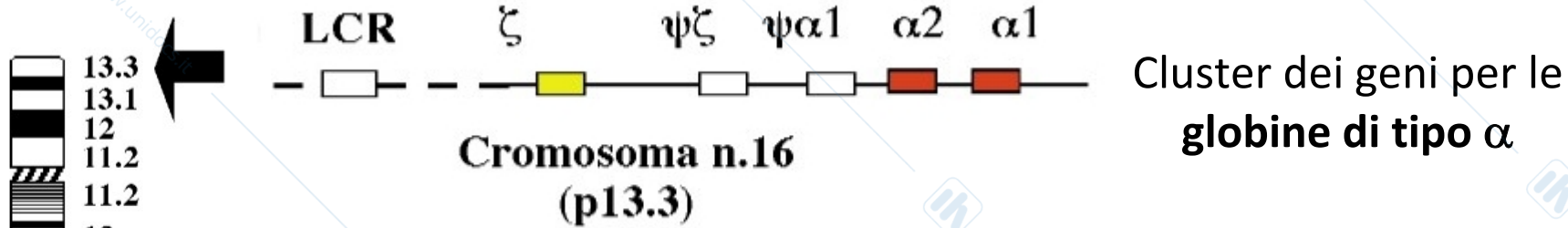


α TALASSEMIE: mancata (α^0) o diminuita (α^+) sintesi delle catene globiniche α

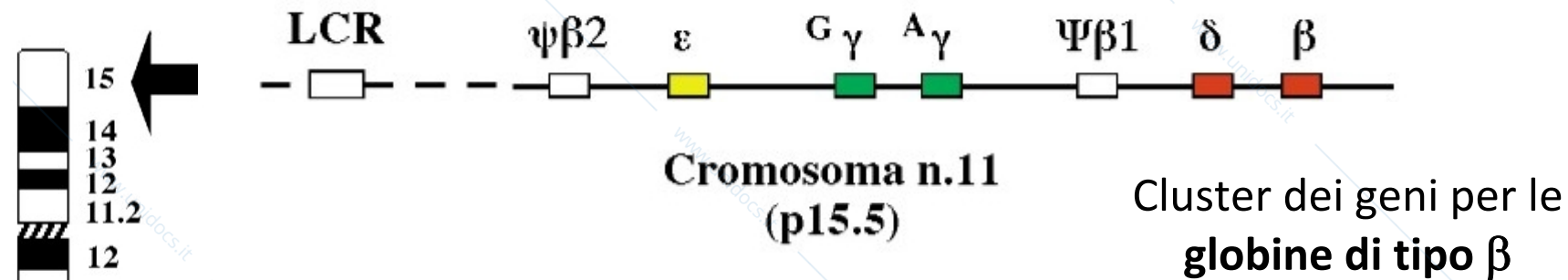
β TALASSEMIE: mancata (β^0) o diminuita (β^+) sintesi delle catene globiniche β

PATOGENESI MOLECOLARE

Geni:



Cromosoma n.16



Cromosoma n.11

Basi molecolari delle talassemie:

1. DELEZIONE DI SEGMENTI GENOMICI (➔ viene abolita la TRASCRIZIONE)

➔ sono la causa più comune delle α **TALASSEMIE** (crossover diseguale)

2 casi:

perdita di entrambi i geni α del cluster: α THAL1

perdita di 1 solo dei 2 geni α del cluster: α THAL2

➔ molto raramente interessano il cluster dei geni per le β globine (ampio cluster)

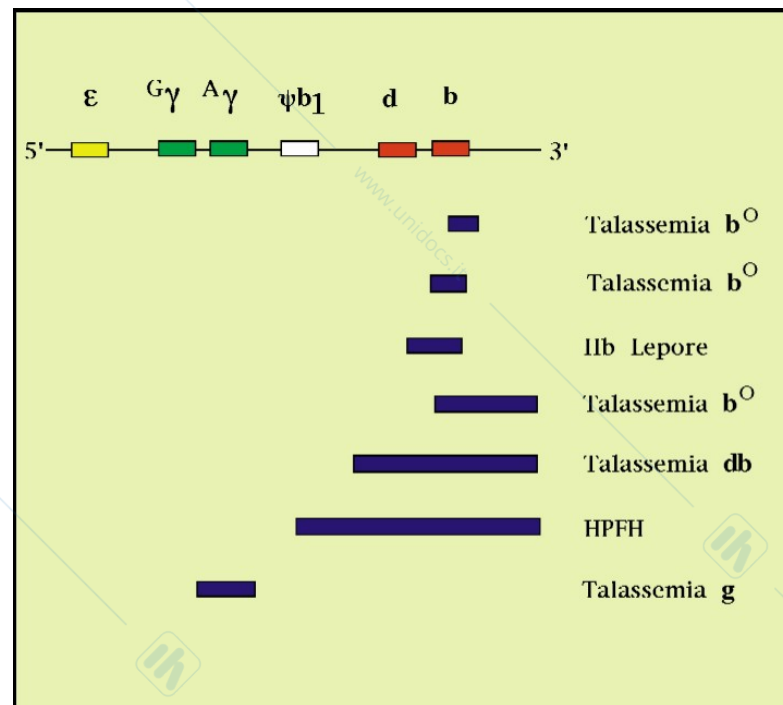


Fig.1. Delezioni geniche che causano b-talossemita

2. MUTAZIONI PUNTIFORMI:

2-A. Mutazioni del PROMOTORE (➡ riduzione della TRASCRIZIONE)
presenti in alcune forme di β^+ THAL ed in alcuni casi di fenotipo HPFH (High Persistence of Fetal Hemoglobin)

2-B. Mutazioni nei SITI DI SPLICING (➡ modificano la corretta MATURAZIONE dell'mRNA)

- Regioni ultraconservate $\rightarrow \beta^0$ THAL
- Sequenze consenso "fiancheggianti" $\rightarrow \beta^+$ THAL
- regioni interne di esoni o introni: possono attivare siti di splicing criptici o siti di splicing alternativi $\rightarrow \beta^+$ THAL

2-C. Mutazioni nei SITI DI POLIADENILAZIONE (➡ modificano la corretta MATURAZIONE dell'mRNA) $\rightarrow \beta^+$ THAL

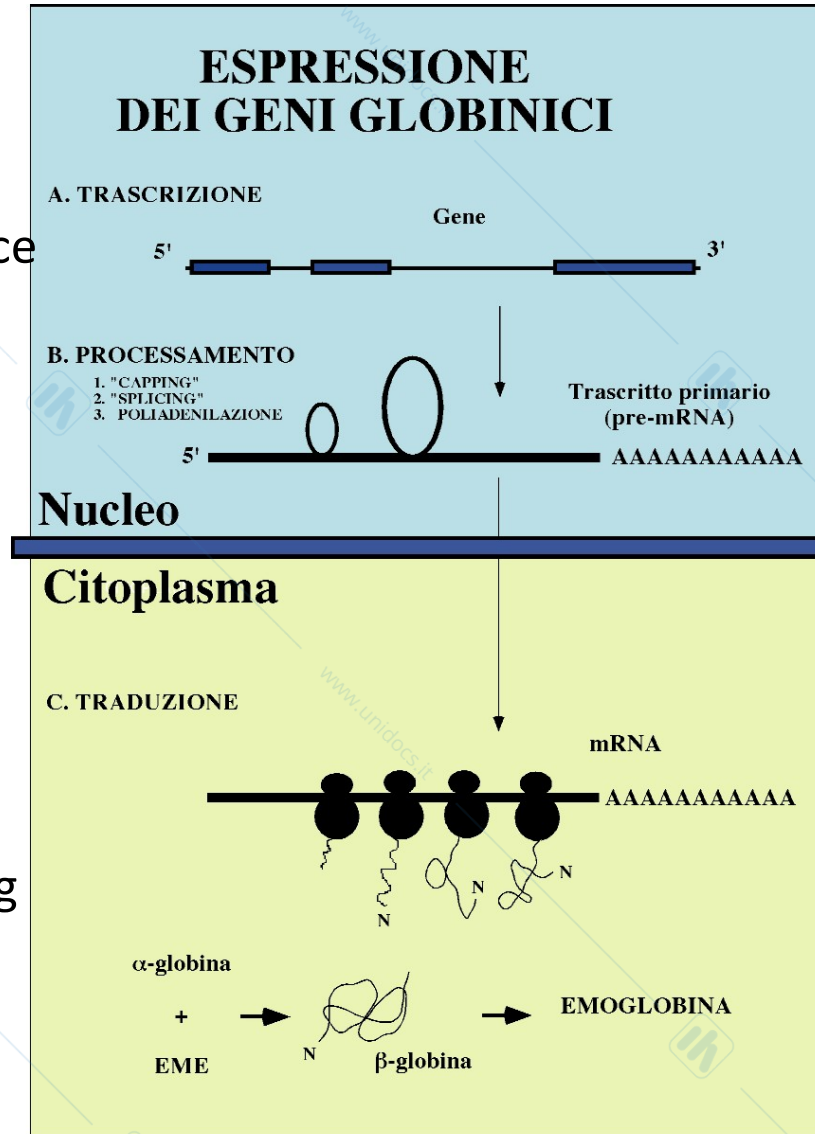


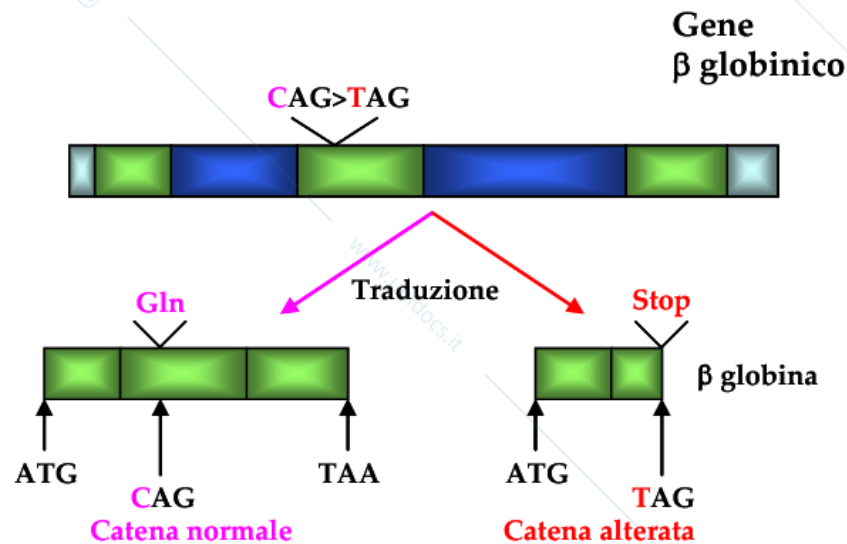
Fig.2. Trascrizione dei geni per le globine e traduzione dell'mRNA

2-D. Mutazioni nella SEQUENZA CODIFICANTE (➔ modificano la corretta TRADUZIONE dell'mRNA)

- mutazioni del CODONE DI INIZIO → β^0 THAL

- mutazioni NON-senso → β^0 THAL

In Italia (soprattutto nell'area del Delta del Po) la mutazione β^0 39 è la più frequente: riguarda i 2/3 degli individui β talassemici. Tale mutazione porta alla sintesi di una catena globinica tronca, inseguito all'introduzione di un codone di STOP



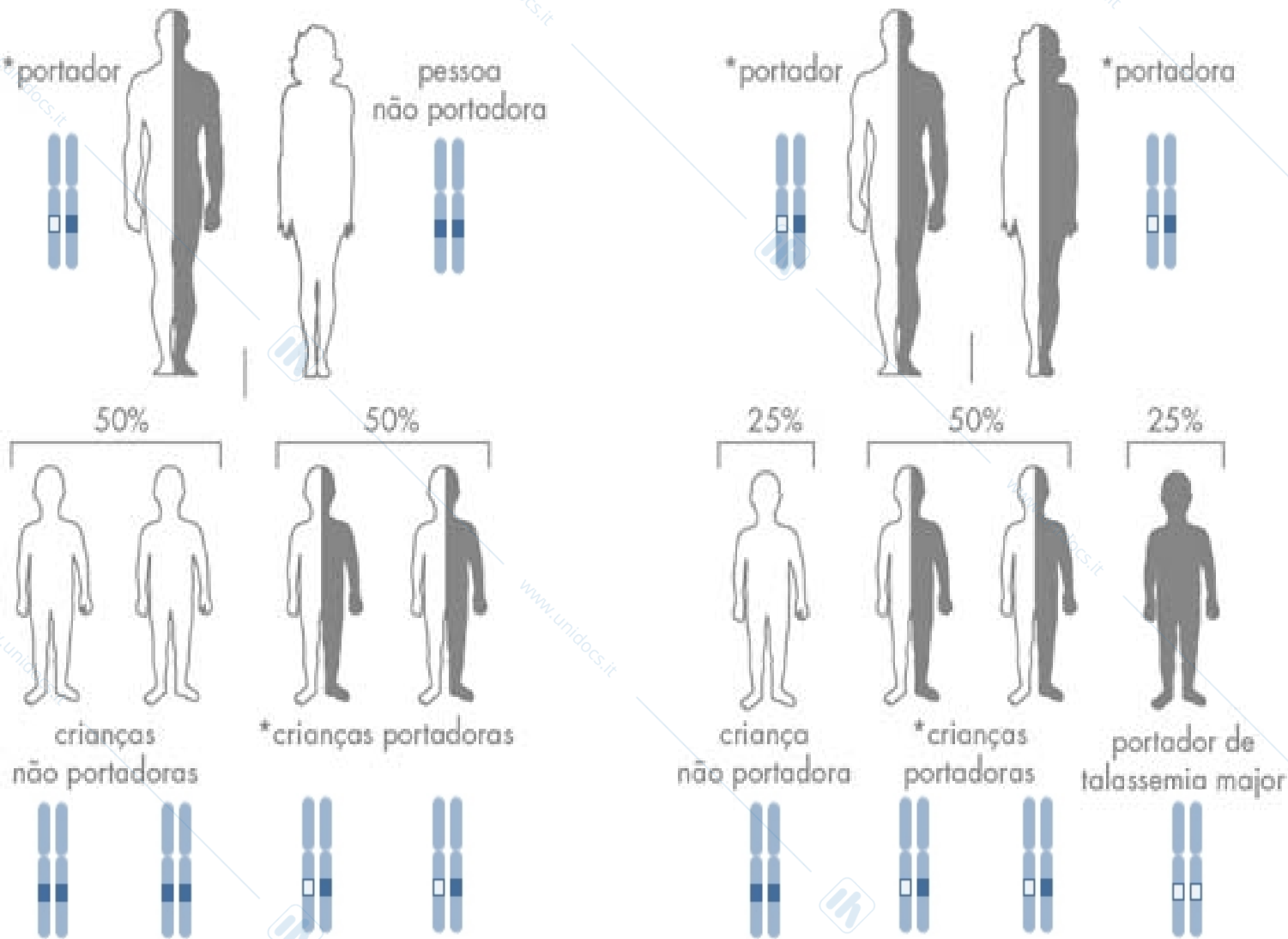
- mutazioni FRAMESHIFT

β -TALASSEMIE

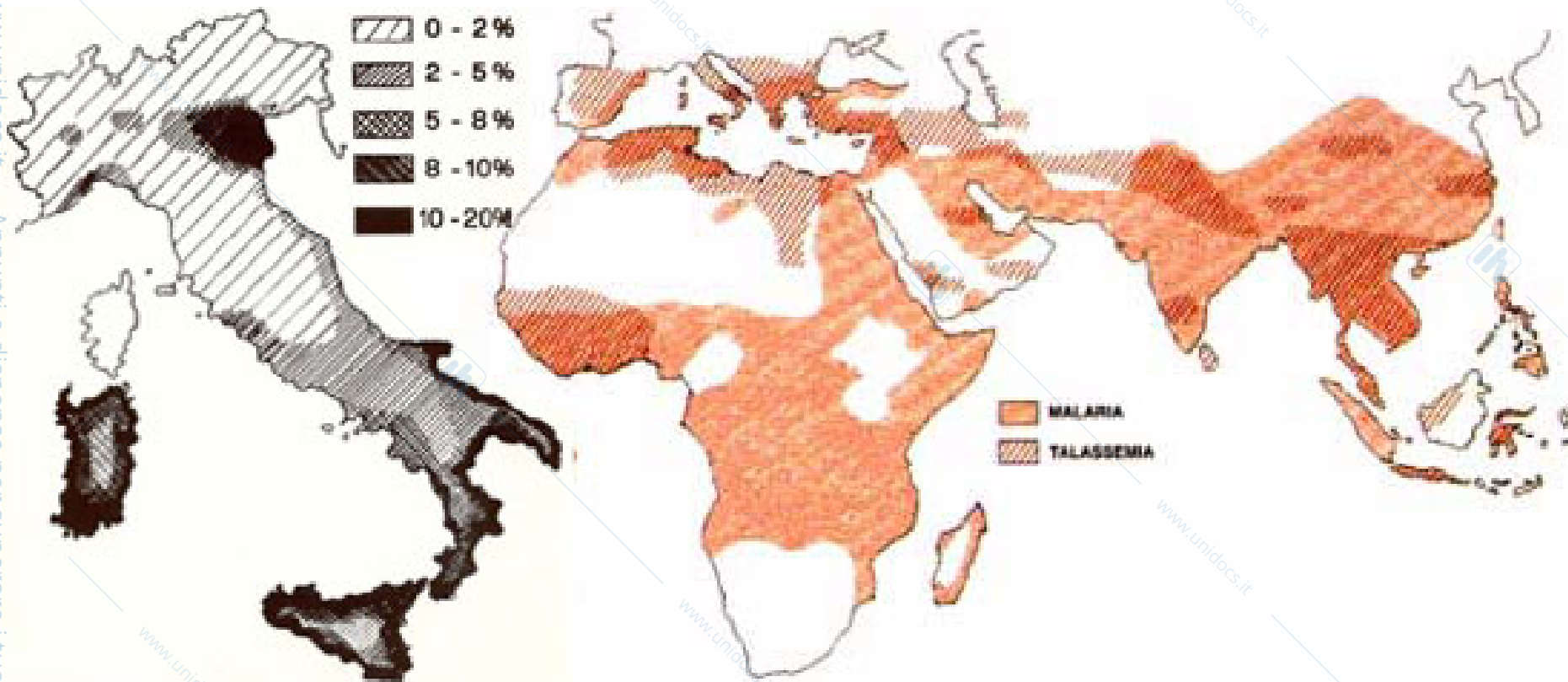
Sindromi Cliniche:

- Talassemia Minor \Rightarrow ETEROZIGOTI (β^+/β o β^0/β)
- Talassemia Major \Rightarrow OMOZIGOTI (β^0/β^0 o β^+/β^+)
- Talassemia Intermedia \Rightarrow assetto genetico eterogeneo:
varianti omozigoti lievi oppure varianti gravi eterozigoti (β^0/β , β^+/β) o doppia eterozigosi (β^0/β^+)

EREDITARIETA'



DISTRIBUZIONE



POLIMORFISMO BILANCIATO:

si ritiene che la condizione eterozigote (talassemia minor) offra resistenza alla malaria provocata dal *Plasmodium falciparum*

Sindromi Cliniche:

- Talassemia Minor: **quadro asintomatico**
anemia di forma lieve
(microcitica, ipocromica)
- Talassemia Major: morbo di Cooley
quadro clinico grave
(eccesso di catene α globiniche)

TALASSEMIA MINOR

(o Tratto β -talassemico, o Microcitemia)

ETEROZIGOTI (β^+/β o β^0/β)



ridotta produzione di catene globiniche β e quindi di emoglobina



la presenza di **1 gene normale comporta di solito la sintesi di catene globiniche β in quantità sufficienti**

INOLTRE

per compensare la minore quantità di emoglobina presente in ogni globulo rosso, **vengono prodotti più globuli rossi** → questo fa sì che un soggetto microcitemico presenti una **riduzione di emoglobina solo del 20%**

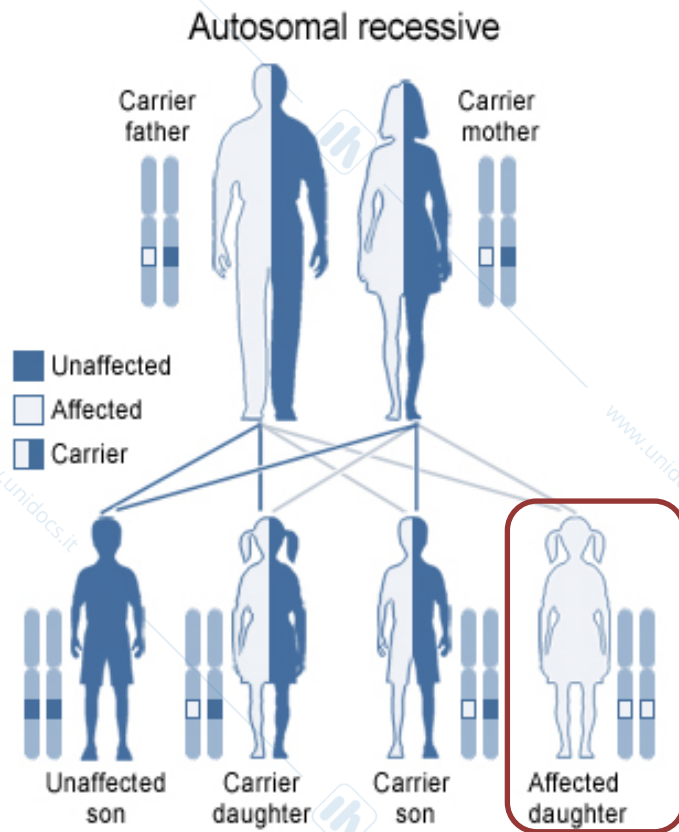


generalmente **asintomatici (eritropoiesi inefficace ed emolisi sono assenti o estremamente lievi)**, può essere presente **anemia** ma di **lieve entità**

E' importante diagnosticare la condizione di TALASSEMIA MINOR:

1. perché anche l'anemia sideropenica (carenza di ferro) causa microcitosi, ma mentre quest'ultima trae beneficio dalla somministrazione di ferro, la prima può essere peggiorata (si provoca sovraccarico di ferro!!!)

2. CONSULENZA GENETICA



Talassemia Major

TALASSEMIA MAJOR (o Morbo di Cooley)

OMOZIGOTI (β^0/β^0 , β^+/β^+ , β^0/β^+)



assente (o ridottissima) **produzione di catene globiniche β** (in pazienti omozigoti β^0
non si ha nessuna produzione di HbA)

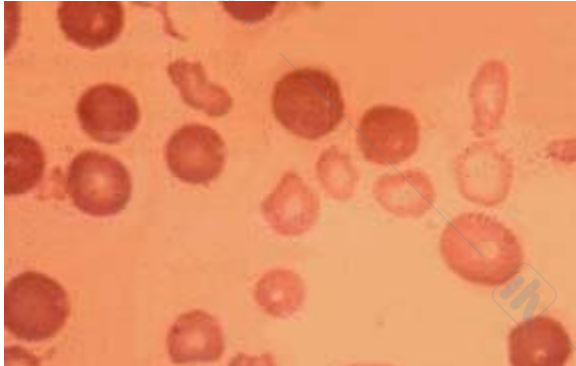
Si ha solo una ridottissima produzione di catene globiniche γ (HbF è molto
aumentata) e δ (HbA₂ quantità variabili)

eccesso di catene globiniche α !!!



anemia molto grave

STRISCI DI SANGUE PERIFERICO:



Anomalie che si riscontrano nei globuli rossi:

- **microcitosi**
- **ipocromia**
- **marcata anisocitosi**
- **cellule a bersaglio**

PATOGENESI CELLULARE

Le conseguenze ematologiche della diminuita sintesi di una catena globinica derivano non solo dal basso livello di emoglobina intracellulare (**IPOCROMIA**), ma anche dal relativo eccesso di altre catene.

β -TALASSEMIA



Manca un'adeguata produzione di HbA

IPOCROMIA



Eccesso di catene α



Le catene α libere tendono ad aggregarsi formando precipitati insolubili all'interno dei globuli rossi e dei loro



precursori



Prematura distruzione degli eritrociti in maturazione nel midollo osseo

**ERITROPOIESI
INEFFICACE**

Lisi degli eritrociti maturi nella milza

EMOLISI



A

N

E

M

I

A

Patogenesi della β -talassemia Major

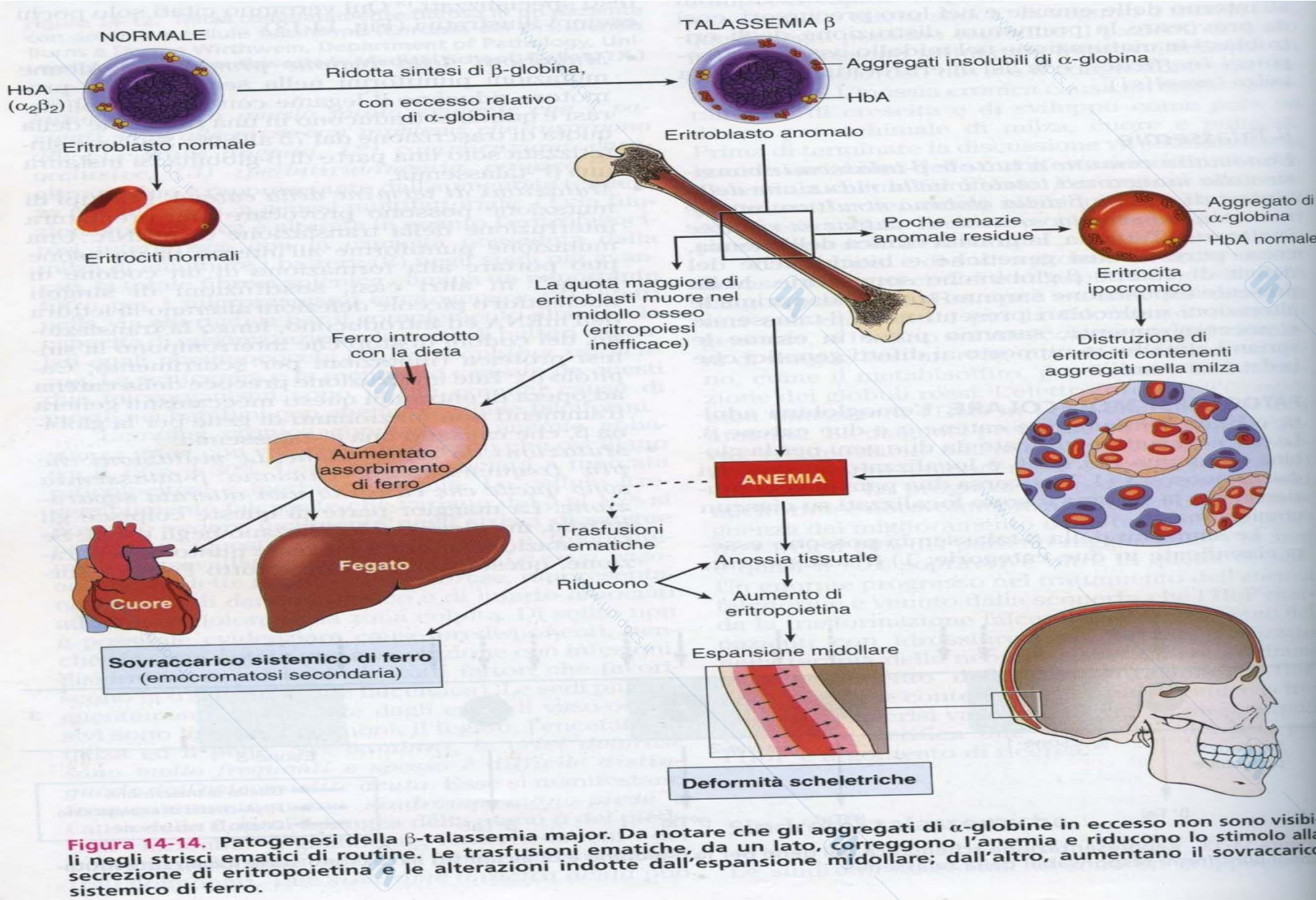


Figura 14-14. Patogenesi della β -talassemia major. Da notare che gli aggregati di α -globine in eccesso non sono visibili negli strisci ematici di routine. Le trasfusioni ematiche, da un lato, correggono l'anemia e riducono lo stimolo alla secrezione di eritropoietina e le alterazioni indotte dall'espansione midollare; dall'altro, aumentano il sovraccarico sistemico di ferro.

TRASFUSIONI DI SANGUE



- colore della pelle particolare (ittero, pallore, aumentata deposizione di melanina)
- EMOSIDEROSI (elevati livelli di Ferro in circolo dovuti a: trasfusioni, aumentato assorbimento, emolisi) che porta anche ad EMOCROMATOSI SECONDARIA

DANNI A CARICO DI DIVERSI ORGANI:

- GHIANDOLE ENDOCRINE (Pancreas ⇒ diabete mellito)
- FEGATO (epatiti acute e croniche)
- **CUORE**: ipossia cronica combinata ad una riduzione della forza contrattile del cuore dovuta all'accumulo di ferro (aritmie) ⇒ scompenso cardiaco ⇒ morte

Decorso clinico

Anemia molto grave che inizia a manifestarsi dopo 4-6 mesi dalla nascita:

- bambini estremamente “deboli” (pallore, febbre, episodi infettivi ricorrenti)
- ritardo della crescita
- deformazioni scheletriche (espansione del midollo osseo)
- viso caratteristico: largo e deformato
- notevole epatosplenomegalia
- emosiderosi ed emocromatosi secondaria
- Morte per scompenso cardiaco

Terapia

- TERAPIA TRASFUSIONALE
- SPLENECTOMIA
- TERAPIA CON CHELANTI DEL FERRO: Desferoxamina per via sottocutanea ad infusione lenta, Deferiprone per via orale
- TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO
- NUOVE FRONTIERE: terapia genica e terapie mirate all'induzione di HbF nell'adulto

Prevenzione

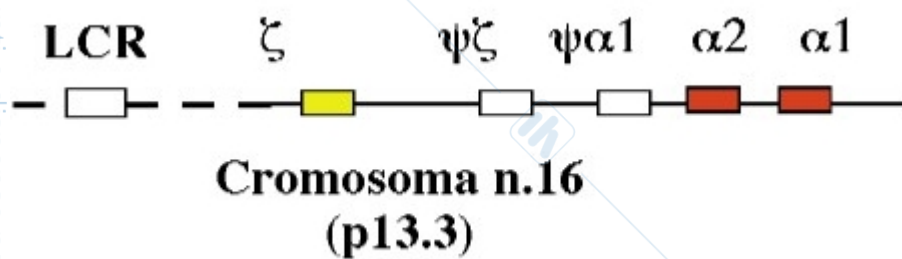
- SCREENING per l'identificazione del portatore sano
- campagne di informazione
- CONSULENZA GENETICA
- DIAGNOSI PRENATALE

α -TALASSEMIE

α -TALASSEMIE

Assente (α^0) o ridotta (α^+) sintesi delle catene globiniche α

La maggior parte delle α -talassemie derivano da **delezioni** dei geni per la globina α , causate dal crossover disuguale.



Individuo normale:
4 geni della globina α



La gravità delle sindromi cliniche è molto variabile, a seconda del numero di geni α difettivi

A
N
E
M
I
A

Mancanza di emoglobina in quantità adeguate

Eccesso di catene non α (β , γ , δ) spaiate:

In generale le catene non α formano aggregati più solubili e meno tossici di quelli derivati dalle catene α e quindi l'ANEMIA EMOLITICA e l'ERITROPOIESI INEFFICACE tendono ad essere meno gravi rispetto alla β -talassemia

Sindromi Cliniche:

Possono essere classificate in base al numero di geni α interessati dalla delezione:

- DOSAGGIO GENICO 3: $-\alpha/\alpha\alpha$

STATO DI PORTATORE ASINTOMATICO:

individui del tutto asintomatici, non presentano anemia

- DOSAGGIO GENICO 2: $-\alpha/-\alpha$ (africani) o $--/\alpha\alpha$ (asiatici)

TRATTO α -TALASSEMICO:

individui asintomatici, modesta microcitemia, anemia assente o di grado minimo

- DOSAGGIO GENICO 1: $--/-\alpha$

MALATTIA DA EMOGLOBINA H:

sintesi di catena α notevolmente ridotta

si formano tetrameri da eccesso di β globine (β_4) detti HbH

HbH: ha affinità per l' O_2 estremamente alta, con stress ossidativo precipita HbH ossidata (CORPI DI HEINZ). Anemia di media gravità.

- DOSAGGIO GENICO 0: $--/--$

IDROPE FETALE:

nel feto le catene γ -globiniche in eccesso formano tetrameri (γ_4) chiamati Hb BART

Hb BART ha affinità per l' O_2 estremamente alta,

il quale però non viene rilasciato ai tessuti \Rightarrow MORTE FETALE INTRAUTERINA

SINDROMI CARENZIALI

Anemie conseguenti la mancata assunzione di:

FERRO → sintesi insufficiente di eme

VITAMINA B12 → ridotta sintesi di DNA

Acido FOLICO →

Sono definite ANEMIE DA RIDOTTA ERITROPOIESI
(mancanza dei substrati necessari alla maturazione delle cellule eritroidi)

Anemia Sideropenica o Ferro-priva

Il ferro

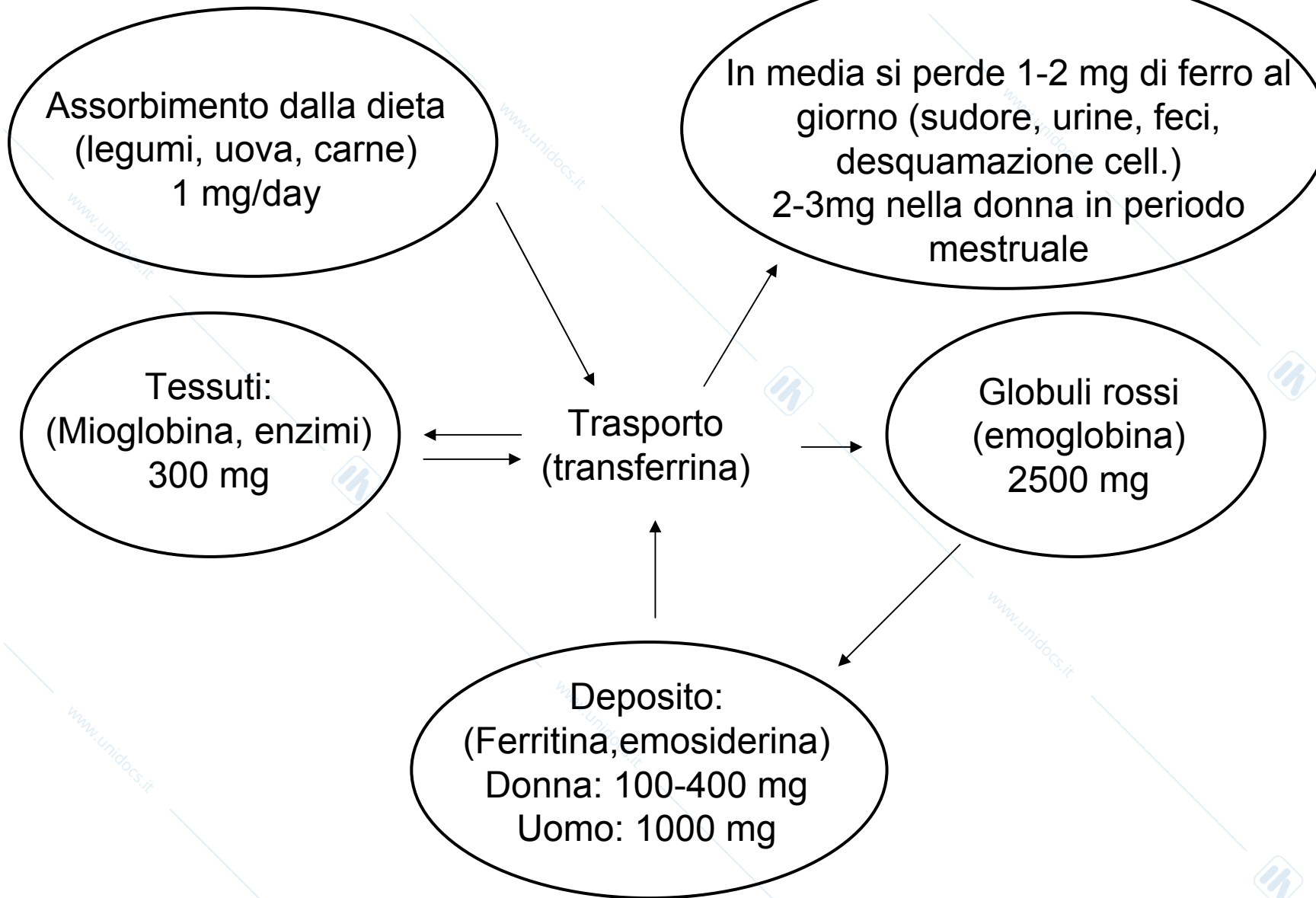
- Il ferro è uno dei fattori maggiormente richiesti per una normale eritropoiesi
- L'organismo contiene da 2g nella donna a 6g nell'uomo

COMPARTIMENTO FUNZIONALE:

- emoglobina (80%)
- mioglobina
- enzimi provvisti di ferro: citocromi, perossidasi, catalasi

COMPARTIMENTO di DEPOSITO (20 %):

- ferritina (fegato e milza)
- emosiderina



Ci deve essere un bilancio tra assunzione e consumo di ferro

Cause di anemia ferropriva

- **Diminuita assunzione:**

- carenze alimentari
- malassorbimento intestinale (patologie o gastrectomia)

- **Aumentata utilizzazione:**

- crescita post-natale
- adolescenza
- gravidanza

- **Perdite fisiologiche:**

- gravidanza
- mestruazione molto abbondante

- **Perdite patologiche:**

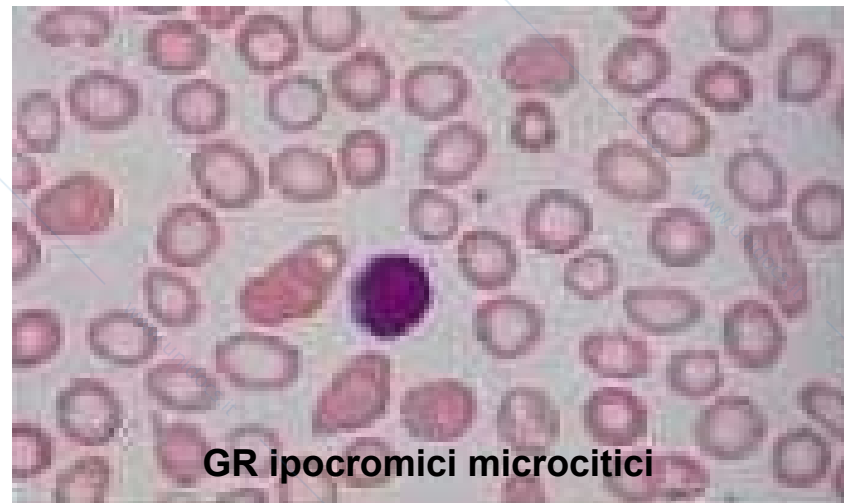
- sanguinamento gastro-intestinale (ulcere peptiche, gastrite emorragica, carcinoma gastrico o del colon, emorroidi)
- sanguinamento del tratto urinario (tumori renali, pelvici o vescicolari)
- sanguinamento del tratto genitale (cancro all'utero)

Le carenze di ferro bloccano l'eritropoiesi

-Inizialmente il ferro è rimosso da riserve

- **Riserve esaurite** → ↓ livelli di ferro sierico e ↑ transferrina plasmatica

- **Deficit ferro severo** → anemia ipocromica microcitica



- **Deficit ferro grave** → all'anemia si aggiunge un danno epiteliale
(per deplezione enzimi contenenti ferro nei tessuti)

Quadro Clinico

comporta non solo i segni e sintomi dello stato anemico, ma pure quelli inerenti agli effetti tissutali della carenza marziale

- alterazioni ungueali (coilonichia) e dei peli, ragadi alle commessure labiali, l'atrofia papillare della lingua, ecc.
- alterazioni psichiche (irritabilità, abnorme compulsione al cibo, mutevolezza dell'umore)

Morfologia: midollo osseo mostra aumento lieve o moderato dell'attività eritropoietica

Diagnosi: si basa su esami di laboratorio:

- diminuzione della concentrazione di Hb
- riduzione ematocrito
- **riduzione dosaggio di ferro (sideremia) e della ferritina sierici**
- **aumenta concentrazione di transferrina**

Transferrina

- La transferrina sierica è sintetizzata nel fegato come una glicoproteina monomerica contenente due catene oligosaccaridiche.

Valori normali: 200-360 mg/dl. Si usa determinare anche la TIBC (total iron binding capacity)

- Nel sano è saturata con Fe il 30% della Tr
- Nell'anemico meno del 16%

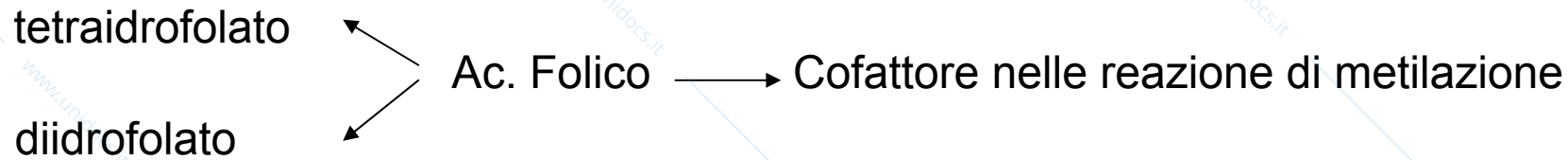
I valori ALTI di transferrina: anemia sideropenica, gravidanza

I valori sono BASSI: diarrea persistente con perdita di proteine, malnutrizione, deficit ereditario

Ferritina

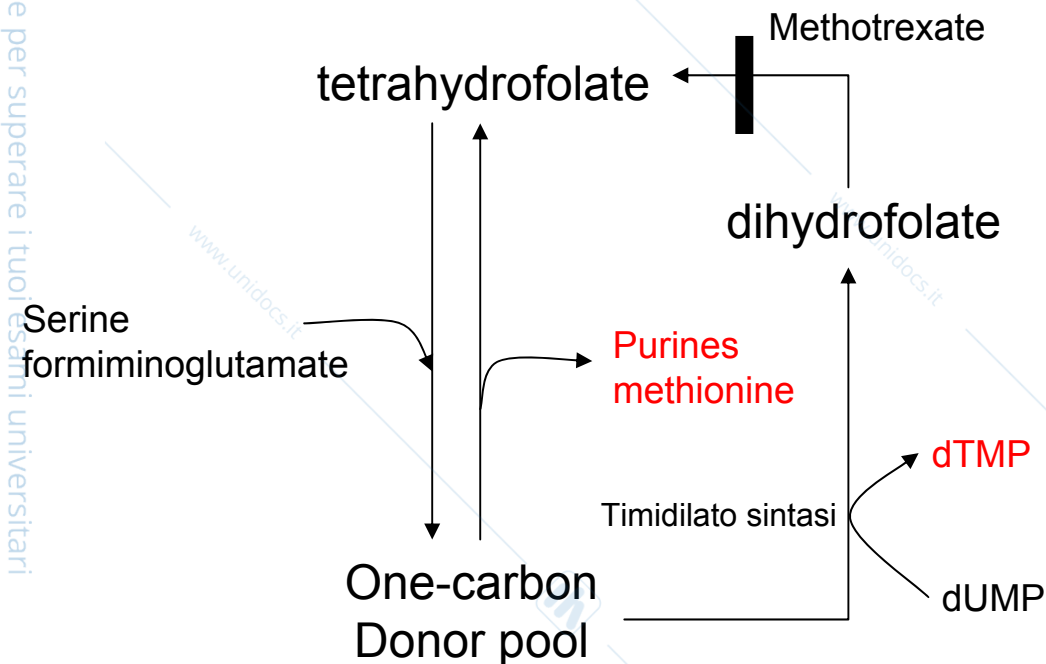
- La Ferritina e' costituita da 24 subunità proteiche, ciascuna con un peso molecolare di 20.000 Da.
- La funzione primaria della Ferritina è quella di accumulare il ferro intracellulare, costituendo una riserva di ferro rapidamente mobilizzabile.
- i livelli medi, lievemente più elevati alla nascita, si abbassano durante l'infanzia fino al raggiungimento della pubertà.
- **Valori inferiori alla norma indicano, con sicurezza, carenza di ferro e permettono la diagnosi differenziale tra anemia sideropenica ed anemia dovuta ad altre cause.**
- Può essere aumentata in seguito a trasfusioni multiple.

Anemia da DEFICIT di ACIDO FOLICO



Processi metabolici in cui è coinvolto:

- sintesi di PURINE
- sintesi di METIONINA, a partire da omocisteina
- sintesi di DEOSSITIMIDILATO monofosfato (dTMP)



**Se manca:
Blocco della sintesi di AA e basi azotate**

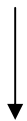
Patogenesi dell'anemia megaloblastica

- Le cellule più colpite sono quelle che si dividono spesso:

cellule della cute

mucose

precursori midollari (Leucopenia e trombocitopenia o piastrinopenia)



↓
granulopoiesi inefficace

ANEMIA MACROCITICA (causata dalla soppressione della sintesi di dna)

DIAGNOSI:

- Si riduce la quantità di Hb
- I globuli rossi sono molto pochi per difettosa replicazione
- Per compensare il volume del globulo rosso è più grande (MACROCITICO)
- Diminuiti livelli di FOLATO nel siero e nei globuli rossi

EZIOLOGIA

50-200 μg necessità giornaliera di ac. folico

Completamente dipendente dall'apporto dietetico
(vegetali verdi, frutta, carne di fegato)

Le riserve corporee sono relativamente modeste

Cause principali di carenza:

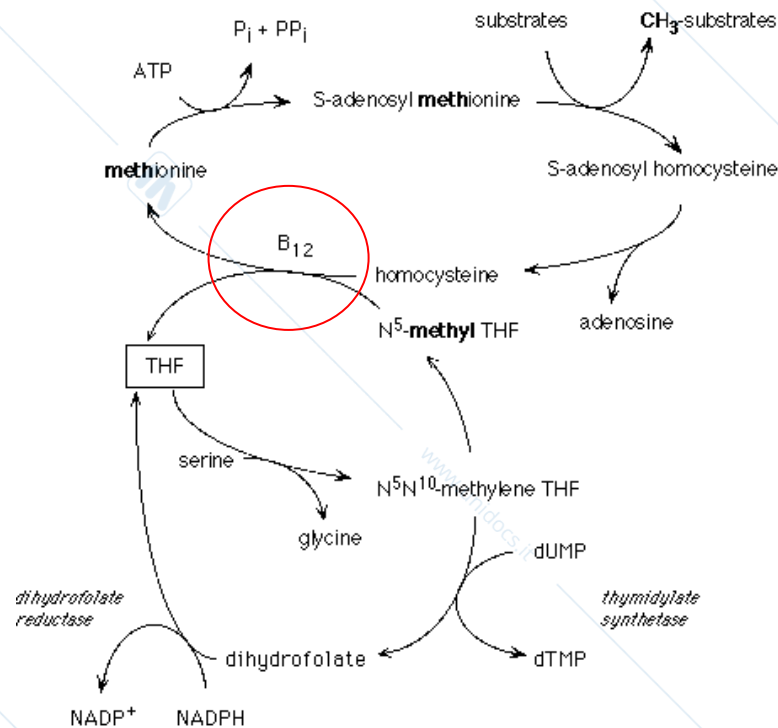
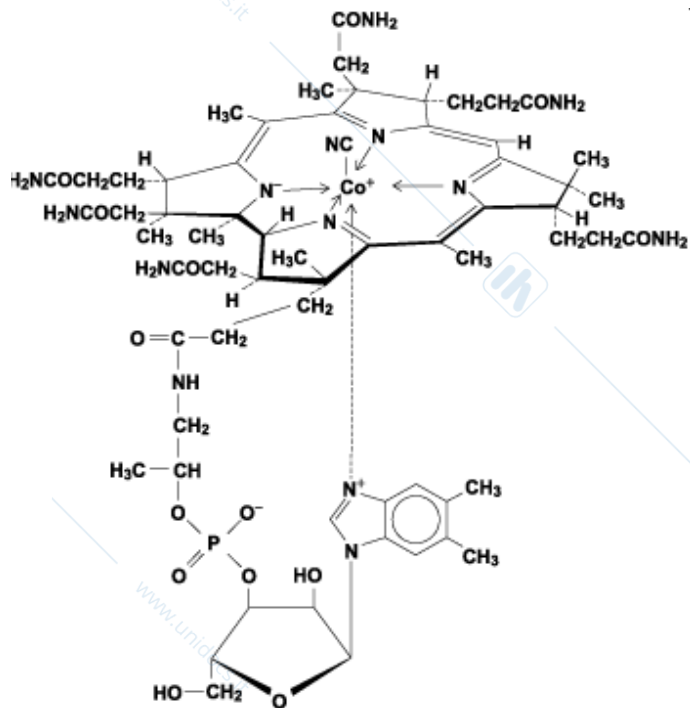
1. Diete molto squilibrate (alcolisti cronici, poveri, anziani)
2. Aumentata richiesta (gravidanza, età infantile, anemie emolitiche o neoplasie)
3. Malassorbimento intestinale (linfomi)
4. Cause iatrogene (interventi terapeutici con farmaci antineoplastici)

ANEMIA da DEFICIT di VITAMINA B12 (anemia perniciososa)

Struttura chimica vitamina B12 (cobalamina) costituita da:

- Un gruppo planare (anello corrinico) formato da 4 anelli pirrolici che legano al centro un atomo di cobalto (Co)

- **Cofattore essenziale nella biosintesi dell'amminoacido METIONINA**



In natura vit.B12 sintetizzata solo da alcuni microorganismi

L'uomo la assume col cibo (carne, fegato, pesce, uova, latte)

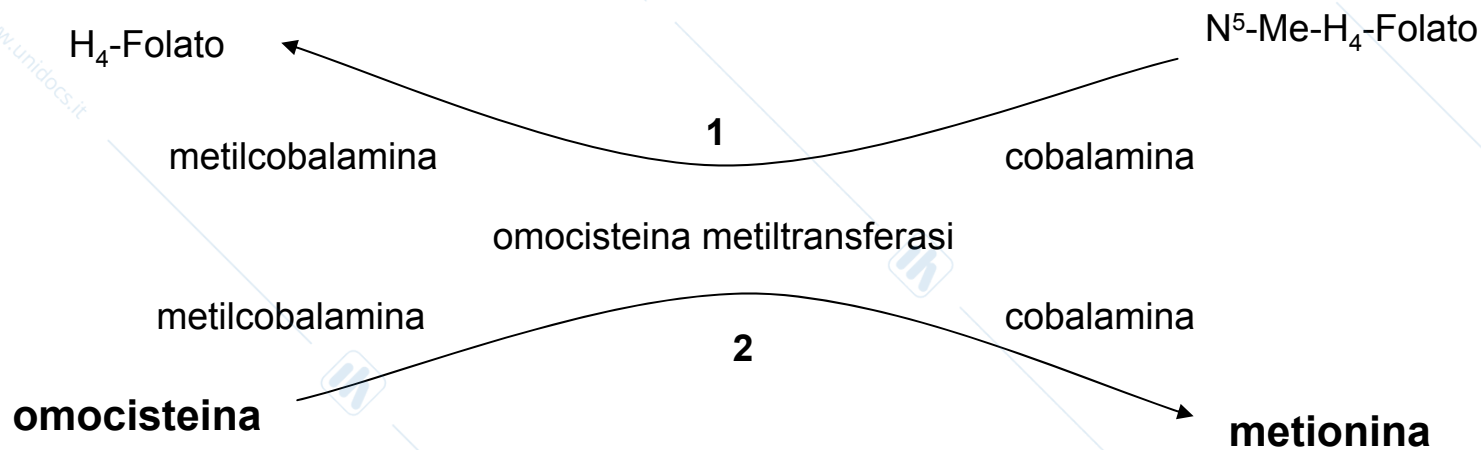
Uomo adulto normale ha una riserva di circa 5mg

Il fabbisogno giornaliero è 2-3μg

Il fegato ne contiene 1μg/g, la maggior parte nei mitocondri come adenosilcobalamina, nel sangue la forma predominante è la metilcobalamina.

Reazioni che coinvolgono vit. B₁₂ nell'uomo

1) Metilazione dell'omocisteina a metionina (citosol)



Carenza di vit. B12 causa:

- ANEMIA MACROCITICA → deficienza di folati

1) accumulo di N⁵-metiltetraidrofolico

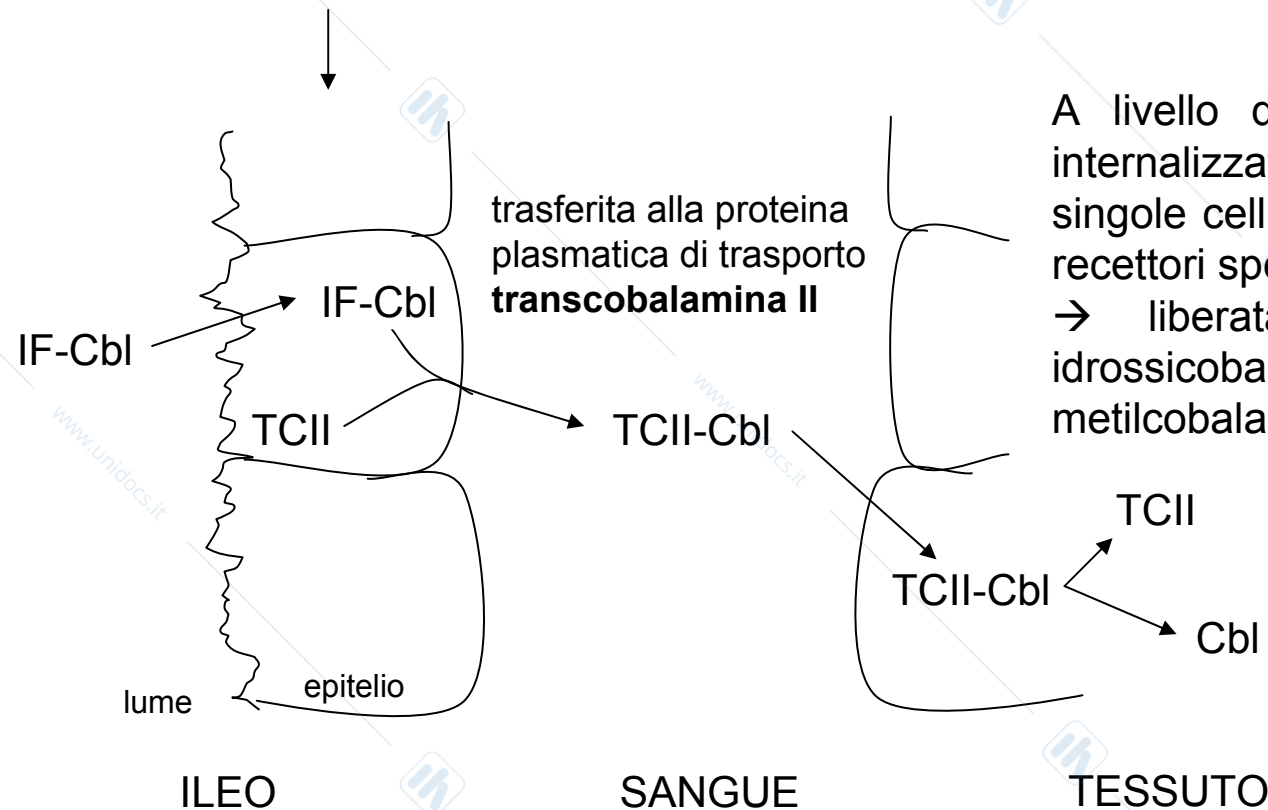
2) mancato deposito di complessi di folato non diffusibili

- DISORDINI NEUROLOGICI → cellule di Schwan → mancata mielinizzazione

Meccanismo di assorbimento intestinale nell'uomo

Dopo ingestione la vitamina si libera dai legami coi polipeptidi e può legarsi al **Fattore Intrinseco**
→ glicoproteina secreta da cellule parietali della mucosa gastrica

Assorbimento nell'ileo → presenza di recettori altamente specifici per il complesso IF-vit.B12



A livello dei tessuti viene infatti internalizzata per endocitosi nelle singole cellule grazie a presenza di recettori specifici
→ liberata nel citosol come idrossicobalamina → convertita a metilcobalamina

Deficit vitamina B₁₂

EZIOLOGIA:

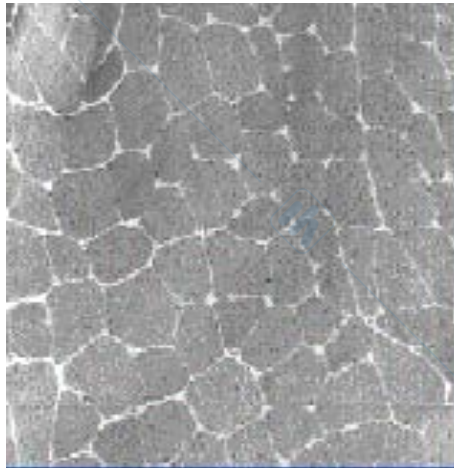
- DIMINUITO APPORTO (raro, vegetariani)
- ALTERATO ASSORBIMENTO
 - per mancanza di fattore intrinseco → congenita (autosom. recessivo, raro)
→ acquisita (gastrectomia)
→ più comunemente a causa di atrofia della mucosa gastrica (eziologia non chiara)
 - malattie dell'ileo (restrizioni chirurgiche, ileiti, lesioni anatomiche quali diverticoli)

POSSIBILI TERAPIE

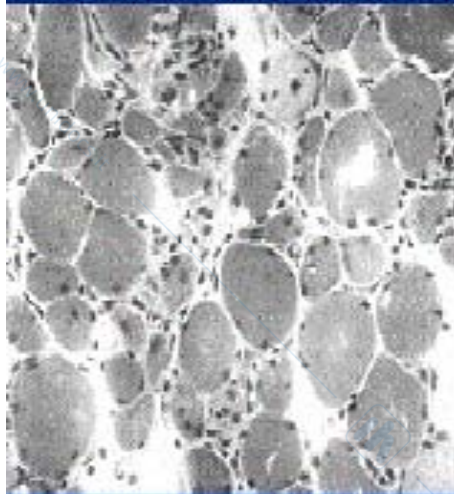
Trattamento con ac.folico o vit.B12 ripristinano eritropoiesi normoblastica:

- Già dopo 24-48h di trattamento si osservano primi segni di normalizzazione
- Guarigione nel giro di 3 mesi

Distrofie muscolari di Duchenne e Becker



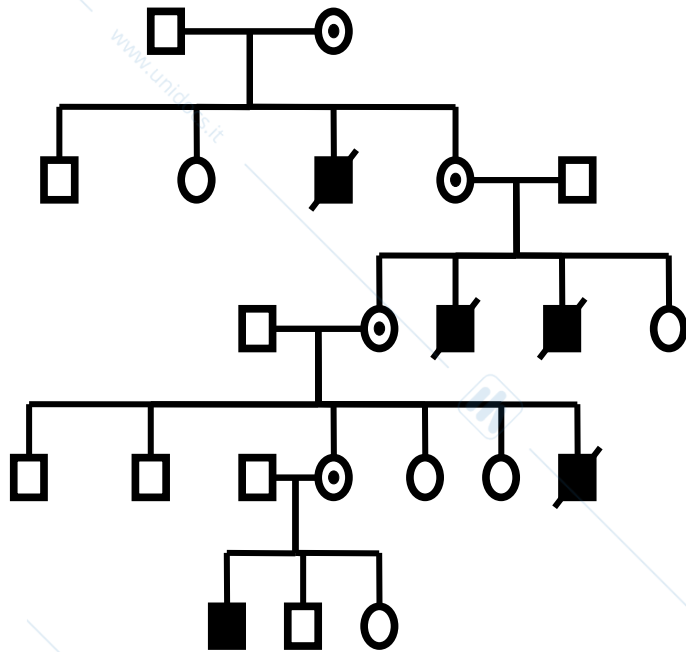
Normal muscle



**Duchenne muscular
dystrophy muscle**

DMD Pedigree

Malattia genetica recessiva legata all'X

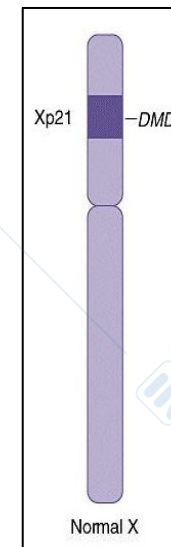


Il gene mutato nella DMD e nella BMD è localizzato in Xp21.2

Trascritto di 14 kb; proteina di 427 kDa detta DISTROFINA

Espressa in:

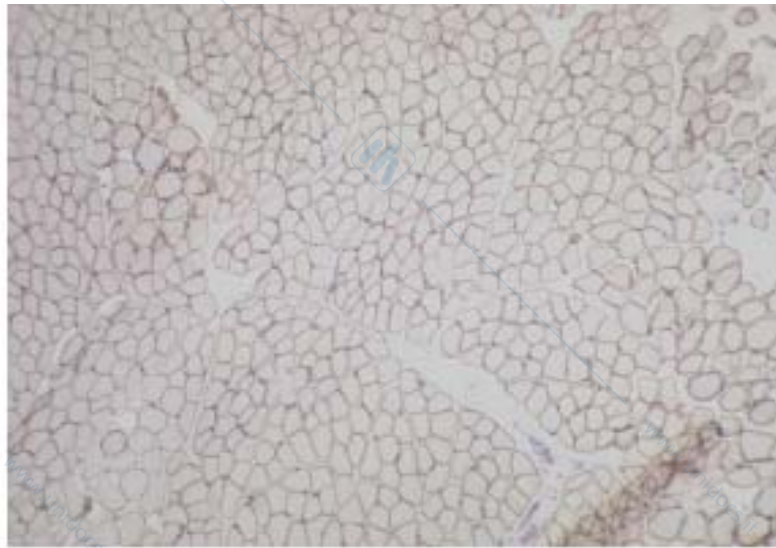
- Muscolo scheletrico
- cellule del Purkinje (cervelletto)
- Cervello



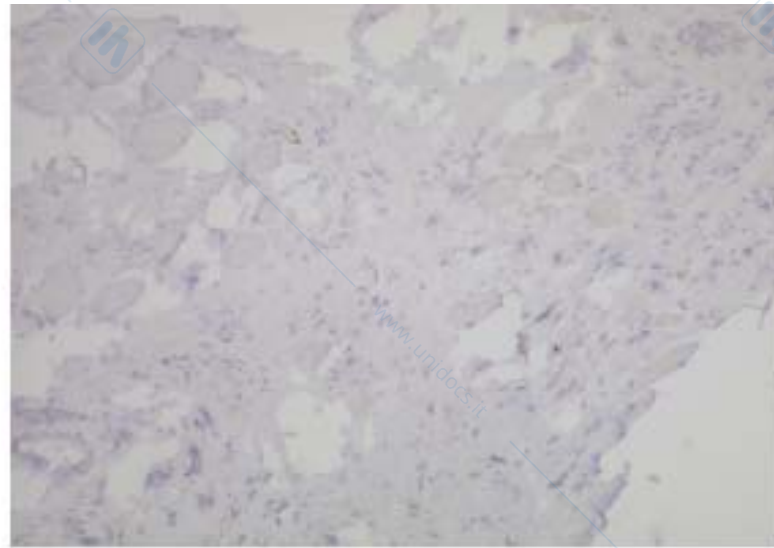
Distrofie muscolari

DUCHENNE: manca la distrofina

BECKER: distrofina presente in minor quantità o con emivita più breve



(b)



(c)

Duchenne muscular dystrophy.

(b) and (c) Muscle histology. Normal muscle (b) shows a regular architecture of cells with dystrophin (brown stain) on all the outer membranes. (c) Shows muscle from a 10-year-old affected boy. Note the disorganisation, invasion by fibrous tissue and complete absence of dystrophin.

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE (DMD)

DMD è la più comune forma di distrofia muscolare
(colpisce il MUSCOLO SCHELETRICO)

Incidenza di 1/3500 maschi nati vivi

-2/3 figli di donne portatrici

-1/3 da donne che han subito nuove mutazioni nella linea germinale

DMD è una malattia progressiva (massa muscolare inizialmente normale)



**Il muscolo viene via via sostituito da tessuto non contrattile
(adiposo, fibroso)**



MORTE per insufficienza respiratoria

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE (DMD)

SINTOMI

- Prime manifestazioni cliniche intorno ai 3-5 anni con difficoltà di deambulazione e ad alzarsi da terra
- Degenerazione progressiva dei muscoli prossimali della coscia e del bacino
- Perdita progressiva della forza muscolare → i pazienti cessano di deambulare intorno ai 12 anni
- Elevata concentrazione sierica di creatinina fosfochinasi (CPK)→ rispecchia la degenerazione muscolare
- Morte intorno ai 20 anni per indebolimento della muscolatura cardiaca e polmonare

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER (BMD)

E' una forma lieve di distrofia muscolare di Duchenne

Incidenza di 1/20.000 maschi nati vivi

Comparsa più tardiva (adolescenza o 20 anni)

Aspettativa di vita più lunga (~50 anni)

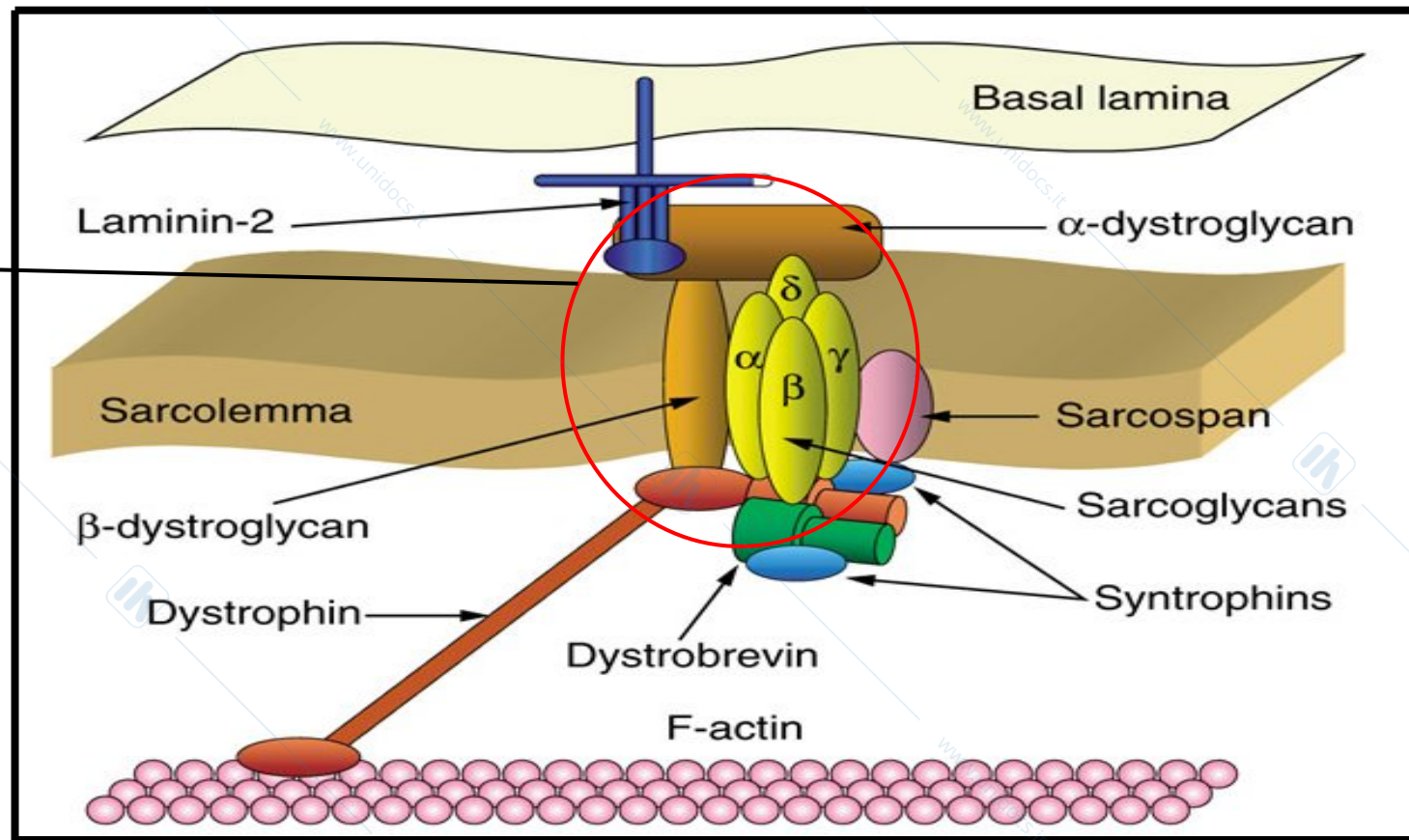
SINTOMI

- Debolezza muscolare (muscolatura prossimale degli arti)
- Mialgie e cardiopatie
- Perdita capacità deambulazione intorno ai 20-30 anni
- Nelle forme più lievi possibilità di svolgere le normali attività

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER (BMD)

dal punto di vista clinico si distinguono 4 forme di BMD:

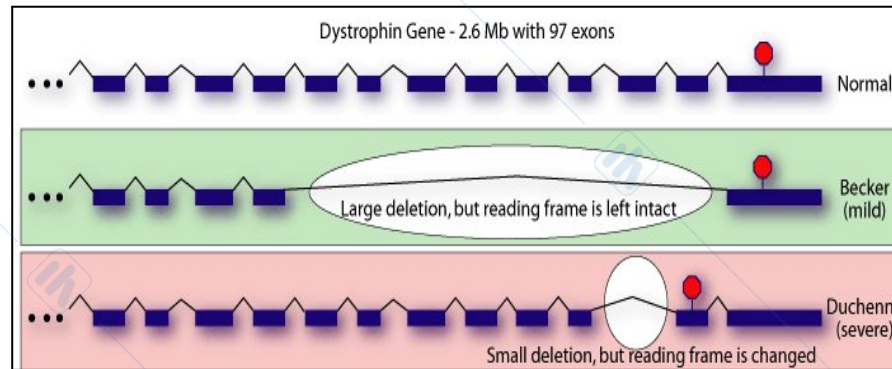
1. **pazienti asintomatici** che presentano livelli ematici di CK e/o ipertrofia dei polpacci e/o crampi, mialgie;
2. **forme lievi**: presentano facile affaticabilità e/o debolezza muscolare che comporta anomalie nella marcia, con frequenti cadute e lentezza nella corsa;
3. **forme moderate**: con segno di Gowers, si riscontra difficoltà nel salire le scale e/o marcia anserina;
4. **forme severe**: è presente incapacità ad alzarsi da terra e/o forza muscolare diminuita a livello dei principali muscoli prossimali e/o deambulazione solo con notevole sforzo che viene persa tra i 14 e i 30 anni.



La **DISTROFINA** interagisce con altre proteine integrali di membrana per formare il **COMPLESSO DISTROFINA-GLICOPROTEINE** che forma un ponte attraverso la membrana e lega in maniera flessibile la lamina basale della matrice extra-cellulare con il citoscheletro interno della cellula muscolare.

La funzione principale del complesso è quella di stabilizzare il sarcolemma e proteggere le fibre muscolari dal danno legato alla contrazione muscolare.

Non esiste correlazione tra estensione della regione mancante e gravità del quadro clinico

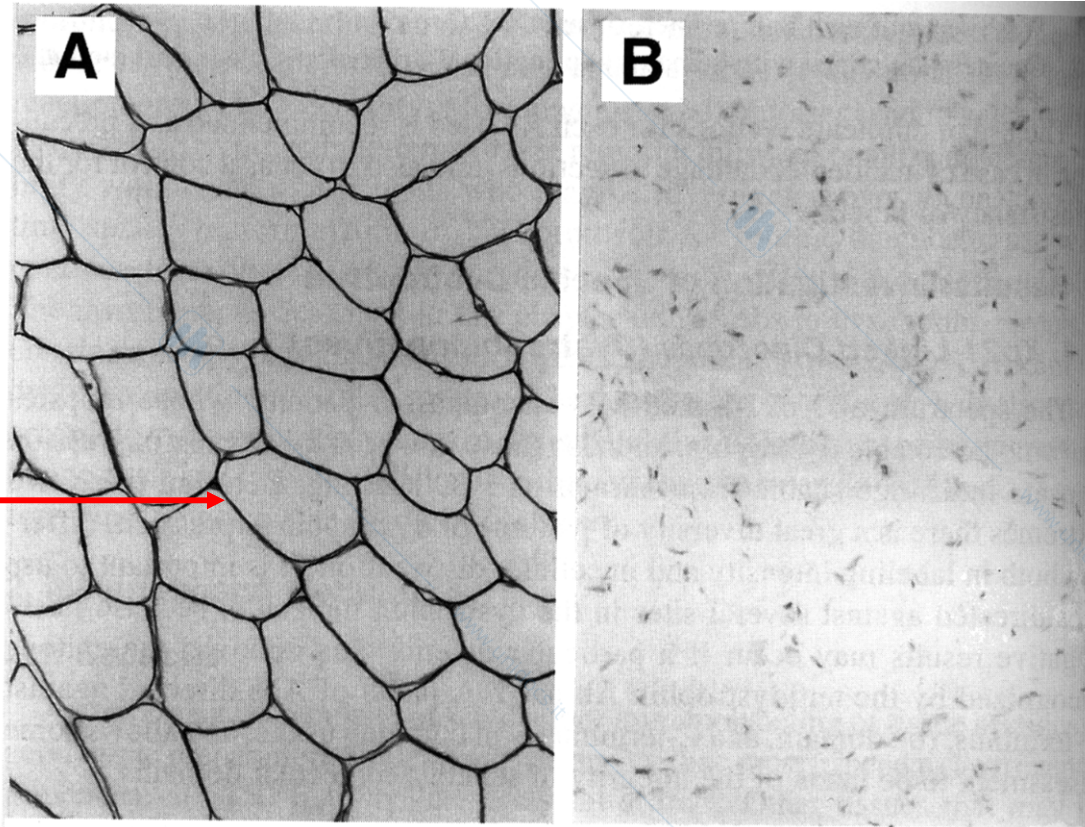


Determinante è lo spostamento della cornice di lettura:

Frameshift → DMD

No frameshift → BMD

Immunolabeling of Muscle Biopsy Sections



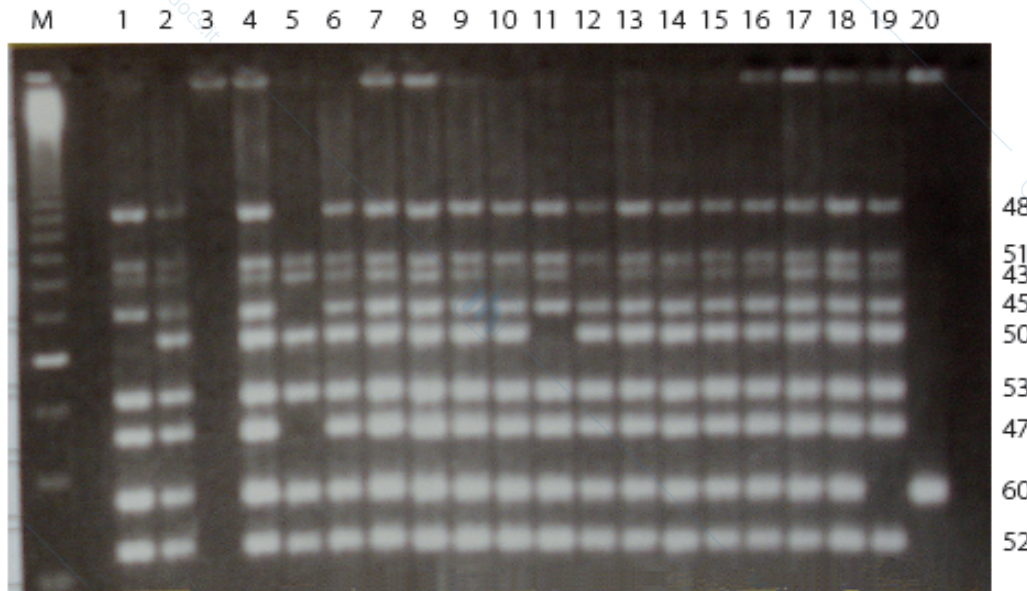
Dystrophin
antibody
staining of
muscle cells

Normal Control

4 year old boy with DMD –
No detectable dystrophin

DIAGNOSI

è possibile la diagnosi genetica prenatale



Oltre a test genetici:
-biopsia muscolare
-elettromiografia (**EMG**)
-livelli di **CPK (creatina fosfochinasi)** nel siero

PCR multiplex

PCR deletion screen in Duchenne muscular dystrophy. **Nine selected exons of the dystrophin gene have been amplified from the DNA of a panel of 20 affected boys.** When the product is run on an electrophoretic gel each exon gives a band of a characteristic size. Because a boy has only a single X chromosome, any deletion shows up as missing bands. Different exon deletions can be seen in lanes 1, 5, 11, 12, 19 and 20. Lane 3 may be a large deletion or a technical failure. The boys with no deletion on this gel may have others of the dystrophin exons deleted, or may have point mutations or duplications to cause loss of function of the gene.

TERAPIA

I modelli sperimentali animali utilizzati per la ricerca di una terapia sono:

- Topo mdx
- Cane labrador CXMD

Terapia medica:

Fisioterapia per ritardare il più possibile deformità e immobilità causa di successivi gravi problemi respiratori

Terapia cellulare:

Trapianto di mioblasti (iniezione nei muscoli affetti)

Problemi: rigetto, effetto localizzato, difficoltà a impiantare mioblasti

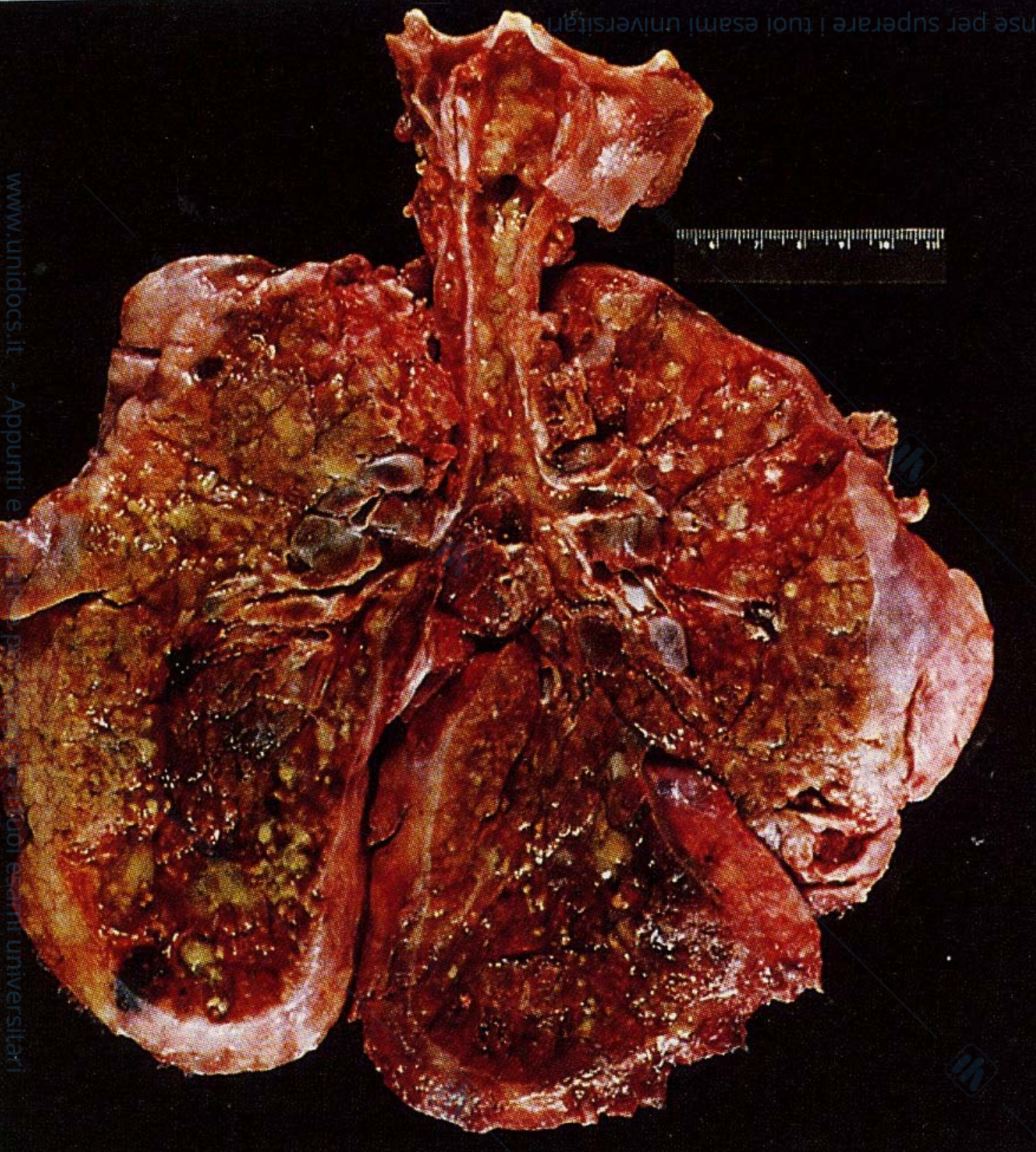
In tutti i muscoli affetti (compreso cuore e diaframma)

TERAPIA

Terapia genica:

Successo in topi transgenici ma sperimentazione clinica sull'uomo non è ancor iniziata perché:

- si devono trovare mezzi efficaci di accesso alle cellule muscolari
- lunghezza del gene per la distrofina è maggiore della capacità di incorporazione di un adenovirus
- usati anche Retrovirus ma poiché questi infettano solo cellule in attiva proliferazione, il gene è stato introdotto in mioblasti embrionali → mioblasti reimpiantati in vitro esprimono la distrofina solo transitoriamente



FIBROSI CISTICA (MUCOVISCIDOSI)

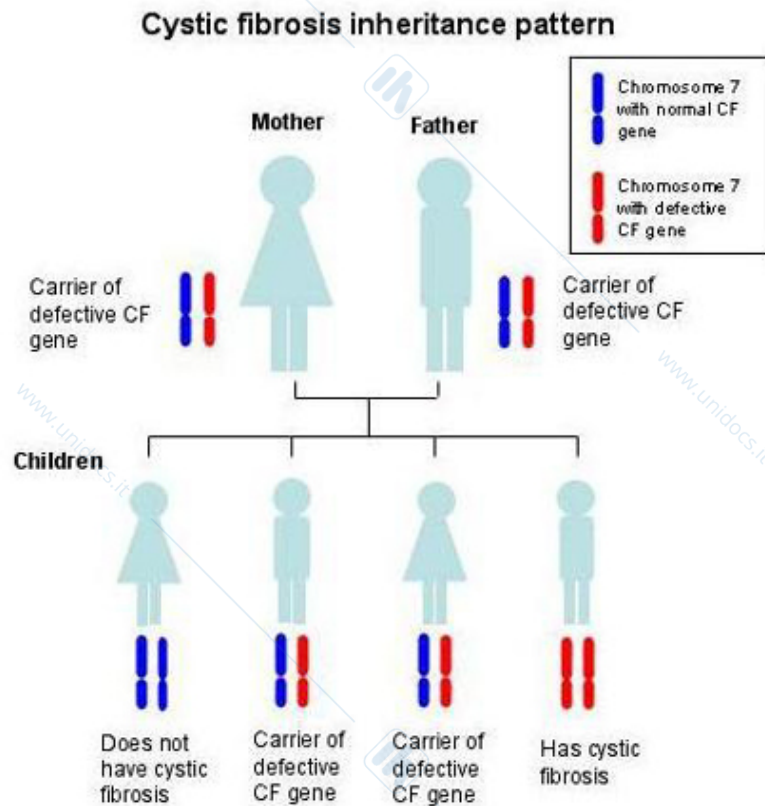
FIBROSI CISTICA

E' la malattia genetica letale più comune fra gli individui di razza bianca

Incidenza: $\approx 1/2500$ nati vivi

Trasmissione: **autosomica recessiva**

Si stima che almeno 2-4% degli individui di razza bianca sia portatore della malattia



Organs Affected by Cystic Fibrosis

The genetic defect underlying cystic fibrosis disrupts the functioning of several organs by causing ducts or other tubes to become clogged, usually by thick, sticky mucus or other secretions.

AIRWAYS

Clogging and infection of bronchial passages impede breathing. The infections progressively destroy the lungs. Lung disease accounts for most deaths from cystic fibrosis.

LIVER

Plugging of small bile ducts impedes digestion and disrupts liver function in perhaps 5% of patients.

PANCREAS

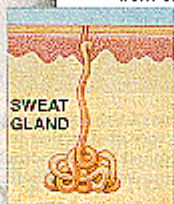
Occlusion of ducts prevents the pancreas from delivering critical digestive enzymes to the bowel in 85% of patients. Diabetes can result as well.

SMALL INTESTINE

Obstruction of the gut by thick stool necessitates surgery in about 10% of newborns.

REPRODUCTIVE TRACT

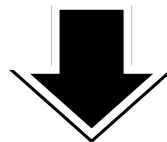
Absence of fine ducts, such as the vas deferens, renders 95% of males infertile. Occasionally, women are made infertile by a dense plug of mucus that blocks sperm from entering the uterus.



SKIN

Malfunctioning of sweat glands causes perspiration to contain excessive salt (NaCl). Measurement of chloride in sweat is a mainstay of diagnosis.

E' caratterizzata da un'alterazione diffusa del **processo secretorio che colpisce tutte le ghiandole esocrine**, sia le muco-secerenti che quelle sudoripare-ecrine sparse per tutto il corpo



MALATTIA MULTISISTEMICA

Negli organi interessati, le **secrezioni mucose**, essendo **anormalmente viscide**, determinano una **ostruzione dei dotti principali**, provocando l'insorgenza delle manifestazioni cliniche tipiche della malattia:

- infezioni polmonari ricorrenti (malattia polmonare cronica)
- insufficienza pancreatica
- steatorrea
- stati di malnutrizione
- cirrosi epatica
- ostruzione intestinale
- infertilità maschile

PATOGENESI MOLECOLARE

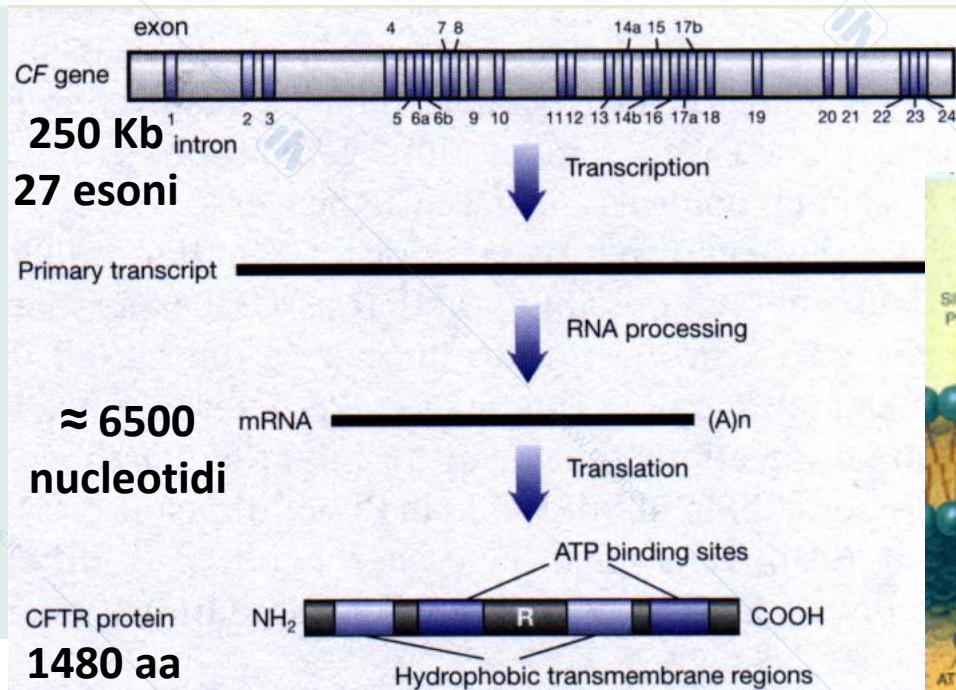


CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (Regolatore della conduttanza Transmembrana della Fibrosi Cistica)

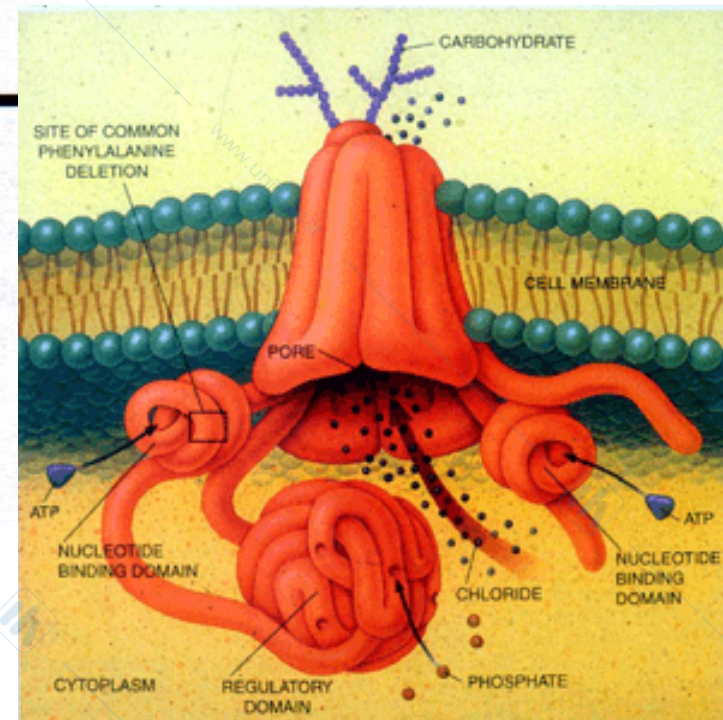


CFTR gene

Chromosome 7

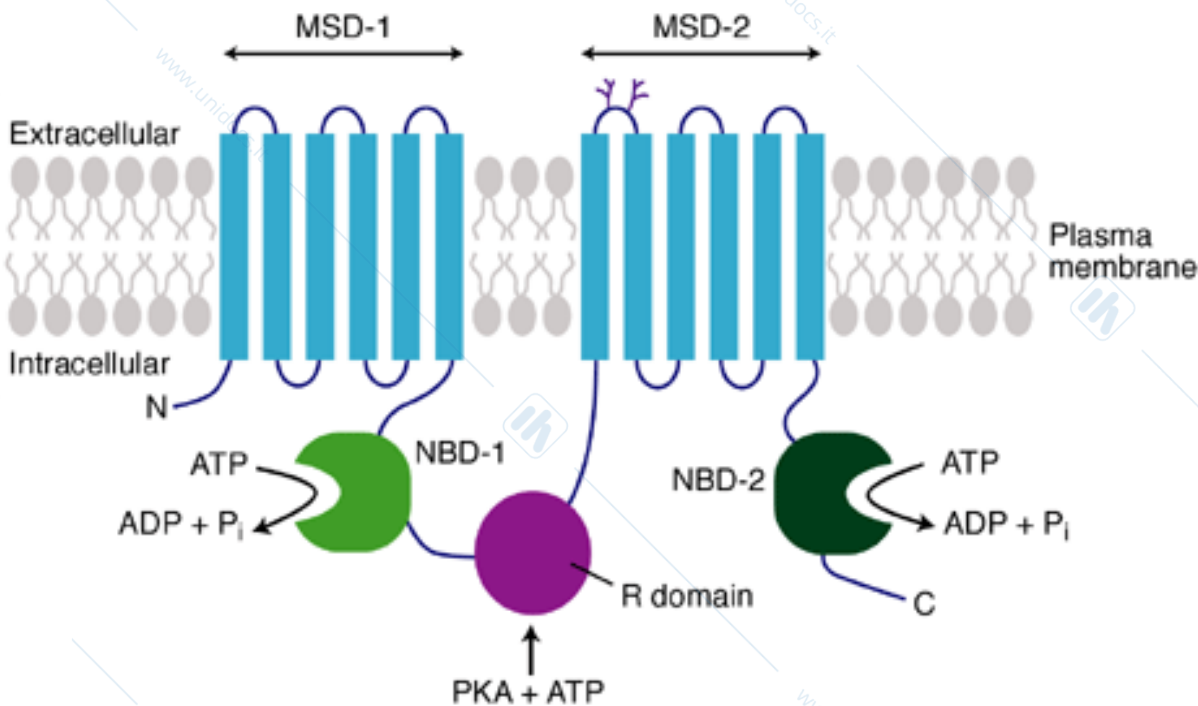


E' un canale dei **CLORURI (Cl⁻)**



CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

(Regolatore della conduttanza Transmembrana della Fibrosi Cistica)



5 domini:

- **2 DOMINI TRANSMEMBRANA**
(MSD: membrane-spanning domain)
- **2 DOMINI CHE LEGANO NUCLEOTIDI (ATP)**
(NBD: nucleotide-binding domain)
- **1 DOMINIO REGOLATORIO**

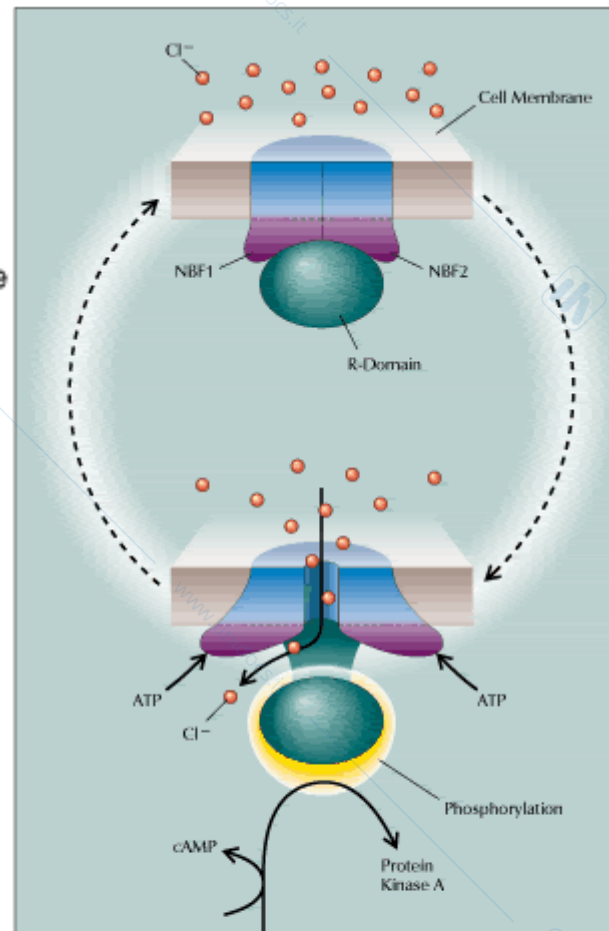


Figure 3. Activity of CFTR as a chloride channel is known to require cyclic AMP, protein kinase A, and ATP, but the details remain unclear. In this hypothetical scheme, the protein's 12 transmembrane segments form the actual channel, which in the resting state (top) is plugged by the R-domain. Activation (bottom) requires that cAMP trigger protein kinase A, which in turn phosphorylates the domain. The resulting exposure of NBFs permits binding and hydrolysis of ATP. Uncertainty persists because CFTR is known to function even when all identified phosphorylation sites have been disabled. Moreover, various portions of CFTR exhibit individual chloride conductances.

CFTR: difetti molecolari

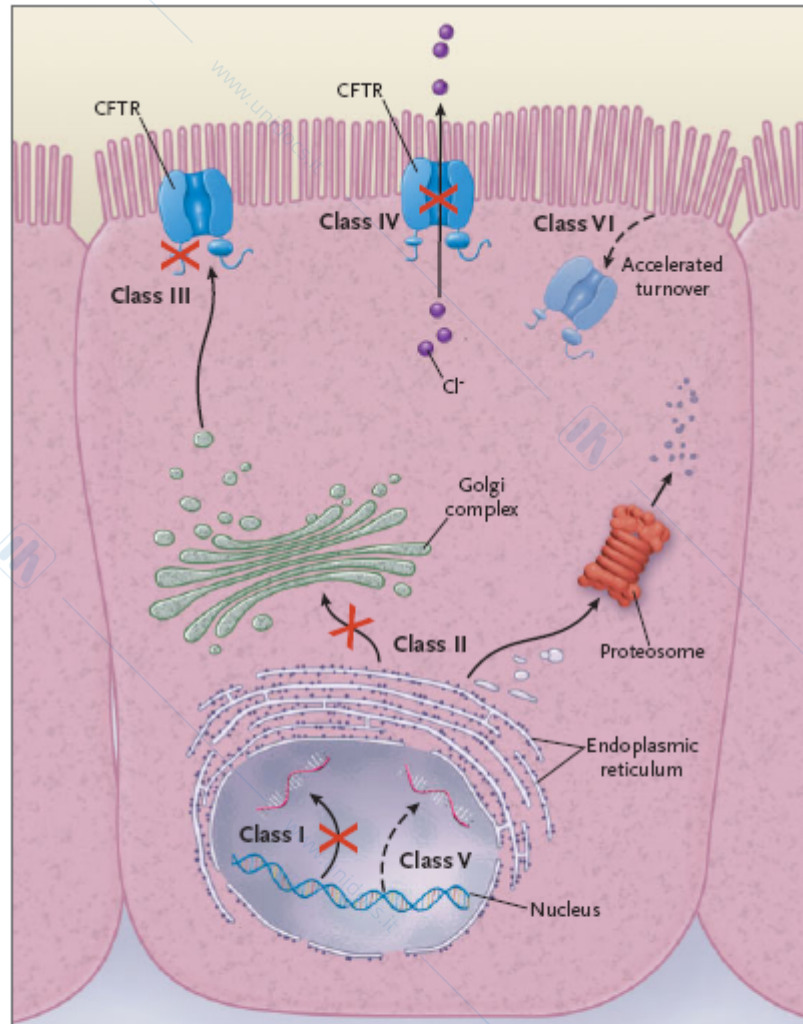
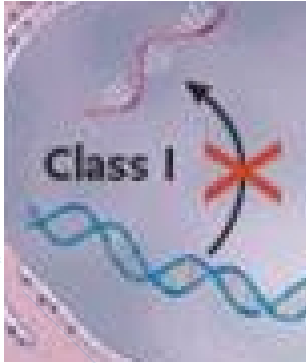


Figure 5. Categories of CFTR Mutations.

Classes of defects in the *CFTR* gene include the absence of synthesis (class I); defective protein maturation and premature degradation (class II); disordered regulation, such as diminished ATP binding and hydrolysis (class III); defective chloride conductance or channel gating (class IV); a reduced number of CFTR transcripts due to a promoter or splicing abnormality (class V); and accelerated turnover from the cell surface (class VI).⁴⁶

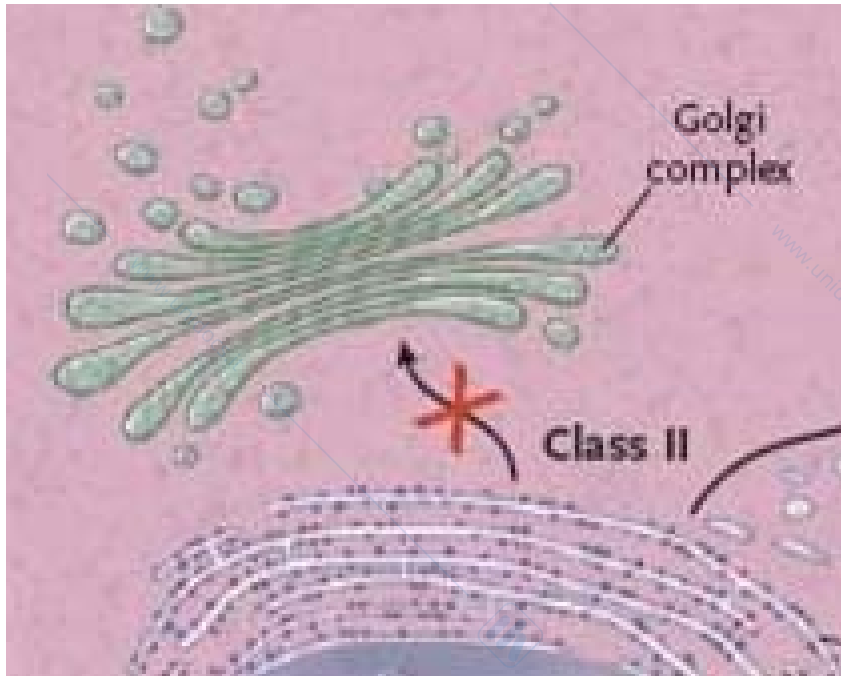
CLASSE I: MANCATA SINTESI



- delezione genica
- mutazioni puntiformi del promotore
- mutazioni NON-senso

Effetto netto: NO CFTR

CLASSE II: BLOCCO DELLA MATURAZIONE



Alterazione genica più comune (circa 70% dei casi):

ΔF508

NORMALE										
DNA	GAA	AAT	ATC	ATC	TTT	GGT	GTT	TCC		
PROTEINA	Glu	Asn	Ile	Ile	Phe	Gly	Val	Ser		
POSIZIONE	504	505	506	507	508	509	510	511		
FIBROSI CISTICA										
DNA	GAA	AAT	ATC	AT_	_ _ _	GGT	GTT	TCC		
PROTEINA	Glu	Asn	Ile	Ile		Gly	Val	Ser		

Effetto netto: NO CFTR

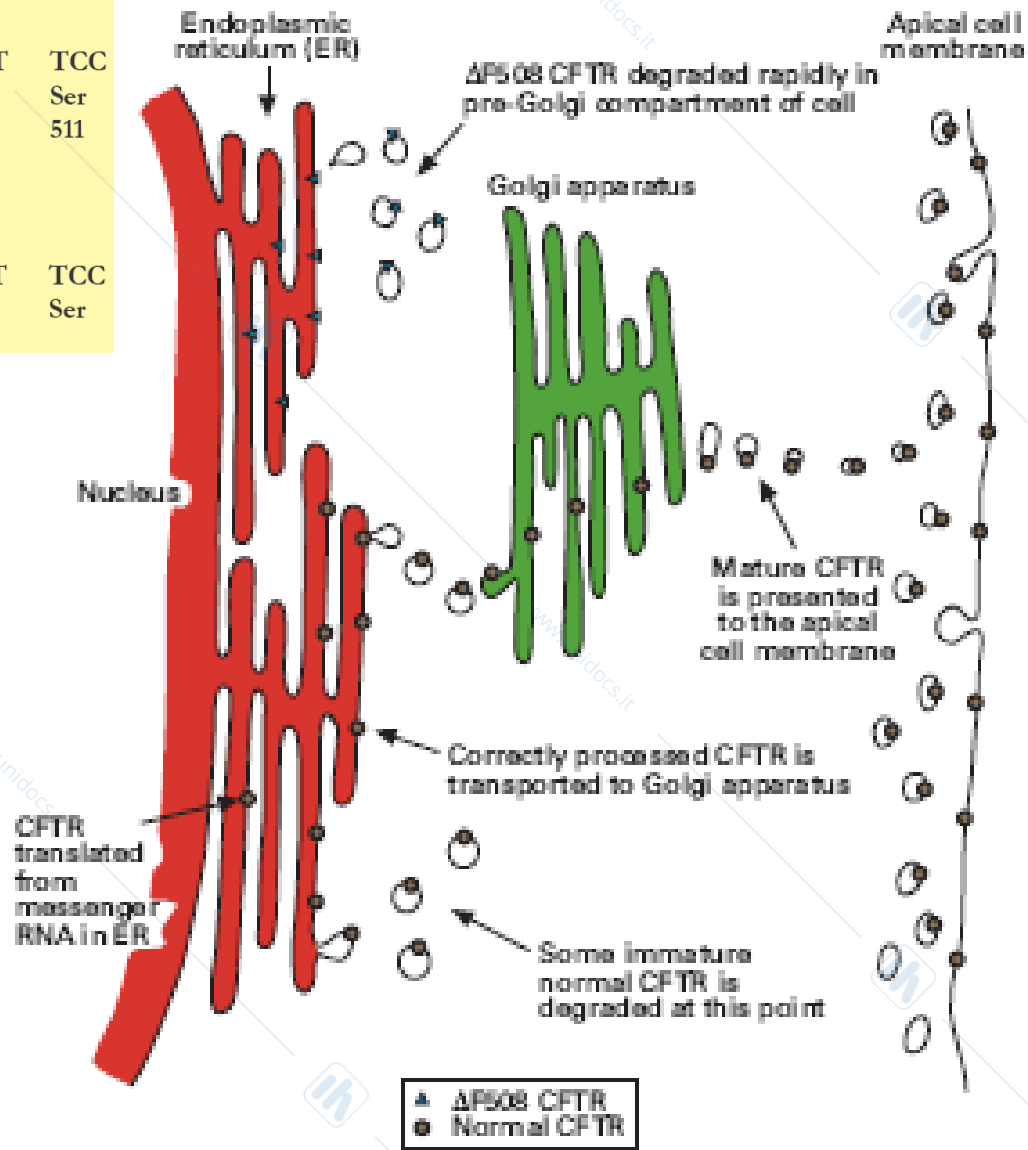
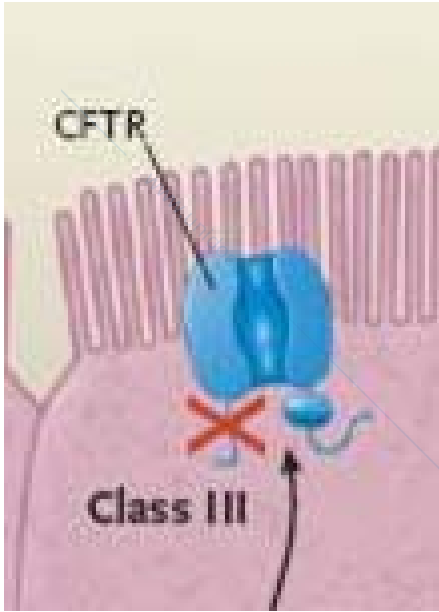


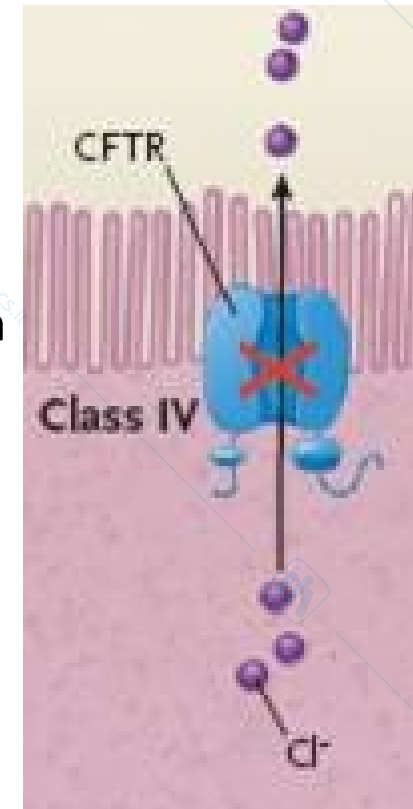
Figure 2 Transport of CFTR through the cell

CLASSE III: BLOCCO DELLA REGOLAZIONE



- mutazioni di senso nei siti di legame dell'ATP

Effetto netto: quantità normali di CFTR ma NON funzionale

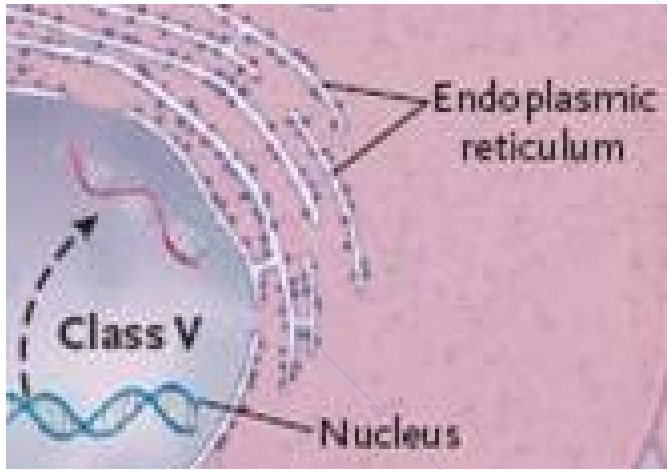


CLASSE IV: RIDOTTA CONDUTTANZA

- mutazioni puntiformi a livello dei MSD (poro) che causano un ridotto trasporto di Cl⁻ (esempio: introduzione di un residuo amminoacidico idrofobico o carico negativamente)

Effetto netto: ridotta funzionalità di CFTR

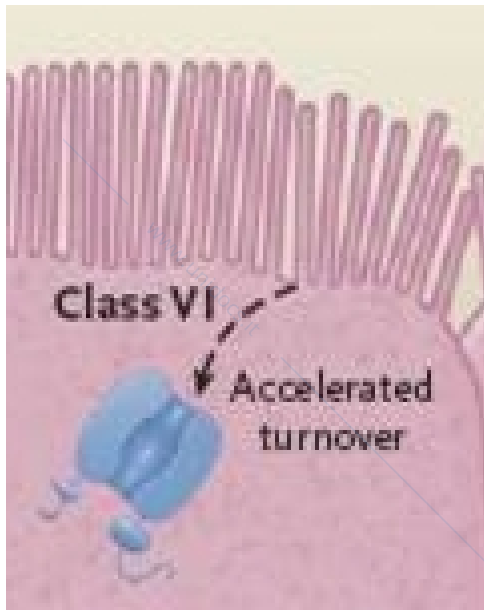
CLASSE V: RIDOTTA SINTESI



- mutazioni puntiformi del promotore
- splicing aberrante
- alterata maturazione

Effetto netto: ridotta espressione di CFTR funzionale

CLASSE VI: RIDOTTA STABILITA'



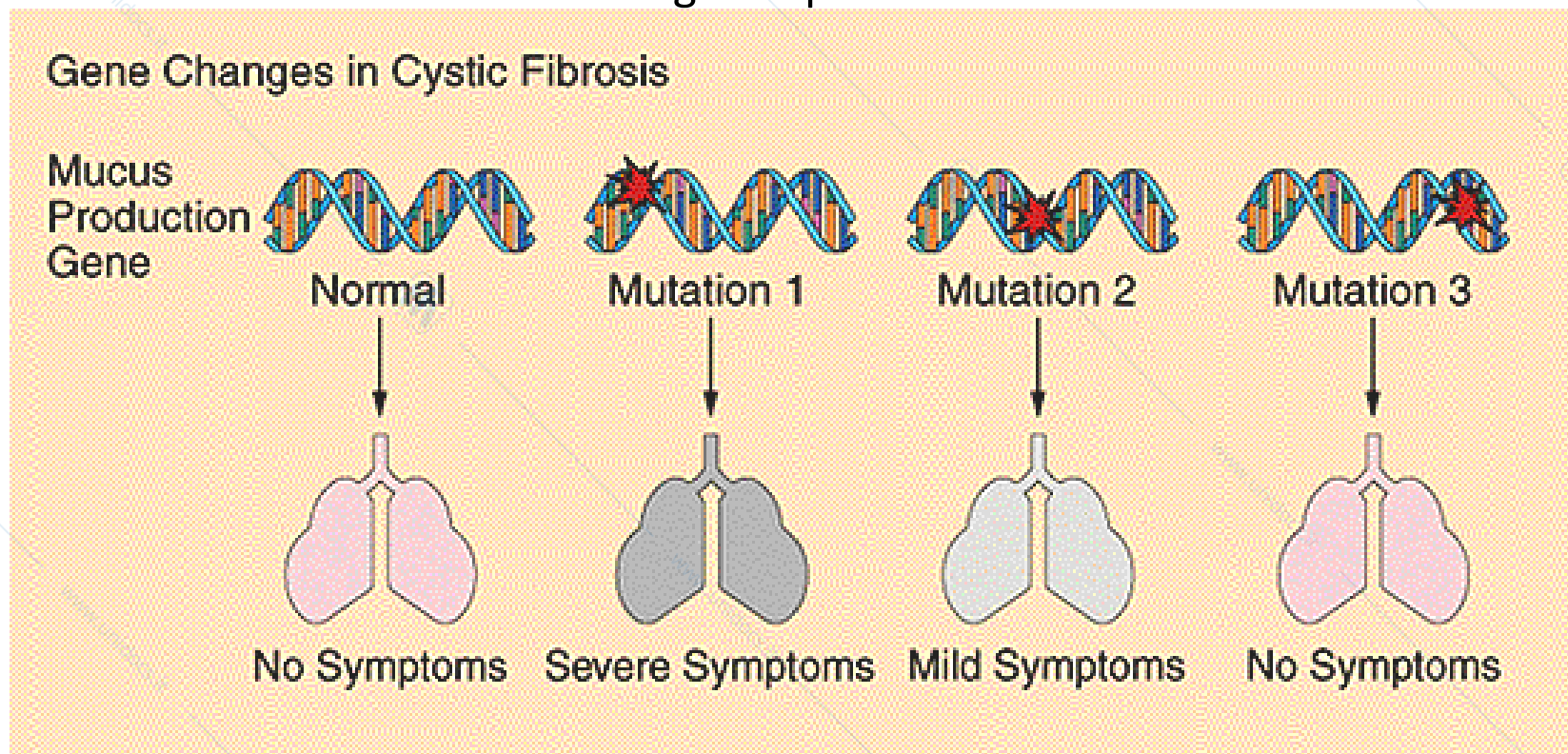
- mutazioni NON-senso
- Mutazione frameshift

Esempi:

- ✓ C-terminale troncato ⇒ aumentata degradazione da parte del proteasoma
- ✓ N-terminale troncato ⇒ aumentata endocitosi

Effetto netto: CFTR funzionale ma instabile

Una predizione attendibile sul decorso clinico, basata sul genotipo, non è ancora attuabile nella maggior parte delle mutazioni (ad oggi ne sono state identificate più di 1500, CF Genetic Consortium database [<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>]) ed esiste una estrema variabilità della severità del quadro polmonare anche in pazienti con genotipo simile.



PERCHE' UNA COSI' ALTA INCIDENZA?

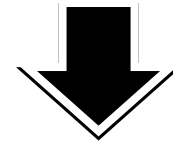
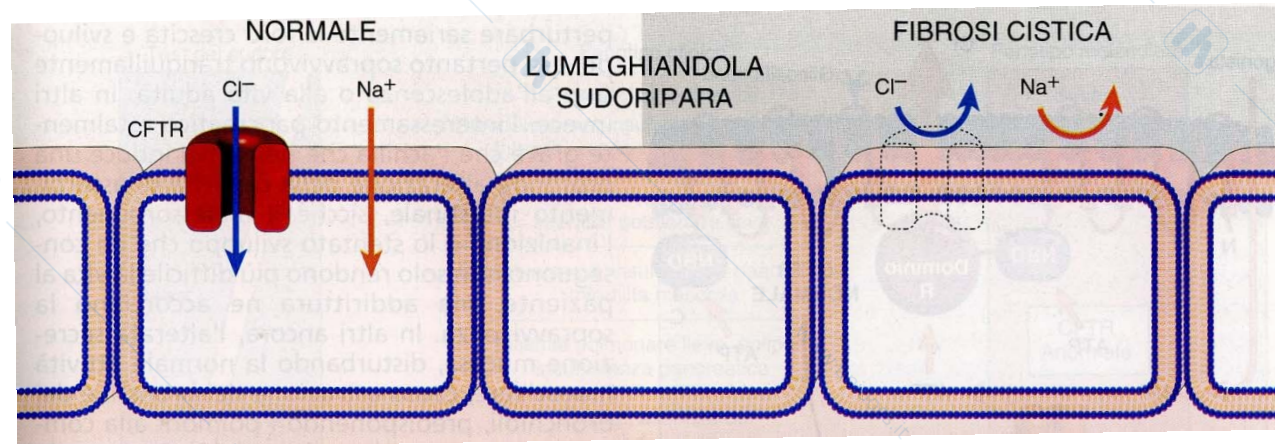
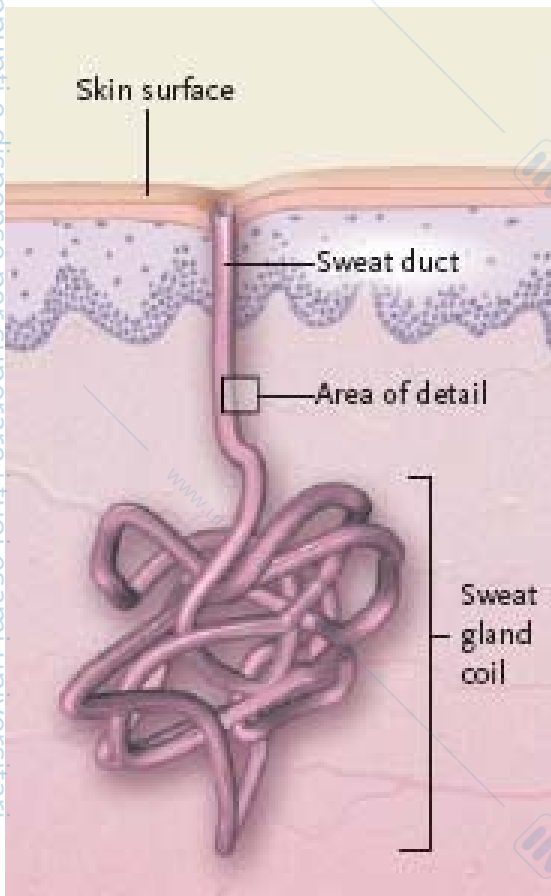
Vantaggio selettivo per l'eterozigote ⇒ vantaggio in caso di diarrea secretiva (epidemie di colera)

MECCANISMO PATOGENETICO:

Cosa avviene se CFTR non funziona?

EFFETTI DIFFERENTI NEI DIVERSI TESSUTI:

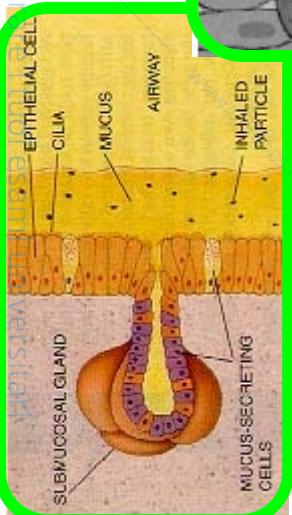
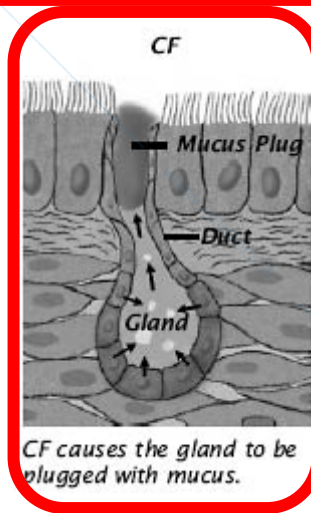
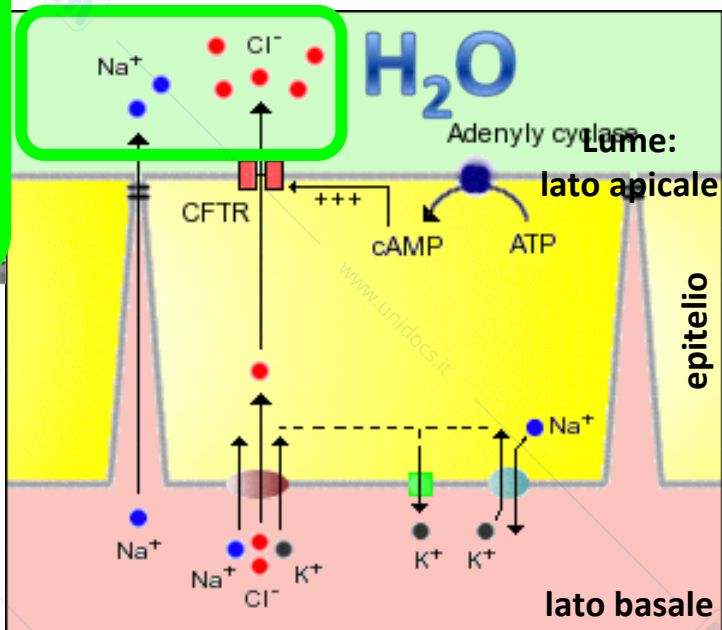
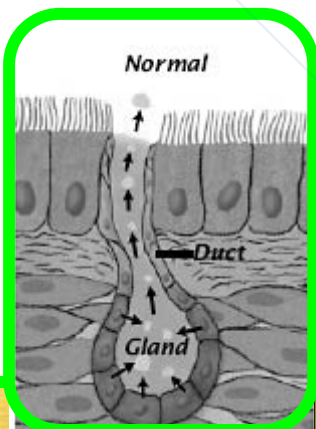
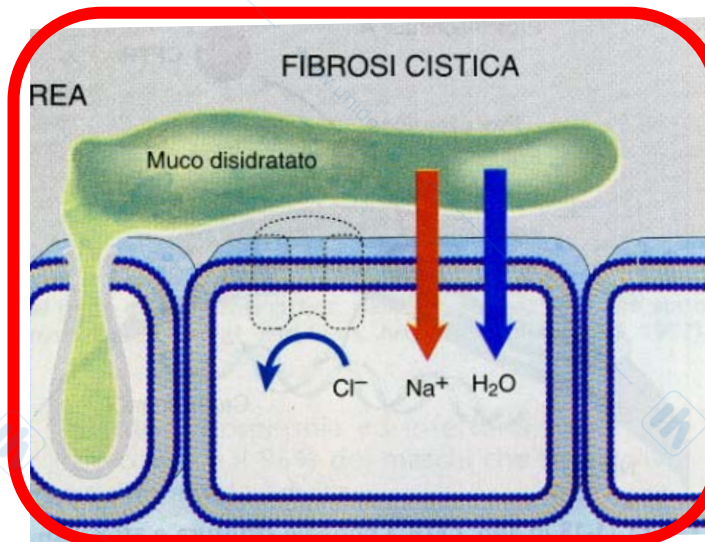
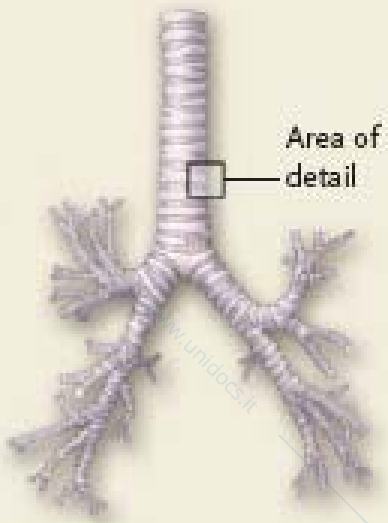
1. GHIANDOLE SUDORIPARE



Decremento del riassorbimento di NaCl \Rightarrow aumento del contenuto di elettroliti nel sudore

TEST DIAGNOSTICO: DOSAGGIO DEGLI ELETTROLITI NEL SUDORE \Rightarrow Cl⁻ aumenta fino a 70 mEq (normale 1 mEq)

2. EPITELIO DELLE VIE AEREE

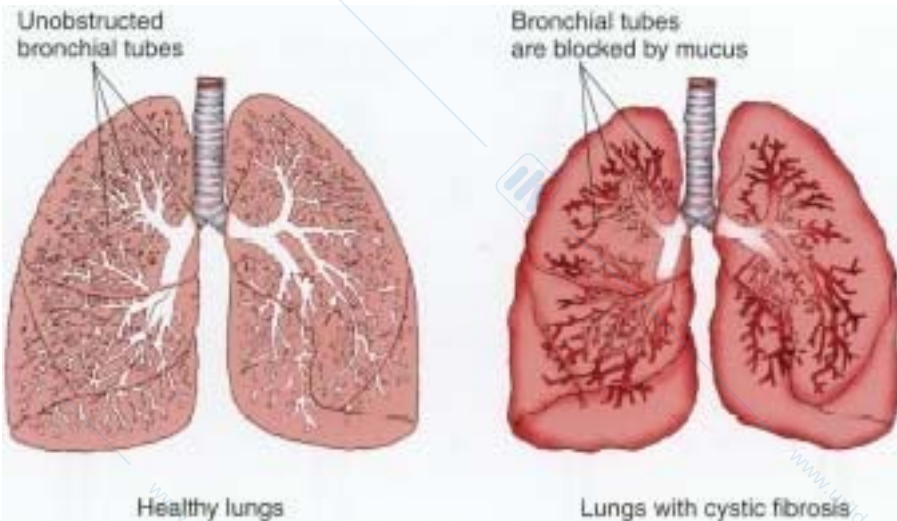


ASPETTI CLINICI:

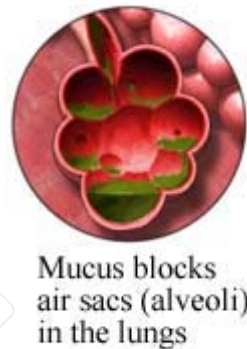
MALATTIA MULTISISTEMICA:

1. APPARATO RESPIRATORIO

Le alterazioni polmonari si riscontrano praticamente in tutti i casi di FC, rappresentano la **complicazione più grave di questa malattia**



INFEZIONI POLMONARI RICORRENTI SONO RESPONSABILI DEL 80-90% DELLA MORTALITA' DI QUESTI PAZIENTI

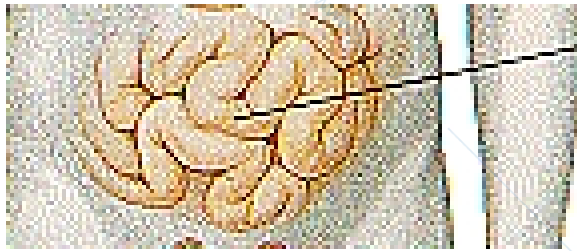


- **MUCO DENSO**
- Ristagna nei bronchi
- **Infezioni ricorrenti:** bronchiti, ascessi polmonari, tosse cronica, malattia polmonare ostruttiva cronica
- Si possono poi espandere al tessuto polmonare causando la progressiva distruzione del parenchima polmonare
- **Insufficienza respiratoria**
- **Ipertensione polmonare** (“cor pulmonale”)

2. APPARATO GASTROINTESTINALE

- **Intestino:**

ILEO DA
MECONIO
nei neonati



SMALL INTESTINE

Obstruction of the gut by thick stool necessitates surgery in about 10% of newborns.

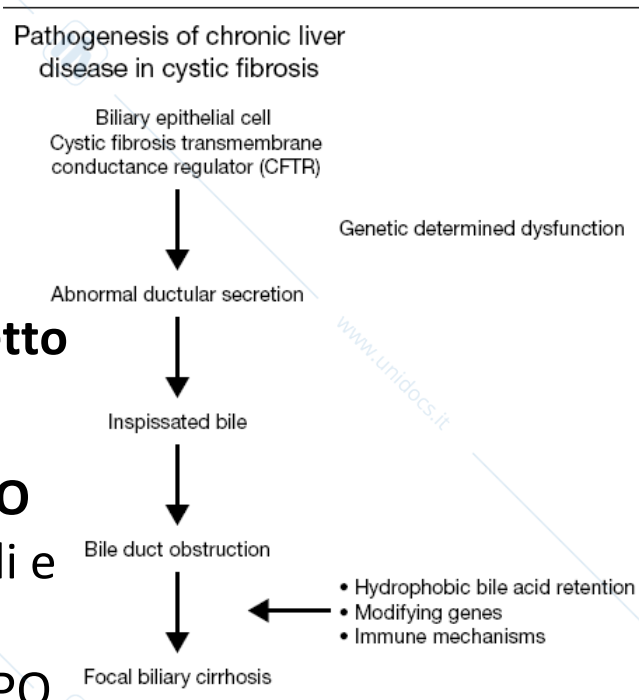
- **Fegato:**

Il coinvolgimento epatico si riscontra solo nel **5% dei pazienti**

- Ristagno in sede epatica della bile

- **CIRROSI FOCALE BILIARE (tipico aspetto nodulare diffuso)**

- **MALASSORBIMENTO INTESTINALE** di lipidi e vitamine liposolubili (AVITAMINOSI DI TIPO A, D o K)



. Pathogenesis of chronic liver disease in cystic fibrosis.



Fig. 2. Post mortem liver showing the typical multifocal nodularity of cystic fibrosis related cirrhosis.

• Pancreas:

Circa l'85-90% dei pazienti presenta **anomalie nella funzionalità pancreatica**

- Ristagno degli enzimi secreti ⇒ **occlusione dei dotti pancreatici** e formazione di **cisti (fibrosi)**, i quali si formano all'interno della ghiandola
- **PANCREATITI RICORRENTI**
- Danno irreversibile:
- **INSUFFICIENZA PANCREATICA, con conseguente MALASSORBIMENTO INTESTINALE** specialmente di lipidi e **AVITAMINOSI** in particolare di TIPO A
- **DIABETE MELLITO** (in seguito alla distruzione delle Isole di Langerhans)

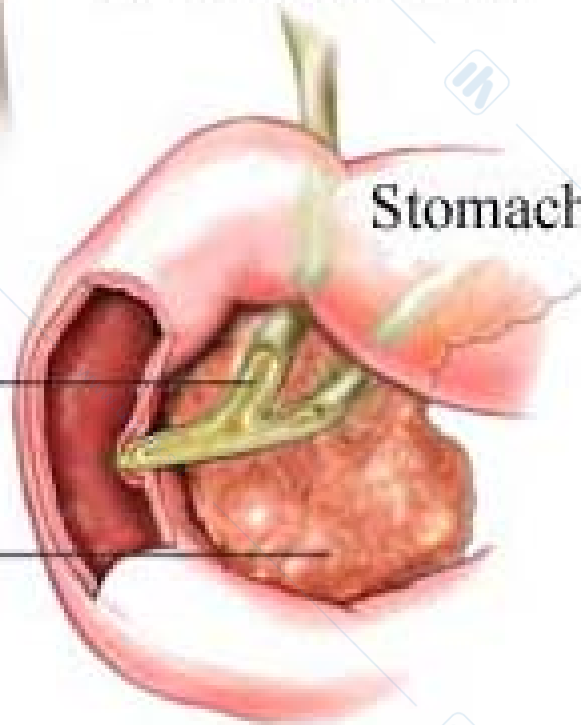


Mucus blocks pancreatic ducts

Pancreatic duct

Pancreas

Stomach

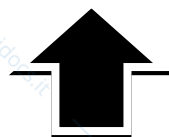


3. APPARATO RIPRODUTTIVO

Apparato riproduttivo maschile	Ostruzione vasi deferenti	Infertilità Sessualità normale
Apparato riproduttivo femminile	Muco cervicale denso	Ridotta fertilità Sessualità normale

4. ALTERAZIONI QUALITATIVE E QUANTITATIVE DEL SUDORE

Ghiandole sudorali	Ipersalinità sudorale	Collasso da calore (perdita acuta di sali)
--------------------	-----------------------	---



Il sudore è ricco di elettroliti perché non avviene il riassorbimento attivo degli elettroliti



Poca sudorazione e quindi rischio di "colpi di calore"

DIAGNOSI

- **TEST DEL SUDORE:** misura la concentrazione di cloro e sodio nel sudore raccolto dopo una stimolazione



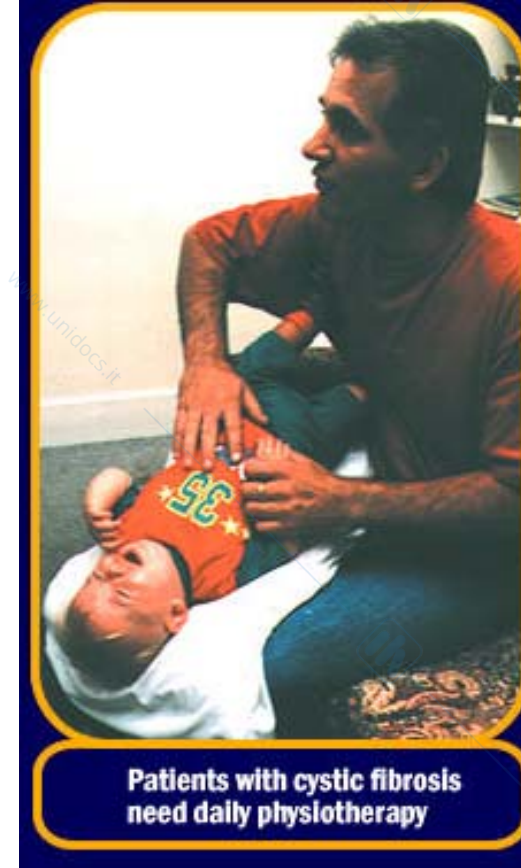
The most commonly-used form of testing is the sweat test. Sweat-testing involves application of a medication that stimulates sweating (pilocarpine) to one electrode of an apparatus and running electric current to a separate electrode on the skin. This process, called iontophoresis, causes sweating; the sweat is then collected on filter paper or in a capillary tube and analyzed for abnormal amounts of sodium and chloride. People with CF have increased amounts of sodium and chloride in their sweat.

- **DIAGNOSI GENETICA:** analisi del DNA per la ricerca di mutazioni del gene CFTR
- **DIAGNOSI PRENATALE** (nel feto)
- **SCREENING NEONATALE:** dosaggio su una goccia di sangue dell'enzima pancreatico tripsina

La diagnosi precoce consente interventi precoci e quindi un migliore decorso della malattia

TERAPIA

- **Aerosolterapia e fisioterapia quotidiana** (1-3 ore tutti i giorni)
- **Antibiotici** (anche a scopo profilattico) e **mucolitici**
- **Ossigenoterapia**
- Assunzione durante ogni pasto degli enzimi necessari alla digestione del cibo (**terapia sostitutiva della secrezione pancreatica**), con **insulina** in caso di diabete
- È sempre necessaria un'**alimentazione ipercalorica**, ipoproteica, ipolipidica e somministrazione di vitamine A, D, K
- Trapianto polmonare o trapianti cuore-polmoni, trapianti di fegato, pancreas e fegato-pancreas
- Nuove frontiere: terapia genica



Patients with cystic fibrosis
need daily physiotherapy

Patologia cellulare

CAMBIAMENTI AMBIENTALI

accettabili

ADATTAMENTO

- Adattamenti metabolici fisiologici
- Adattamenti fisiologici strutturali

CAMBIAMENTI AMBIENTALI
NON accettabili
=
STIMOLI PATOLOGICI

❖ ECCESSIVI e/o PROLUNGATI
❖ Cellula sensibile

DANNO CELLULARE

- reversibile → Sopravvivenza
- irreversibile → MORTE CELLULARE

RISPOSTA CELLULARE
DA STRESS

ADATTAMENTO
(estensione)

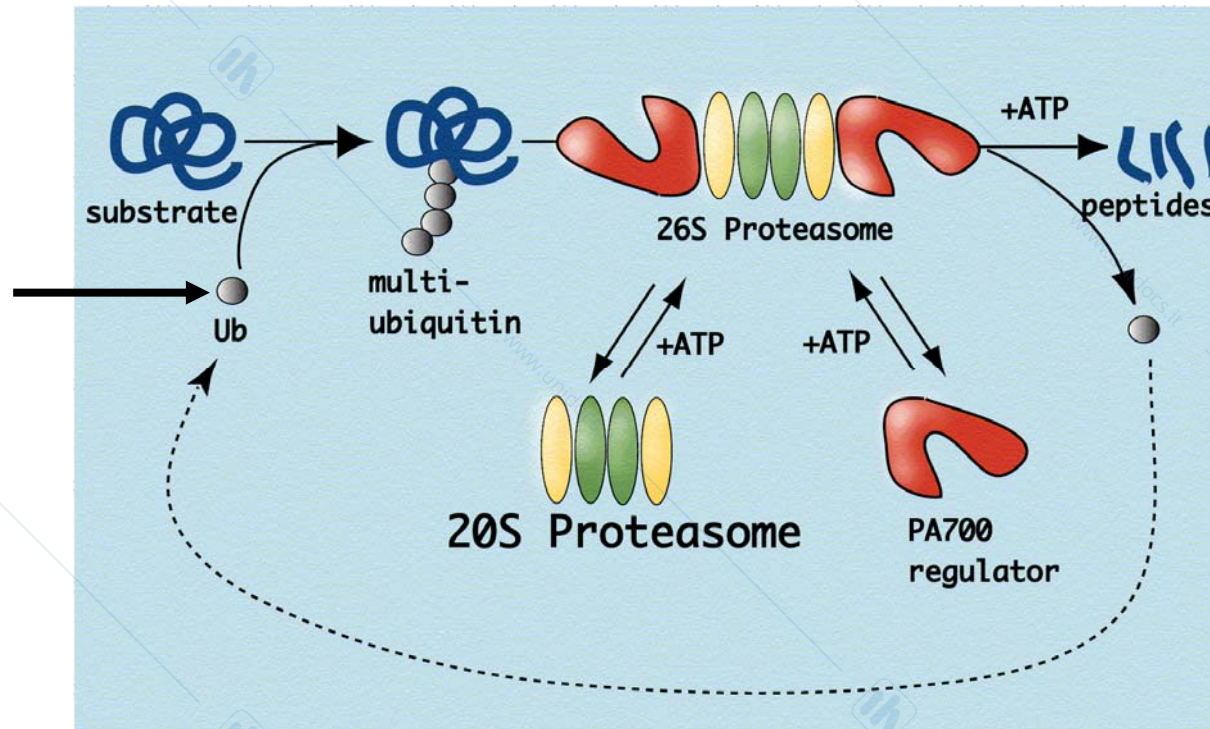
1-RISPOSTA CELLULARE DA STRESS

Alterazione sintesi proteica

PROTEINE DA STRESS → fondamentali per la sopravvivenza

1-HSP → associazione transitoria → protezione

2-UBIQUITINA → distruzione proteine danneggiate



2-ESTENSIONE DEI PROCESSI ADATTATIVI

Nuovo livello metabolico e strutturale → sopravvivenza in ambiente anormale

A) IPERPLASIA ↑ divisioni cellulari → ↑ numero → ↑ volume

Meccanismo

Aumento produzione locale GF
Aumento espressione R per GF
Attivazione vie intracellulari

Alterazione genica

Attivazione geni → sintesi GF
→ sintesi R per GF
→ regolatori ciclo cell

FATTORE DETERMINANTE → progressione ciclo cellulare

Proliferazione cellulare

Fisiologica →
 ▶ **ormonale** → aumentare funzionalità
 ▶ **compensatoria** → aumentare massa (CELLULE STAMINALI)

Patologica →

- **ormonale** (es iperplasia-benigna-dell'endometrio eccesso assoluto o relativo di estrogeni)
 - **riparazione delle ferite** (da eccesso di fattori di crescita)
 - **infezione da virus** (verruche e lesioni cutanee delle mucose da papillomavirus)
 - **iperalimentazione**: induce iperplasia delle cellule adipose

REVERSIBILE → ≠ NEOPLASIA

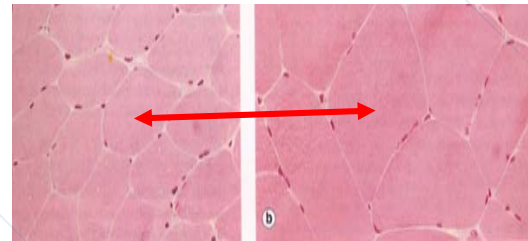
B) IPERTROFIA

↑ dimensioni

↑ sintesi > quantità componenti strutturali

Arresto ciclo cellulare

aumento funzionalità



normale

ipertrofico

- Fisiologica**
 - Aumentata richiesta funzionale, **compensatoria** (atleti Vs. tumore al colon)
- Patologica**
 - Specifico stimolo ormonale (gravidanza)

Meccanismo

Stimoli trofici

Stimoli meccanici

Alterazione espressione genica

Fattori di trascrizione

Induz. geni proteine contrattili

Induz. geni embrionali

Aumento attività muscolare

Riduzione carico lavoro

Fattori alimentari e ambientali → regolazione **DIMENSIONI**

LIMITE

Degenerazione e Morte cell

Insuff. Cardiaca

↑ carico funzionale andando → *ipertrofia* o *iperplasia* MA Spesso coesistono.

Dipende dal **tipo** di cellule:

TIPO CELLULARE	
CELLULE PERENNI Incapaci di replicare il DNA	Neuroni Cellule del Sertoli Adipociti (?) Cellule del cristallino
Capaci di replicare il DNA	Muscolo striato Miocardio Podociti glomerulari
CELLULE STABILI	Epatociti Fibroblasti Endotelio Muscolo liscio (e altre)
CELLULE LABILI	Midollo osseo La maggior parte degli epiteli

ALTAMENTE
SUSCETTIBILI A DANNO

IPERTOFIA

IPERTOFIA
E
IPERPLASIA

C) METAPLASIA Sostituzione

EPITELIALE → da epitelio cilindrico ciliato a epitelio squamoso → FUMATORI

+ resistente

MA

Perdita funzione

Meccanismo

Ri-programmazione cell **staminali** presenti nei tessuti normali → differenziano in una **NUOVA** direzione

- Condizionamento dell'ambiente extra-cellulare (GF, MEC, citochine)
- Coinvolgimento geni del differenziamento e geni tessuto-specifici

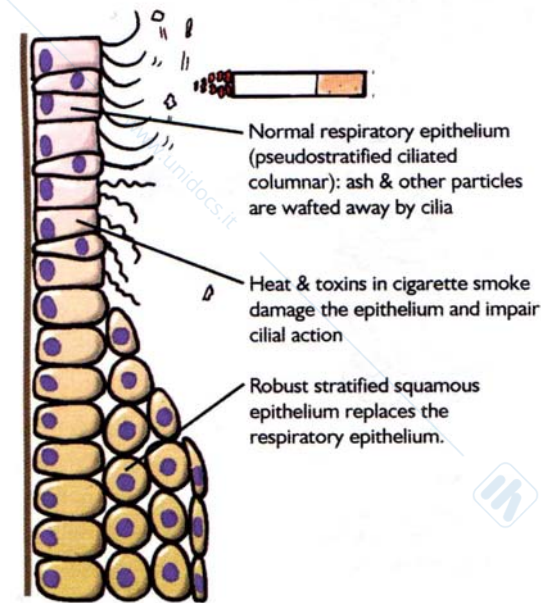


Figure 15.5 Squamous metaplasia of the bronchus

D) ATROFIA

↓ dimensioni → Molte cell in atrofia → ↓organo/tessuto

Fisiologica

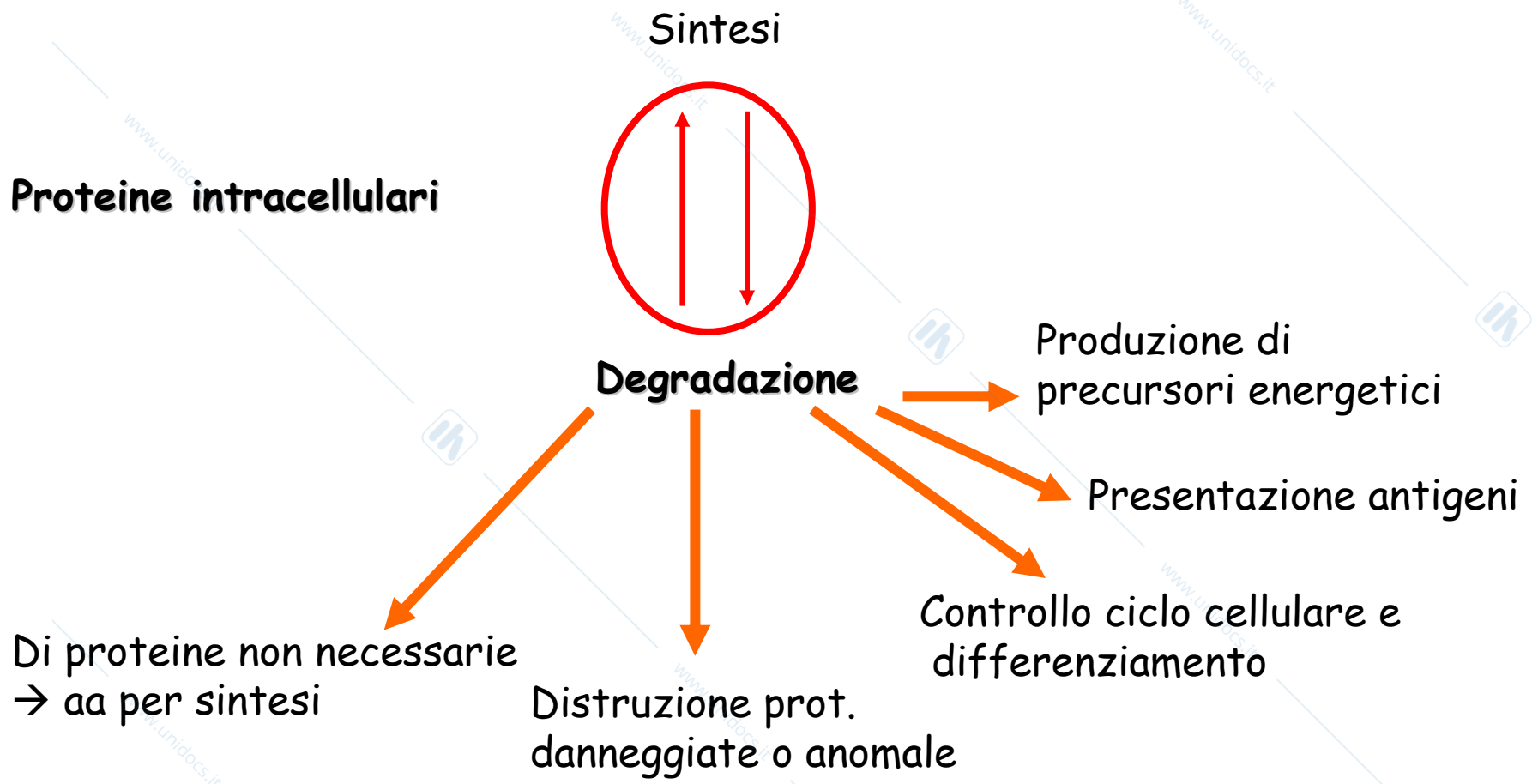
Patologica

- Riduzione carico lavoro (a. da disuso)
- Riduzione apporto ematico (a. da ischemie)
- Nutrizione inadeguata (es. marasma)
- Perdita stimolazione endocrina
- Pressione
- Invecchiamento (a. senile)

→ Riduzione dimensioni fino al limite

Meccanismo

Equilibrio catabolismi-anabolismo → aumenta degradazione



Vie di segnalazione per la degradazione cellulare

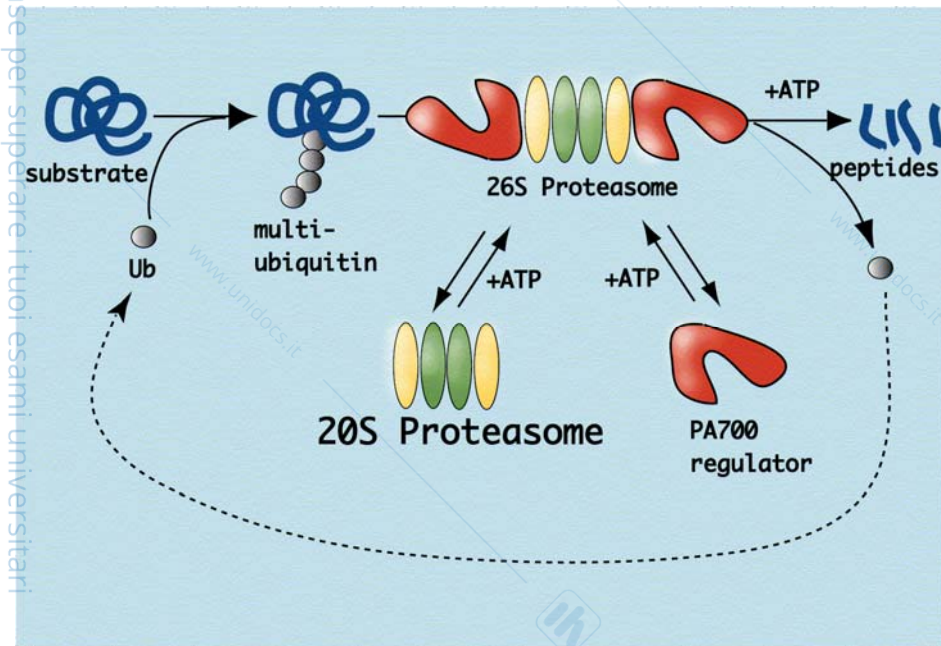
Sistemi non lisosomiali

X Proteine a vita breve

Inibitori ed effettori regolano attività e specificità

(Proteasi citosoliche e organello-specifiche, l'ubiquitina, proteasoma 26S)

Prodotto finale: peptidi 6-10aa

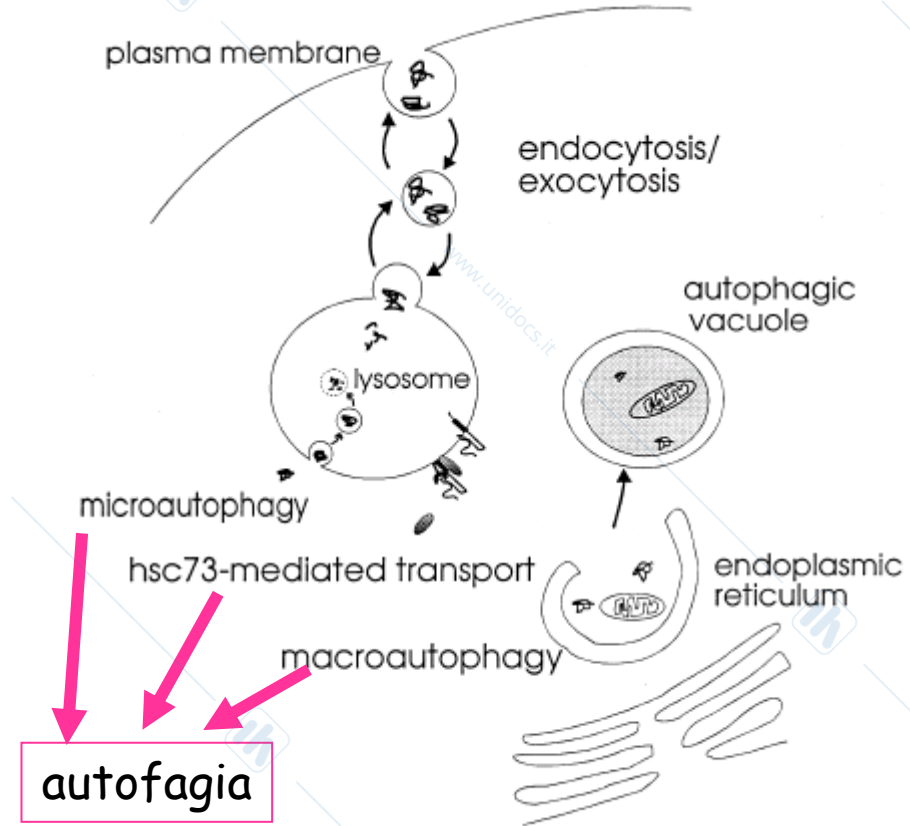


Sistema lisosomiale

X Proteine a vita lunga e organelli

Principale step regolatorio:
Trasporto del substrato all'interno

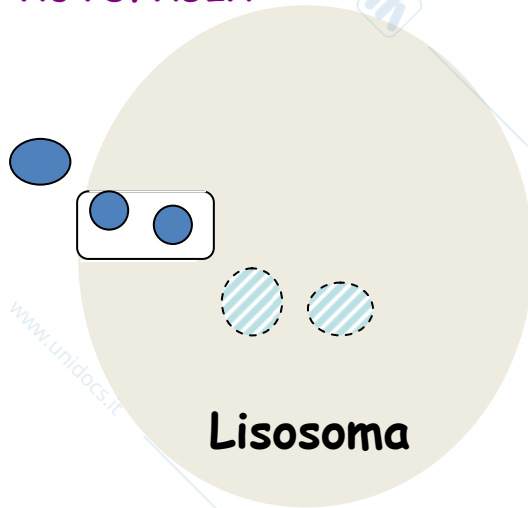
Prodotto finale: singoli aa o dipeptidi



AUTOFAGIA

NUTRIENTI

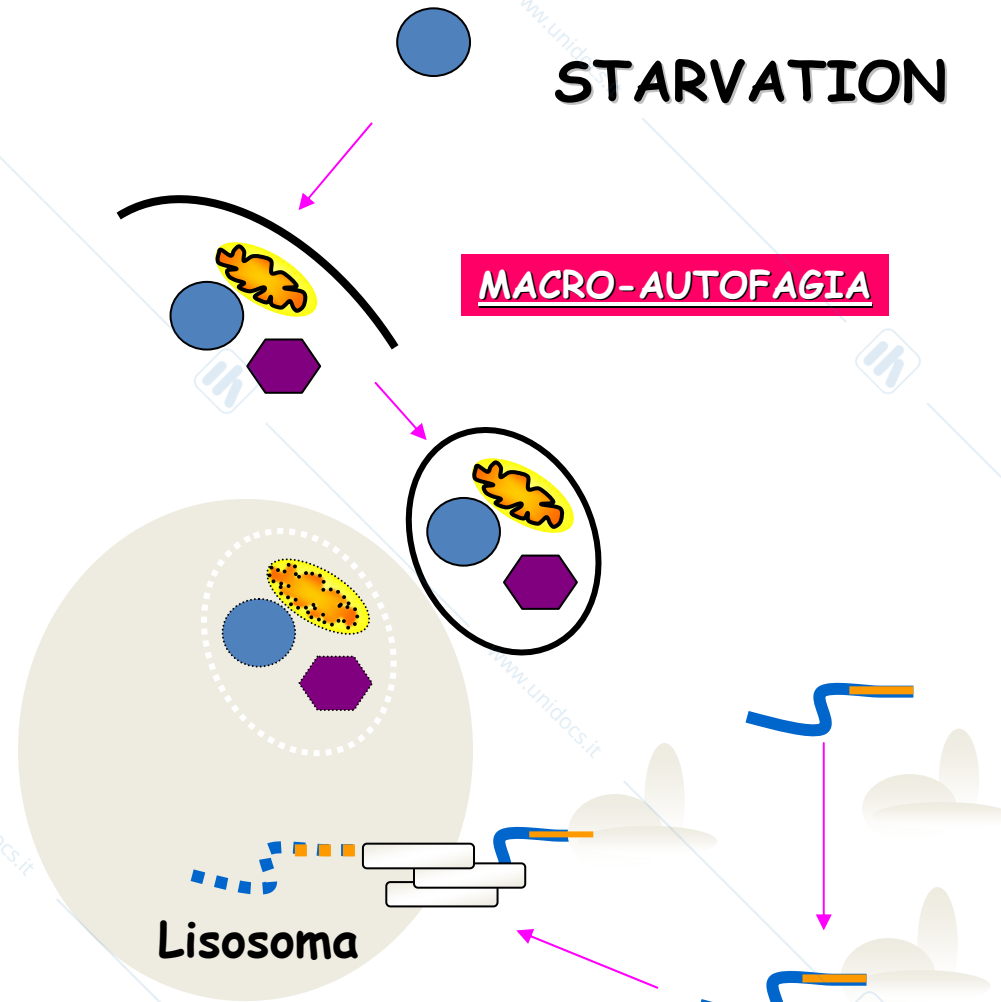
MICRO-AUTOFAGIA



Rimozione proteine e organelli danneggiati

STARVATION

MACRO-AUTOFAGIA



Rifornimento per la cellula di aa ed energia

CMA

MACRO-AUTOFAGIA

2003: ATG = autophagy related-genes 25-30 geni

Passaggi dell'autofagia

1) Induzione

Regolatori autofagia:

INIBITORI

- aa
- Fattori di crescita
- Insulina
- Glucosio

Starvation
Litio, Rapamicina
Agenti patogeni
Glucagone

ATTIVATORI

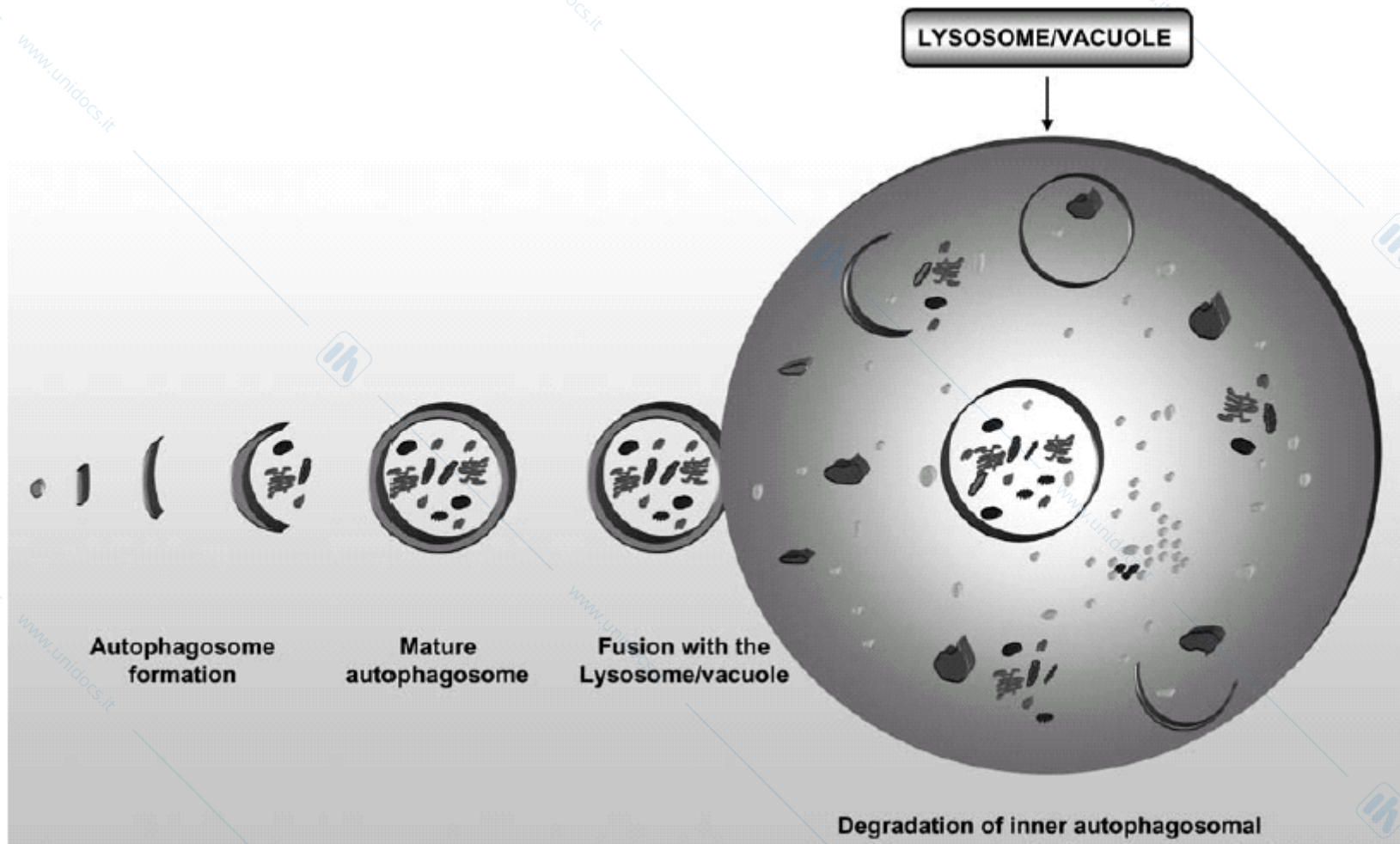
Passaggi dell'autofagia

- 1) Induzione
- 2) Selezione e sequestro del bersaglio
- 3) Nucleazione delle vescicole → PAS-FAGOFORO
- 4) Espansione e completamento vescicole
- 5) Fusione con lisosomi
- 6) Degradazione vescicole e loro contenuti

Autofagosoma

Autofagolisosoma

Passaggi dell'autofagia



	MACRO	MICRO	CMA
Inducer	Starvation	No	Starvation
Organism described	Yeast Mammals	Yeast Mammals	Mammals
Transport			
Vesicle mediated	Yes	Yes	No
Origin	<i>De novo</i>	Vacuole/lysosomes	—
Content	Soluble proteins Organelles	Soluble proteins Organelles	
Receptor mediated	No	No	Yes
Requirements			
AIP	Yes	Yes	Yes
GTP/GTPases	Yes	Yes	No
Cytoskeleton	Yes	No	?
Chaperones	?	?	Yes
Acidic vacuolar pH	Yes	Yes	No
Membrane potential	?	Yes	Yes
PI3 kinases	Yes	?	No ^{ref}
Conjugation cascades	Yes	Yes	?
Substrates			
Organelles	All kinds	All kinds	No
Soluble cytosolic proteins	All kinds	All kinds	KFERQ-containing
Targeting signals	Ubiquitination Trimmed glucose	?	KFERQ-like motif
Unfolding	No	No	Yes
Study models			
Cell-free reconstituted	Yes	Yes	Yes
Yeast mutants	Yes	No	No

Ruoli fisiologici dell'autofagia

Autofagia nella sopravvivenza e morte cellulare

Pro-sopravvivenza:

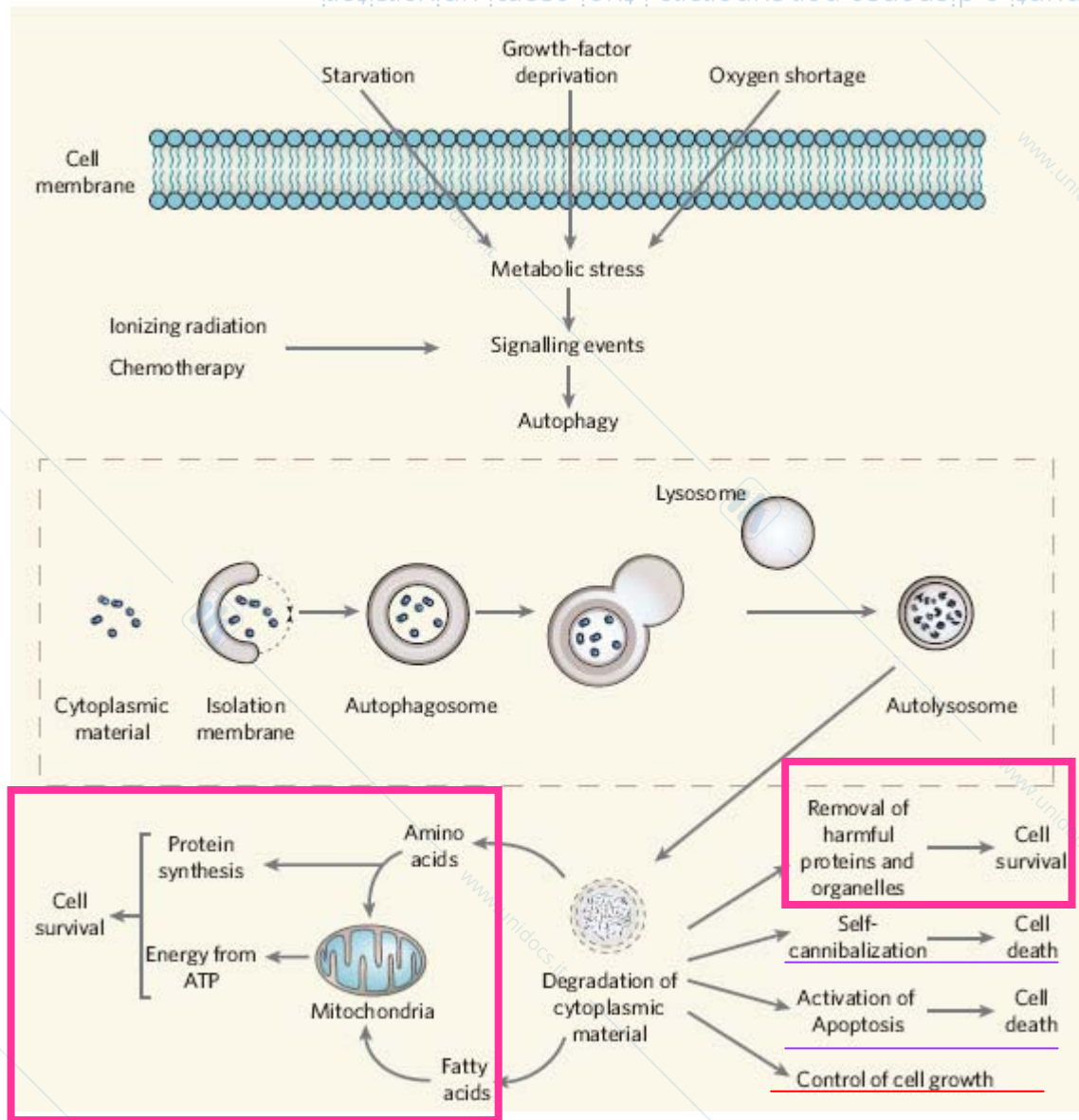
- Riduzione dimensioni x privazione di nutrienti e fattori di crescita
- Protegge da stress del RE
- Combatte infezioni microbiche
- Protegge da disordini causati da accumulo di aggregati proteici

Morte per eccessivi livelli di autofagia (sovra-espressione di Beclin1 e ATg1):

Incapacità delle cellule di sopravvivere a degradazione eccessiva:

- o Induzione di apoptosi
- o Induzione morte cellulare autofagica (PCD-II)

È meccanismo di morte ma anche di "pulizia" → quando presenza di fagociti non è sufficiente



CELL BIOLOGY

Vol 446 | 12 April 2007

nature

Autophagy and cancer

Beth Levine

A - MANTENIMENTO OMEOSTASI CELLULARE

- ❖ **Morte cellulare** → PCD II identificata nel 1973 (Schweichel & Merker)
- ❖ **Turnover** proteine e rimodellamento citoplasma → funzione **HOUSEKEEPING**
- ❖ **In caso di starvation** → fornisce aa
- ❖ **Azione anti-invecchiamento:** elimina mitocondri danneggiati (MITO-autofagia)

B- SVILUPPO CELLULARE

- ❖ Aumenta nei tessuti soggetti a **rimodellamento** durante il periodo di differenziamento e sviluppo
- ❖ **Necessaria nei primi momenti di vita**
- ❖ **Funzioni tessuto specifiche:** es. cellule eritroidi

C- RISPOSTA ADATTATIVA

- ❖ **Degradazione agenti infettivi** → alcuni patogeni però hanno escogitato sistemi di difesa

Patologie umane legate all'autofagia

1- Malattie neuronali:

Morte cellule neuronali → disordini neurodegenerativi

Apoptosi ma anche **PCDII**

Riportata in pazienti affetti da Alzheimer, Parkinson e Huntington

Precursore β -amiloide

α -synuclein

huntingtina

Gli aggregosomi innescano autofagia

Eccessiva morte neuroni

Patologie legate anche **all'età elevata** → incapacità autofagica

↑ età → ↓ autofagia

aggregati proteici → induzione autofagia

presupposti

↑ età

↑ aggregati proteici

Caratteristiche malattie neurodegenerative

No autofagia → no ↓ aggregati → apoptosi

↑ ↑ autofagia → PCD II

MORTE NEURONALE

2- Cancro:

Ruolo nella **soppressione** tumorale:

- ✓ Rimuove organelli danneggiati
- ✓ ↓ dimensioni cellula → inibisce proliferazione
- ✓ Inibisce angiogenesi
- ✓ tumor suppressor

o **Beclin1** → tumor suppressor, delezione mono-allelica presente nel 40-70% dei casi di tumori al seno, ovarie e prostata

o **AKT** → oncogene (inibitore autofagia)

Diverse forme tumorali sono spesso correlata a **ridotti** livelli di autofagia

Ruolo nella **sopravvivenza** cellula tumorale:

- Cellula tumorale sopravvive alla mancanza di nutrienti
- Protezione contro alcuni trattamenti come le radiazioni ionizzanti → resistenza

3- Invecchiamento:

Causa un progressivo deterioramento di tessuti e organi, comportando una riduzione delle funzionalità e \uparrow vulnerabilità ai danni

\uparrow età \rightarrow \downarrow autofagia

- \rightarrow \uparrow proteine danneggiate per sbilanciamento del turnover proteico
- \rightarrow Accumulo aggregati \rightarrow Lipofuscina
- \rightarrow \uparrow mitocondri danneggiati \rightarrow \uparrow ROS \rightarrow **danno ossidativo**

Neurodegeneration

Pro: Basal autophagy is a homeostatic process that prevents intracellular proteins from accumulating to toxic levels.

Con: Inefficient lysosomal clearance results in intracellular accumulation of autophagosomes, which may process the amyloid precursor protein into toxic forms.

Myopathies

Pro: Autophagy prevents aggregate-prone protein accumulation that leads to physiological dysfunction.

Con: Autophagy may contribute to muscle wasting and defective autophagosome clearance may interfere with cellular function.

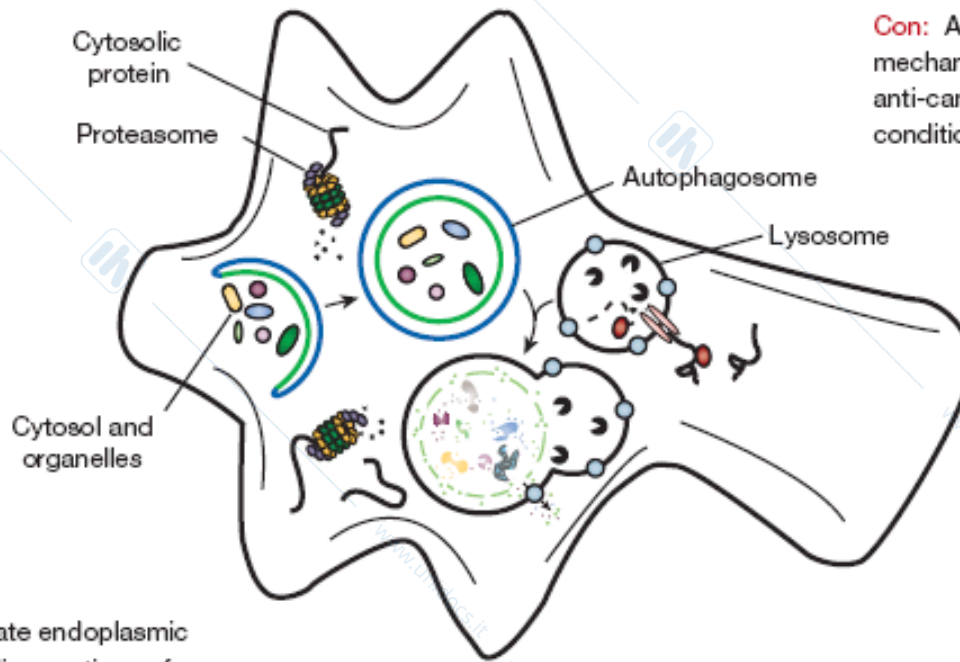
Ageing

Pro: Autophagy removes damaged organelles and can limit production of reactive oxygen species.

Liver disease

Pro: Autophagy can alleviate endoplasmic reticulum stress by degrading portions of the organelle containing misfolded proteins.

Con: Excessive autophagy may cause liver damage.



Cancer

Pro: Autophagy acts in tumour suppression by removing damaged organelles and possibly growth factors, and reduces chromosome instability.

Con: Autophagy acts as a cytoprotective mechanism that helps cancer cells resist anti-cancer treatments and survive in conditions of low nutrient supply.

Infection and immunity

Pro: Intracellular bacteria, viruses and protozoans are removed from host removed from host cells by autophagy, and antigens are processed for MHC class II presentation. Autophagy may prevent auto-immune and inflammatory diseases.

Con: Some microbes have evolved to subvert autophagy to establish a replicative niche.

Heart disease

Pro: Autophagy may be protective during ischaemia and pressure overload.

Con: Autophagy is harmful during reperfusion.

Danno e morte cellulare

Stress è eccessivo

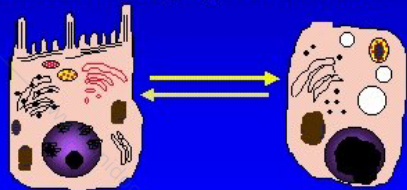
Adattamento non possibile

DANNO CELLULARE

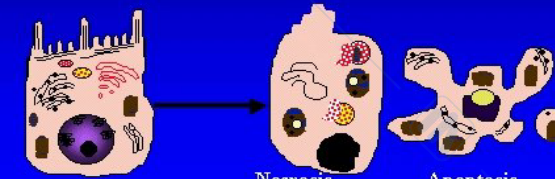
REVERSIBILE

IRREVERSIBILE

1. Cell injury with loss of cell function and structural changes occurs.
2. The cell can revert to normal if the stress or injury is removed



1. Cell passes "point of no return"
2. It cannot recover if pathologic stimulus removed



Morte cellulare

Conseguenza principale di: ischemia, infezioni, tossine, reazioni immunitarie

MA

è anche fondamentale per normali processi fisiologici
(per es. embriogenesi)
oltre che terapeutici
(radioterapia, chemioterapia)

DANNO CELLULARE

```
graph TD; A[DANNO CELLULARE] --> B[DEGENERAZIONE ACQUOSA]; A --> C[DEGENERAZIONE GRASSA];
```

DEGENERAZIONE
ACQUOSA

danno ischemico

DEGENERAZIONE
GRASSA

Accumulo di lipidi

Degenerazione acquosa o idropica (Danno da Ischemia)

- Occlusione di un vaso arterioso:

- 1) Deplezione ATP = compromessa l'attività di processi endoergonici
Na⁺/K⁺ ATPasi, Ca²⁺ ATPasi
- 2) Accumulo di Na⁺ all'interno della cellula = rigonfiamento per osmosi, con alterazione della funzionalità cellulare
- 3) Compensazione nella produzione di ATP = glicolisi anaerobia, produzione di ac. Lattico, acidificazione del pH intracellulare
- 4) Accumuli di Ca²⁺ intracellulari = attivazione di fosfolipasi e proteasi Ca²⁺-dipendenti
- 5) Danni alla membrana e al citoscheletro = aumenta la permeabilità di membrana
- 6) La cellula esplode per il rigonfiamento = rilasciando all'esterno il suo contenuto intracellulare

Danno reversibile

Danno irreversibile

↓
NECROSI

Degenerazione grassa o steatosi

Accumulo anomalo di TRIGLICERIDI all'interno della cellule parenchimali, in particolare in cellule coinvolte e dipendenti dal metabolismo lipidico

FEGATO
Muscolo Scheletrico
Cuore
Reni

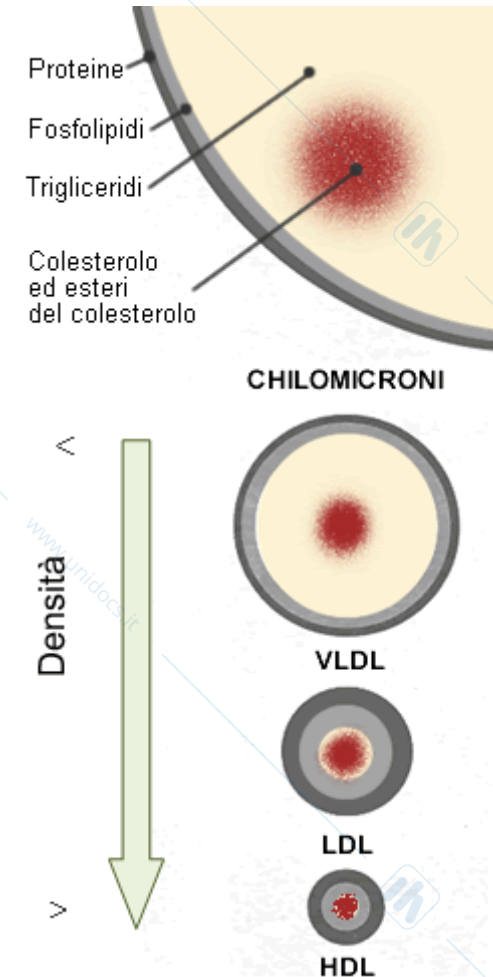
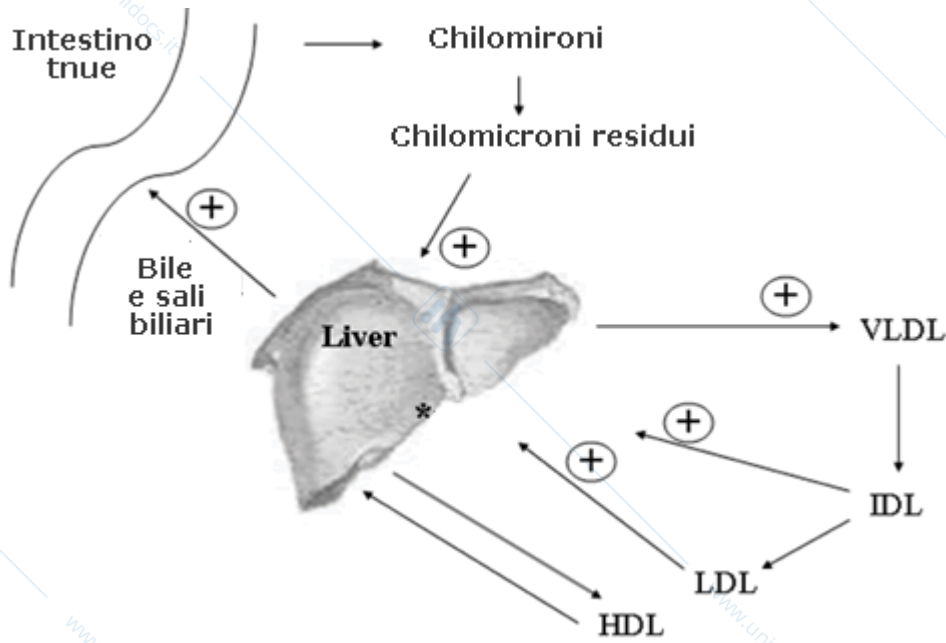
Processo reversibile, se è grave progressivamente porta a morte cellulare



NECROSI

I grassi introdotti vengono emulsionati dai Sali biliari, assunti dalla mucosa intestinale e convertiti in TRIGLICERIDI >>> le cellule della mucosa legano trigliceridi e colesterolo a specifiche proteine >>> formando lipoproteine CHILOMICRONI

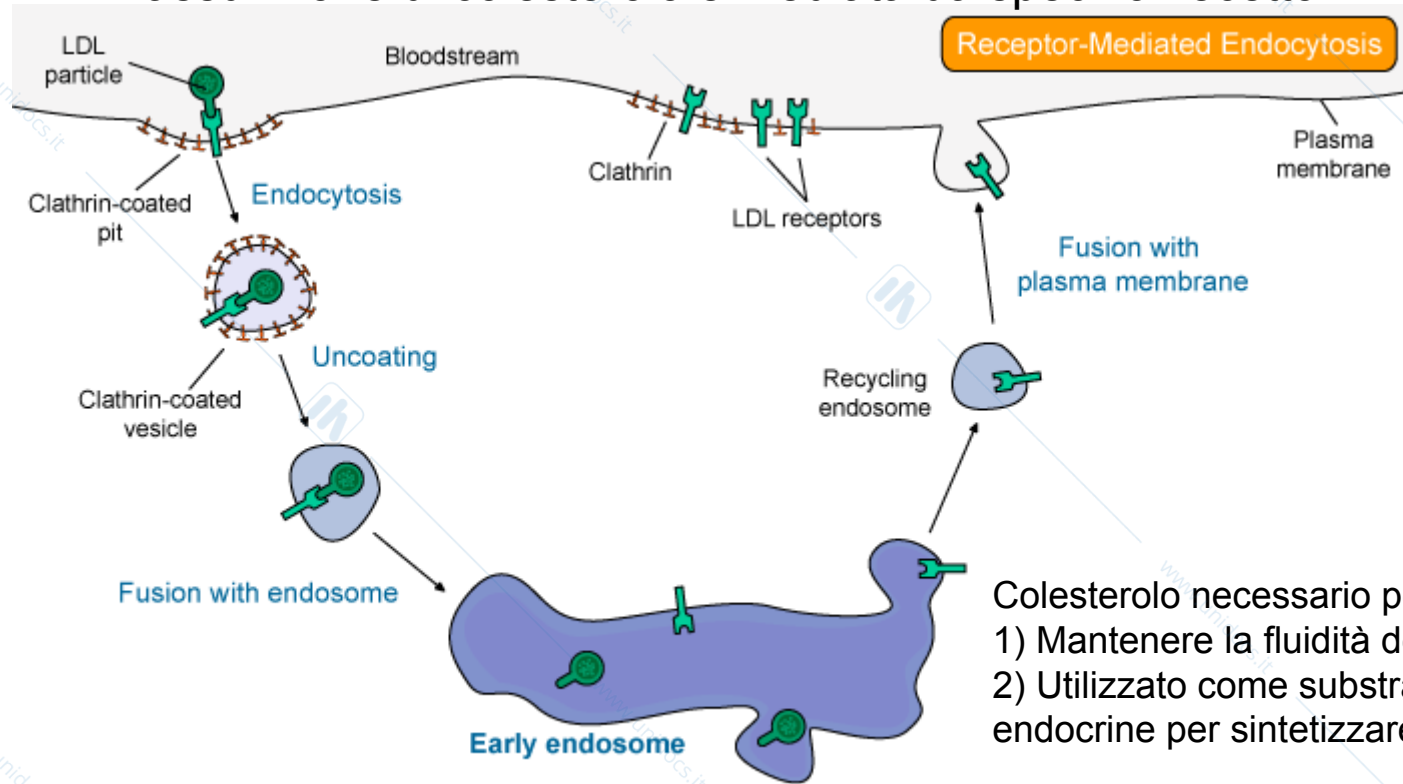
I chilomicroni sono lipoproteine leggere perché ricche di trigliceridi e povere di colesterolo, la parte proteica è riconosciuta da specifici recettori sulla superficie delle cellule. Nei tessuti, l'enzima extracellulare **LIPOPROTEINA LIPASI**, idrolizza i trigliceridi dei chilomicroni ad **ac. GRASSI e GLICEROLO**, composti che entrano nelle cellule del tessuto, per il metabolismo oppure per esterificare nuovi trigliceridi per essere accumulati



Nel fegato i lipidi residui dei chilomicroni e i lipidi di nuova sintesi vengono convertiti a trigliceridi ed associati a proteine:
 VLDL = lipoproteine a densità molto bassa
 IDL = lipoproteine a densità intermedia
 LDL = lipoproteine a bassa densità
 HDL = lipoproteine ad alta densità

LDL trasportano colesterolo ai tessuti

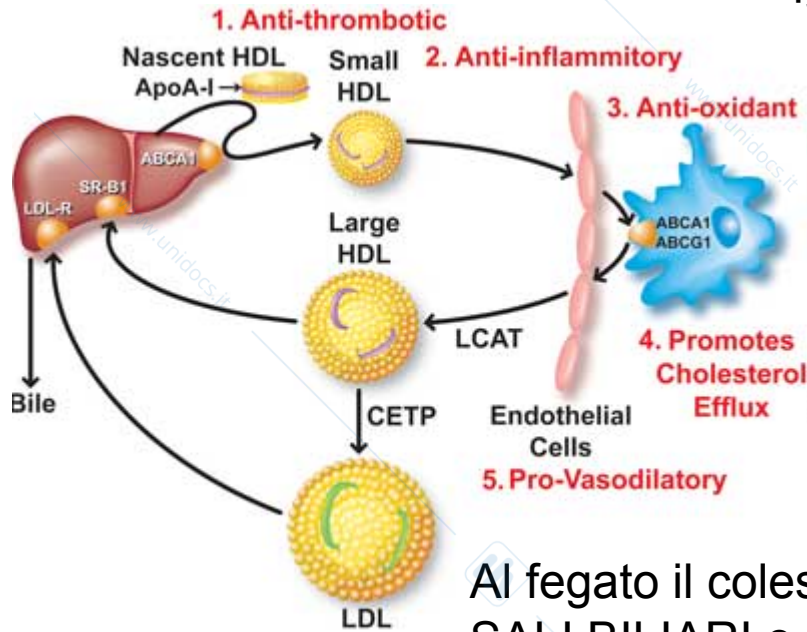
L'assunzione di colesterolo è mediata da specifici recettori



Regolazione a feedback negativo

Dept. Biol. Penn State ©2003

HDL = lipoproteine ad alta densità



Sintetizzate come piccole particelle ricche di proteine, contenenti quantità di colesterolo molto limitate

Servono per captare l'eccesso di colesterolo che si trova in circolo

Al fegato il colesterolo trasportato dalle HDL viene convertito in SALI BILIARI o usato per sintetizzare nuove lipoproteine

Le cause di STEATOSI sono quelle che portano il fegato a non sintetizzare più lipoproteine

- 1) DENUTRIZIONE: deficit di proteine assunte con la dieta, assenza di AA essenziali
- 2) Fegato INTOSSICATO: tossine, etanolo, abuso di alcool >> disfunzione epatica

Morte cellulare programmata

E' un programma di suicidio cellulare presente nella cellula e altamente conservato nell'evoluzione



Patologie

Esistono 2 gruppi di patologie che derivano da una alterata regolazione dell'apoptosi

-Patologie associate a inibizione di apoptosi → aumento della sopravvivenza cellulare

l'accumulo di queste cellule può dare origine a

→CANCRO (per lo più tumori con mutazioni di p53)

→MALATTIE AUTOIMMUNI (quando linfociti autoreattivi non sono eliminati al termine della risposta immunitaria)

-Patologie associate ad aumento di apoptosi → morte cellulare eccessiva

si ha perdita eccessiva di cellule normali o a funzione difensiva

→ Malattie neurodegenerative (perdita di gruppi di neuroni)

→ Danno ischemico (infarto del miocardio o ictus)

→ Deplezione di linfociti indotta da virus (sindrome da immunodeficienza acquisita, AIDS)

Morte cellulare programmata

1) Morte cellulare di tipo I o Apoptosi.

2) Morte cellulare di tipo II o Autofagica il cui ruolo è normalmente quello di bilanciare la biogenesi delle strutture e componenti cellulari e la loro degradazione.

Morte cellulare di tipo II o Autofagica

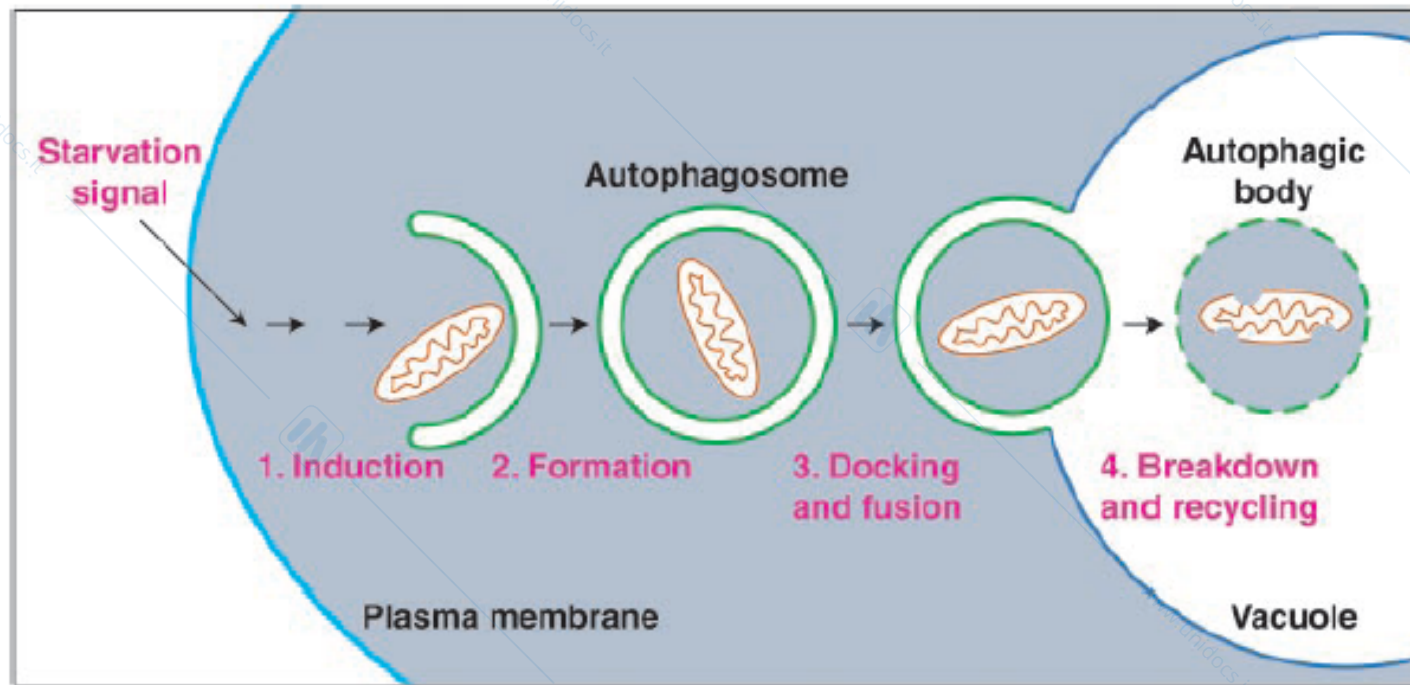


Fig. 1. Schematic model of macroautophagy in yeast. A signal transduction event regulated by the Tor kinase leads to the following: (1) The induction of autophagy. (2) Membrane from an unknown source sequesters cytosol and/or organelles (a mitochondrion is depicted) resulting in the formation of a double-membrane vesicle (300 to 900 nm) termed an autophagosome. (3) On completion, the autophagosome docks with the lysosome or vacuole. Fusion of the autophagosome outer membrane with the vacuole releases the inner vesicle into the vacuole lumen. The inner vesicle is termed an autophagic body. (4) Breakdown within the vacuole allows recycling of the degraded autophagic body and its hydrolyzed cargo (amino acids, fatty acids, sugars, and nucleotides). The morphology of macroautophagy in mammalian cells is similar to that shown; however, in mammalian cells autophagy can be induced by environmental cues other than starvation.

Apoptosi

- ✓ Il termine deriva dal greco e significa letteralmente caduta dei petali da un fiore
- ✓ E' un processo attivo di **suicidio cellulare** altamente conservato nell'evoluzione
- ✓ A differenza della necrosi è un **evento programmato**
- ✓ Riguarda cellule singole o appartenenti ad una determinata popolazione
- ✓ Serve ad eliminare delle cellule che non servano più o che risultino danneggiate o non correttamente funzionanti
- ✓ E' quindi un processo che si verifica sia in condizioni normali che patologiche
- ✓ Non è accompagnata da rilascio del contenuto citoplasmatico né da infiammazione

Differenze tra necrosi e apoptosi

NECROSI

- Evento accidentale
- **Passivamente** subito dalle cellule
- Interessa gruppi di cellule
- La lisi della cellula causa fenomeni di infiammazione

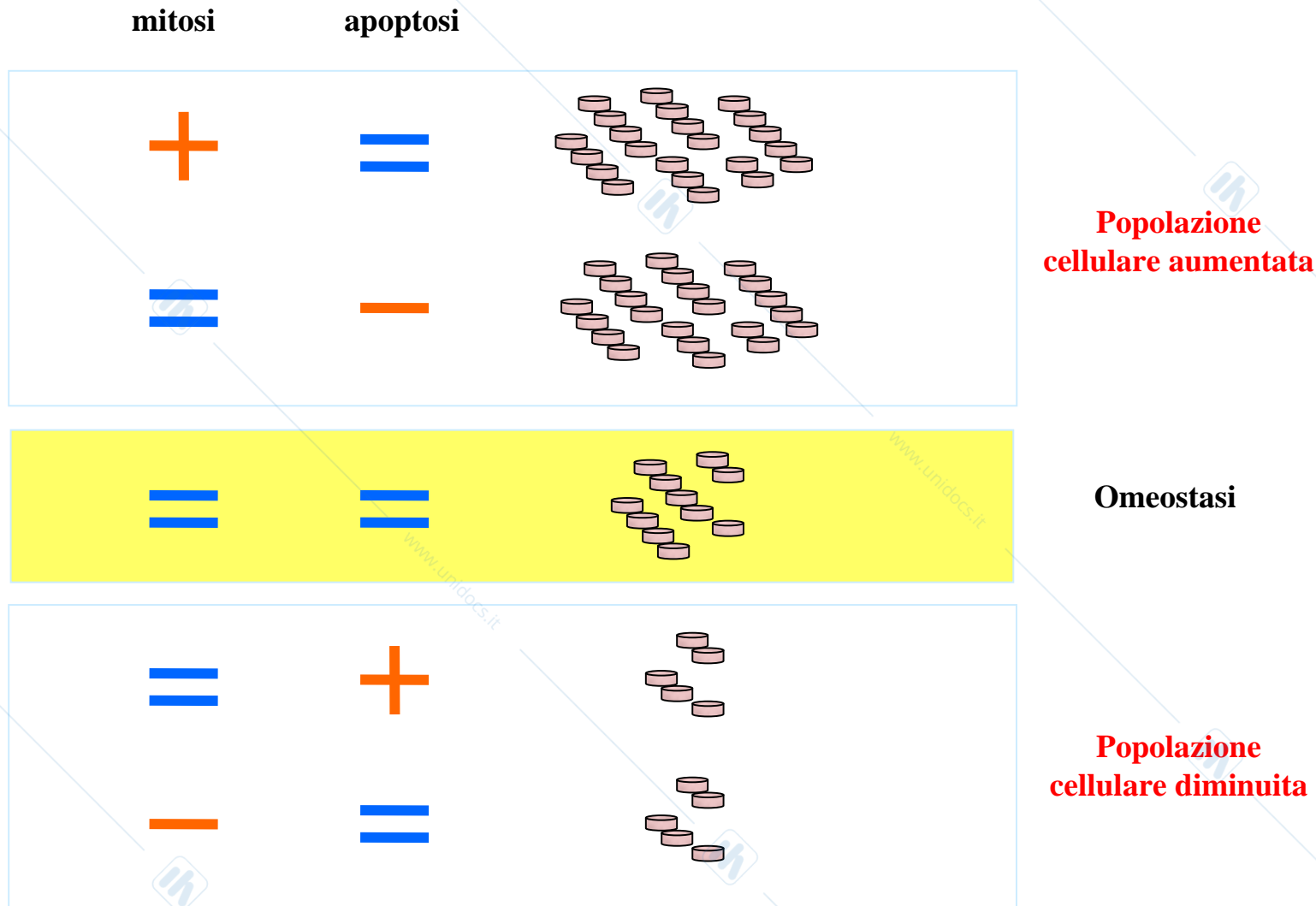
APOPTOSI

- Evento programmato
- **Attivamente** realizzato dalle cellule (consumo di ATP)
- Interessa singole cellule
- La frammentazione della cellula e le modificazioni di superficie favoriscono la fagocitosi
- Non causa fenomeni di infiammazione

L'apoptosi è responsabile di numerosi eventi fisiologici, adattativi e patologici, tra cui:

- La distruzione programmata di cellule durante l'embriogenesi (su base genetica).
- L'involuzione ormono-dipendente nell'adulto (es. distruzione dell'endometrio nel ciclo mestruale / regressione della ghiandola mammaria dopo lo svezzamento).
- Omeostasi dei tessuti proliferanti.
- La morte di cellule nei tumori.
- La morte dei neutrofili in corso di infiammazione acuta.
- La morte di cellule immunitarie (es. linfociti T e B dopo deplezione di linfochine / deplezione di cellule T autoreattive nel timo durante lo sviluppo).
- Danno cellulare in alcune malattie virali (es. epatite virale).
- La morte cellulare indotta da diversi stimoli lesivi se somministrati a basse dosi (calore / radiazioni / farmaci antineoplastici / ipossia).

L'apoptosi nell'omeostasi dei tessuti proliferanti



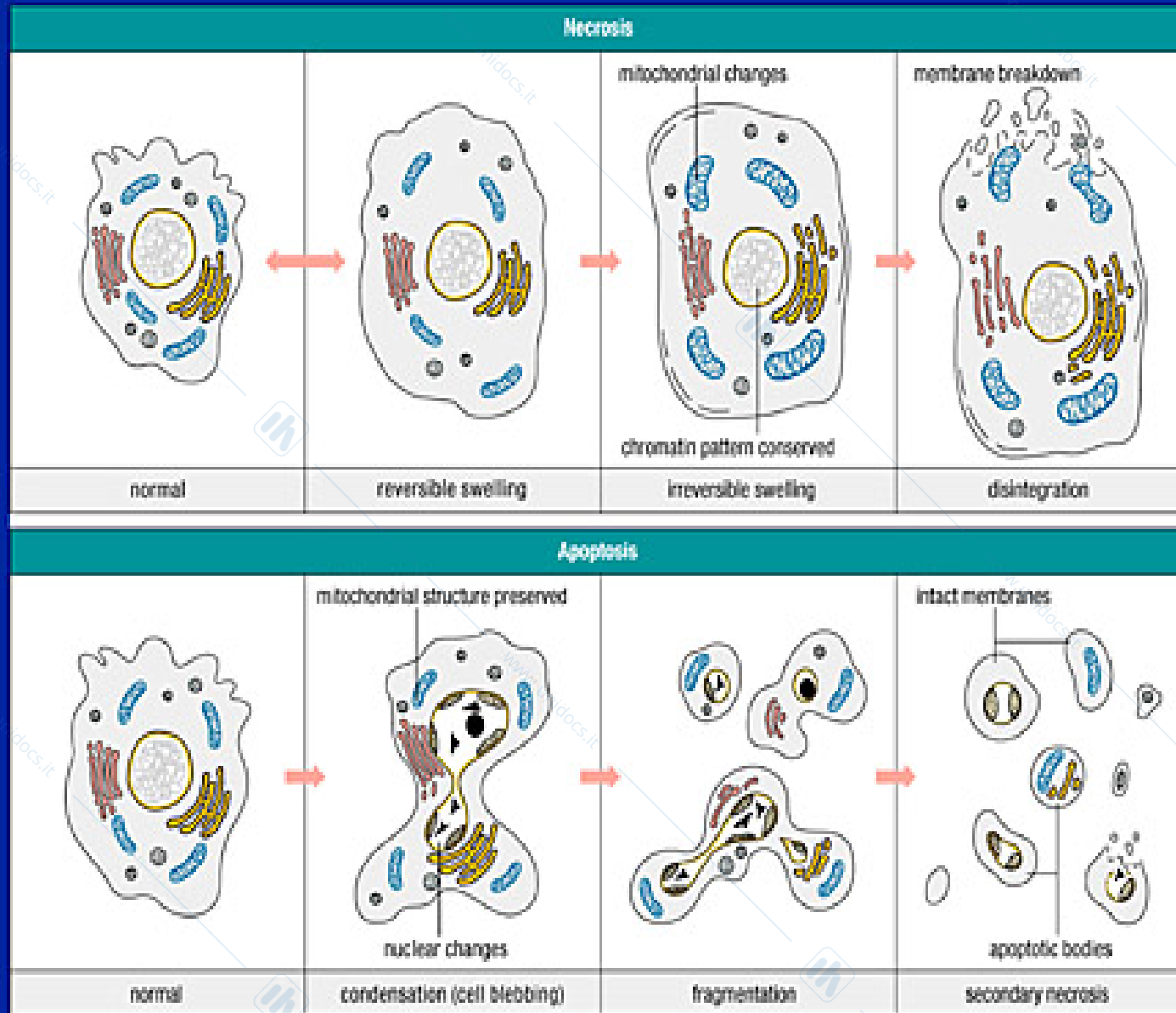
Caratteristiche morfologiche dell'apoptosi

- ✓ Diminuzione delle dimensioni cellulari, addensamento citoplasma e organelli
- ✓ Condensazione della cromatina → si aggrega in periferia, sotto la membrana nucleare
- ✓ Frammentazione del DNA. Anche il nucleo può frammentarsi.
- ✓ Formazione di estroflessioni citoplasmatiche superficiali (blebbing)
- ✓ Formazione di corpi apoptotici (citosol e organelli addensati, sigillati da membrana) seguita da fagocitosi

Two Different Types of Cell Death



Diagnosics



La morfologia del processo apoptotico

Contrazione della cellula



Blebbing

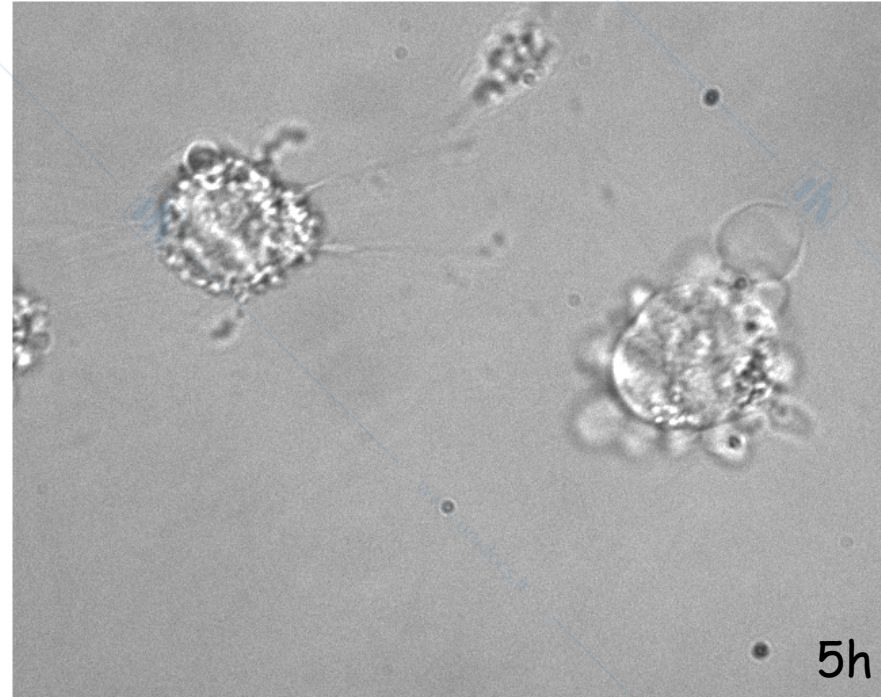
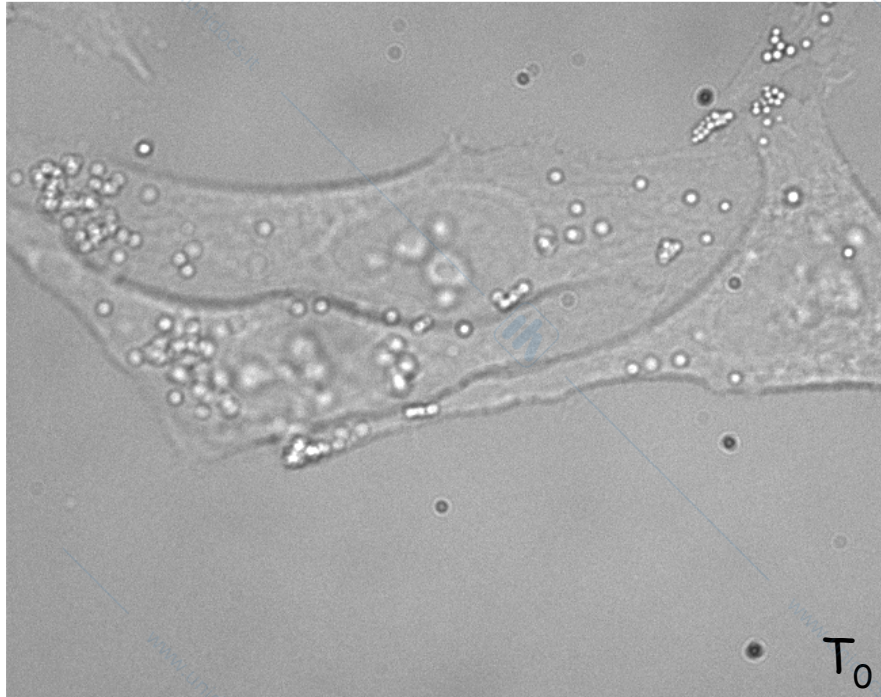


Divisione in corpi apoptotici



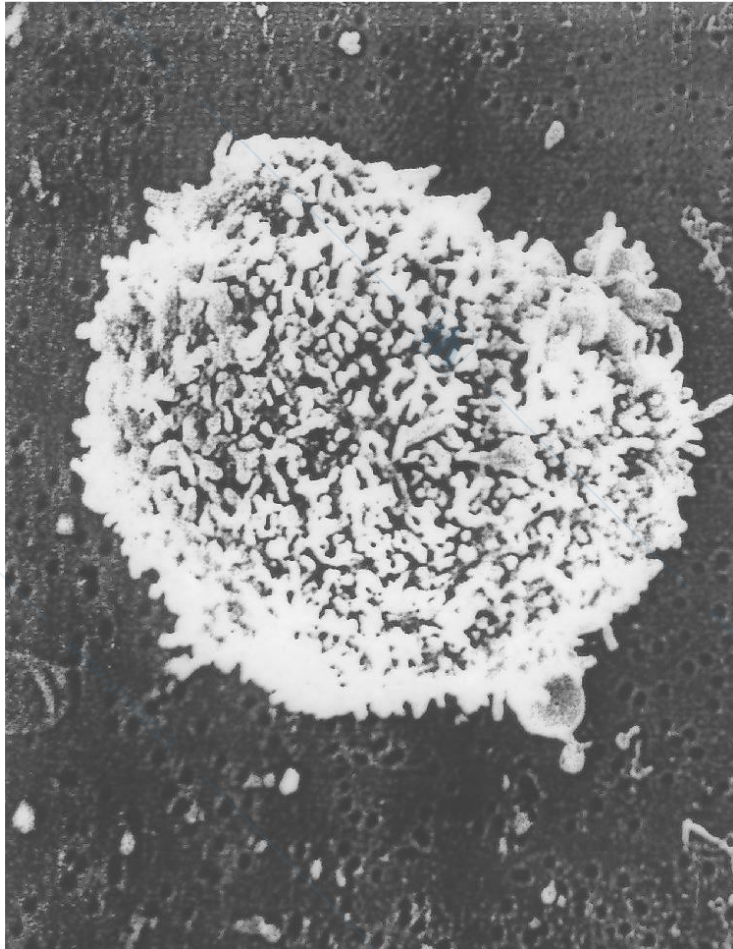
**Eliminazione per fagocitosi da parte delle cellule
vicine e dei macrofagi**

DIMINUIZIONE DELLE DIMENSIONI CELLULARI E BLEBBING

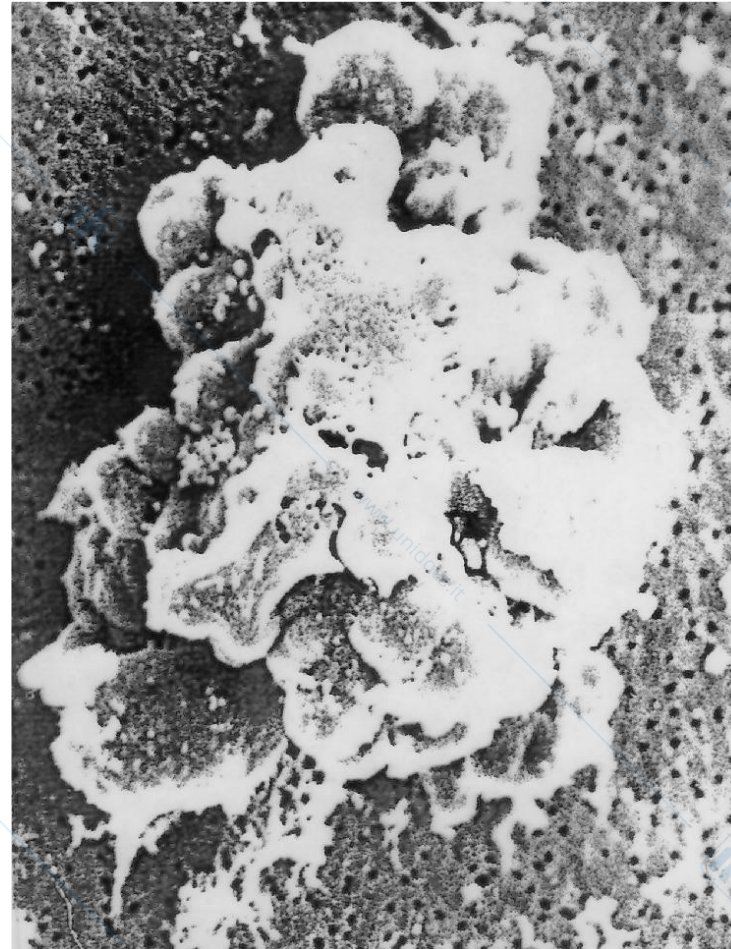


Hela + Anti-CD95
(1 μ g/ml)

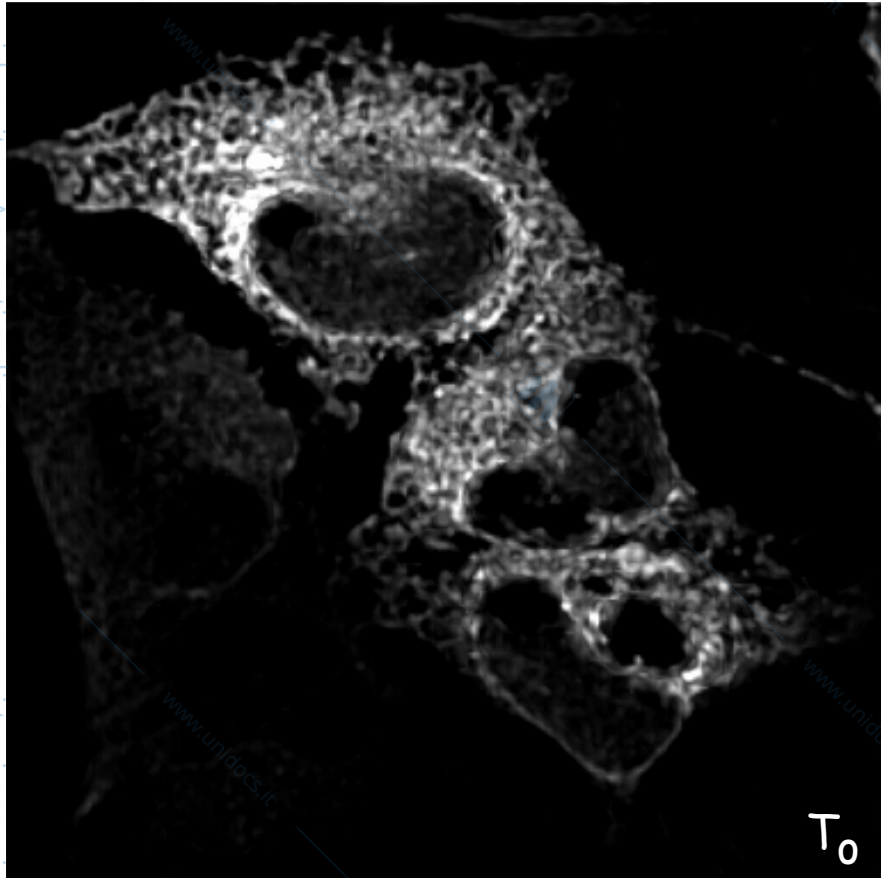
Linfocita normale



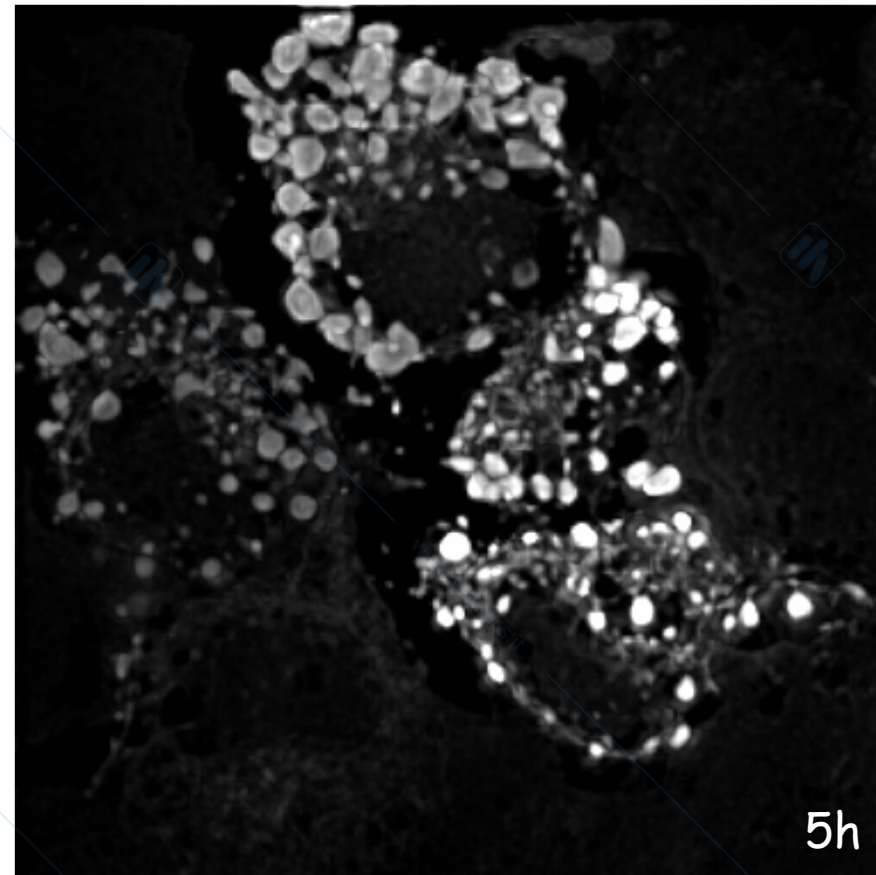
Linfocita apoptotico



ALTERAZIONI DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO

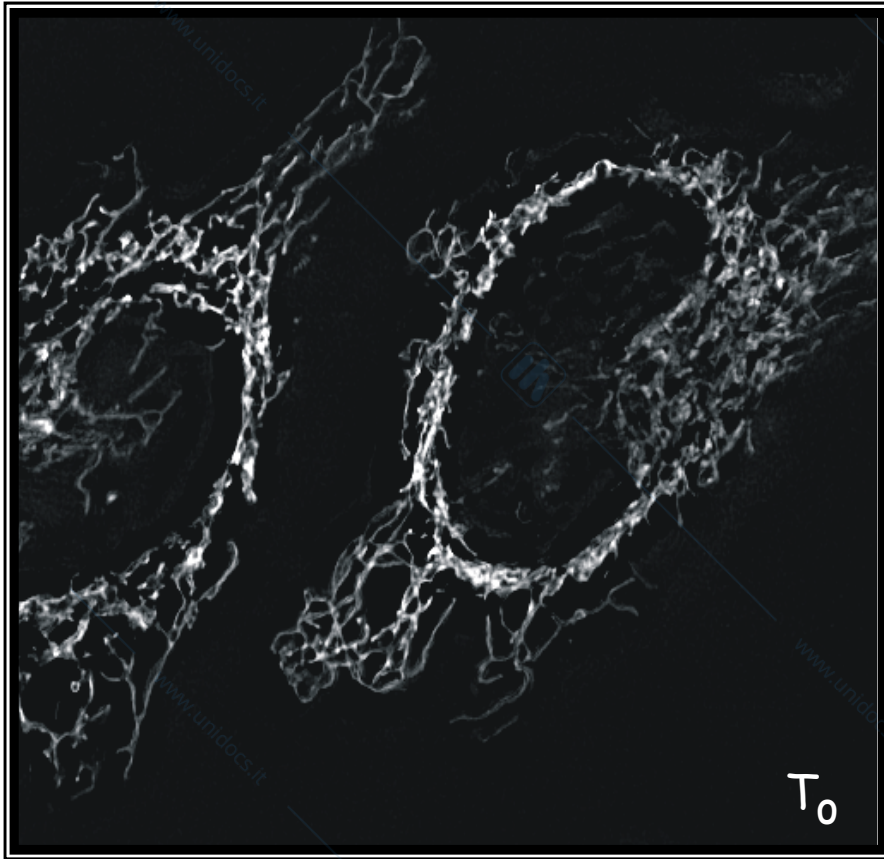


erGFP

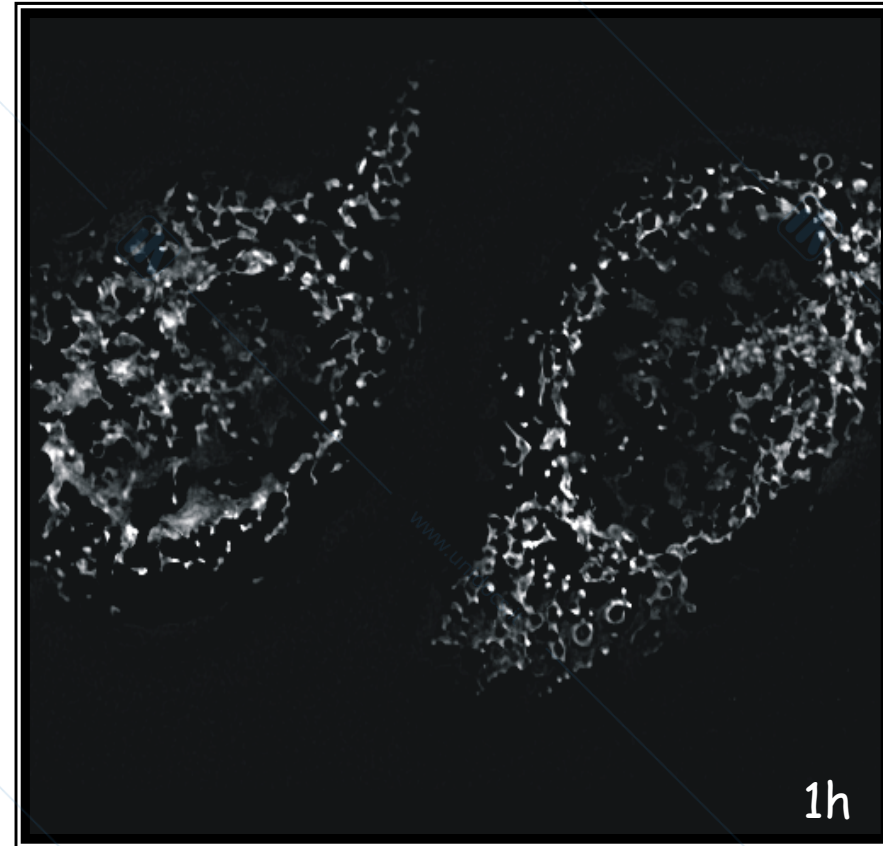


HeLa + 10 μ M C_2 -Cer

RIGONFIAMENTO MITOCONDRIALE



mtGFP



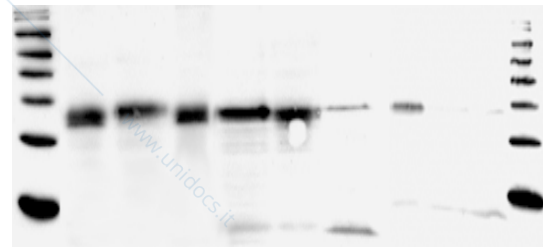
HeLa + 10 μ M C₂-Cer

Alterazioni biochimiche e biomolecolari rilevanti utilizzate come marcatori del processo apoptotico

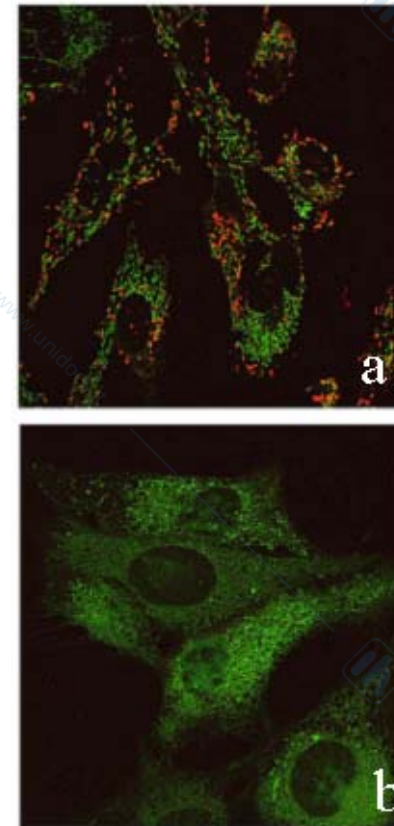
Frammentazione del DNA genomico



Attivazione delle proteasi apoptosi specifiche (caspasi) evidenziabile Mediante varie tecniche (FACS, western blot)



Depolarizzazione della membrana Mitondriale



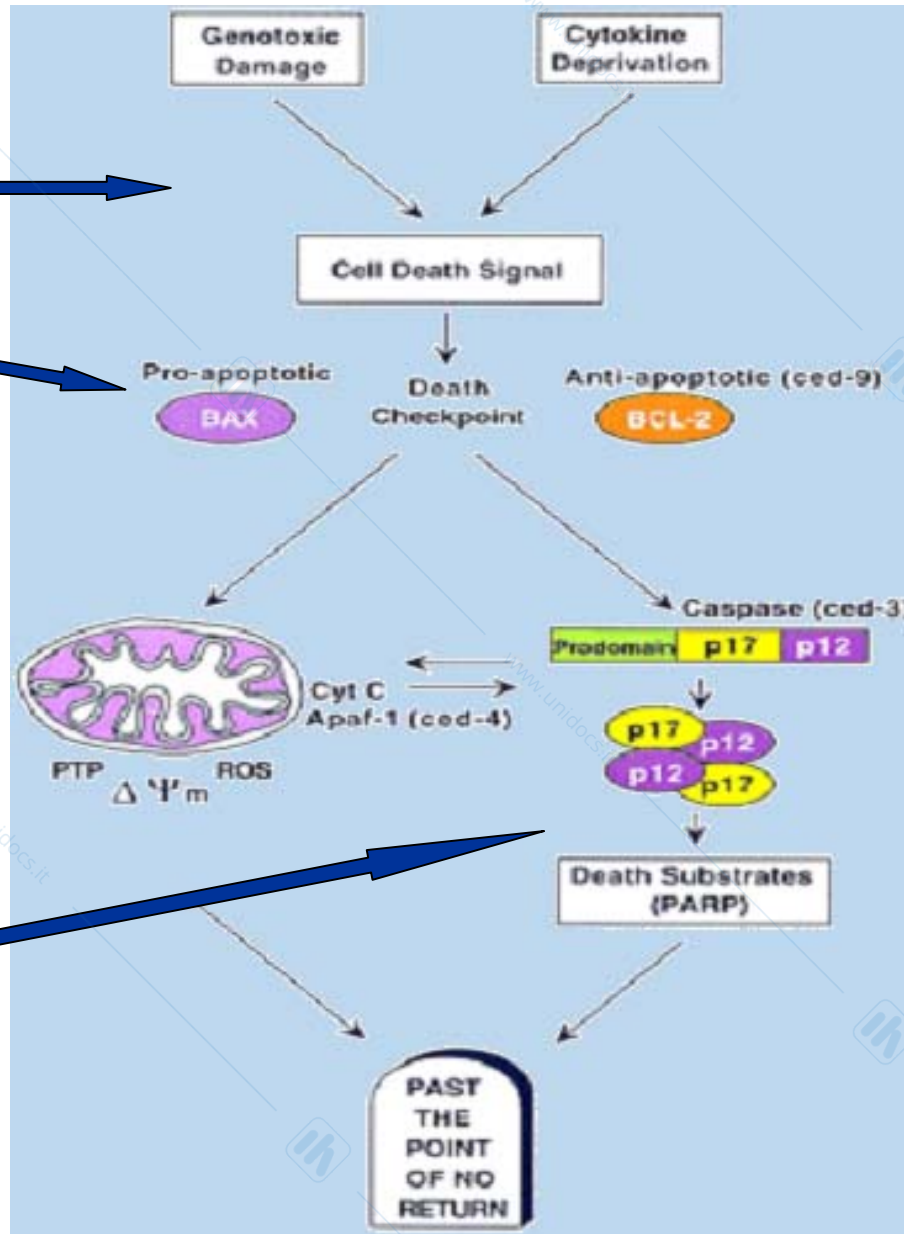
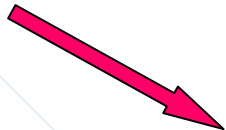
Una semplificazione del processo apoptotico: suddivisione del processo apoptotico in “comparti”

Comparto iniziatore: il segnale apoptotico

**Comparto modulatore. Il bilancio fra
proteine apoptotiche e antiapoptotiche
porta al “verdetto”:**

Morte no

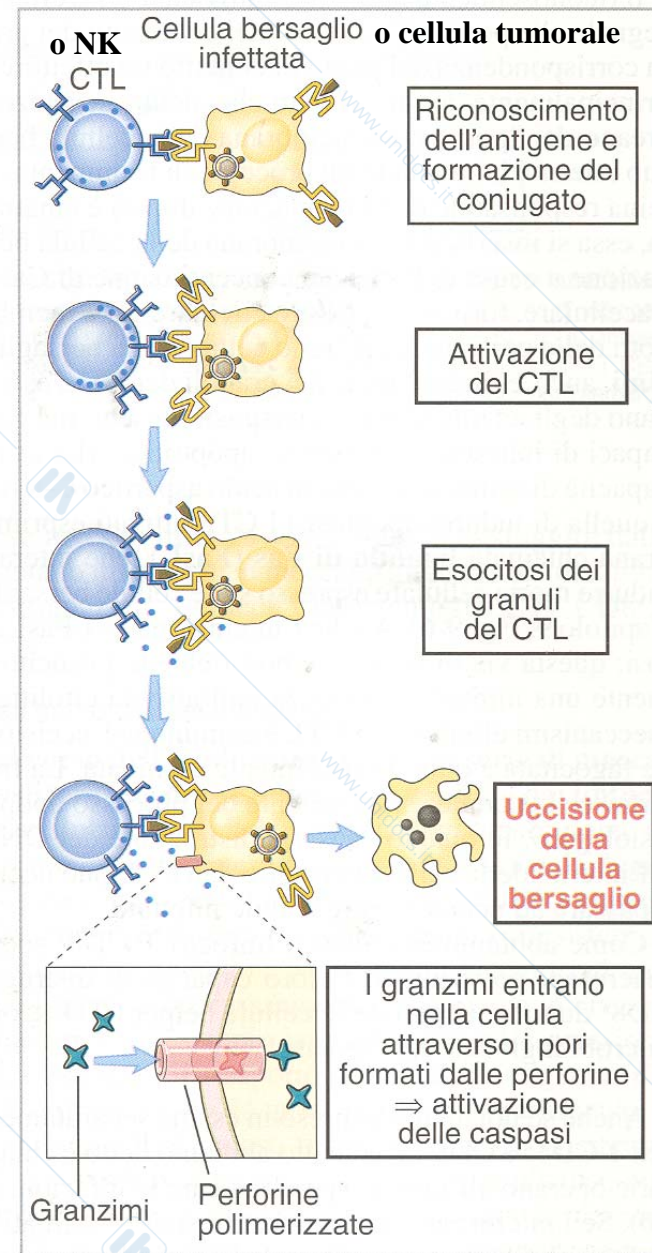
Morte sì



**Comparto effettore: il macchinario
esecutivo attivato dalle caspasi**

Apoptosi nell'immunità

I linfociti T citotossici CD8⁺ o NK causano morte apoptotica delle cellule bersaglio mediante perforina e Granzimi o mediante interazione Fas/FasL



Segnali d'inizio

-Stimolo apoptotico → segnale trasmesso attraverso membrana cellulare a molecole regolatrici intracellulari o indirizzato direttamente a molecole bersaglio

Segnali di transmembrana:

Possono essere determinanti + o – di apoptosi

-Es. di regolatori –

alcuni ormoni, fattori di crescita, ecc. sopprimono segnali di morte preesistenti

→ Sono stimoli di sopravvivenza

→ E' quindi l'assenza di questi fattori ad innescare l'apoptosi

Es. di regolatori +

interazioni ligando-recettore che attivano la morte programmata (es. TNFR)

Segnali intracellulari:

Es. legame dei glucocorticoidi ai loro recettori nucleari

oppure agenti chimico-fisici come calore, radiazioni, ipossia o infezioni virali

Segnali d'inizio

-Questi 2 tipi di segnali si possono vedere coinvolti nelle 2 vie di attivazione delle molecole effettrici (caspasi), rispettivamente

-Via ESTRINSECA e via INTRINSECA

-Via estrinseca:

l'apoptosi è iniziata da fattori esterni alla cellula che operano attraverso recettori presenti sulla membrana plasmatica (es. Fas e TNFR1)

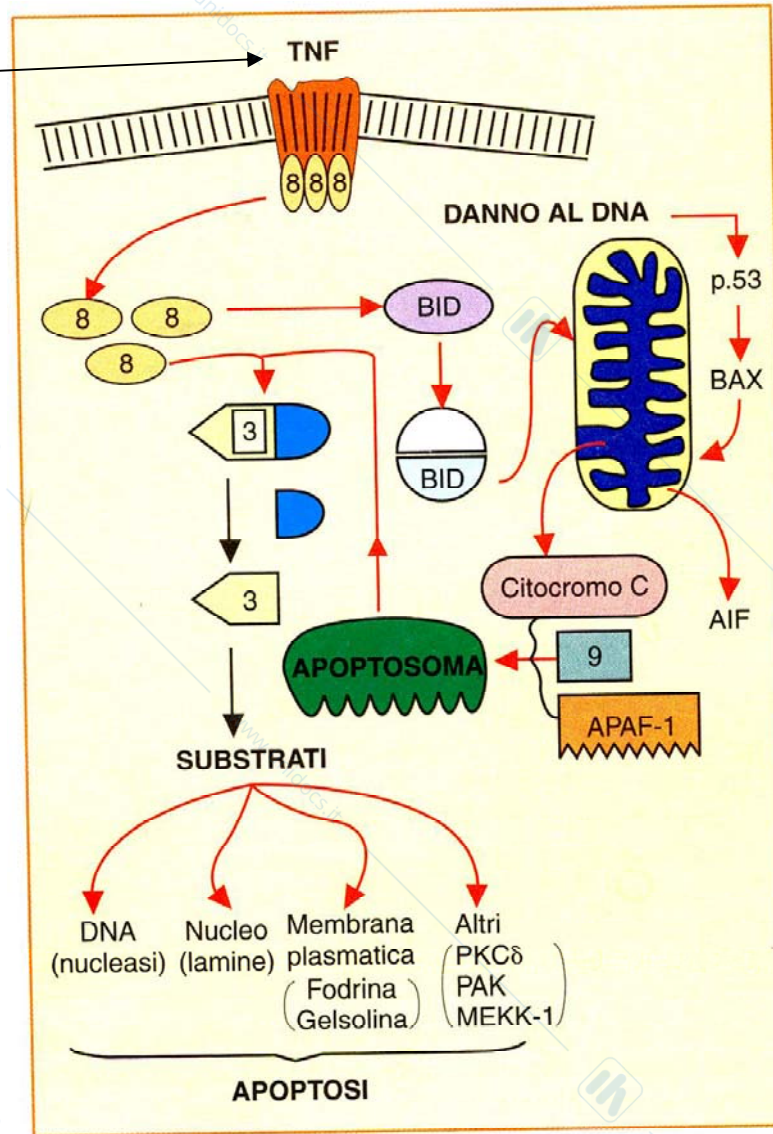
-Via intrinseca:

l'apoptosi è attivata da diverse forme di stress cellulare (danni al DNA, privazione fattori di crescita, ecc.)

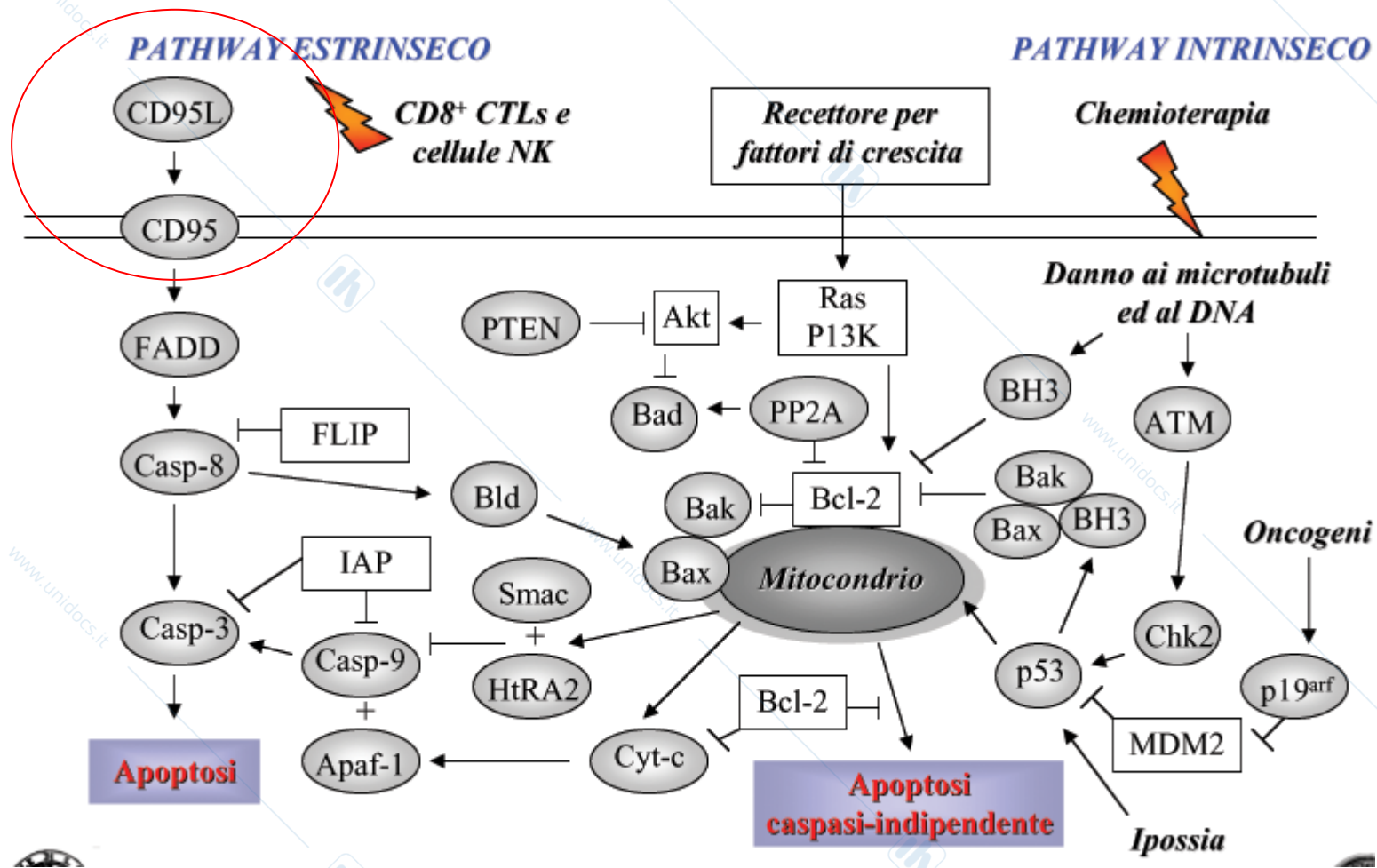
ha origine essenzialmente mitocondriale

Via intrinseca

Via estrinseca



Due vie principali di innesco dell'apoptosi: La via estrinseca e la via intrinseca



Il compartimento iniziatore nella **via estrinseca**

I RECETTORI DELLA MORTE (death receptors)

TNF-R1 (CD120a)

CD95 (APO-1:Fas)

DR3 (APO-3, LARD, TRAMP, WSL1)

TRAIL-R1 (APO-2, DR4)

TRAIL-R2 (DR5, KILLER, TRICK2)

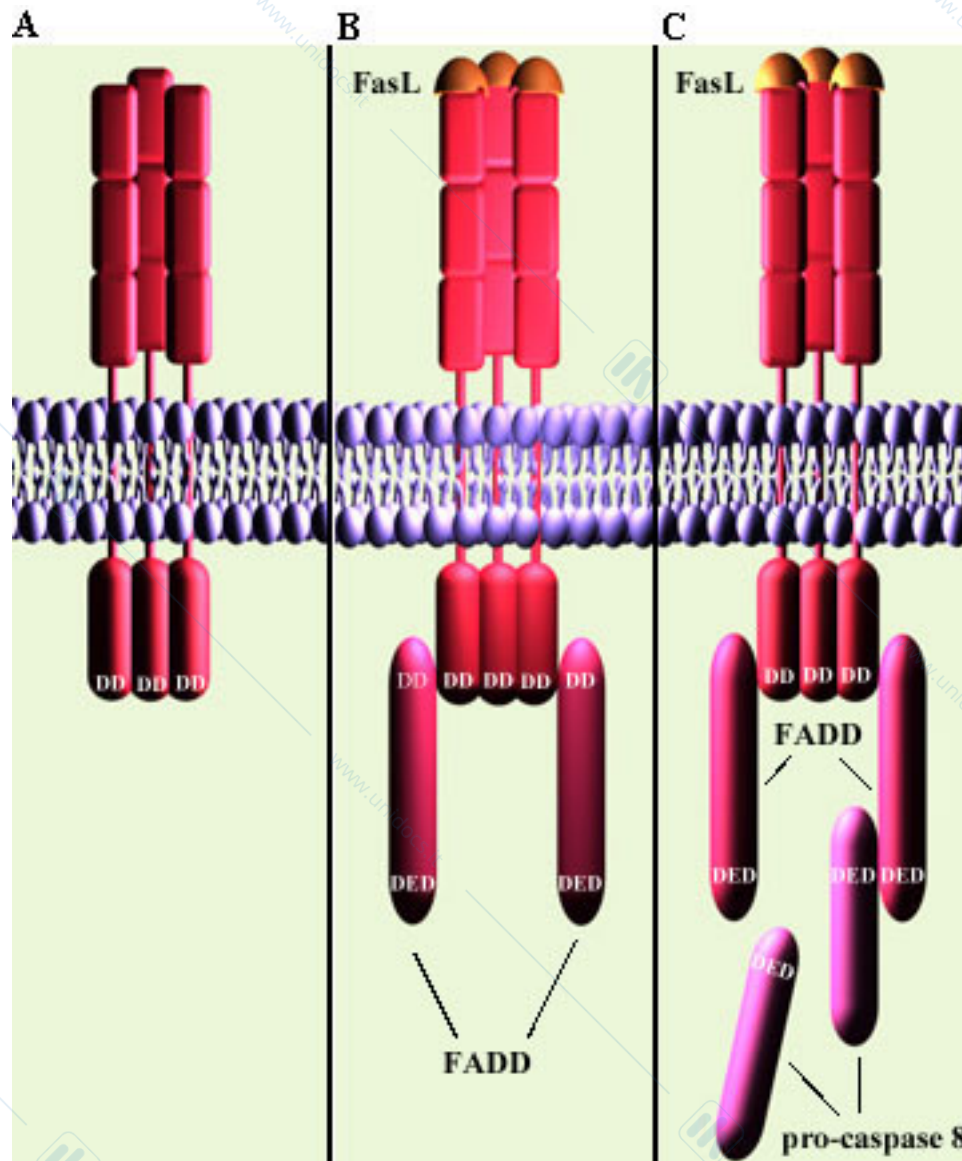
DR6

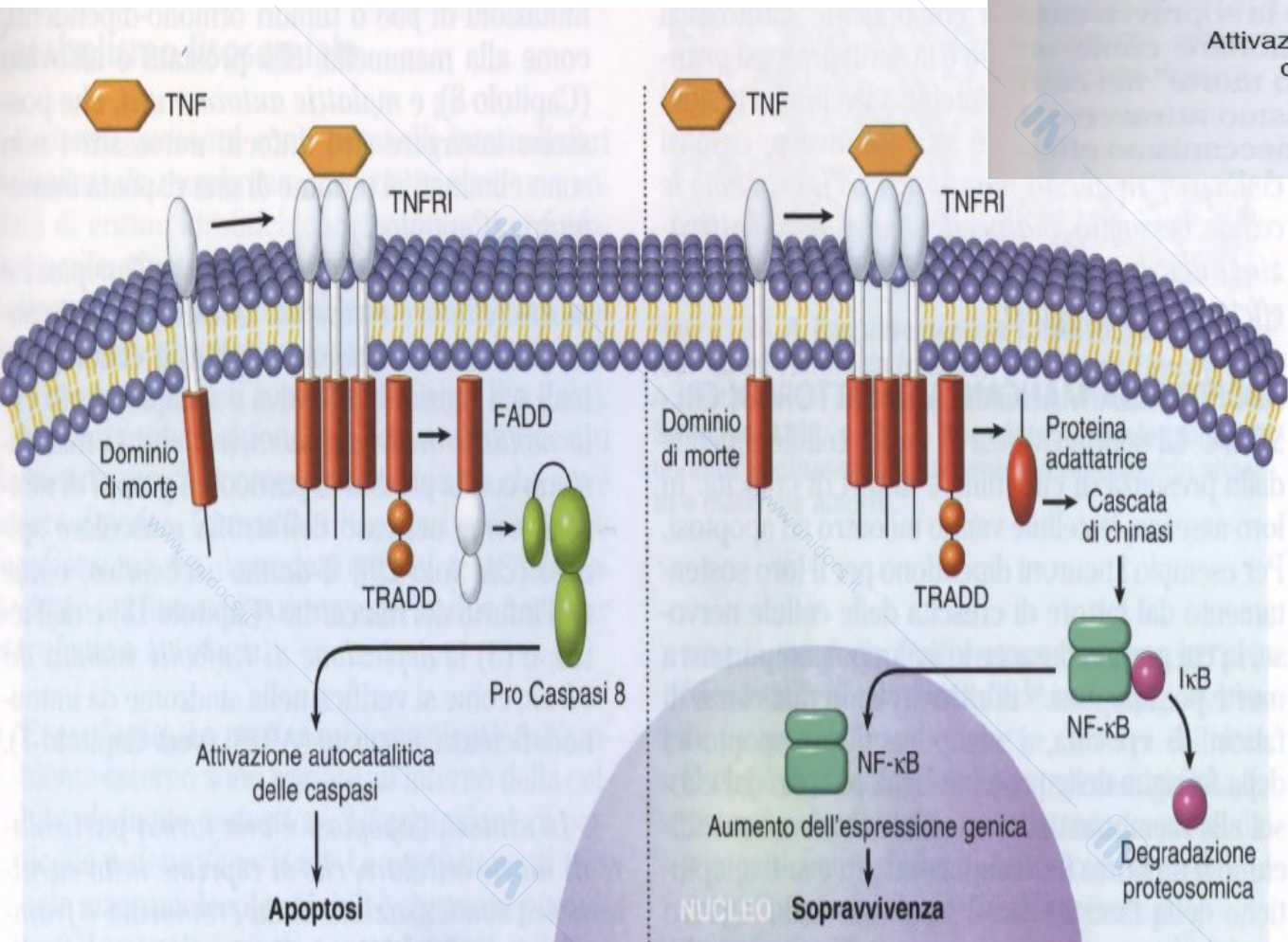
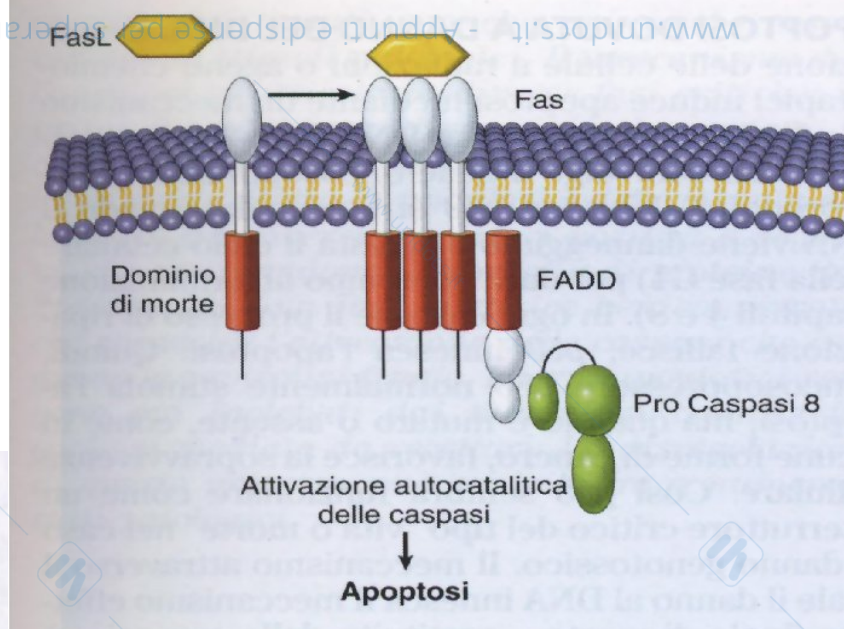
**possiedono un dominio intracellulare definito “death domain” (DD),
essenziale per la trasduzione del segnale apoptotico**

Death receptors

- ✓ I death receptors sono tutti strutturalmente simili, appartengono alla famiglia del recettore per il fattore di necrosi tumorale TNF e sono dotati di **domini extracellulari** ricchi in **cisteina** che permettono il **riconoscimento del ligando**
- ✓ La **regione citoplasmatica** contiene invece domini indispensabili per l'**attivazione delle caspasi** i cosiddetti death domains: **domini di morte (DD)**
- ✓ I due principali recettori di morte cellulare sono **Fas**, detto anche Apo o CD95, e il recettore per il fattore di necrosi tumorale **TNFR-1**
- ✓ Attraverso i loro DD interagiscono con **proteine adattatrici** contenenti DD, rispettivamente **FADD** (Fas adaptor death domain) e **TRADD** (TNFR adaptor death domain)
- ✓ Queste proteine attraverso **domini effettori di morte (DED, death effector domains)** interagiscono con proteine effettrici attivando la cascata caspatica

ATTIVAZIONE DI Fas





Fase effettrice: le caspasi

-Funzionalmente possono essere divise in 2 gruppi:

Caspasi INIZIATRICI:

- attivate da interazioni proteina-proteina
- in diretto contatto col segnale apoptotico, lo trasmettono alle altre caspasi
- comprendono Caspasi 8 (attivata dall'interazione Fas-ligando di Fas) e 10
Caspasi 9 (lega il cofattore Apaf-1)

Caspasi EFFETTRICI:

- attivate da caspasi iniziatrici
 - caspasi 3-6-7
 - hanno un target ristretto di proteine tra cui:
proteine del citoscheletro (fodrina e gelsolina), della matrice nucleare (prot. della trascrizione, duplicazione, riparazione DNA)
- Cambiamenti della morfologia cellulare e disgregazione del citoscheletro

Caspasi

✓ Le proteine bersaglio delle caspasi possono essere inattivate dal taglio proteolitico o rese attive a causa del distacco di domini inibitori.

-Es. CASPASI 3 esecutrice

-Legame ligando-recettore

→ Si forma complesso molecolare → attraverso proteina adattatrice FADD, recluta procaspasi 8

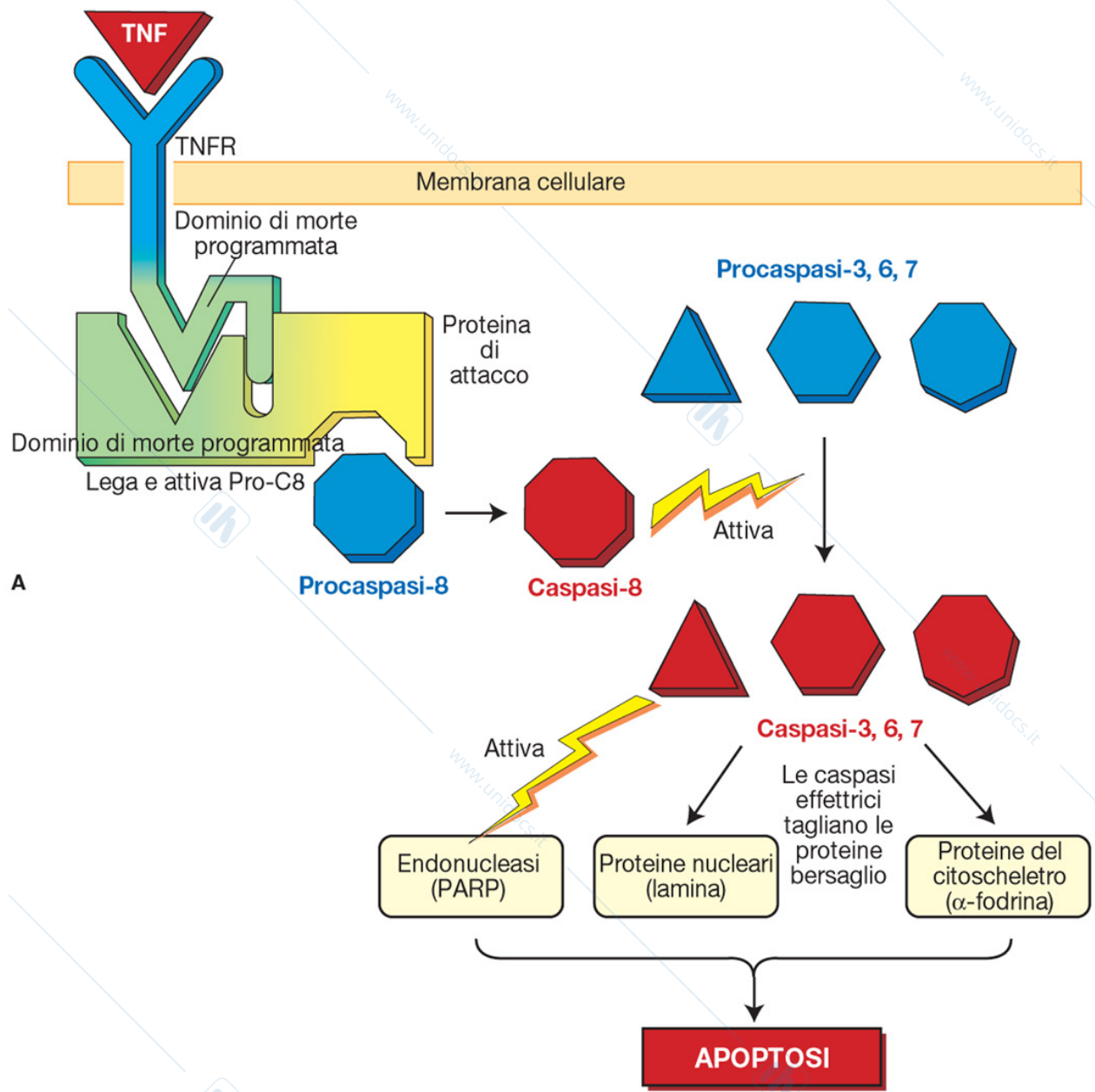
→ attivata a caspasi 8 → agisce su procaspasi 3

→ attivata a caspasi 3 → agisce su bersaglio

Un suo substrato è l'enzima deossiribonucleasi CAD (caspase-activated DNase) si trova nel citoplasma legato ad un inibitore (ICAD)

→ → caspasi 3 taglia ICAD → la nucleasi libera può iniziare la degradazione DNA (taglio internucleosomiale)

Altri substrati: laminina (proteine matrice nucleare) e proteine citoscheletro



A

Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Via intrinseca dell'apoptosi

- La via intrinseca dell'apoptosi è legata alla **funzionalità mitocondriale**
- L'attivazione di questa via comporta il **rilascio del citocromo c nel citosol** e coinvolge le proteine della famiglia di **Bcl-2**
- Il rilascio del citocromo c nel citosol è riconosciuto dalla cellula come un segnale di perdita della funzione mitocondriale e attiva una cascata apoptotica:

Il **citocromo c** citoplasmatico interagisce con **APAF-1 (apoptotic activating factor)**



APAF-1 è attivato da questa interazione e si lega alla **procaspasi 9 (apoptosoma)**, promuovendo la dimerizzazione e l'attivazione autocatalitica di quest'ultima



La caspasi 9 inizia poi il taglio delle **caspasi effettrici a valle (3, 6, 7)**.

(B) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM INSIDE THE CELL (INTRINSIC PATHWAY)

cytochrome c (in intermembrane space)

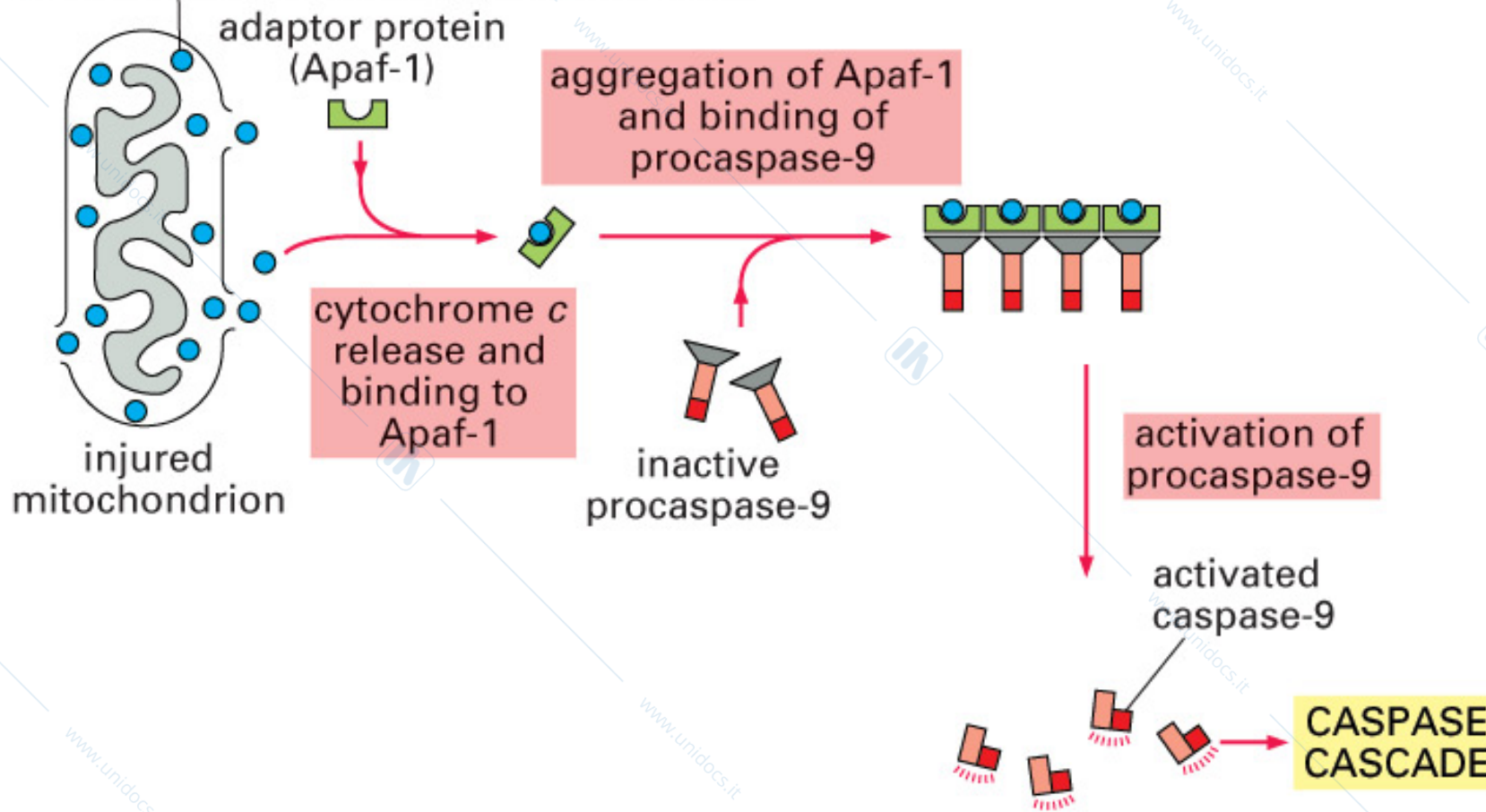


Figure 17-39 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Fase di controllo e integrazione

- E' attuata da specifiche proteine che collegano i segnali di morte al programma esecutivo.
- Questa fase si attua secondo 2 schemi non mutualmente esclusivi:
 - a) Coinvolge la trasmissione diretta del segnale al meccanismo di esecuzione attraverso specifiche proteine "adattatrici" come nel modello Fas-ligando di Fas o nell'uccisione delle cellule bersaglio da parte dei linfociti T citotossici.
 - b) Coinvolge i membri della **famiglia di proteine Bcl-2**

Il compartimento modulatore nelle vie intrinseca e estrinseca

La famiglia delle proteine Bcl-2 (*B cell lymphoma gene 2*)

Più di 30 regolatori dell'apoptosi, comprendono **INIBITORI** e **PROMOTORI** Si localizzano sulla membrana mitocondriale esterna, del reticolo endoplasmico e del nucleo

Inibitori di apoptosi:

Bcl-2
Bcl-XL
A1
Boo
Mcl-1

Promotori di apoptosi:

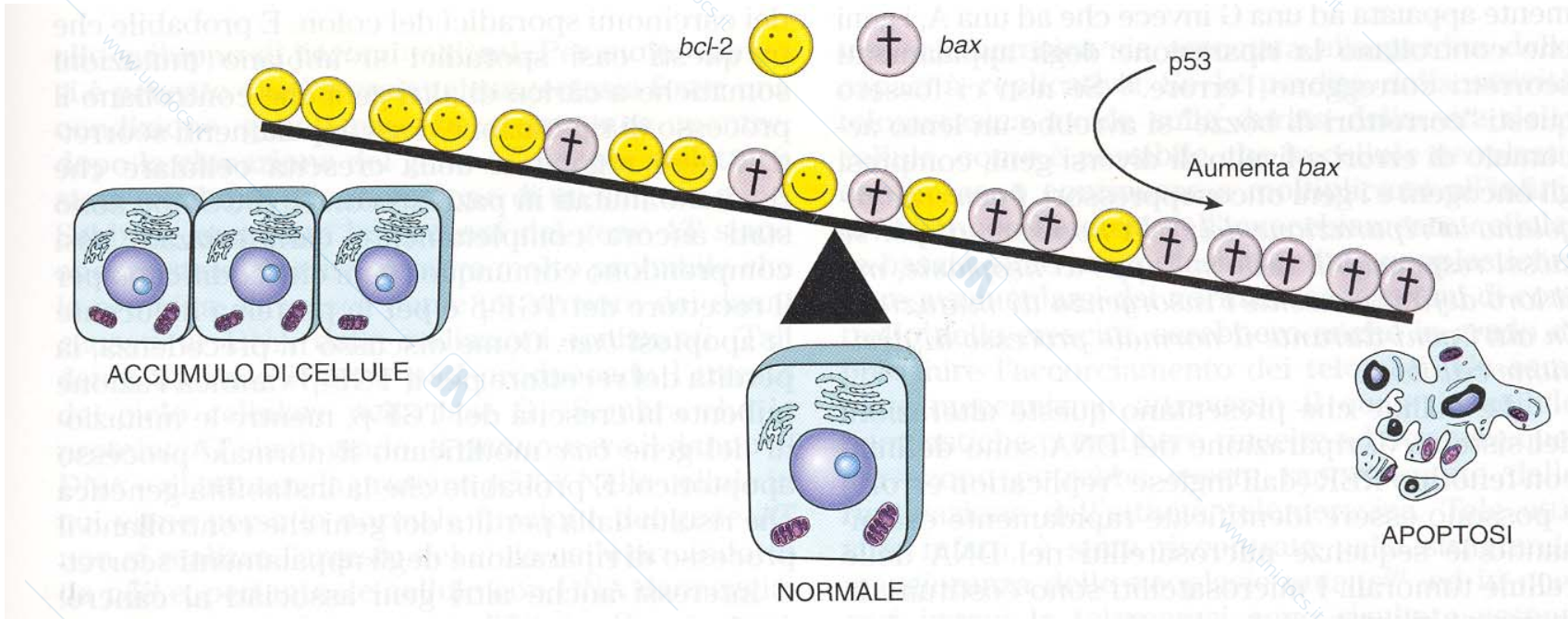
Bax
Bak
Bok
Bad
Bim/Bod
Bid
Bik/Nbk/Blk
Bmk
Hrk/DP5
Noxa
Puma/Bbc3



DIMERI

Proteine anti- e pro-apoptopiche formano omo/eterodimeri regolatori. I livelli relativi di queste proteine possono decidere se la cellula muore o sopravvive

Il compartimento modulatore nelle vie intrinseca e estrinseca



A che pro l'esistenza di membri anti-apoptotici?

Probabilmente agiscono da buffers per minimizzare il rilascio accidentale di contenuto mitocondriale

Regolazione dell'apoptosi: la famiglia bcl-2

La famiglia di proteine bcl-2 comprende componenti **antiapoptotici** come bcl-2 (omologo di mammifero di CED9) e bcl-xl e **proapoptotici** come bax e bad.

Bcl-2 è situata nella MME, nel RE e nella membrana nucleare.

La sua funzione è regolata da altri membri della famiglia

Es. Legame con BAX e Bad promuove l'apoptosi, con Bcl-XL la inibiscono.

Funzione chiave della famiglia Bcl-2 è regolare il rilascio di fattori pro-apoptotici: in particolare citocromo c, dallo spazio intermembrana mitocondriale al citosol

Bcl-2 sopprime l'apoptosi in 2 modi non mutualmente esclusivi:

- direttamente, agendo sui mitocondri per prevenire l'aumento di permeabilità → prevenire rilascio cyt c
- indirettamente, mediante interazione con altre proteine (inibire attivazione caspasi da parte di Apaf-1)
- In alcune cellule agisce da proteina di "attracco" (docking) legando e sequestrando proteine citosoliche sulla MM → questo legame può modulare la funzione di Bcl-2 o fare interagire le proteine sequestrate con altre.

Ruolo dei mitocondri nell'apoptosi

Oltre a essere la centrale energetica della cellula, il mitocondrio contiene un potente cocktail di proteine pro-apoptotiche:

- citocromo c (trasportatore di e^- nella fosforilazione ossidativa) è la più importante
- è necessario, insieme ad Apaf-1, per l'attivazione della Caspasi9 nel citosol
- la sua fuoriuscita nel citosol è regolata da famiglia Bcl-2. Come? Ad oggi 3 ipotesi:

- 1) Membri famiglia Bcl-2 formano canali che facilitano trasporto di proteine:
→ Si è vista la capacità di oligomerizzare in MMO ma non si sa se canali grandi abbastanza
- 2) Membri famiglia Bcl-2 interagiscono con altre proteine per formare canali più grandi
- 3) Membri famiglia Bcl-2 inducono rottura della MMO → segnale apoptotico può alterare l'omeostasi dell'organello → può riflettersi sulla sua morfologia → rottura con rilascio proteine

Altre molecole importanti rilasciate da mitocondrio:

AIF (Apoptosis inducing factor),

Smac/DIABLO → si lega a membri famiglia IAP (Inhibitors of Apoptosis) nel citosol, neutralizzandone l'attività anti-apoptotica

Fase di controllo e integrazione

La funzione mitocondriale può essere influenzata in due modi:

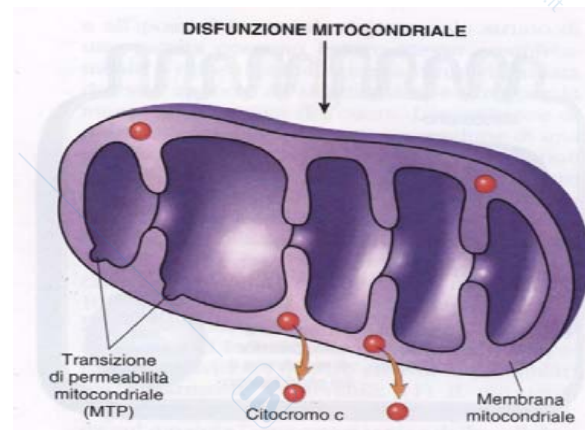
-i segnali apoptotici determinano transizione di permeabilità mitocondriale

→ Formazione pori nella MMI provoca riduzione del potenziale di membrana

→ Arresto fosforilazione ossidativa e rigonfiamento mitocondriale

-i segnali apoptotici determinano aumento di permeabilità MME

→ Rilascio del fattore di innesco dell'Apoptosi: *citocromo c* normalmente solubile nello spazio intermembrana



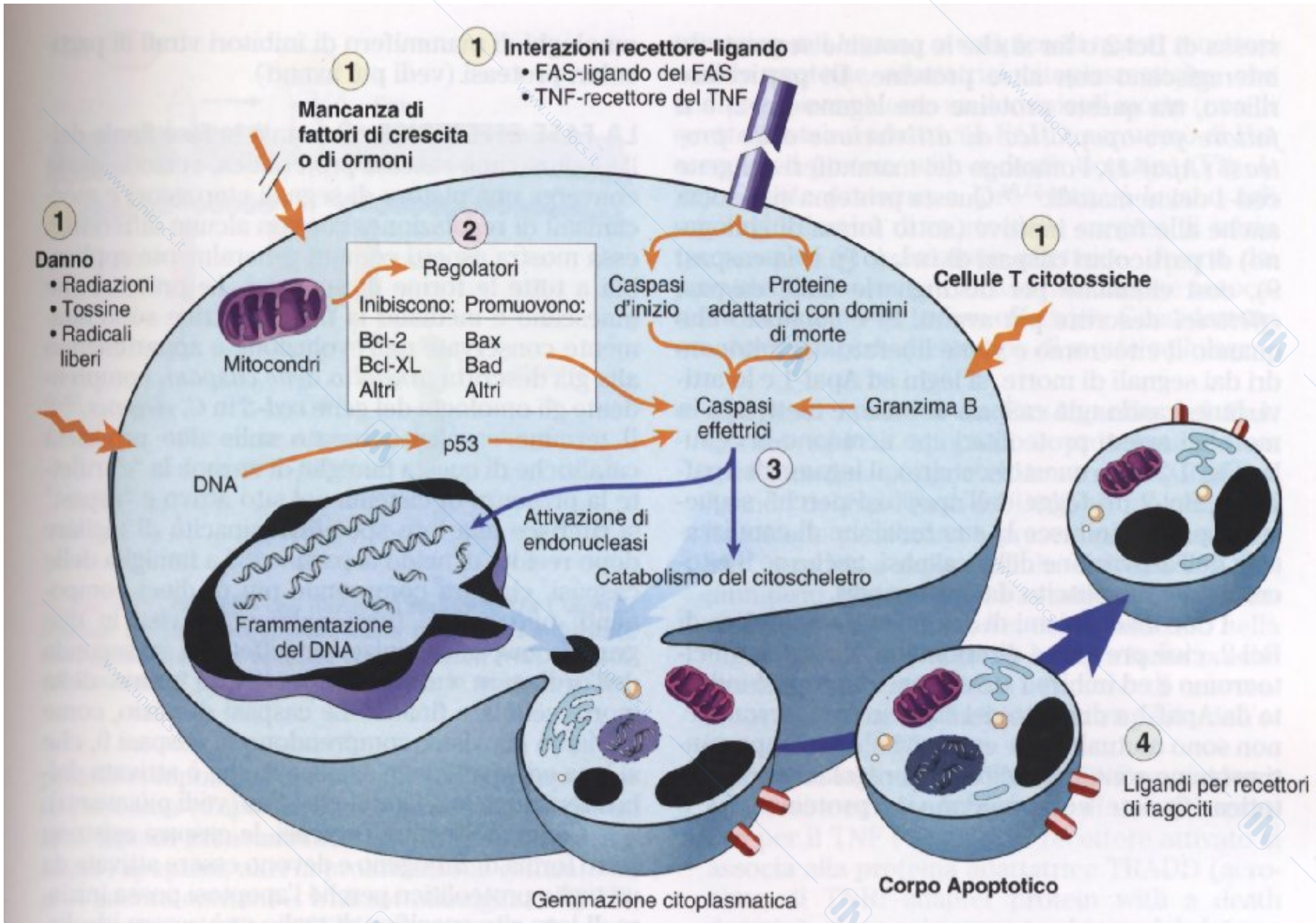
Regolazione dell'apoptosi: la famiglia bcl-2

Tra le proteine che legano Bcl-2 è particolarmente importante Apaf-1 (fattore pro-apoptotico di attivazione delle proteasi, omologo di mammifero del gene CED4).

Quando il citocromo c è liberato nel citosol si lega ad Apaf-1 attivandolo → interagisce con procaspasi 9 → si forma APOPTOSOMA → attivazione caspasi effettrici

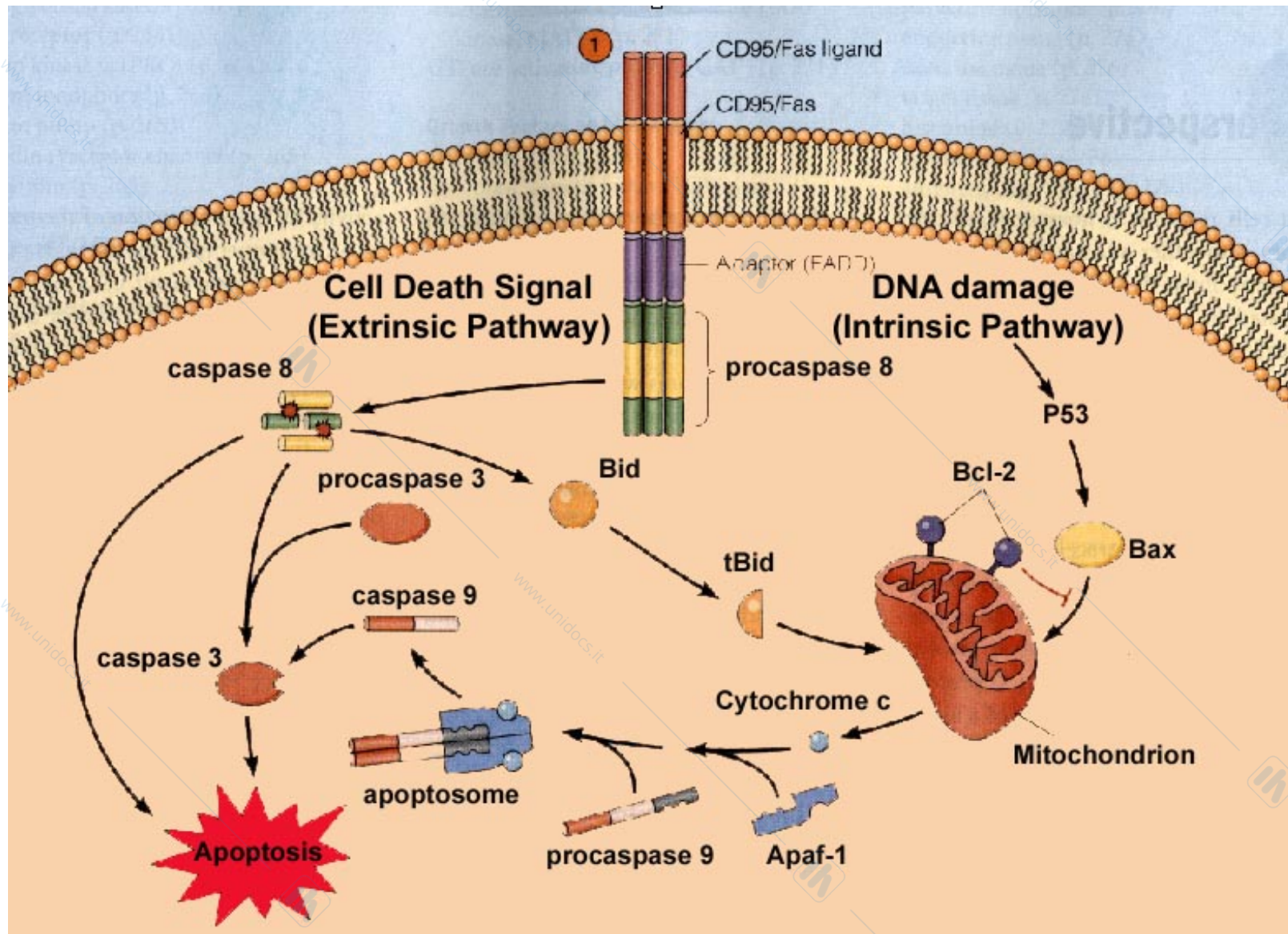
→ In questo scenario il legame di Apaf-1 con Bcl-2 protegge dall'apoptosi perché Bcl-2 lo sequestra.

✓ Le proteine della famiglia Bcl-2 sono in grado di dimerizzare sulla superficie mitocondriale. Omodimeri bcl-2 o eterodimeri bcl-2/bcl-xl; bcl-2/bax non sono funzionalmente attivi.



Molecular Regulation of Apoptosis

Intrinsic and Extrinsic Pathway Crosstalk



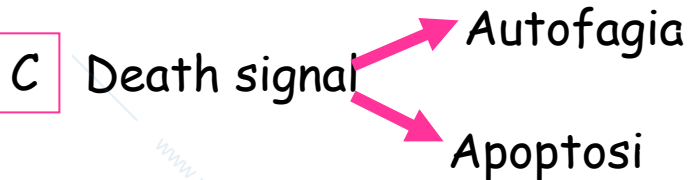
Correlazioni fra apoptosi e autofagia

Dipende dal contesto cellulare e dello stimolo

A L'apoptosi è preceduta dall'autofagia ed è dipendente da essa



B L'autofagia antagonizza l'apoptosi



PCD II } Esistono proteine che permettono
PCD I } Interazioni fra i 2 tipi di morte
 } cellulare

L'INFIAMMAZIONE

Per convogliare le cellule di difesa nel luogo interessato è necessaria l'infiammazione acuta

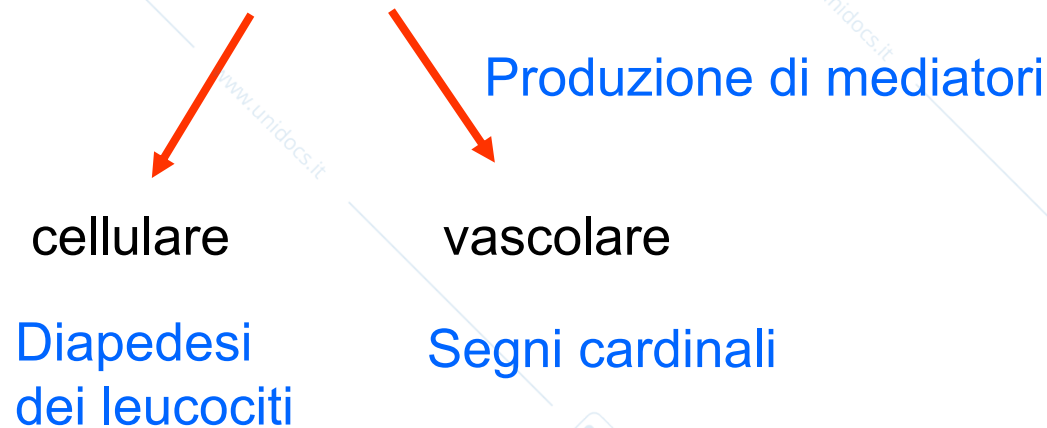
Inflammation: Definition

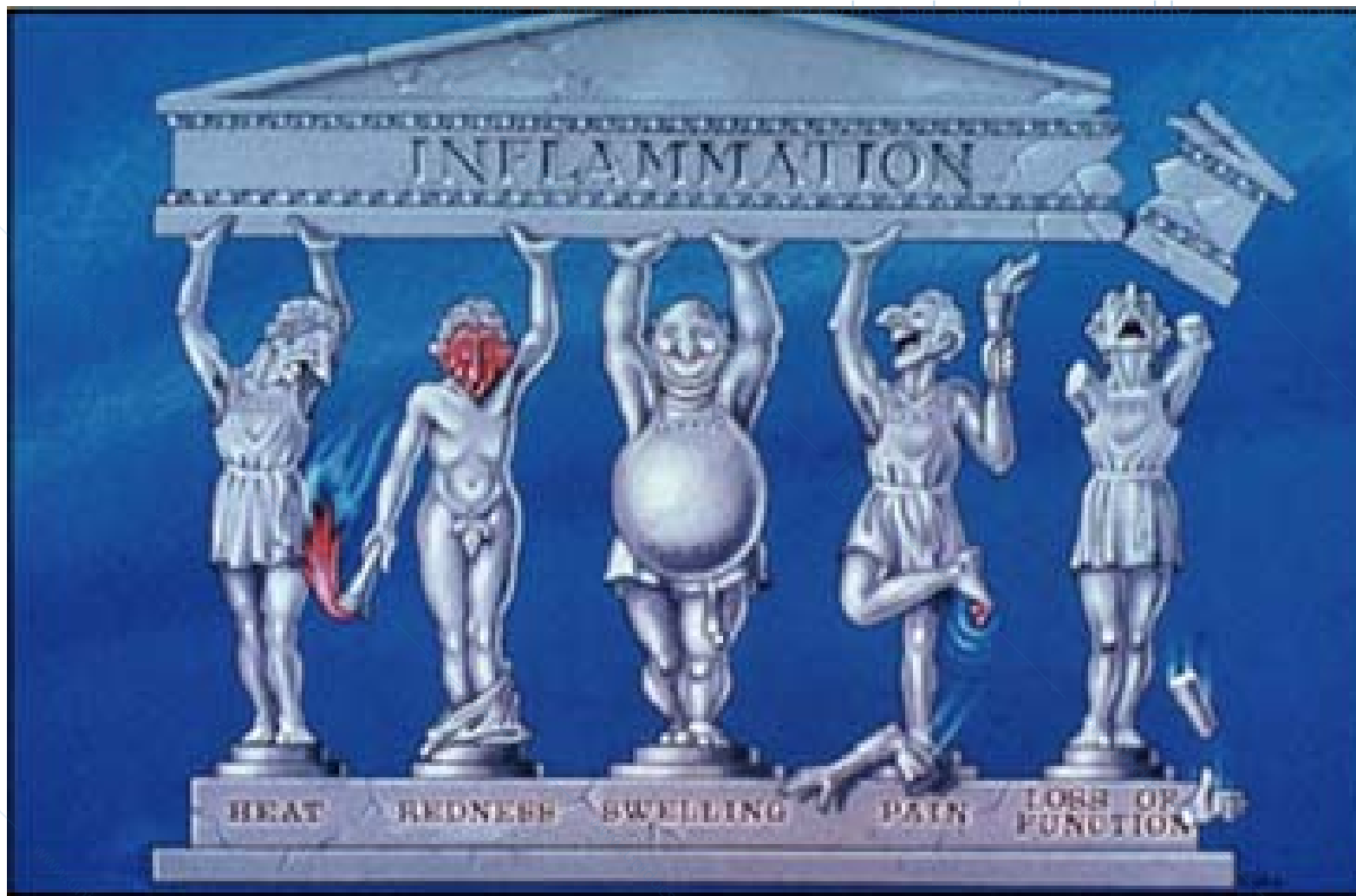
- Scopo: L'inflammation è il processo con cui l'organismo cerca di diluire, distruggere o isolare un agente nocivo e di riparare il danno.
- Cause: Gli agenti possono essere fisici, chimici o biologici.
- Processo: La risposta infiammatoria è caratterizzata dalla produzione di mediatori dell'inflammation ed afflusso di fluidi e leucociti dal sangue ai tessuti extravascolari.
- E' una strategia protettiva, ma molto spesso "esagera".
- La terapia dell'inflammation interviene nella maggior parte delle condizioni cliniche.

Infiemmazione

- L'infiammazione consiste in una sequenza dinamica di fenomeni che si manifestano con una intensa reazione vascolare.
- Questi fenomeni presentano caratteristiche relativamente costanti, nonostante l'infinita varietà di agenti lesivi, in quanto non sono determinati soltanto dall'agente lesivo, quanto soprattutto dalla liberazione di sostanze endogene: **i mediatori chimici della flogosi.**

Fasi dell'infiammazione





Rubor → **rossore (vasodilatazione)**

Tumor → **rigonfiamento: edema (vasodilatazione + aumento permeabilità)**

Calor → **calore (vasodilatazione)**

Dolor → **dolore compressione nervosa; mediatori chimici (es BK)**

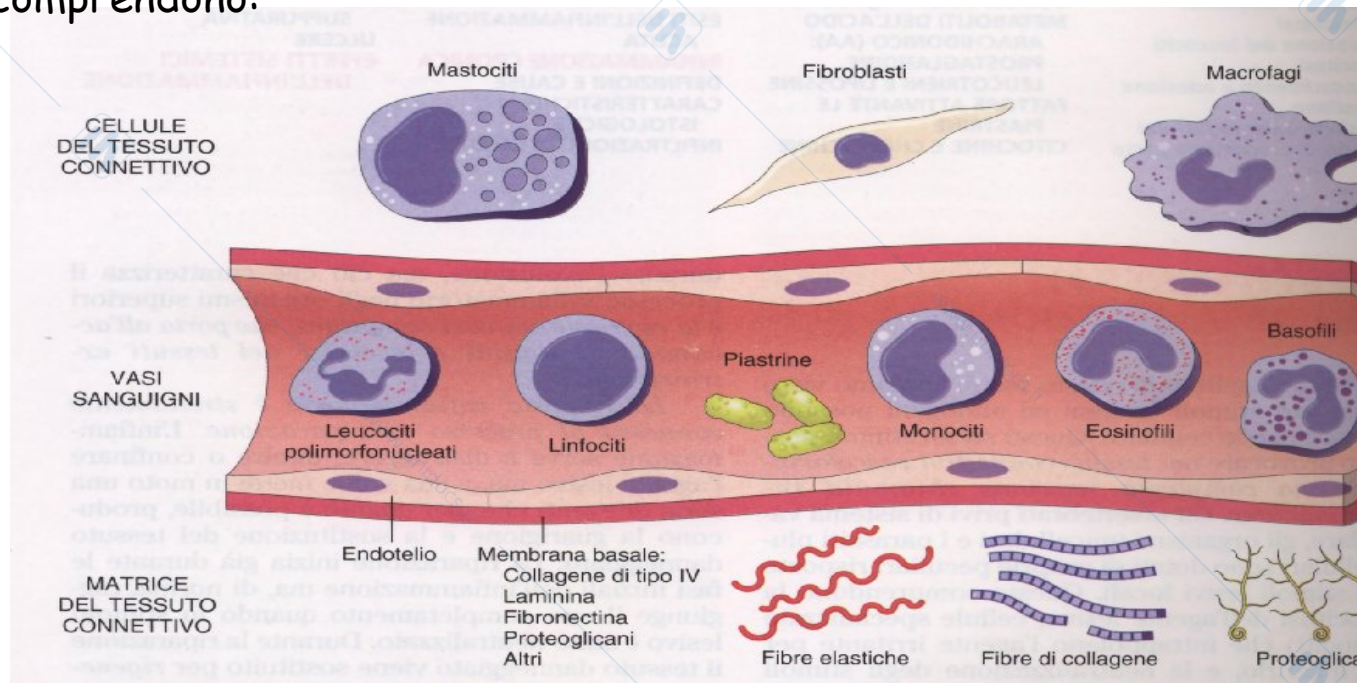
Functio lesa → **perdita della funzione**

LE CELLULE CHE PARTECIPANO AL PROCESSO INFIAMMATORIO

La risposta infiammatoria ha luogo nel tessuto connettivo vascolarizzato: plasma, cellule circolanti, vasi sanguigni, componenti cellulari ed extracellulari del tessuto connettivo

Le cellule del tessuto connettivo sono:
Mastociti
Fibroblasti
Macrofagi
Linfociti

Le cellule circolanti comprendono:
Neutrofili
Monociti
Eosinofili
Linfociti
Basofili
Piastrine



La matrice extracellulare consiste di glicoproteine adesive (fibronectina, laminina, collagene...) proteine fibrose strutturali (collagene, elastina) e proteoglicani.

Tipologie di infiammazione

infiammazione ACUTA

Relativamente di breve durata, da pochi minuti a qualche ora, fino a pochi giorni

- Formazione essudato: liquidi e proteine plasmatiche (edema)
- Migrazione dei leucociti (neutrofili)

infiammazione CRONICA

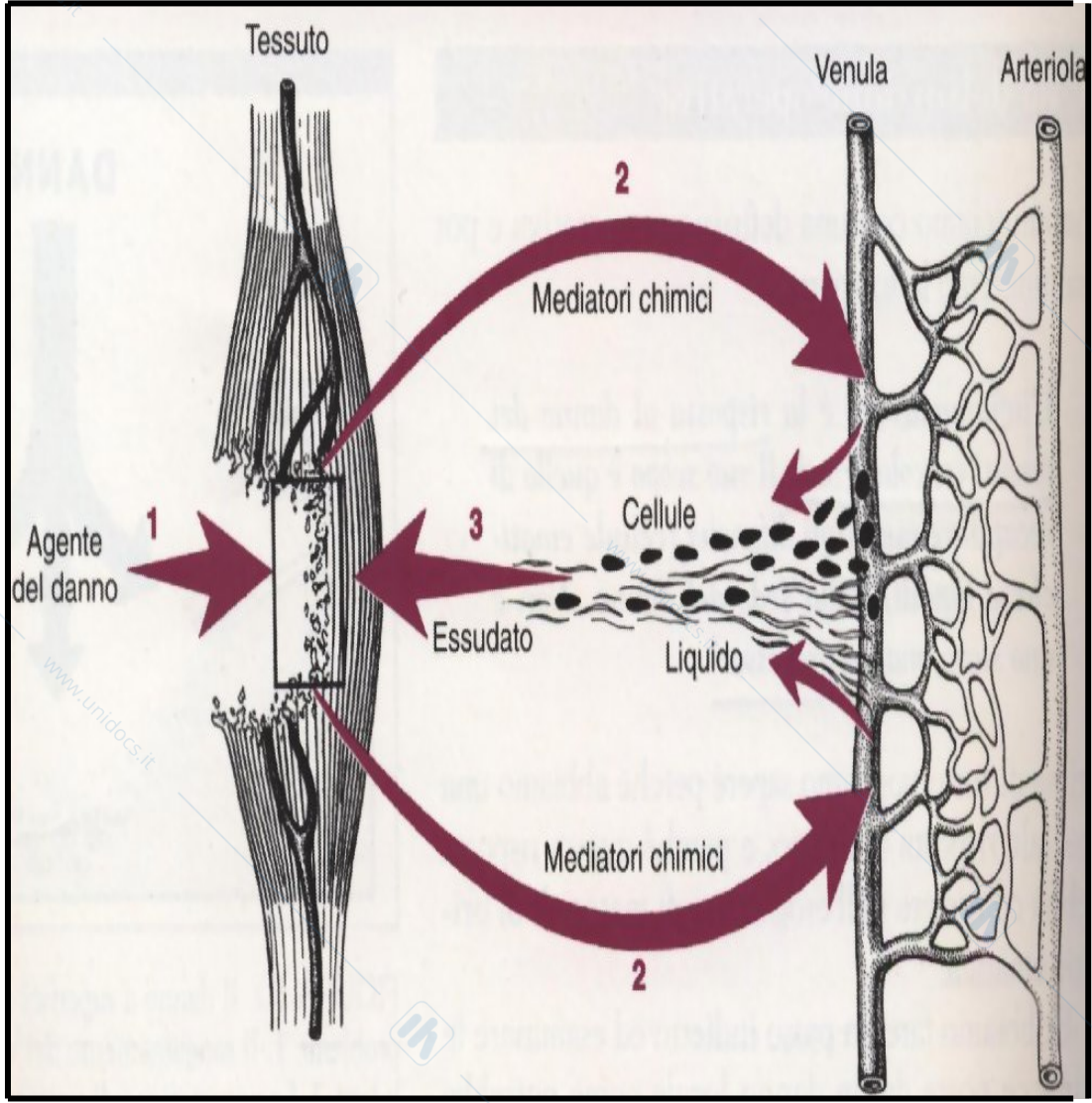
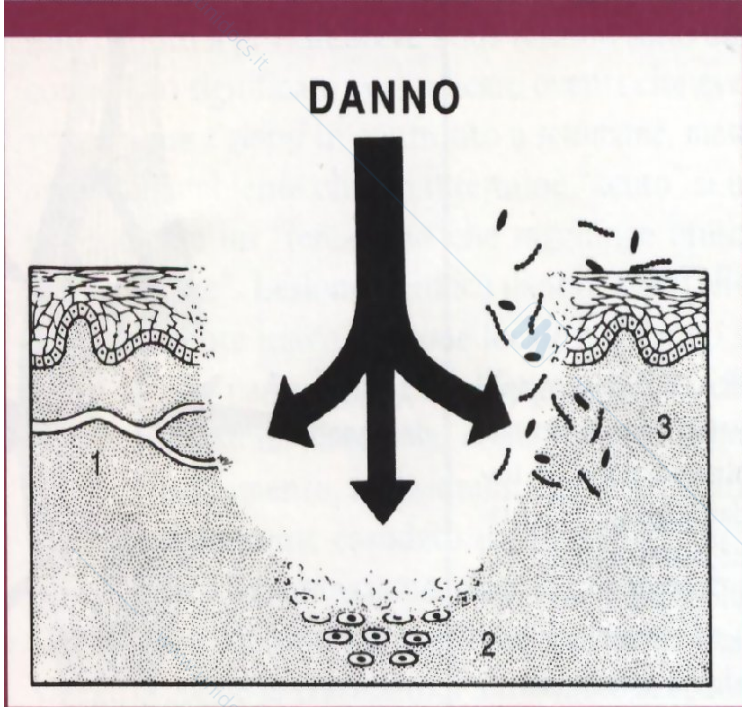
Di maggior durata

- Presenza di linfociti e macrofagi
- Proliferazione dei vasi sanguigni
- Fibrosi
- Necrosi tissutale

Le risposte vascolari e cellulari sono mediate da agenti chimici di derivazione plasmatica o cellulare liberati, attivati o prodotti in risposta allo stimolo infiammatorio

L'infiammazione termina quando lo stimolo lesivo viene rimosso e i mediatori eliminati o la loro attività inibita

L'INFIAMMAZIONE ACUTA E' LA RISPOSTA AL DANNO DEI TESSUTI VASCULARIZZATI. IL SUO SCOPO E' QUELLO DI RECAPITARE MATERIALI DIFENSIVI (CELLULE EMATICHE E LIQUIDI) NELLA SEDE DEL DANNO. NON E' UNO STATO, MA UN **PROCESSO**.



- 1) Rottura vasi e emorragia
- 2) Perdita cellule
- 3) Ingresso microrganismi patogeni

A seguito del danno tessutale, le modificazioni nella struttura della parete vascolare portano alle seguenti conseguenze:

- Attivazione delle cellule endoteliali
- Perdita dell'integrità vascolare
- Fuoriuscita di liquido e componenti plasmatiche dal compartimento intravasale
- Migrazione degli eritrociti e dei leucociti dallo spazio vascolare al tessuto extravascolare

Definizioni:

ESSUDAZIONE: il passaggio di liquidi, proteine e cellule dal sistema vascolare verso i tessuti interstiziali o le cavità sierose

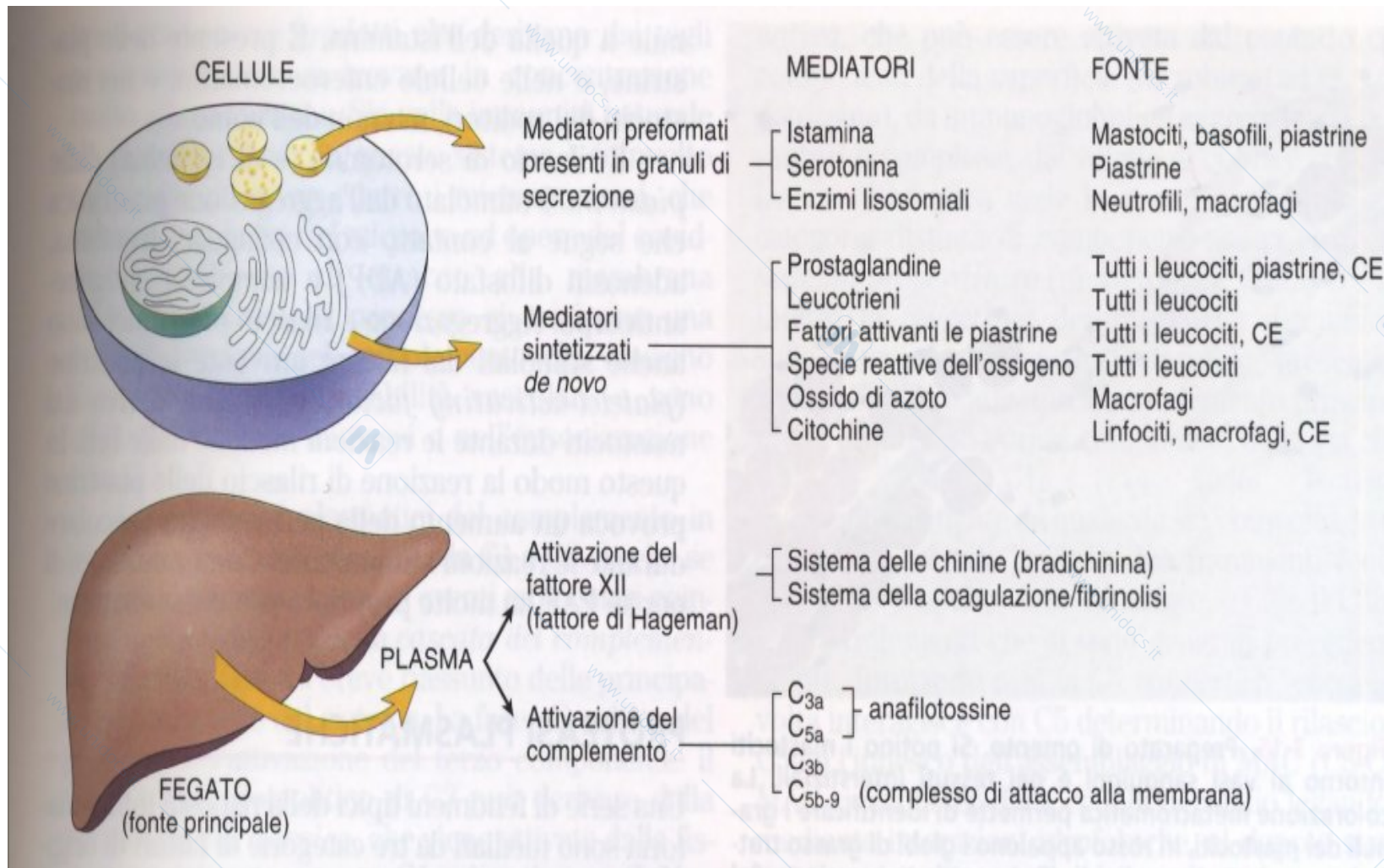
ESSUDATO: liquido infiammatorio extravascolare che ha un'elevata concentrazione proteica e contiene molti detriti cellulari. La sua presenza implica una significativa alterazione della normale permeabilità dei vasi del microcircolo dell'aria infiammata

TRASUDATO: liquido con un basso contenuto di proteine. È essenzialmente un ultrafiltrato plasmatico e la sua formazione deriva dall'alterazione dell'equilibrio pressorio a livello dell'endotelio vascolare. La permeabilità dell'endotelio è normale.

EDEMA: presenza di un accumulo di liquidi nei tessuti interstiziali o nelle cavità sierose, che può manifestarsi in forma di essudato e trasudato

PUS (essudato purulento): è un essudato infiammatorio ricco di leucociti (soprattutto neutrofili) e detriti di cellule parenchimali

Mediatori chimici dell'infiammazione



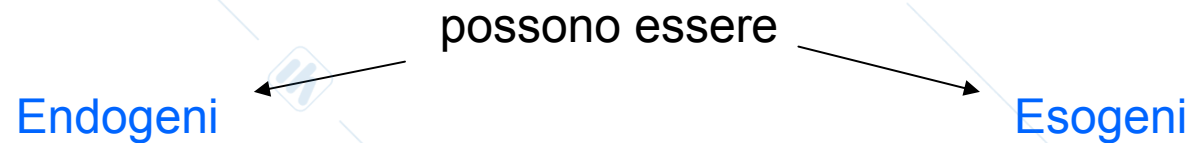
Le fonti principali di mediatori sono: piastrine, neutrofili, monociti/macrofagi, mastociti

MEDIATORI CHIMICI SONO SEMPRE GLI STESSI INDIPENDENTEMENTE DALLO STIMOLO DANNOSO

Presentano 2 effetti:

Sostanze vasoattive: aumentano il flusso sanguigno
aumentano la permeabilità dei vasi

Sostanze chemiotattiche: richiamano leucociti nei tessuti



Dal punto di vista chimico:

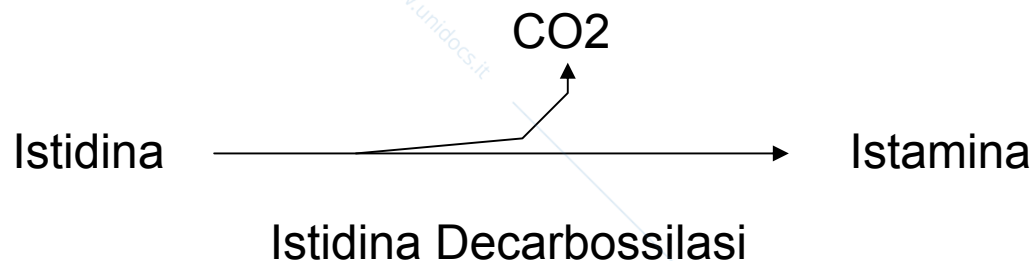
mediatori non proteici: A) Amine Vasoattive (istamina, serotonina)
B) Mediatori di origine lipidica (prostaglandine, prostaciline, tromboxani, leucotrieni, PAF)
C) Ossido Nitrico

mediatori di origine proteica: D) Peptidi derivati da proteolisi (C3a, C5a, bradichinina)
E) Citochine

Mediatori non proteici

AMINE VASOATTIVE ISTAMINA, SEROTONINA

- Sono preformate e immagazzinate nella cellula → sono tra i primi mediatori ad essere rilasciati durante l'infiammazione
- Inducono vasodilatazione ed aumentano la permeabilità vascolare



ISTAMINA

E' contenuta nei **MASTOCITI** e nei **GRANULOCITI BASOFILI**
all'interno di granuli a pH acido
E' secreta attraverso 3 meccanismi

DANNO DIRETTO
Stimoli fisici
(termici, meccanici)
Sostanze rilasciate da patogeni o cell. danneggiate
Veleni

MECCANISMO RECETTORIALE
Le anafilotossine (C5a, C3a) legandosi a recettori specifici stimolano la degranulazione dei mastociti

MECCANISMO MEDIATO DA IgE:
nei soggetti allergici l'allergene attiva le IgE che si legano alle mast-cells (armate). Un nuovo contatto con l'allergene provoca una fosforilazione a cascata dei recettori per le IgE con degranulazione delle mast-cells.

ISTAMINA

Meccanismo d'azione:

H1 → 7TM-R/G α_q → ↑ [Ca²⁺] (infiammazione)

H2 → 7TM-R/G α_s → ↑ cAMP (secrezione gastrica)

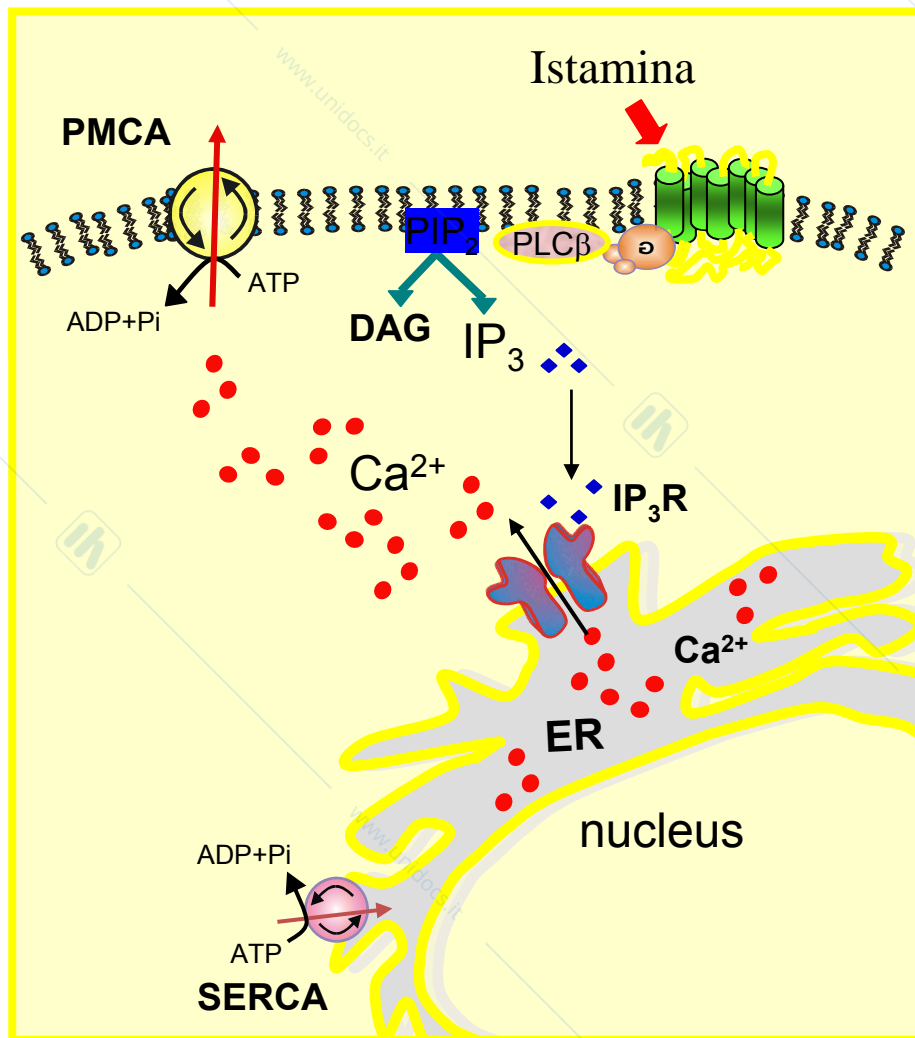
Tempo di partecipazione nella risposta infiammatoria:

Rapido (mediatore preformato)

Breve durata (azione istaminasi)

Principale mediatore responsabile dell'aumento immediato della permeabilità vascolare

ISTAMINA



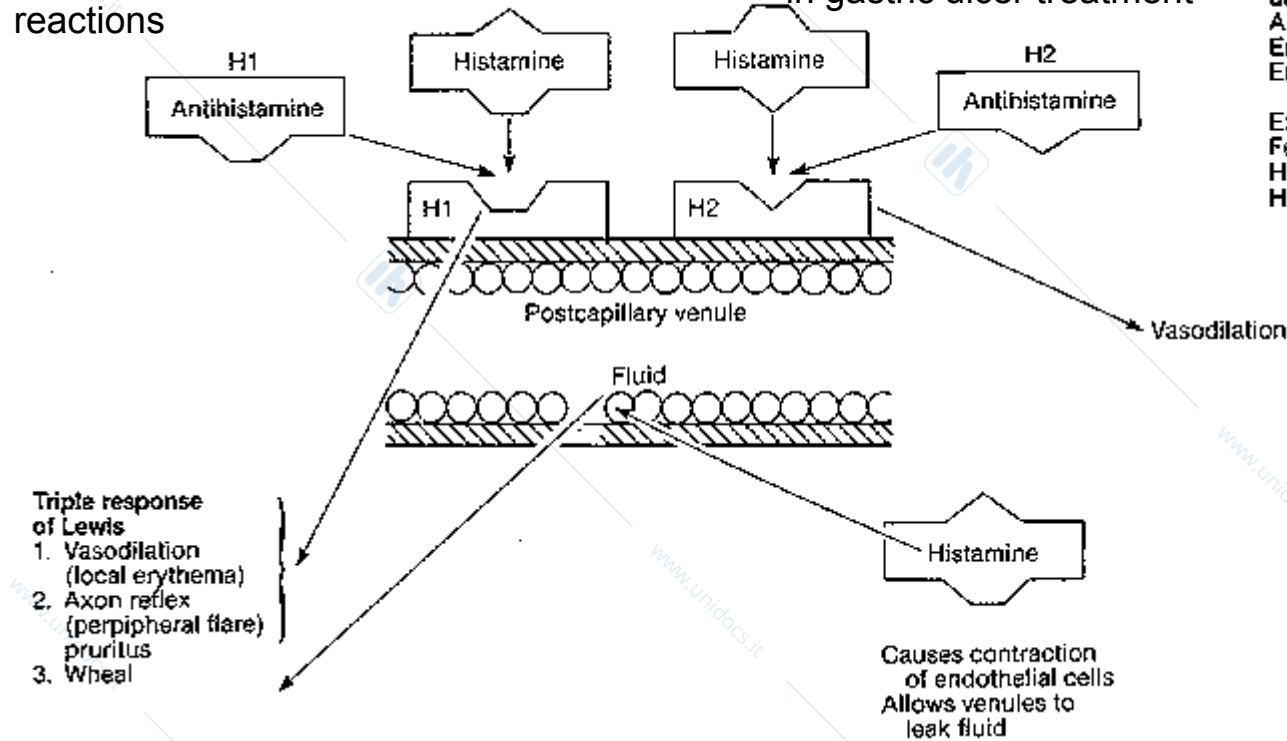
H1 \rightarrow 7TM-R/ $G_{\alpha q}$ \rightarrow \uparrow [Ca $^{2+}$] (infiammazione)

Recettori dell'istamina

H1 blockers are used to treat allergic and inflammatory reactions

H2 blockers more relevant in gastric ulcer treatment

Other factors causing vascular dilation
 Alcohol ingestion
 Emotional stress
 Endocrine factors
 Menstruation
 Exercise
 Fever
 Heat
 Hyperthyroidism



H1 receptors are found on smooth muscles of intestines, blood vessels and bronchi
 H2 receptors are found in gastric parietal cells, vasculature and central nervous system
 H3 receptors are found in brain

MEDIATORI LIPIDICI

Il tipo di mediatore lipidico prodotto da una cellula dipende da:

-corredo enzimatico della cellula

-l'azione di citochine che inducono l'espressione di enzimi specifici

Funzione: 1) promuovere l'infiammazione

2) segnalazione paracrina

Origine: derivate dall'idrolisi e dal processamento di lipidi di membrana

Prodotti dalla maggior parte delle cellule per:

A) Danno diretto (meccanico, termico, chimico)

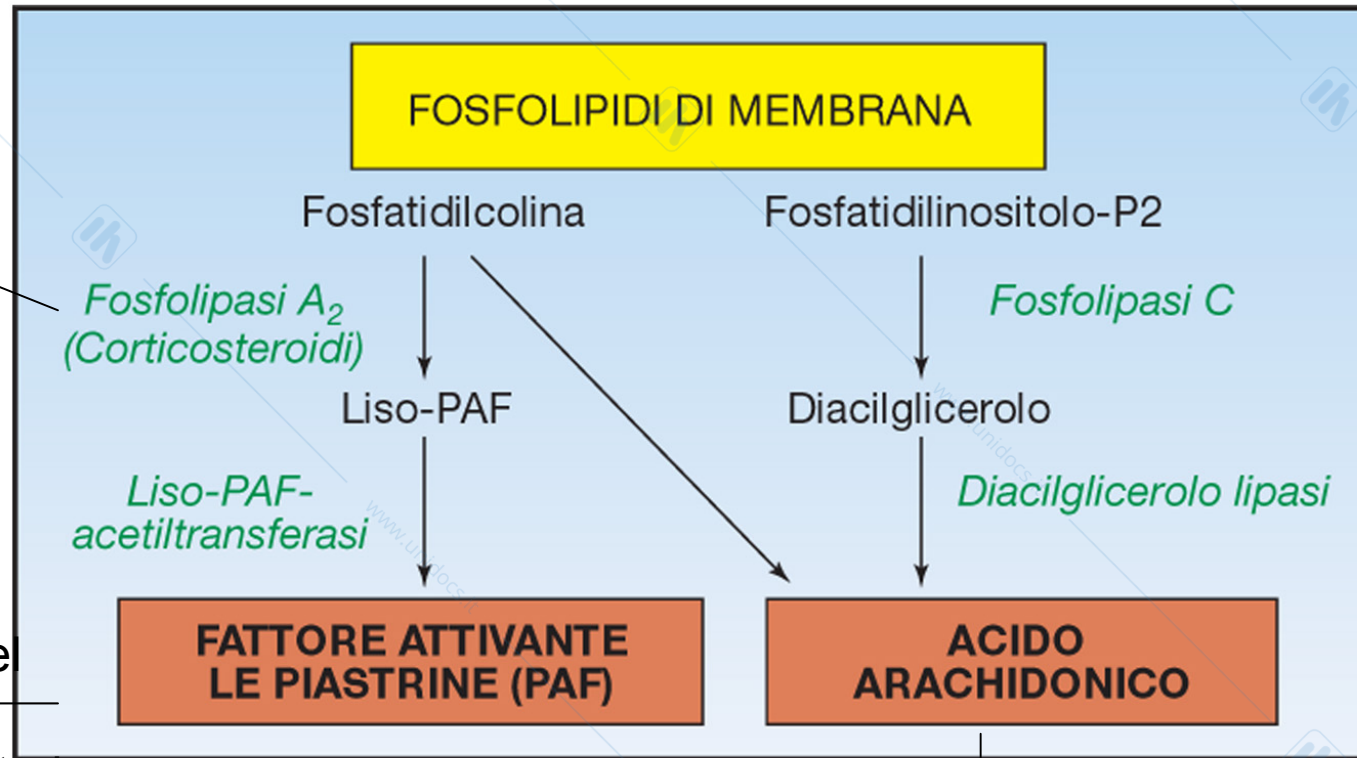
B) Stimolazione (istamina, bradichinina, citochine) per via recettoriale

Metaboliti dell'Acido Arachidonico

(*eicosanoidi*)

La tessuto-specificità degli enzimi restringe l'espressione tissutale dei diversi eicosanoidi

Azione Ca²⁺ dipendente, mediata da stimolazione recettoriale (istamina)

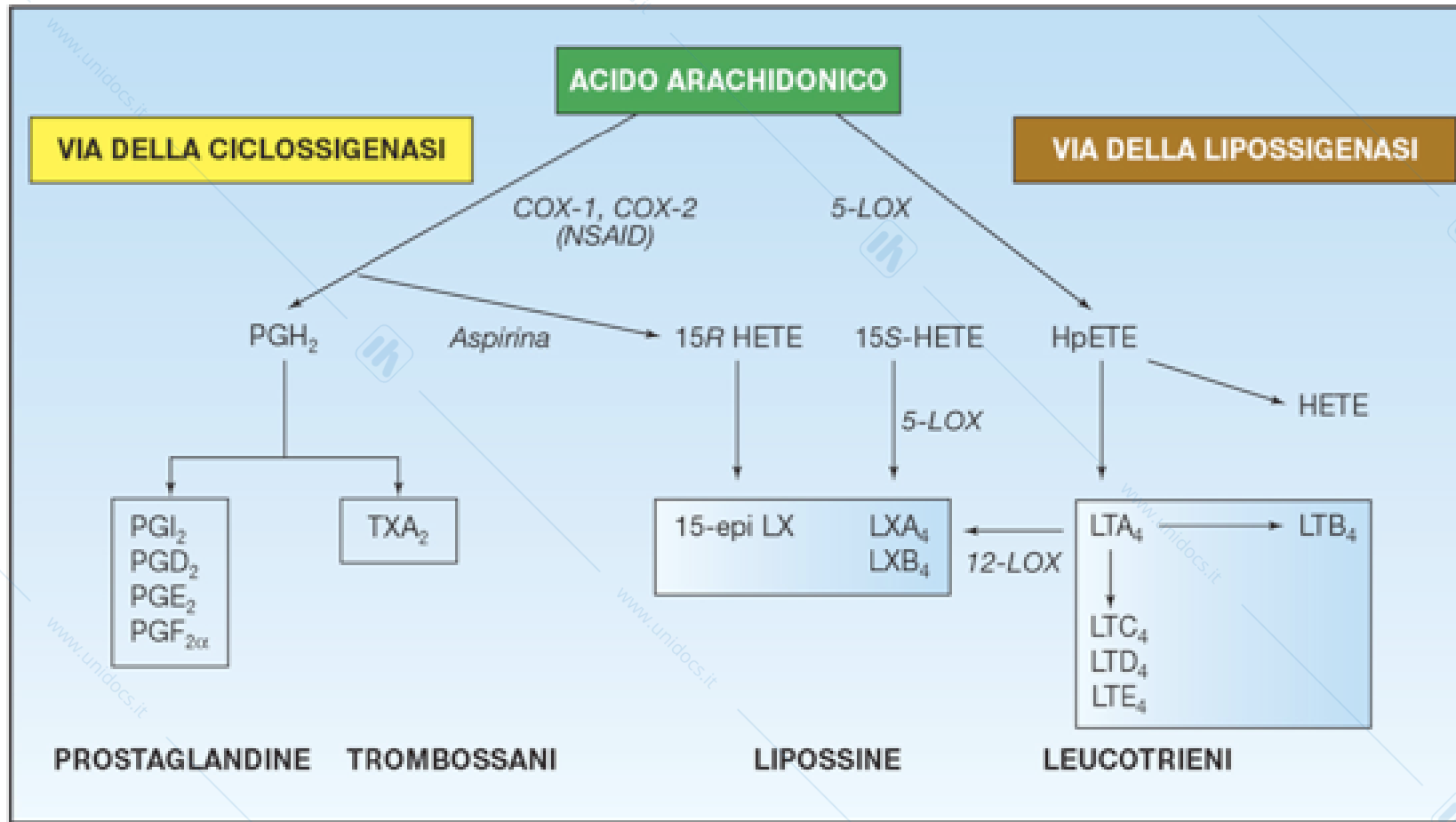


Quello che rimane del fosfolipide

Azione pro-infiammatoria: Vasocostrizione, aumenta la chemiotassi, favorisce l'adesione leucocitaria all'endotelio

Precursore di sintesi per i mediatori lipidici

L'attivazione della PLA2 porta alla formazione degli eicosanoidi che sono sintetizzati da due principali classi di enzimi: le ciclossigenasi e le lipossigenasi.



L'infiammazione si potenzia nel tempo perché parte di questi enzimi è inducibile

La via ciclossigenasica

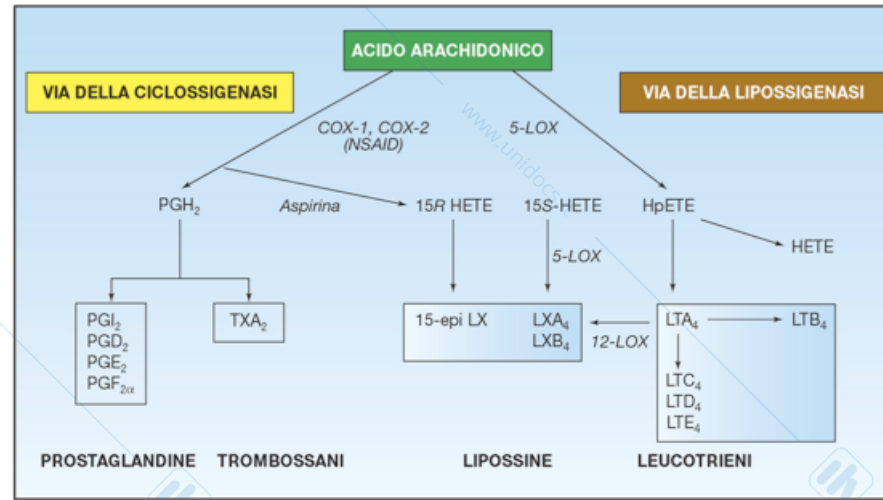
COX1: isoforma costitutiva

Produce prostaglandine per la comunicazione tra cellule, presente negli epitelii, funzione principale sono la protezione gastrica e renale

COX2: isoforma inducibile

La sua sintesi viene indotta da citochine, interviene nei processi infiammatori

Farmaci anti-infiammatori non steroidei inibiscono le ciclossigenasi



Il meccanismo d'azione:

I mediatori lipidici agiscono su recettori a 7 domini transmembrana con modalità di trasduzione del segnale diversa diverse:

↓

Produzione intracellulare di secondi messaggeri, la diversa modalità di trasmissione è dipendente dalla classe di protein G associata

$G\alpha_s$ → Stimola l'adenilato ciclasi → ↑ cAMP

$G\alpha_i$ → inibisce l'adenilato ciclasi → ↓ cAMP

$G\alpha_q$ → Stimola la fosfolipasi C

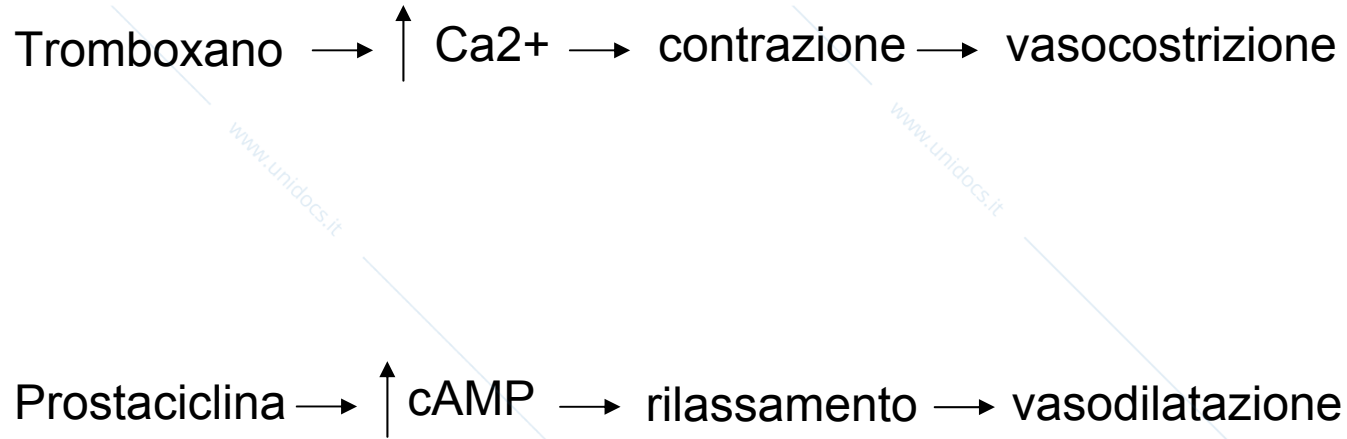
Prostaciclina (PGI₂) → Aumenta la produzione di cAMP → ↑ cAMP

Prostaglandine (PGE₂) → Diminuisce la sintesi di cAMP → ↓ cAMP

Tromboxano (TxA₂) → Attiva la fosfolipasi C → Induce il rilascio di Ca²⁺

Mediatori lipidici diversi possono avere effetti opposti

Muscolatura Liscia
(delle arteriole e degli
sfinteri precapillari)



Action:

Metabolite:

Vasocostrizione

Thromboxane A₂,
Leukotrien C₄, D₄, E₄

Vasodilatazione

PGI₂, PGE₁, PGE₂, PGD₂

↑ permeabilità vascolare

LTC₄, LTD₄, LTE₄

Chemotassi, adesione leucocit.

LTB₄, 5-HETE, lipoxins

Broncospasmo

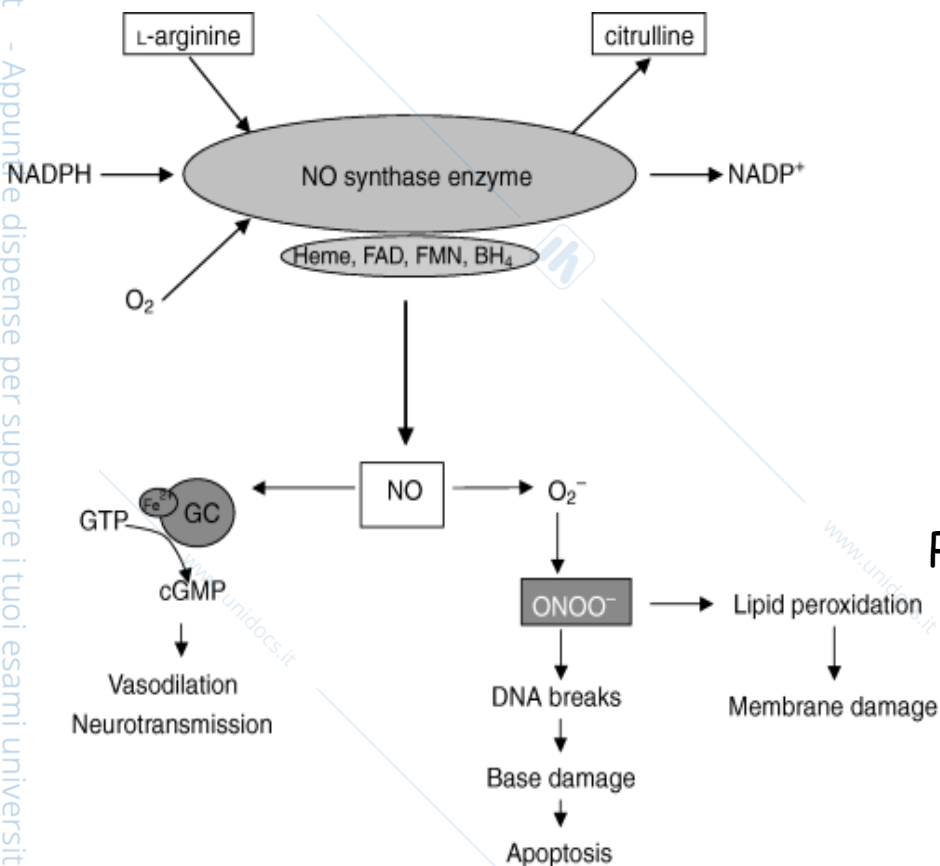
Leukotrien C₄, D₄, E₄

OSSIDO DI AZOTO (NO)

È un gas solubile, prodotto da **cellule endoteliali, macrofagi** e certi **neuroni** del cervello.

Azione **paracrina** (emivita di secondi)

Induce produzione di **GMPc** che porta a vari eventi: rilassamento delle cellule muscolari lisce dei vasi



NO viene sintetizzato a partire dalla L-arginina.

Vi sono tre tipi di enzima NOS:

Costitutive:

eNOS endoteliale
nNOS neuronale

Ca²⁺ dipendenti

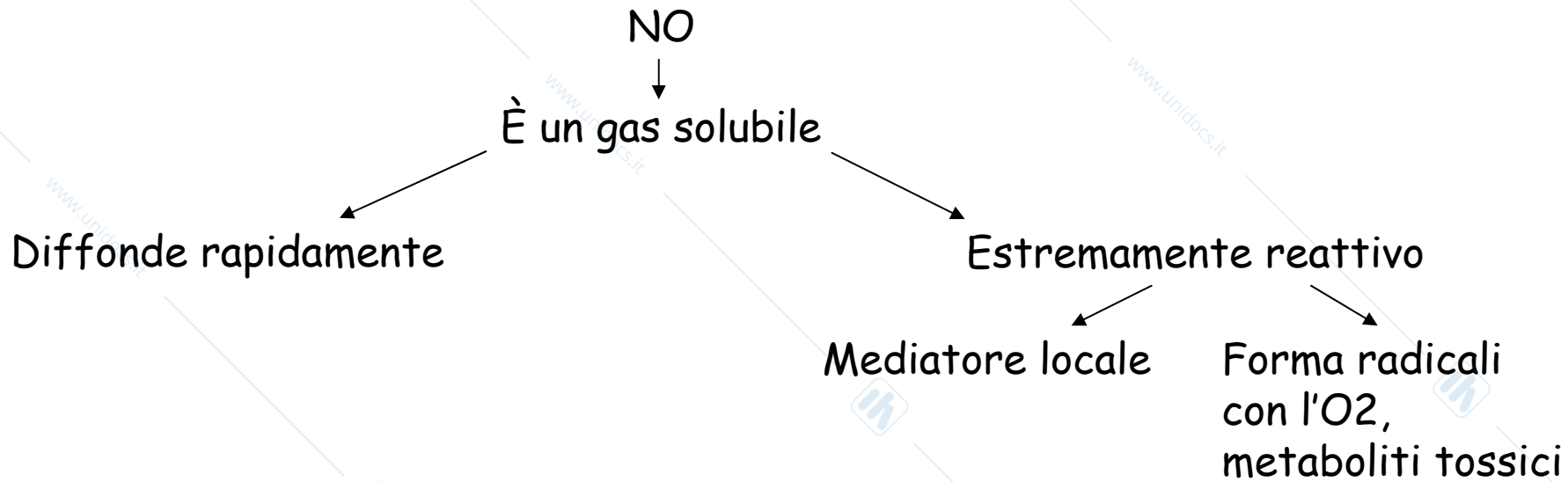
Produzione rapida

Effetto transiente

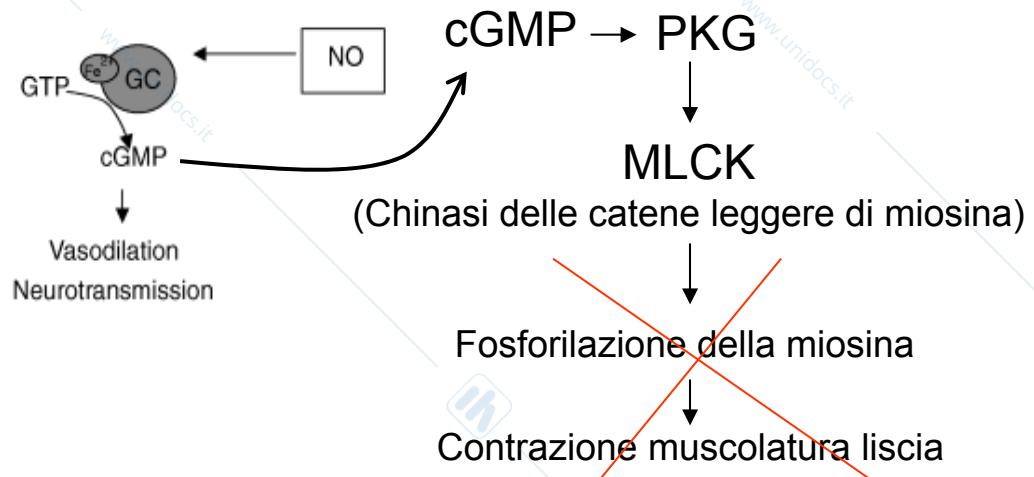
iNOS inducibile da citochine (TNF α , IFN- γ) è Ca²⁺ indipendente

Azione lenta ma prolungata

mediatore pleiotropico dell'infiammazione



1) Ha un ruolo importante nel regolare le funzioni dei vasi durante le risposte infiammatorie → potente vasodilatatore, inoltre riduce adesione ed aggregazione piastrinica



2) Regola il reclutamento dei leucociti, riducendolo

3) Ha attività antimicrobica nei macrofagi

MEDIATORI PROTEICI

Piccoli peptidi derivati da proteolisi

Bradichinina

Generati dal sistema del complemento:

- **Anafilotossine** (C3a, C5a) = inducono rilascio di istamina

- **C5a**
 - attiva Lipossigenazione
 - potente agente chemiotattico

- **C3b** = è un opsonina (fagocitosi)

Nanopeptide vasoattivo prodotto da proteine plasmatiche (CHININOGENI), mediante l'azione di proteasi specifiche **CALLICREINE**

vasodilatatore

Aumenta la permeabilità vasale

Potente algogeno

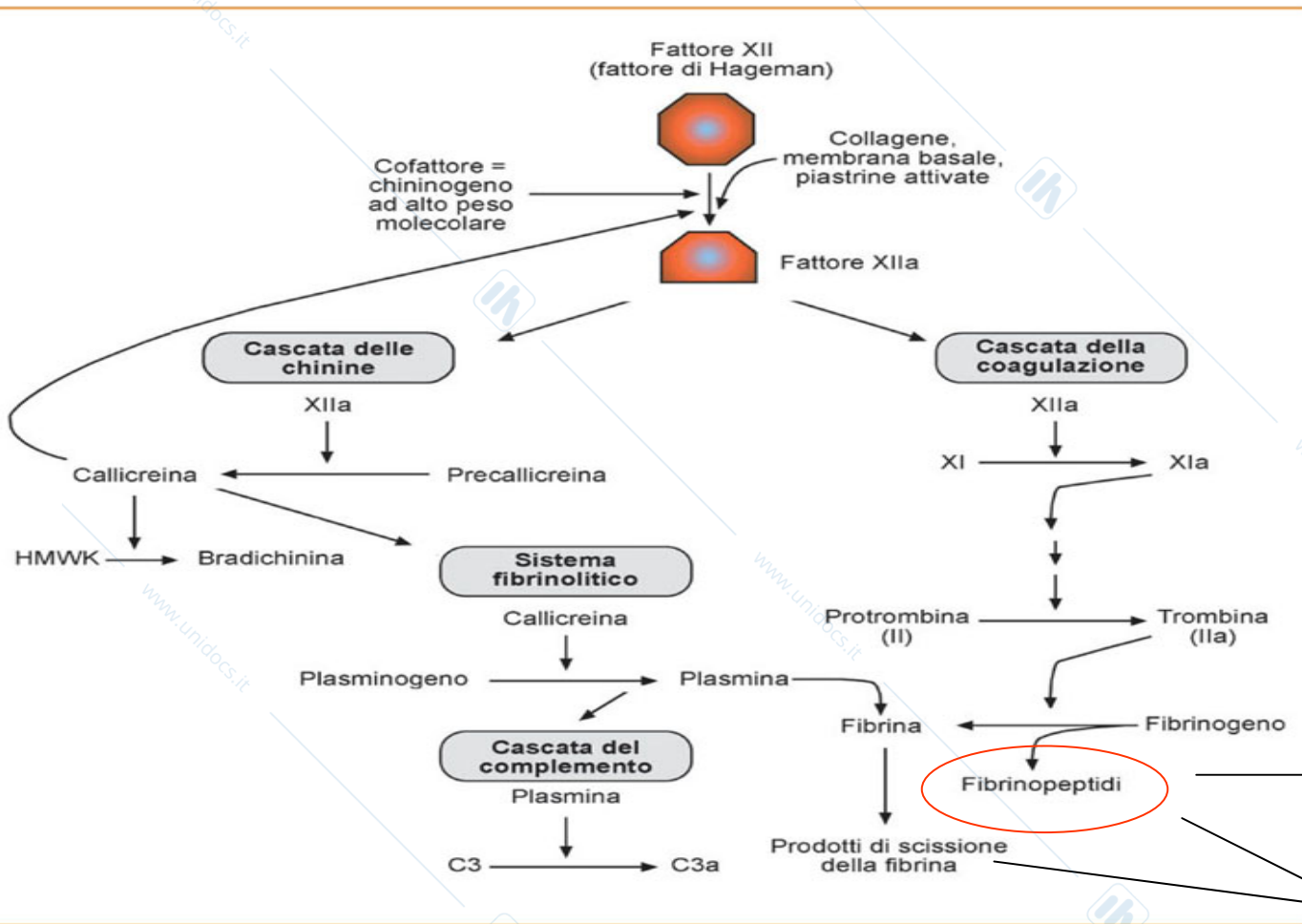
La callicreina è attivata dal Fattore XII della coagulazione (Fattore di Hageman), sintetizzato dal fegato

Si attiva in presenza di danno vasale

{
Collagene
Membrana basale
Piastrine attivate

MEDIATORI PROTEICI

Fibrinopeptidi: derivati dal sistema della coagulazione



Attività chemiotattica per i leucociti

Aumento della permeabilità vascolare

Figura 13.29 - Cascata dei mediatori plasmatici innescata dall'attivazione del fattori XII di Hageman.

MEDIATORI PROTEICI

CITOCHINE:

IL TERMINE "CITOCHINE" SI RIFERISCE A PROTEINE DI ORIGINE CELLULARE (CITO) CHE ESERCITANO UN'ATTIVITA' REGOLATRICE (CHINA)

- **Interleuchine**
- **Chemochine**
- **Interferoni**
- **Citochine proinfiammatorie**

Linfociti e macrofagi

Cellule endoteliali, epiteliali, connettivo

Funzione:

• **Modulazione della risposta immunitaria**
(mediando la comunicazione intercellulare tra le cellule del sistema immunitario)

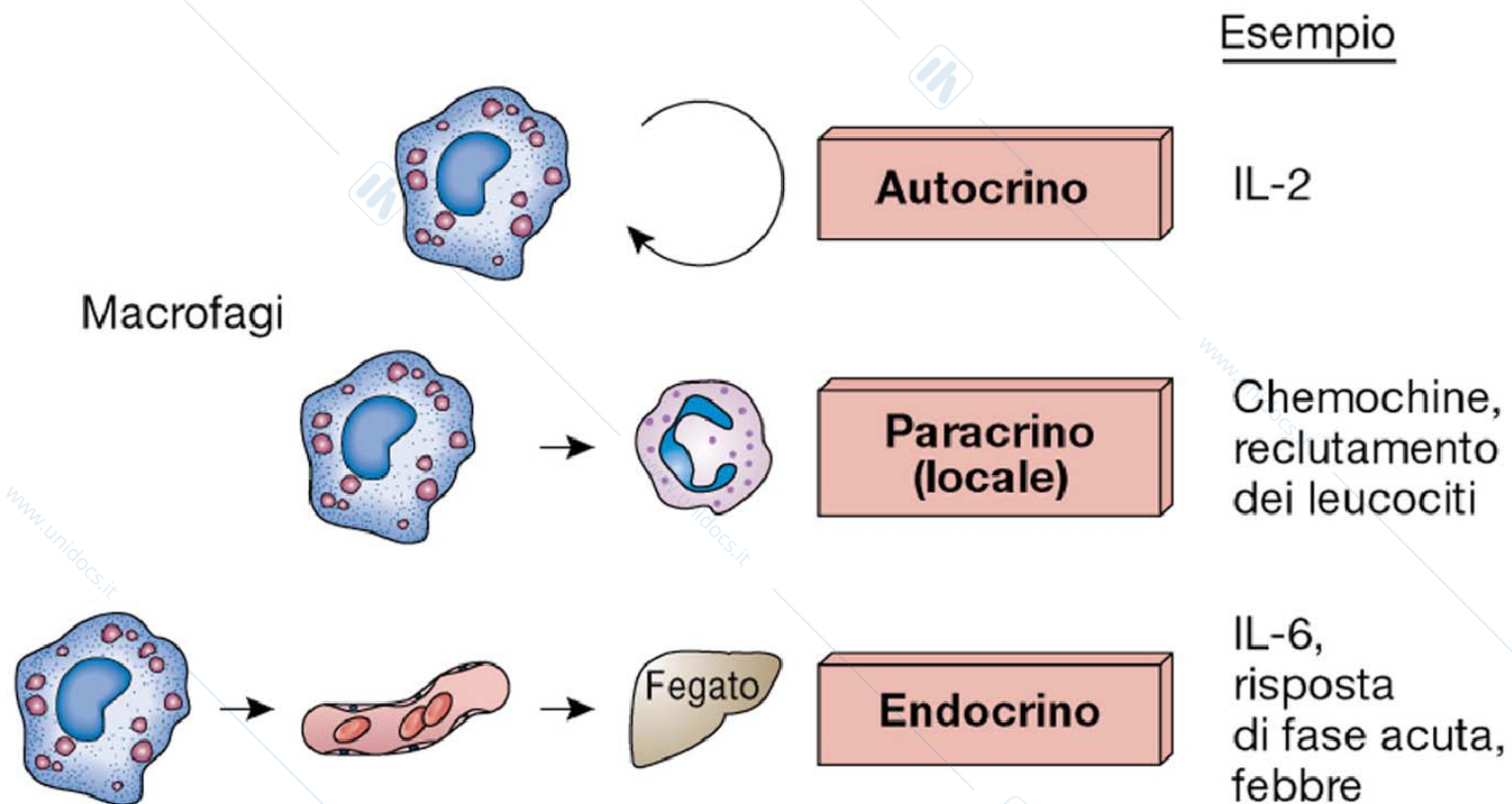
• **Azione Pro-Infiammatoria**
(prodotte dal macrofago nella sede dell'infiammazione)

• **Chemiotassi**
(Chemochine)

Interleuchine	Fattori di crescita	Chemochine	Interferoni	Citochine pro-infiammatorie
IL-1 IL-6 IL-8 IL-13 IL-10	GM-CSF M-CSF	CC CXC XC CX3C	IFN- α IFN- β IFN- γ	TNF- α
• Attivazione delle cellule infiammatorie	• Macrofagi • Attività battericida • Funzione delle cellule NK e dendritiche	• Chemiotassi dei leucociti • Attivazione dei leucociti	• Antivirali • Attivazione dei leucociti	• Febbre • Anoressia • Shock • Citotossicità • Induzione di citochine • Attivazione di cellule endoteliali e tessutali

LE CITOCHINE funzionano come ORMONI INFIAMMATORI con funzioni

- AUTOCRINE (danneggiano se stesse)
- PARACRINE (danneggiano cellule vicine)
- ENDOCRINE (danneggiano cellule in altri tessuti)



Funzione:

Modulazione della risposta immunitaria

(mediante la comunicazione intercellulare tra le cellule del sistema immunitario)

TH2: intervengono nella risposta UMORALE:

IL-4 IL-13: 1) Stimolano la crescita delle cellule B, promuovono il loro differenziamento in plasmacellule

2) Switch di classe anticorpale (da IgM a IgG e IgE)

IL-5 IL-10: 1) inducono l'abbondante secrezione di Ig

TH1: intervengono nella risposta immunitaria CELLULO-MEDIATA:

IL-2: 1) Stimola la proliferazione dei linfociti T

IFN- γ e TNF- β : aumentano l'attività microbica di macrofagi e linfociti T citotossici

Azione Pro-Inflammatoria

(TNF- α , IL-1, IL-6)

Prodotte dal macrofago nella sede dell'infiammazione

Azione locale:

1. Stimolazione dei macrofagi stessi e dei leucociti
2. Espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali

Effetti sistemici (sono proteine):

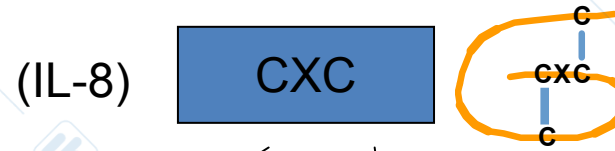
1. Febbre (azione a livello ipotalamico)
2. Risposta di fase acuta (cambiamento del profilo proteico del sangue)

Funzione: Chemiotassi: (CHEMOCHINE)

Richiamano i leucociti dal sangue verso il tessuto infiammato

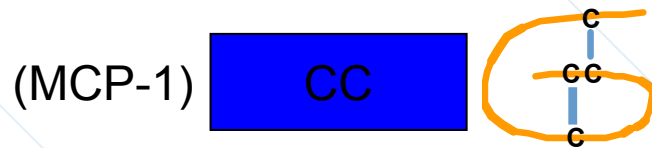
Per uscire dai vasi ematici:

1. Ancorarsi all'endotelio
2. Attraversarlo
3. Giungere al sito infiammato attratto dalle chemochine



Secreta dai macrofagi attivati,
dalle cellule endoteliali

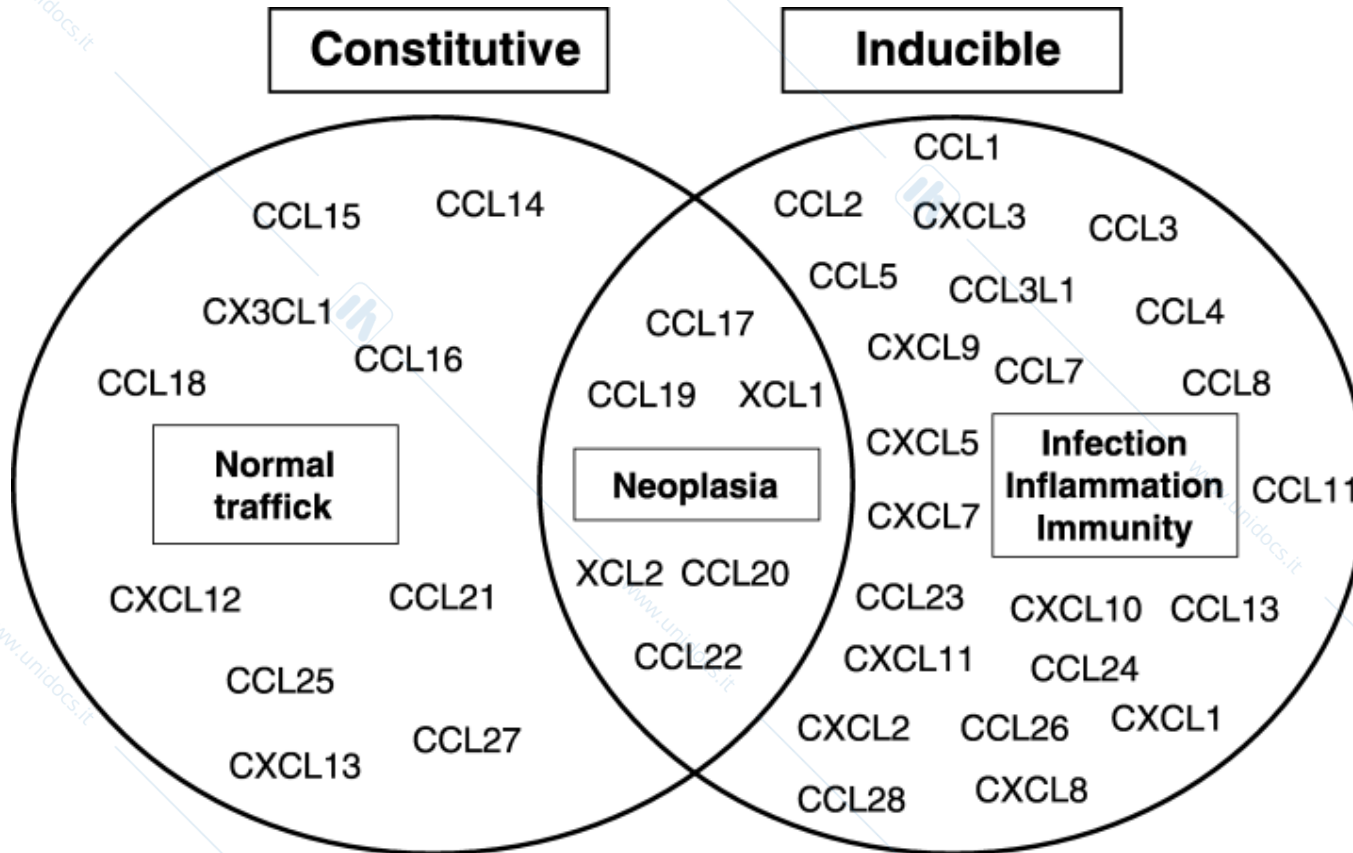
Attiva ed esercita effetti
chemiotattici per i neutrofili,



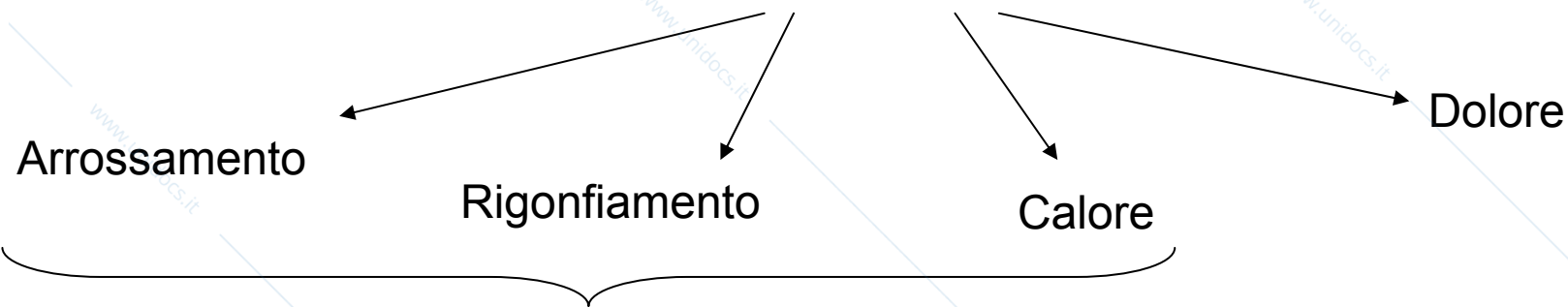
Monocyte chemoattractant protein-1

Esercita effetti chemiotattici per monociti

Functional classification of chemokines

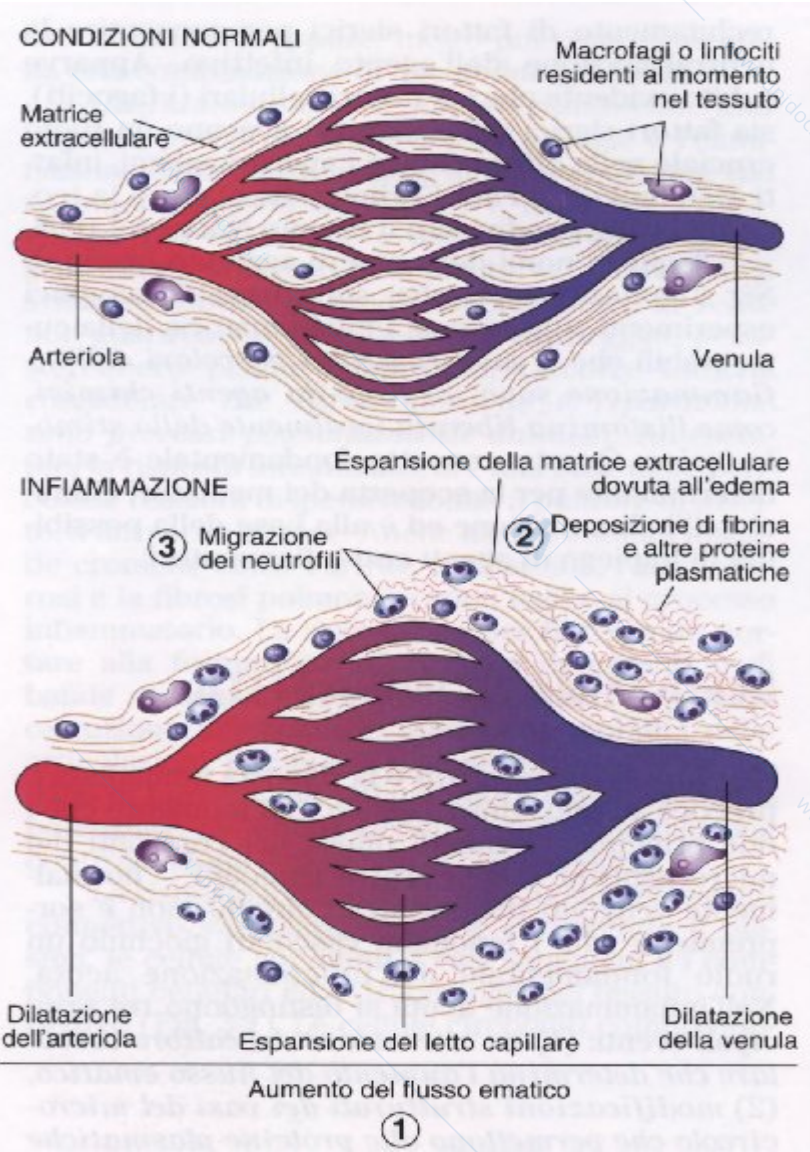


Infiammazione ACUTA



- **Modificazioni vascolari**
 - Modificazioni del flusso ematico e del calibro dei vasi
 - Aumento della permeabilità vascolare
- **Eventi cellulari**

Modificazioni vascolari



Vasodilatazione è dipendente dal rilassamento della muscolatura liscia capillare

Aumento del flusso ematico:
causa CALORE ed ARROSSAMENTO

Lume vasale:

Istamina, Bradichinina

Cellula endoteliale:

Legame agente-recettore
accoppiato a proteina G

Attivazione PLC

PI3P ← Idrolisi PIP2 → DAG

Legame R PI3P su RE e Golgi

NO ← eNO SINTETASI ← ↑[Ca²⁺] intracellulare → FOSFOLIPASI A2 → PROSTACICLINE

Cellula muscolatura liscia:

Legame agente-recettore
accoppiato a proteina G_s

Attivazione di Guanilato ciclasi

Produzione di cAMP

Produzione di cGMP → PKG PKA

MLCK

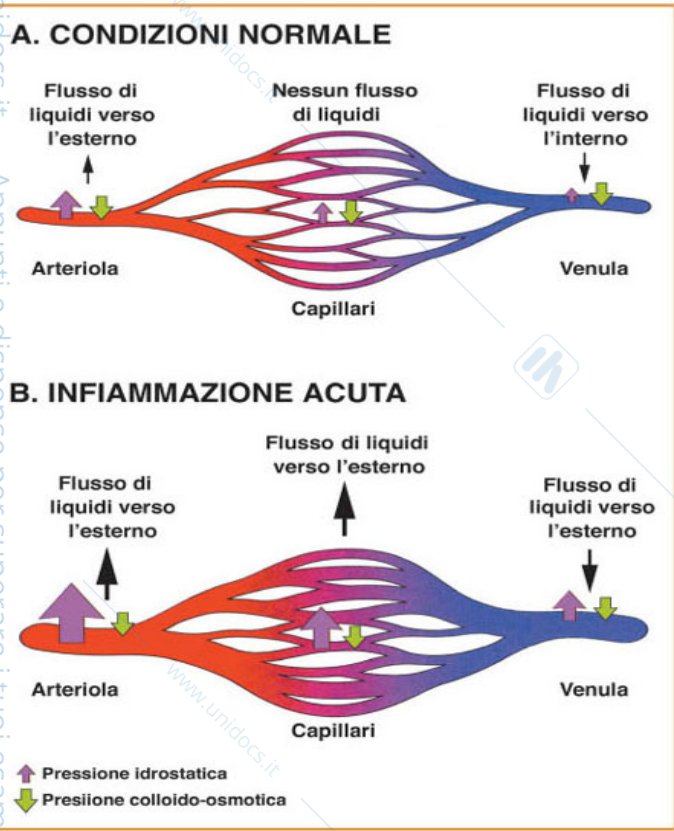
(Chinasi delle catene leggere di miosina)

Fosforilazione della miosina

Contrazione muscolatura liscia

Modificazioni vascolari

Aumento della permeabilità vascolare → fuoriuscita di liquidi e proteine dai vasi causa EDEMA



Normali scambi dei liquidi

Permeabilità vasi microcircolo

INTEGRITA' endotelio

Incrementi di Ca^{2+} promuovono modificazione del citoscheletro

Cellule endoteliali riducono le proprie dimensioni, aumentando le finestrate

Perdita di proteine plasmatiche

↓ $P_{osmotica}$ interno vasi

↑ $P_{osmotica}$ liquido interstiziale

EDEMA

Vasodilatazione → ↑ $P_{idrostatica}$

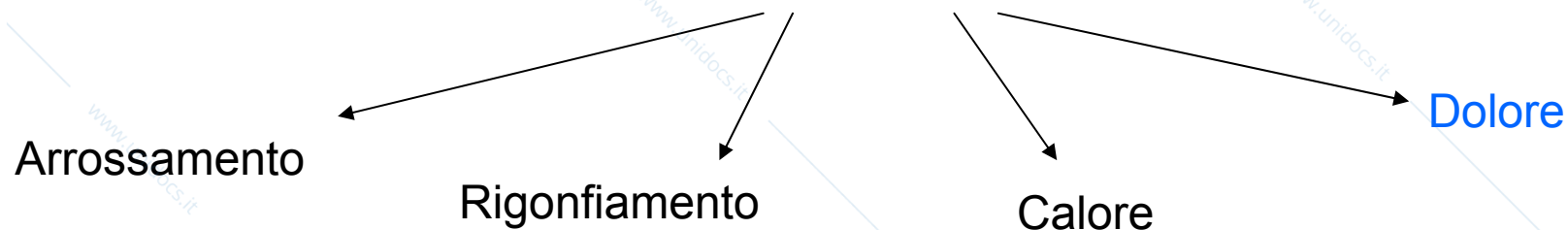
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

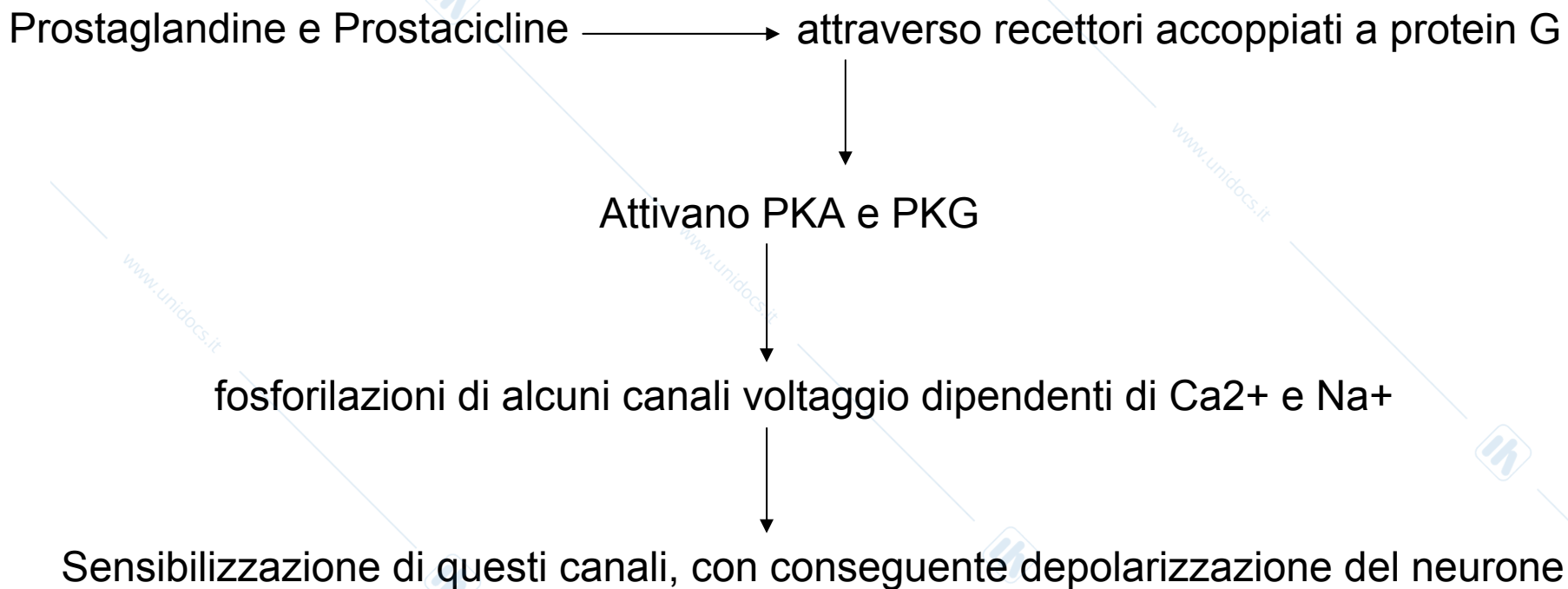
In che modo l'endotelio diviene permeabile durante l'infiammazione?

- 1) Formazione di aperture tra le cellule endoteliali delle venule:** meccanismo più comune. Dovuto all'azione di diversi mediatori chimici (istamina, bradichinina, leucotrieni) Si instaura rapidamente (15-30min), è reversibile e di breve durata → Risposta immediata transitoria. Interessa solo le venule (maggior densità di recettori per i mediatori come istamina). Aperture si formano tra una cellula e l'altra → contrazione delle cellule endoteliali indotta da agonisti (causano trasduzione di segnali che portano al riarrangiamento del citoscheletro)
- 2) Aumento della trans-citosi attraverso il citoplasma endoteliale:** ovvero aumento della formazioni di canali a livello delle giunzioni fra le cellule
- 3) Danno endoteliale diretto, con necrosi e distacco della cellula:** la perdita di liquidi e proteine inizia immediatamente dopo l'applicazione dello stimolo lesivo e perdura con notevole intensità per varie ore, fino alla riparazione dei vasi danneggiati → reazione immediata prolungata. Il microcircolo è interessato ad ogni livello.
- 5) Lesione endoteliale mediata da leucociti:** queste cellule quando vengono attivate possono rilasciare metaboliti tossici dell'ossigeno ed enzimi proteolitici. Venule e capillari di glomeruli e polmoni
- 6) Perdita di liquidi da vasi neoformati:** durante la riparazione si ha angiogenesi. Tali vasi sono molto permeabili fino alla maturazione dell'endotelio con la formazione delle giunzioni

Infiammazione ACUTA



I mediatori dell'infiammazione rendono più sensibili i neuroni sensitivi periferici che trasmettono il dolore



Inflammatione ACUTA

- **Modificazioni vascolari**
 - Modificazioni del flusso ematico e del calibro dei vasi
 - Aumento della permeabilità vascolare
- **Eventi cellulari**
 - fuoriuscita dei leucociti dai vasi
 - fagocitosi

i leucociti devono raggiungere la sede di danno

leucociti inglobano agenti lesivi, uccidono microrganismi e degradano il tessuto necrotico

MA

possono prolungare infiammazione e indurre danno tissutale attraverso il rilascio di enzimi, mediatori chimici e ROS

NEUTROFILI:

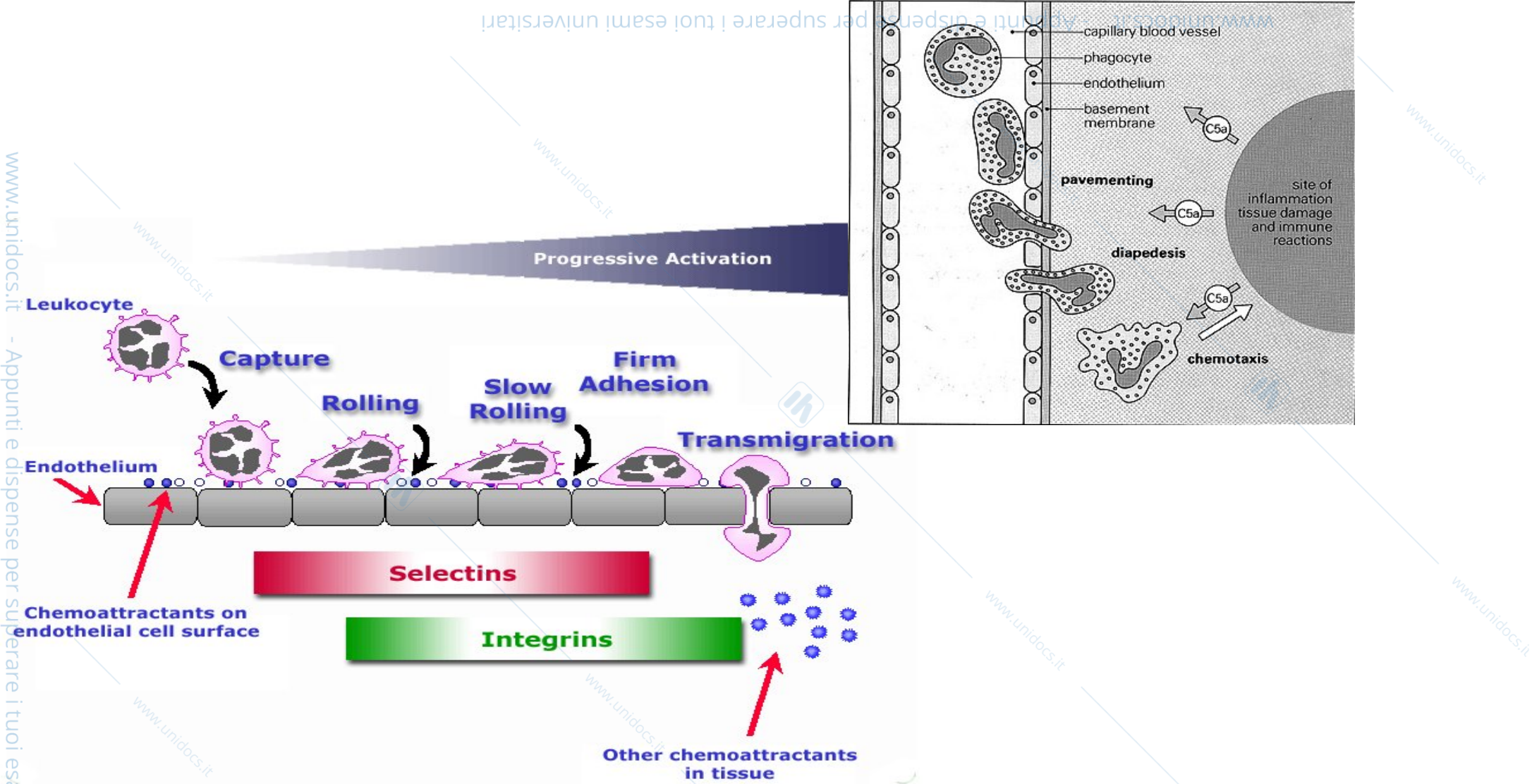
- Più abbondanti nel sangue
- **Primi ad arrivare**
- Sensibili ad agenti chemiotattici
- azione fagocitaria verso i batteri
- **Emivita 24-48 ore**

MONOCITI:

- Nei tessuti si differenziano in macrofagi
- **Sono fagociti**
- Sono APC (presentano l'antigene ai linfociti T)
- Producono citochine e mediatori dell'infiammazione (NO)
- Favoriscono la cicatrizzazione
- **Emivita lunga**

LINFOCITI:

- **Emivita lunga**

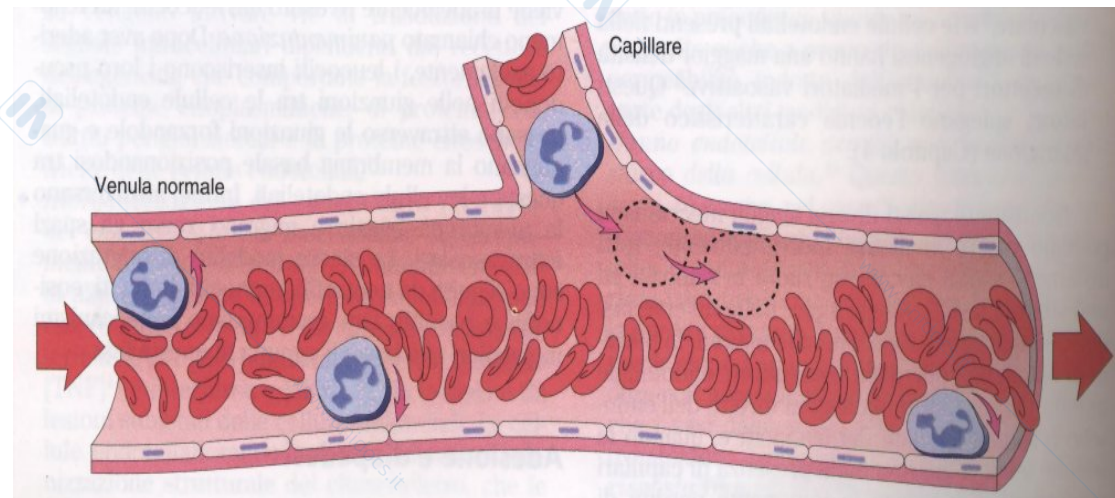


Fasi del viaggio dei leucociti dal lume del vaso al tessuto danneggiato:

- I. Marginazione, rotolamento, adesione
- II. Passaggio attraverso l'endotelio (diapedesi)
- III. Migrazione nei tessuti interstiziali verso uno stimolo chemiotattico

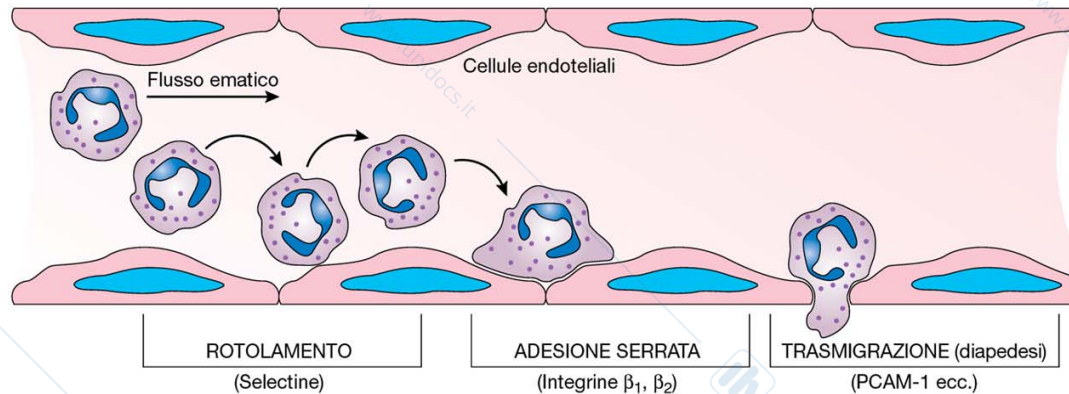
Eventi cellulari: fuoriuscita dei leucociti dai vasi

- a) Nelle fasi precoci di infiammazione → il flusso ematico rallenta (per ↑ permeabilità vascolare).
- b) Un > numero di leucociti raggiunge la porzione periferica del vaso → **MARGINAZIONE**



NEI VASI SANGUIGNI DEL MICROCIRCOLO IL FLUSSO ASSIALE DEI GLOBULI ROSSI (PIU' NUMEROSI) SPINGE I GLOBULI BIANCHI (PIU' GRANDI) AD URTARE CON LA PARETE DEI VASI.

Eventi cellulari: fuoriuscita dei leucociti dai vasi



- Un > numero di leucociti raggiunge la porzione periferica del vaso → **MARGINAZIONE**
- Alcuni leucociti singolarmente poi file intere, aderiscono transitoriamente lungo l'endotelio → **ROTOLAMENTO**
- Si ha l'arresto in punti in cui aderiscono saldamente e quindi i leucociti rivestono l'endotelio → **PAVIMENTAZIONE**
- I leucociti inseriscono i loro pseudopodi nelle giunzioni tra le cellule, passano attraverso le giunzioni forzandole e arrivano alla membrana basale
- Attraversano la membrana basale e migrano verso gli spazi extravascolari

Tali modalità vengono seguite anche da monociti, eosinofili, neutrofili, basofili e linfociti

ADESIONE E DIAPEDESI

Meccanismo dipendente da:

→ Determinate dal legame tra molecole di adesione complementari presenti sulla superficie delle cellule endoteliali e dei leucociti

→ I mediatori chimici (sostanze chemiotattiche e alcune citochine) modulano l'espressione di superficie o l'avidità delle molecole di adesione

molecole di adesione: 4 classi

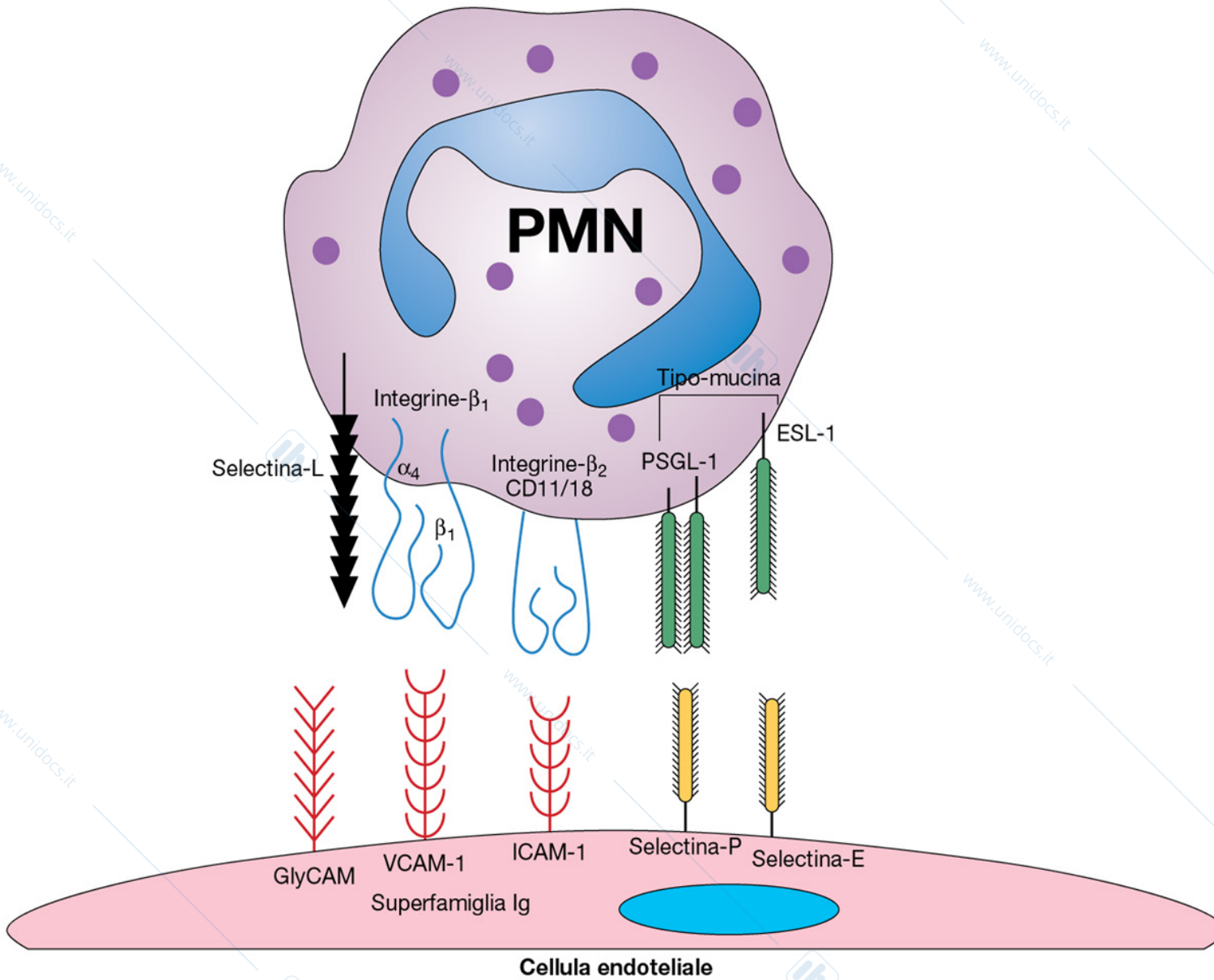
-**Selectine**: sono le LECTINE che attraverso il dominio lectinico legano zuccheri, in particolare, carboidrati ricchi di ac. Sialico che costituiscono catene laterali di glicoproteine di superficie, dette **MUCINE** (E-selectina nell'endotelio, P-selectina in endotelio e piastine, L-selectine nella maggior parte dei leucociti).

-**Immunoglobuline (ICAM-1, VCAM-1) molecole di adesione endoteliale** interagiscono con le integrine presenti sui leucociti, sono recettori inducibili per le integrine.

-**Integrine**: glicoproteine di adesione transmembrana, sono eterodimeri formati da catene α e β . Classi principali:

CD11 }
CD18 } $\beta_2 \rightarrow$ ligando per i recettori ICAM-1

$\alpha_4\beta_1$ }
 $\alpha_4\beta_7$ } $\beta_1 \rightarrow$ ligando per i recettori VCAM-1



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

ADESIONE E DIAPEDESI

regolazione delle molecole di adesione:

- 1) Ridistribuzione ed esposizione sulla superficie cellulare**
- 2) Induzione di molecole di adesione endoteliali
alcuni mediatori (es. citochine) inducono sintesi ed espressione in
superficie di molecole di adesione endoteliali (nuova sintesi → 1-2h)**
- 3) Aumento dell'avidità di legame**

Sequenza di eventi: Attivazione, Rotolamento, Adesione, Diapedesi

1) Attivazione Endoteliale:

mediatori dell'infiammazione inducono una maggiore espressione di:

- P-Selectine ----- stimolazione con Istamina e PAF ----- redistribuzione dei corpi di Weibel-Palade
- E-Selectine ----- indotta da IL1 e TNF α ----- espressione sulla membrana plasmatica dei leucociti
- IL-1, TNFa ----- aumentano l'espressione di ICAM-1, VCAM-1, MUCINE

La superficie dell'endotelio inizialmente anti-aderente diventa aderente

2) Rotolamento:

l'interazione tra selectine e leucociti è labile

3) Adesione salda:

le integrine presenti sulla membrana dei leucociti, devono essere attivate:

- attraverso una modificazione conformazionale, passino da uno stato a bassa ad alta affinità per i recettori CAM
- Agenti CHEMIOTATTICI causano attivazione leucocitaria
(PAF, Leucotrieni, C3a, C5a, Chemochine (IL8), mediatori esogeni)
- Le sostanze chemiotattiche agiscono su recettori accoppiati a protein Gq, incrementi di Ca²⁺ inducono il cambiamento conformazionale delle Integrine

4) Diapedesi:

- Il leucocita è saldamente legato all'endotelio
- le sostanze chemiotattiche promuovono inoltre il movimento unidirezionale del leucocita, che consente la migrazione transendoteliale

CHEMIOTASSI → movimento di cellule lungo un gradiente di concentrazione di sostanze che le attirano

Sostanze ESOGENE: prodotti di origine batterica (piccoli peptidi che hanno come primo AA la formilmetionina)

Sostanze ENDOGENE: componenti del sistema del complemento, prodotti della via lipossigenasica e citochine (PAF, leucotrieni, C5a, C3a, IL-8)

Esistono R per tali sostanze sulle cellule dell'infiammazione

Legame agente-recettore

Attivazione PLC

Idrolisi PIP₂

PI3P

DAG

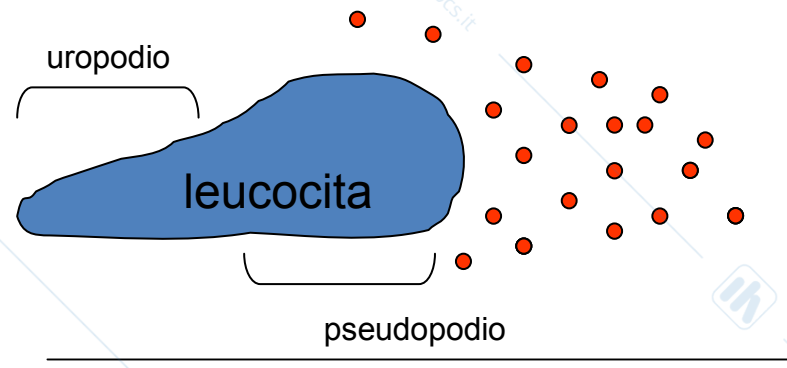
Legame R PI3P su RE e Golgi

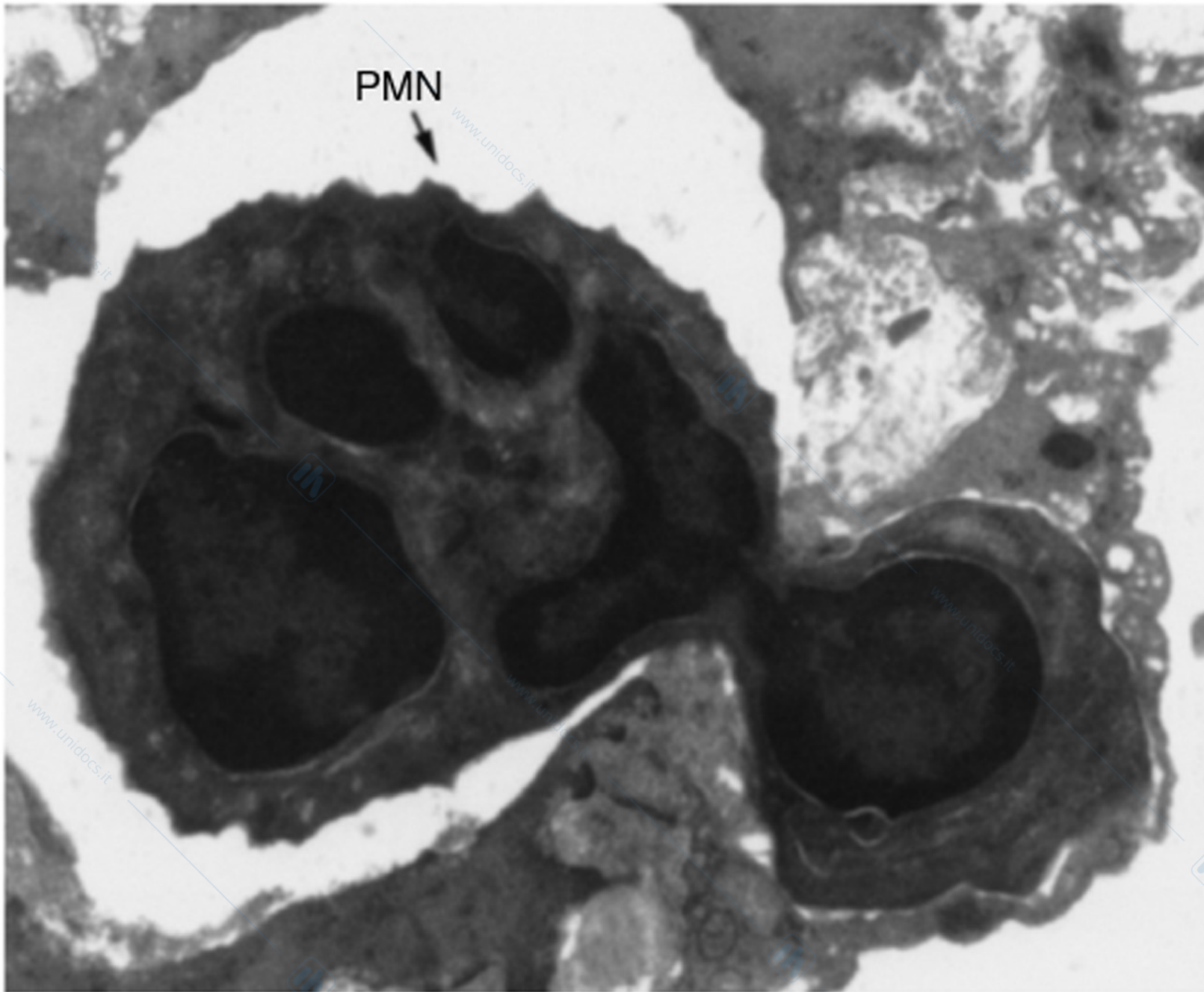
↑[Ca²⁺] intracellulare e ↑flusso capacitativo

Assemblaggio elementi contrattili per il movimento cellulare
(pseudocontrazione)

➤ Il leucocita si muove estendendo uno pseudopodio che traina la parte rimanente della cellula nella direzione dell'estensione

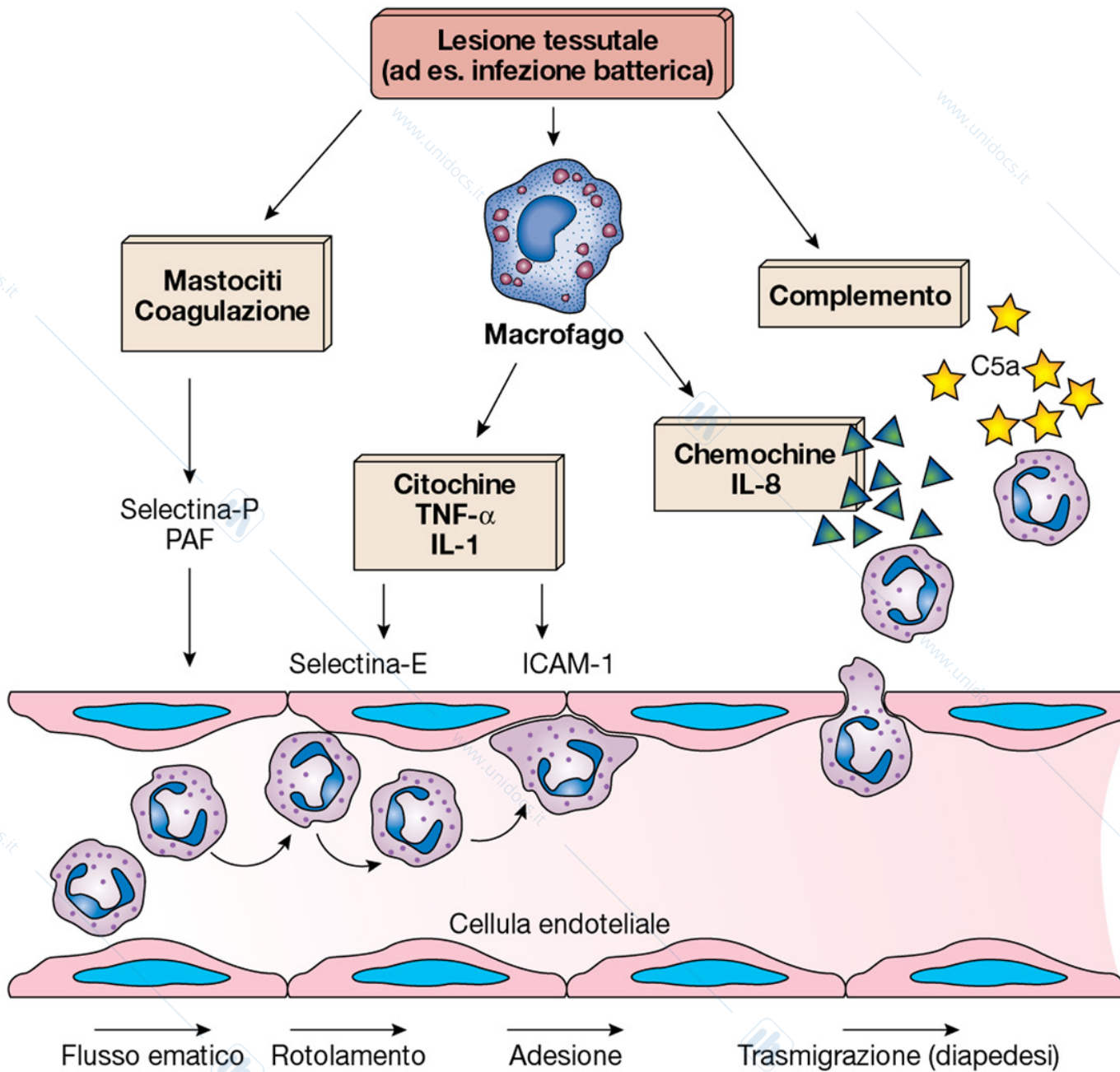
➤ Il movimento è direzionale alla maggior conc. di sostanza chemiotattica in quanto l'attivazione di PLC sarà più abbondante sul lato di membrana esposto a tali conc.





Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

CARATTERISTICHE DELLA REAZIONE INFIAMMATORIA

➤ Fase di RICONOSCIMENTO del PERICOLO e di INIZIO

➤ Fenomeni VASCOLARI

1) FASE di VASODILATAZIONE O IPEREMIA ATTIVA

2) AUMENTO della PERMEABILITA' VASALE

3) ESSUDAZIONE LIQUIDA

4) RALLENTAMENTO del flusso (IPEREMIA PASSIVA e STASI)

➤ Fenomeni CELLULARI

1) RECLUTAMENTO di CELLULE infiammatorie (DIAPEDESI)

2) ATTIVAZIONE cellulare e RIMOZIONE della CAUSA di DANNO



FAGOCITOSI

FAGOCITOSI

Capacità posseduta da cellule 'attivate'
di inglobare e distruggere particelle o
macromolecole presenti nel mezzo esterno

PROCESSO TRAMITE IL QUALE FAGOCITI
(PRINCIPALMENTE NEUTROFILI E MONOCITI/MACROFAGI)
RICONOSCONO, INGLOBANO E
SUCCESSIVAMENTE SI LIBERANO
DI PARTICELLE ESTRANEE

3 fasi:

- 1) Riconoscimento e adesione al materiale da fagocitare
- 2) Ingestione (con formazione di un vacuolo di fagocitosi)
- 3) Uccisione o degradazione del materiale ingerito

Riconoscimento e adesione al materiale da fagocitare

Opsonizzazione ha 2 funzioni:

- 1) Facilitare la fagocitosi
- 2) Attivare il fagocita

Il processo di opsonizzazione determina il riconoscimento del microorganismo da fagocitare



Rivestimento dei batteri con fattori chiamati **OPSONINE**

1) Principali Opsonine:

- Porzione di Fc delle IgG e IgM
- Frammento C3b
- Proteine plasmatiche che legano carboidrati (lectine)

Il fagocita possiede **RECETTORI specifici per le opsonine:**

- $Fc\gamma R$ = riconosce la porzione Fc costante delle IgG
- $Fc\mu R$ = riconosce la porzione Fc costante delle IgM
- CR = recettore per il frammento C3b del complemento

Il legame tra opsonine e recettore specifico promuove l'ingestione

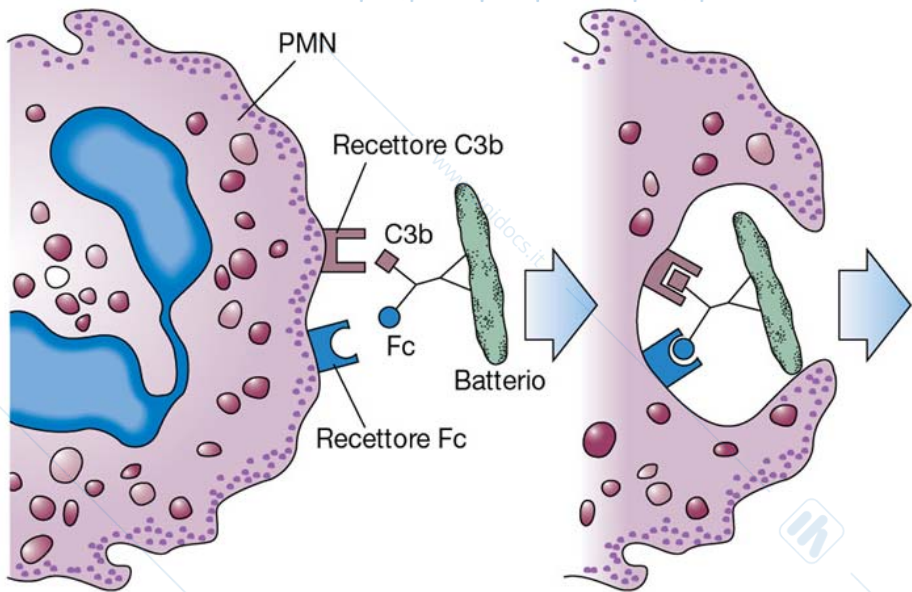
Ingestione: formazione di estensioni citoplasmatiche (pseudopodi) che circondano la particella da ingerire → formazione del fagosoma

2) Attivazione dei fagociti:

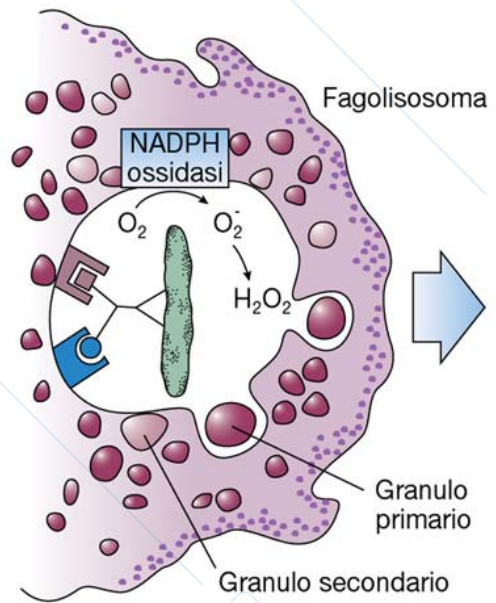
- l'attivazione del recettore promuove l'attività metabolica del fagocita ---- aumento della capacità degradativa
- legame ligando-R → attivazione PLC → produz. IP3 e DAG → aumento $[Ca^{2+}]$ → fusione del fagosoma con le membrane dei granuli → fagolisosoma.

ATTIVAZIONE DEL FAGOCITA

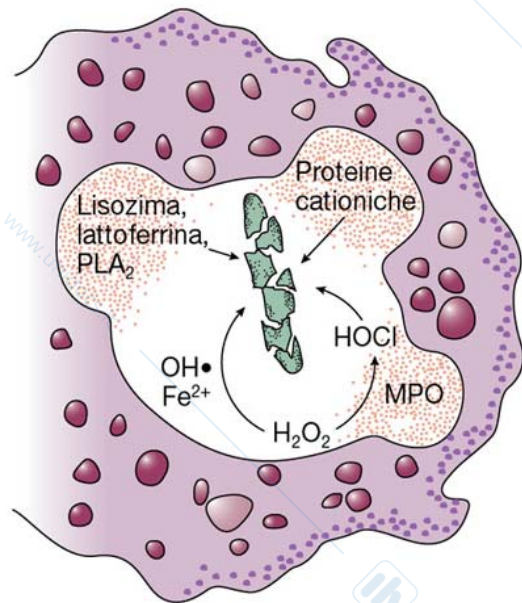
- ↑ del patrimonio lisosomiale
- ↑ dell'attività degli enzimi lisosomiali
- ↑ sintesi di citochine (IL-1) e dei metaboliti dell'acido arachidonico
- ↑ metabolismo ossidativo ('esplosione respiratoria') con formazione di **radicali reattivi dell'ossigeno** : anione superossido, perossido d'idrogeno (meccanismi battericidi)



FORMAZIONE DEL FAGOSOMA



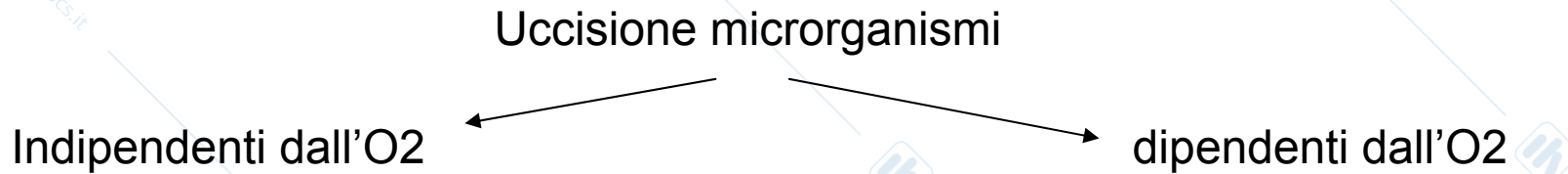
DEGRANULAZIONE E ATTIVAZIONE DI NADPH OSSIDASI



UCCISIONE E DIGESTIONE DEL BATTERIO

Uccisione/degradazione del materiale ingerito:

Granulociti neutrofili e monociti: possiedono due tipi di granuli
granuli primari
granuli secondari

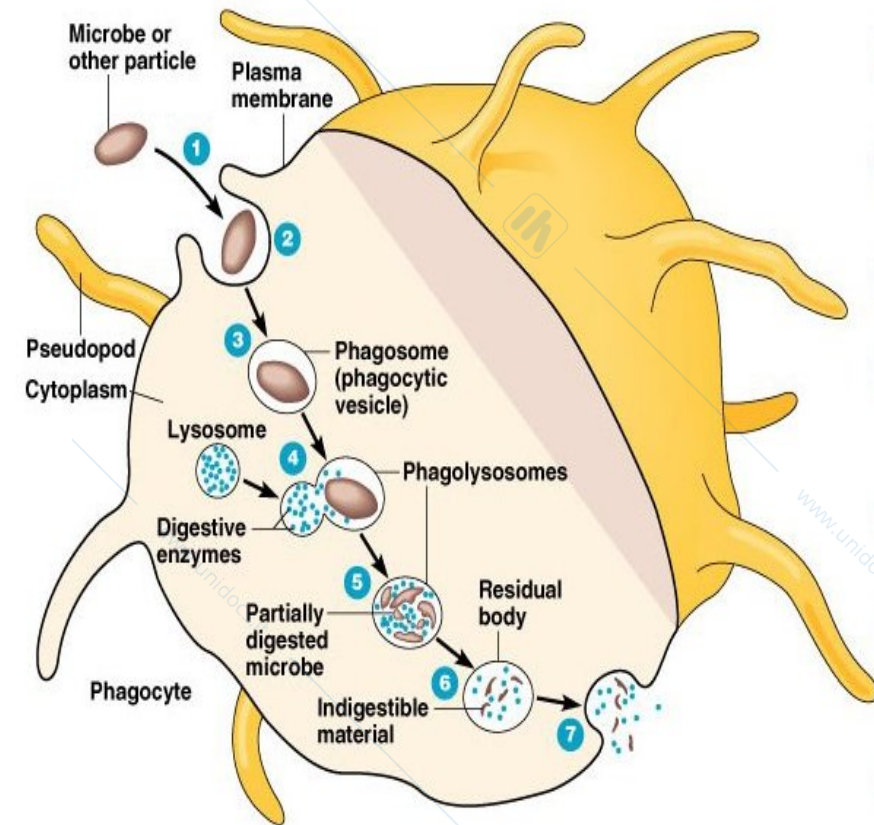


Meccanismi indipendenti dall'O₂: sostanze presenti nei granuli

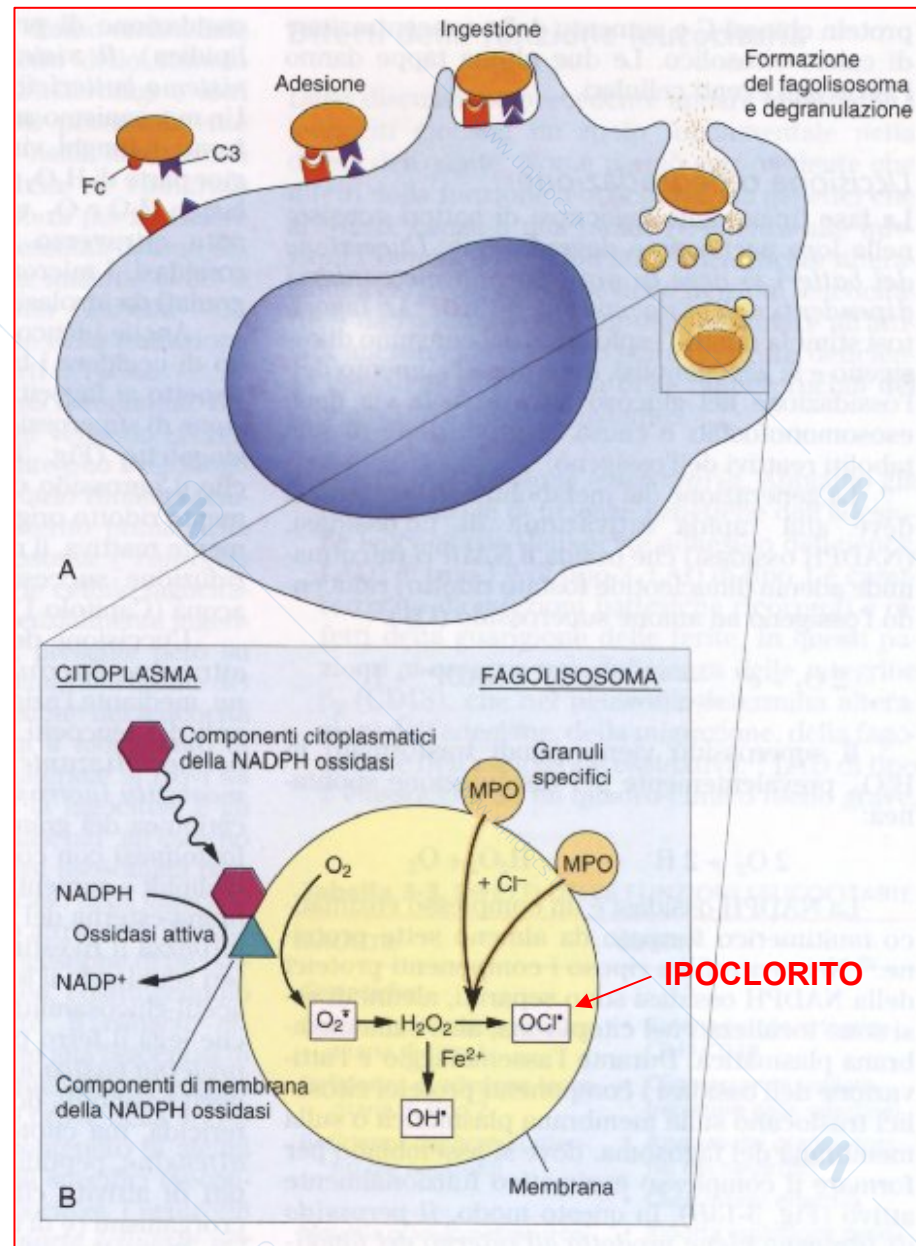
- proteine che degradano enzimaticamente i componenti del batterio (proteine permeabilizzante battericida --- attivano fosfolipasi --- degradazione dei fosfolipidi di membrana), LISOZIMA = idrolizza il peptidoglicano della parete batterica
- proteine che intercalano nella membrana del batterio (difensine)
- proteine che sequestrano elementi essenziali per la sopravvivenza del batterio (Lattoferrina ---- lega e sequestra il ferro)

Sono meccanismi "inefficienti"

I NEUTROFILI DISPONGONO DI DUE DIVERSI MECCANISMI PER DISTRUGGERE I BATTERI UNA VOLTA CHE LI HANNO FAGOCITATI



1) ENZIMI LISOSOMIALI



2) MECCANISMO OSSIGENO-DIPENDENTE

Uccisione/degradazione del materiale ingerito:

Meccanismi dipendenti da O₂

La fagocitosi stimola il consumo di O₂ → produzione di ROS

NADPH ossidasi: (complesso enzimatico separato) → complesso enzimatico disassemblato

ossida NADPH riducendo l'O₂ ad anione superossido



trasformato in H₂O₂ per dismutazione spontanea



azione battericida

BURST RESPIRATORIO

→ Enzima mieloperossidasi (MPO, in granuli azzurrofilari dei neutrofili)

in presenza di Cl⁻ trasforma H₂O₂ in HOCl



Potente agente antimicrobico

Lega Cl⁻ a componenti strutturali batteriche

Ossida proteine e lipidi

Rilascio di prodotti leucocitari → danno tissutale

- 1) Enzimi lisosomiali presenti nei granuli
- 2) ROS
- 3) Prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico

POTENTI MEDIATORI DEL DANNO
ENDOTELIALE AMPLIFICANO
L'EFFETTO DELLO STIMOLO
INFIAMMATORIO INIZIALE

Modalità di rilascio:

1. FAGOCITOSI OSTACOLATA
2. FAGOCITOSI DI SUPERFICIE
3. RILASCIO CITOTOSSICO
4. ESOCITOSI

EFFETTI SISTEMICI dell'inflammatione

Significato generale dell'inflammatione

- difesa nei confronti di agenti nocivi, microbici e non
- Riparazione e rimodellamento dei tessuti

} Fenomeni locali

La possibilità che una risposta infiammatoria locale causi una risposta sistemica dipende dall'entità dei fenomeni locali

Se si ha superamento di una certa soglia:

- Cambiamento del profilo proteico del sangue
- Febbre

Fuoriuscita dalla sede del danno di mediatori quali citochine infiammatorie e fattori di crescita che vanno ad agire su organi bersaglio a distanza

La **febbre** è una delle manifestazioni più importanti soprattutto se l'inflammazione si associa ad una infezione.

La febbre si manifesta con innalzamento della temperatura corporea (1-4°C) → staratura del termostato

Esiste una differenza di base tra **FEBBRE e IPERtermia**
(l'ipertermia è dovuta da un processo di termodispersione inadeguato in seguito ad un aumentata produzione di calore)

L'incremento della T corporea è utile perché:

- blocca la replicazione di molti microrganismi (batteri termolabili)
- aumenta l'efficienza dei meccanismi leucocitari di uccisione

Meccanismo fisiopatologico della febbre per innalzare la T corporea:

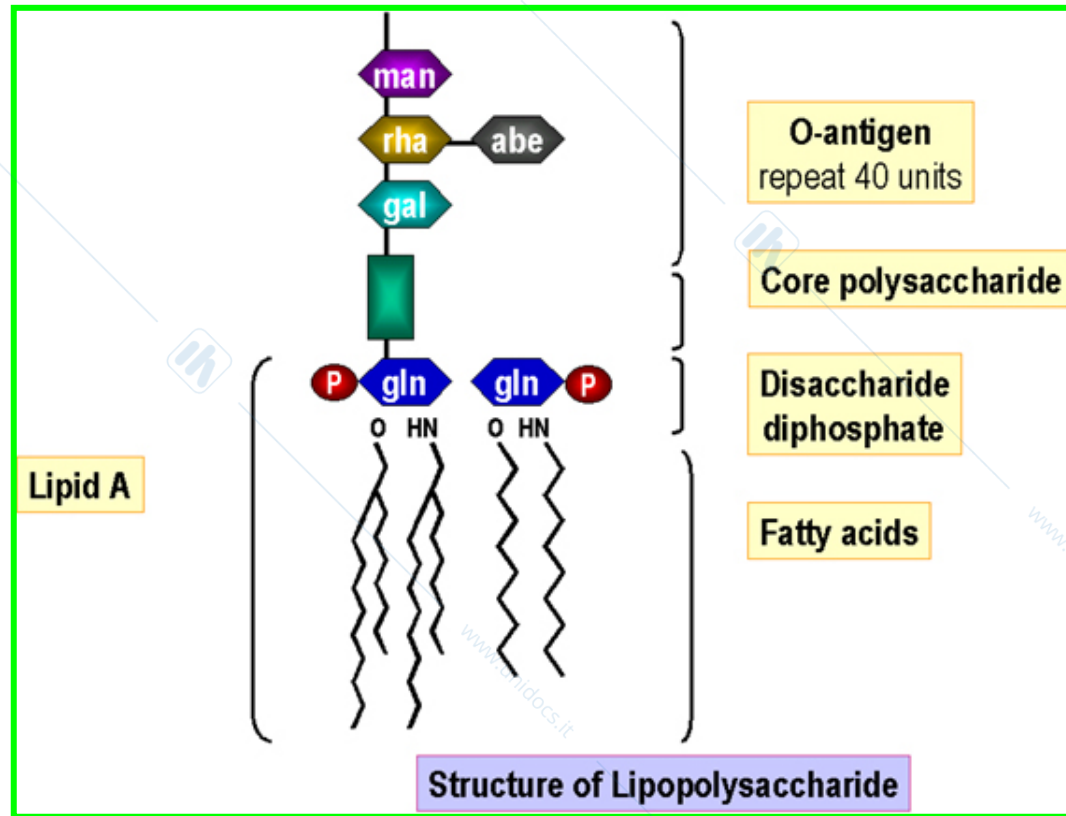
- Vasocostrizione periferica: (viene minimizzata la dispersione di calore) --- pallore
- Brividi (contrazioni muscolari involontarie)
- aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca
- riduzione della sudorazione

La febbre è dovuta dall'azione di specifici mediatori:

- Pirogeni Esogeni (mediatori prodotti da batteri)
- Pirogeni Endogeni (mediatori prodotti dall'organismo)

PIROGENI ESOGENI:

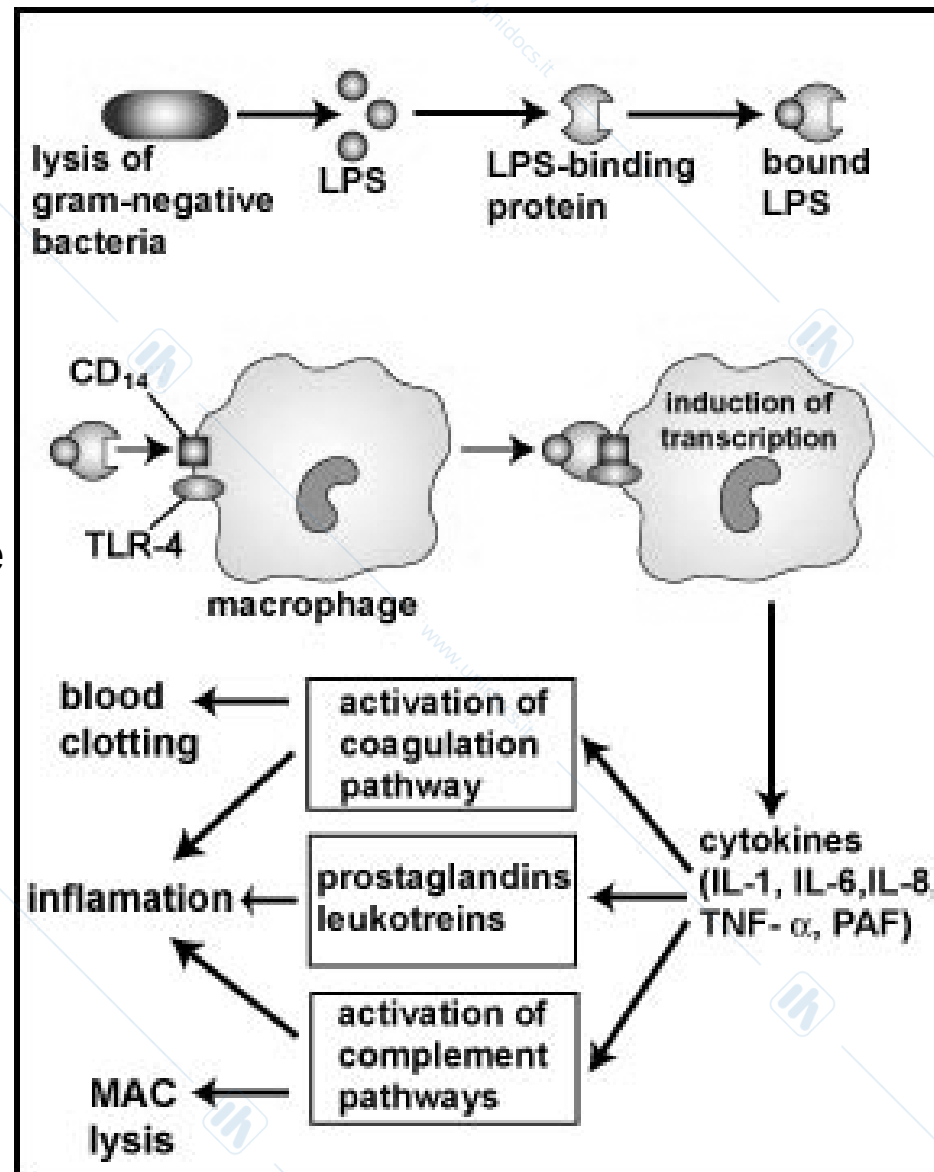
Il primo mediatore pirogeno è una ENDOTOSSINA BATTERICA dei gram-.
L'antigene O è la parte riconosciuta dal SI



Gli LPS sono costituiti da tre regioni principali: una porzione glicolipidica, chiamata Lipide A, un Core oligosaccaridico e una O-Specific Chain, una catena polisaccaridica

I monociti/macrofagi attivati dal LPS scatenano:

- Produzione di citochine, IL1, TNF α , IL6
- Induzione di COX2, NO sintetasi inducibile
- Espressione di molecole di adesione
- Attivazione della cascata del complemento
- Attivazione della cascata della coagulazione



PIROGENI ENDOGENI:

Le citochine prodotte (IL-1, IL-6, TNF- α) hanno diverse azioni:

- 1) Determinare lo stato febbrile
- 2) Agiscono sul macrofago stesso per potenziare i suoi meccanismi di distruzione
- 3) Agiscono su cellule vicine per promuovere la produzione di nuovi mediatori

Come risultato si avrà:

a **livello locale**: potenziamento del processo infiammatorio

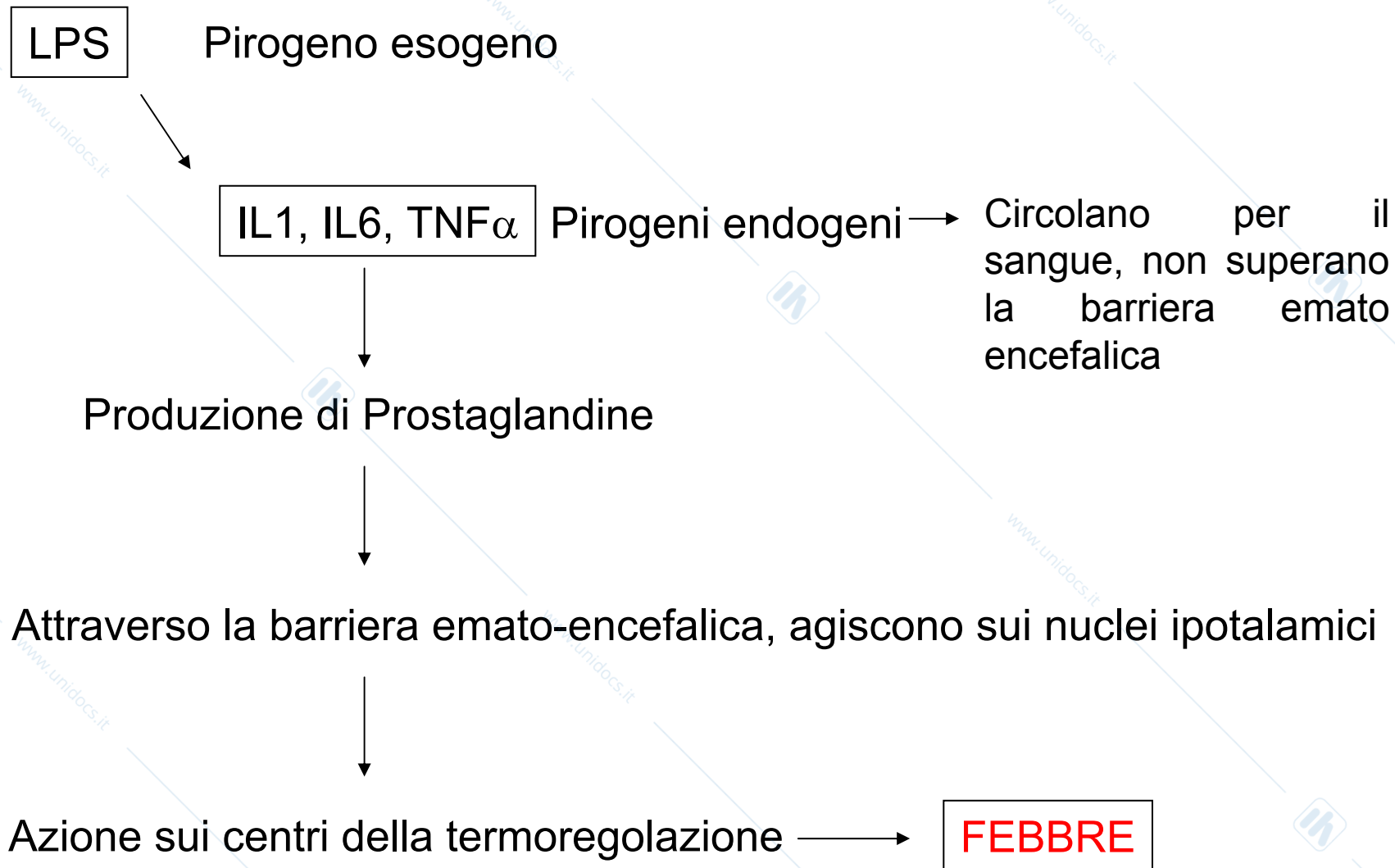
a **livello sistemico**:

- 1) sul SNC: generano un segnale che si trasmette dall'ipotalamo anteriore all'ipotalamo posteriore fino al centro vasomotore, mediante prostaglandine.
- con induzione di vasocostrizione cutanea, diminuzione della dispersione del calore, infine febbre
- 2) azione sul fegato: stimolano la produzione di proteine pro-infiammatorie

Le citochine prodotte perifericamente agiscono sul cervello attraverso 4 meccanismi:

- 1) Raggiungono il cervello attraverso regioni prive di barriera ematoencefalica
- 2) Oltrepassano la barriera mediante specifici meccanismi di trasporto
- 3) Trasmettono un segnale al cervello attraverso il nervo vago
- 4) Attivano i vasi cerebrali stimolando il rilascio di mediatori come NO, prostaglandine e citochine, che agiscono sulle cellule parenchimali cerebrali

Effetto indiretto dei LPS: **Febbre**



endotossina



Stimolo macrofago



Mediatori pro-infiammatori
(Citochine, $TNF\alpha$, IL1, IL6)



Azione nelle cellule endoteliali



Effetto benefico



Eliminazione del patogeno

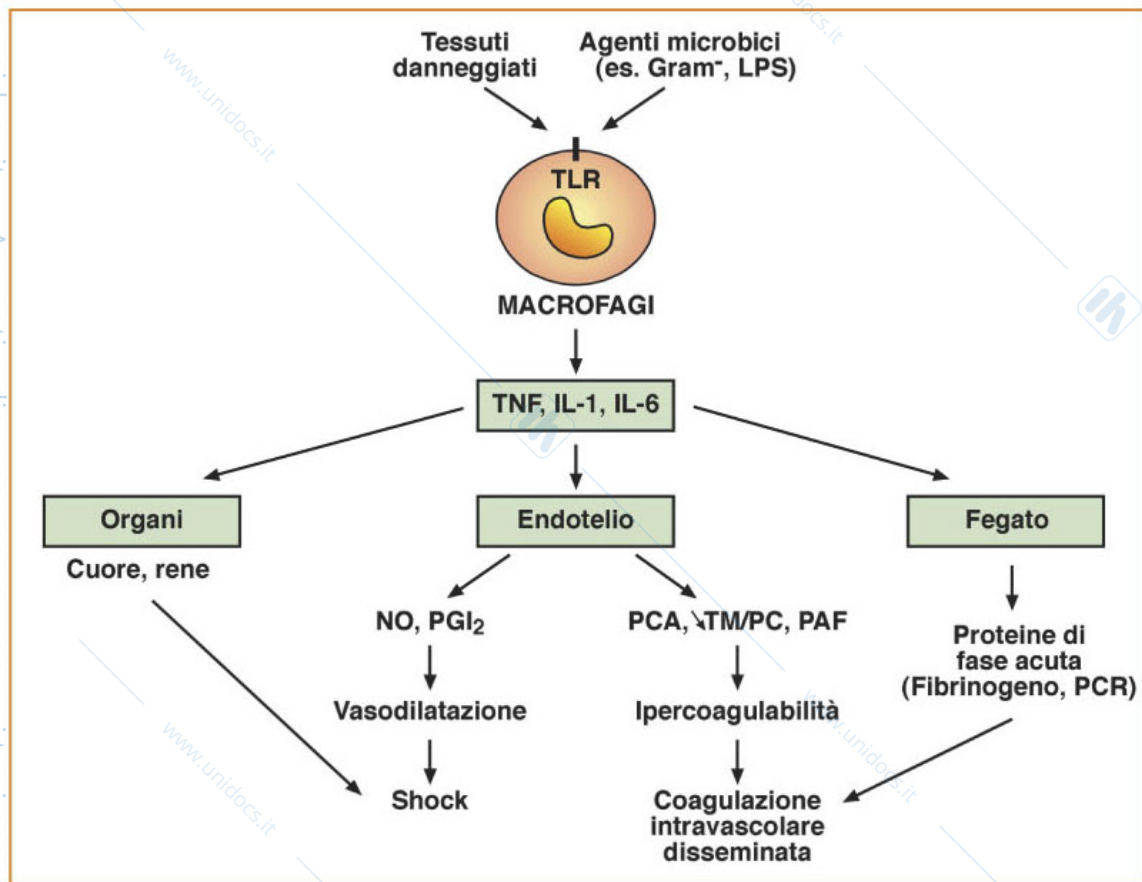


Effetto dannoso



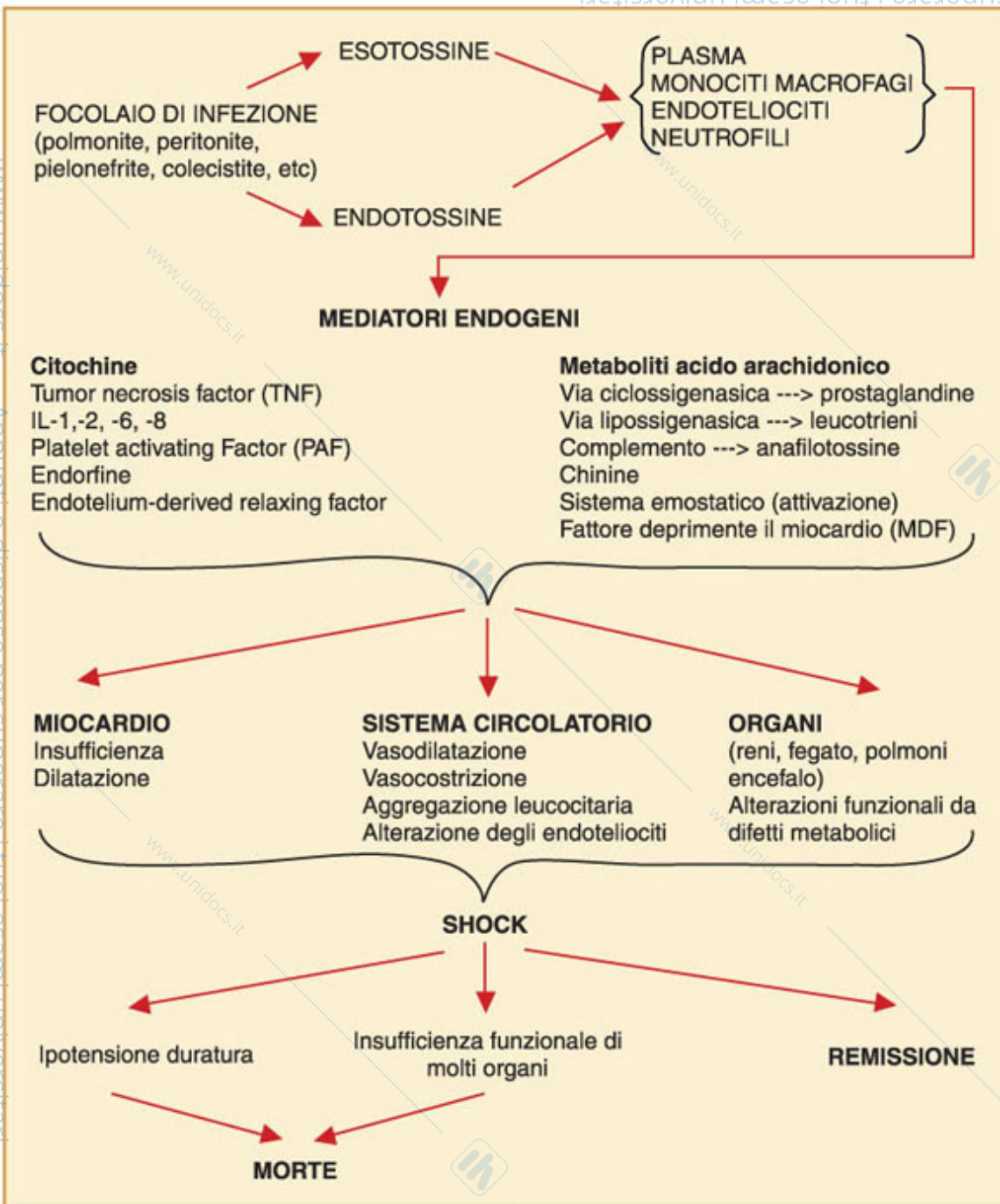
Vasodilatazione
Febbre
Shock endotossico
Necrosi tissutale

In caso di **SETTICEMIA**



Se i batteri non vengono degradati e vanno in circolo si ha SEPSI, una patologia sistemica anche mortale. I macrofagi vengono stimolati massivamente e si ha vasodilatazione sistemica con collasso cardiocircolatorio.

Eventi patogenetici sequenziali nello shock endotossico



Fisiopatologia della termoregolazione

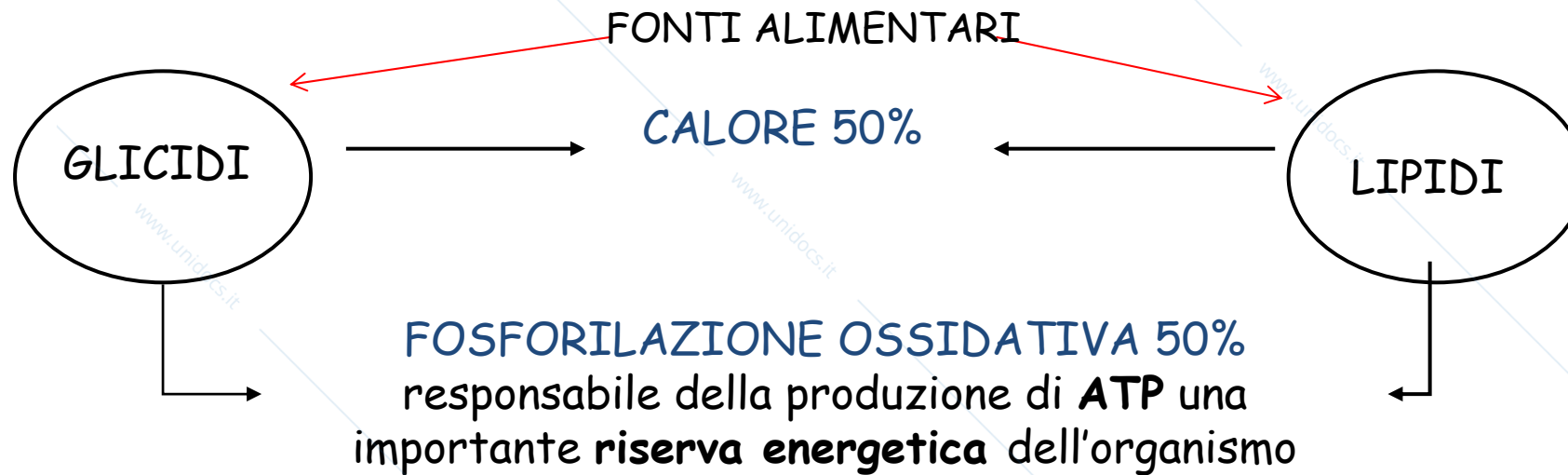
TERMOGENESI

Produzione di calore:

1. Reazioni metaboliche (involontarie)
2. Contrazione volontaria muscolo striato
3. Contrazione involontaria muscolo striato → brivido

Origine calore cellule → **CHIMICA**

OSSIDORIDUZIONE a livello della catena respiratoria mitocondriale



TERMOGENESI

TERMOGENESI OBBLIGATORIA:

METABOLISMO BASALE = produzione di calore in condizioni di riposo ed a normale temperatura ambientale

Attività metabolica ed energia richiesta per l'omeostasi fisiologica, in assenza di sovraccarico funzionale.

Regolato da **ORMONI TIROIDEI (T3)** → entrata ioni Ca^{2+} , Na^+ e K^+ → attivazione ATPasi → passaggio ATP → ADP con produzione calore

TERMOGENESI FACOLTATIVA:

produzione di calore in eccesso in confronto a quella richiesta per lo stato basale → contrazione volontaria muscoli striati. In seguito ad attività fisica.

Regolato da **CATECOLAMINE** → glicogenolisi epatica e lipolisi negli adipociti

Calore di attività metabolica ed esercizio fisico → non degradabile → eliminata

TERMODISPERSIONE

Via **CUTANEA** Più efficiente → superficie estesa e ruolo vasodilatazione

Via **RESPIRATORIA**

Via **DIGERENTE**

Via **URINARIA**

EVAPORAZIONE: passaggio dell'acqua dallo stato liquido a quello aeriforme (SUDORE).
Non necessita di differenza di temperatura tra due corpi. L'unico ostacolo è **L'UMIDITA'**. La sudorazione è sotto il controllo del SNC.

CONDUZIONE: è necessario il contatto fisico affinché il calore si disperda dal corpo a temperatura più alta verso il corpo a temperatura più bassa. E' *unidirezionale*

37°C

TERMOREGOLAZIONE



Termogenesi

Termodispersione

I centri termoregolatori

RECETTIVI

W

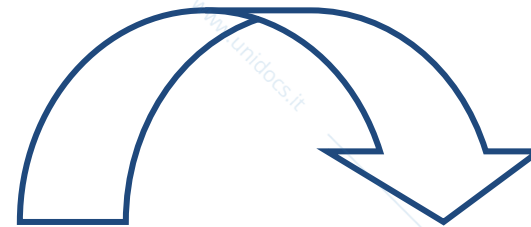
I

NEURONI
RECETTIVI DI
 $T > 0 < 37^{\circ}\text{C}$

NEURONI
INSENSIBILI A
STIMOLI TERMICI

Segnali LOCALI → T°C sangue SNC

Segnali PERIFERICI → termocettori nel corpo



W

C

NEURONI DI
TERMO
DISPERSIONE

NEURONI DI
TERMO
PRODUZIONE

EFFETTORI

T°C di riferimento = 37°C

T°C >

Neuroni W



Neuroni w



↑ Termodipersione
↓ termogenesi

↑ Sudore
Sensazione di sete
Rossore cutaneo
↓ Attività metabolica

T°C <

Neuroni W



Neuroni c



↑ Termogenesi
↓ termodipersione

Pallore
Brivido (contrazione involontaria)

Ipotermia

diminuzione della temperatura corporea al di sotto di 37°C
permanenza per lungo tempo in ambiente molto freddo

Ipertermia

aumento della temperatura corporea al di sopra di 37°C

FEBBRILI

NON FEBBRILI

IPERTERMIE NON FEBBRILI

aumento della temperatura corporea senza alterazione della temperatura di riferimento

CAUSE ESOGENE:

- **COLPO DI SOLE**: prolungata esposizione della testa ai raggi solari (aumento della permeabilità capillare del SNC)
- **COLPO DI CALORE**: in ambiente caldo-umido, soprattutto in concomitanza di sforzi fisici, difficoltà di raffreddamento per evaporazione per l'elevata concentrazione di vapor acqueo nell'aria.

CAUSE ENDOGENE:

- **IPERtermIE DI ORIGINE ENDOCRINA: IPERTIROIDISMO**

ormoni tiroidei → ↑ sintesi ATPasi → conversione ATP → ADP produce calore
→ lipolisi epatica → ↑ disponibilità acidi grassi → calore a livello mitocondriale.

IPERtermIA MALIGNA:

malattia ereditaria autosomica dominante → molto rara

Soggetti asintomatici MA anestetici volatili → GRAVE sintomatologia:

T°C circa 46°C

Contrattura muscolare

Acidosi metabolica

Spesso mortale

Mutazione canale del calcio del reticolo sarcoplasmatico → difetto strutturale

Anestetico apre canale → non si richiude → eccesso di calcio.

Esiti dell'infiammazione ACUTA

modificazioni emodinamiche, l'alterazione della permeabilità vascolare e gli eventi cellulari convergono in circuiti interattivi organizzati

Molte variabili influenzano questo processo di base:

- Natura e intensità dello stimolo
- Sede e tessuto colpiti

Gli esiti possono essere 4:

- 1) **Risoluzione completa:** ritorno alla normalità della sede interessata. avviene di solito per **stimoli lesivi modesti** o di **breve durata**, o nel caso vi sia stata una distruzione tissutale di scarsa entità → cellule parenchimali danneggiate sono in grado di **rigenerare**. Prevede la **neutralizzazione** o perdita di attività spontanea dei **mediatori** chimici e ripristino della **normale permeabilità** vascolare, cessazione dell'infiltrazione leucocitaria, **morte dei neutrofili** e infine **rimozione** di liquidi e proteine **dell'essudato**
- 2) **Guarigione per sostituzione con tessuto connettivo (fibrosi):** si ha in seguito a distruzioni tissutali di **notevole entità**, quando la sede infiammatoria riguarda **tessuti che non rigenerano**, o in presenza di **essudati ricchi di fibrina**
- 3) **Infiammazione cronica:** quando non si ha risoluzione della risposta infiammatoria acuta, sia per la persistenza dello stimolo lesivo, sia per eventi che interferiscono con il normale processo di guarigione.
- 4) **Formazione di un ascesso:** avviene soprattutto nel caso d'infezioni sostenute da microrganismi piogeni

SOSTITUZIONE CON TESSUTO CONNETTIVO (FIBROSI)

Distruzione dei tessuti con danno sia a carico delle cellule parenchimali che dello stroma,

Sostituzione delle cellule parenchimali con tessuto connettivo → fibrosi → cicatrici

Inizia precocemente nel corso dell'infiammazione.

A volte 24h dopo il danno i fibroblasti e le cellule dell'endotelio vascolare incominciano a proliferare per formare in 3-5 giorni → **tessuto di granulazione** (aspetto rosato, soffice e granulare). Le caratteristiche istologiche di tale tessuto: **angiogenesi e proliferazione dei fibroblasti**

I nuovi vasi consentono il passaggio di proteine ed eritrociti nello spazio extravascolare → il tessuto di granulazione è spesso **edematoso**

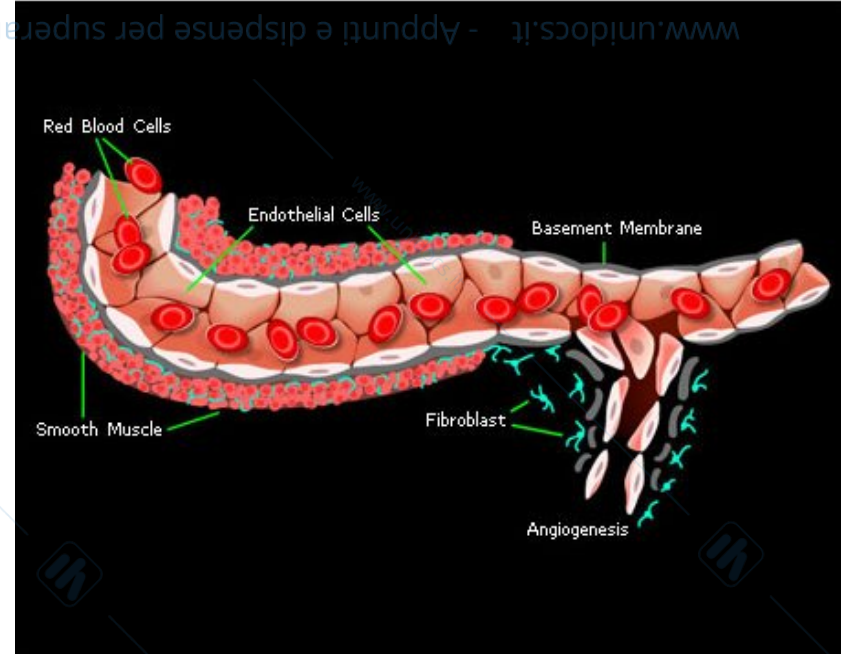
4 momenti del processo:

1. **Formazione di nuovi vasi sanguigni**
2. **Migrazione e proliferazione dei fibroblasti**
3. **Deposizione dell'ECM**
4. **Maturazione e organizzazione del tessuto fibroso (rimodellamento)**

Angiogenesi

I vasi pre-esistenti producono gemmazioni da cui germogliano nuovi vasi

Coinvolgimento di **fattori di crescita, cellule vascolari ed ECM**



Diverse fasi dell'angiogenesi:

1. **Degradazione** membrana basale del vaso originario
2. **Migrazione** delle cellule endoteliali verso lo stimolo angiogenetico
3. **Proliferazione** delle cellule endoteliali
4. **Maturazione** delle cellule endoteliali: inibizione della loro crescita, si ha rimodellamento
5. **Reclutamento** delle cellule peri-endoteliali che hanno la funzione di sostenere i tubi endoteliali

FIBROPLASIA

Si presenta **all'interno** della trama del **tessuto di granulazione**

Scopo: depositare MEC e rimodellarla → cicatrice

PASSAGGI:

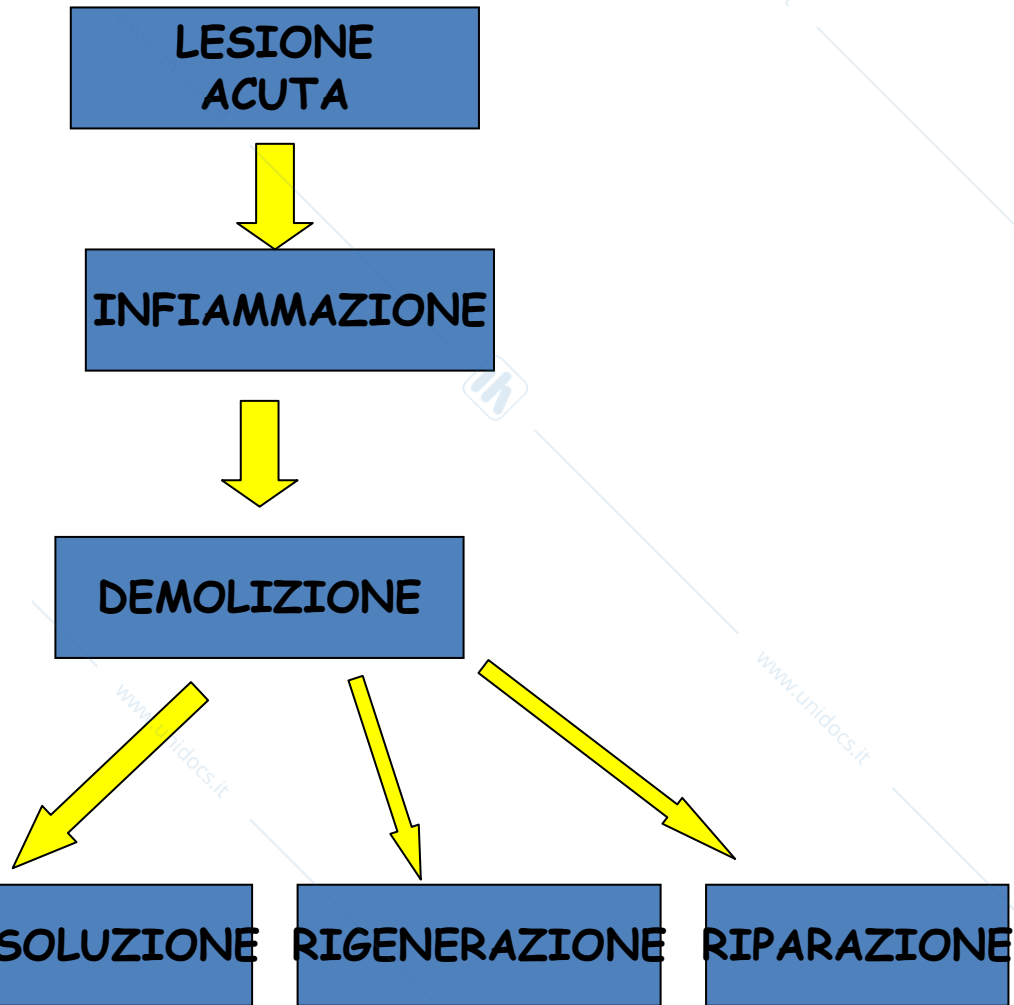
- 1) Il tessuto di granulazione → **angiogenesi** → vasi neoformati ad alta permeabilità → ↑ della deposizione di proteine plasmatiche (**fibrinogeno**) nelle MEC → **stroma** provvisorio per la crescita dei fibroblasti
- 2) I fibroblasti migrano al sito di danno e aumentano progressivamente la loro attività di sintesi → ↑ collagene e ↓ degradazione → aumenta MEC
- 3) Tessuto di granulazione → rimodellamento MEC → **cicatrice**: fibroblasti di forma fusata, collagene denso, frammenti di tessuto elastico e altri componenti di MEC

Maturazione della cicatrice → regressione dei vasi → pallida cicatrice non vascolarizzata.

L'INFIAMMAZIONE CRONICA

INFIAMMAZIONE ACUTA E CRONICA

a) Infiammazione acuta



b) Infiammazione cronica



INFIAMMAZIONE CRONICA

Cause:

- 1) Esposizione prolungata ad agenti esogeni ed endogeni potenzialmente tossici.
Es. -silice corpuscolato (→ silicosi: infiammazione cronica polmone)
-lipidi plasmatici endogeni (→ aterosclerosi: infiammazione cronica della parete arteriosa)
- 2) Infezioni persistenti da microrganismi aventi bassa tossicità.
Es. *Mycobacterium tuberculosis* e *Treponema pallidum*
- 3) Reazioni autoimmunitarie (artrite reumatoide; tiroidite cronica; epatite cronica).

Caratteristica comune → **PERSISTENZA DELLO STIMOLO LESIVO**

CARATTERISTICHE GENERALI DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA

- 1) PERSISTENZA DELLO STIMOLO IRRITANTE
- 2) PRESENZA CONTEMPORANEA DI PROCESSI DI INFIAMMAZIONE, DEMOLIZIONE E GUARIGIONE
- 3) IMPORTANZA PREDOMINANTE DELLA COMPONENTE **CELLULARE** RISPETTO A QUELLA VASCOLARE → **ISTOFLOGOSI**
- 4) NON SPECIFICITA' → AGENTI MOLTO DIVERSI POSSONO PROVOCARE TIPI DI INFIAMMAZIONE MOLTO SIMILI

Quadri morfologici dell'inflammazione acuta e cronica

Inflammazione purulenta:

Caratterizzata da un'intensa infiltrazione di neutrofili

Il centro della lesione diventa una cavità piena di pus contenente tessuto necrotico e neutrofili

Causata da batteri piogeni

Es. appendicite acuta è una infezione purulenta acuta

ESSUDATO PURULENTO

PUS → componente cellulare e sierosa

È formato da neutrofili, cellule necrotiche e liquidi ricchi di proteine plasmatiche

Nell'essudato purulento possono permanere **BATTERI PIOGENI** (*Stafilococco*, *Meningococco*)

La disseminazione profonda di batteri piogeni in un tessuto provoca **ASCESO**: raccolta di pus localizzata e circoscritta.

- Regione centrale: massa necrotica di leucociti e cellule del tessuto
- Attorno è presente una zona con neutrofili vitali
- Attorno si ha proliferazione di cellule parenchimali e fibroblasti (segno di processi di riparazione in corso)

Nel tempo l'ascesso viene isolato da una parete di tessuto connettivo che limita la diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti.

INFIAMMAZIONE GRANULOMATOSA

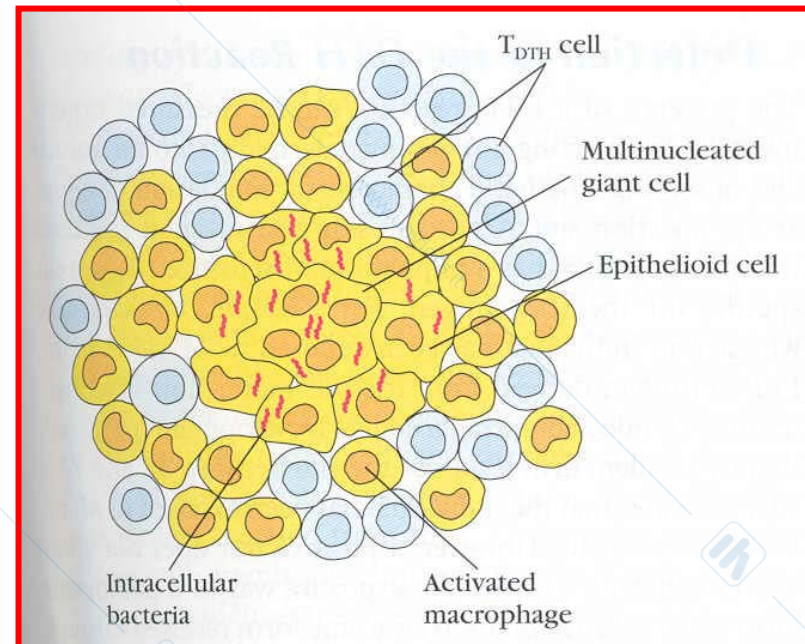
- processo infiammatorio cronico ben distinto
- caratterizzata dall'accumulo e dalla proliferazione di MACROFAGI attivati modificati (epitelioidi)
- prototipo delle malattie granulomatose è la tubercolosi (ma anche lebbra, sifilide, ecc.)

GRANULOMA = area circoscritta di infiammazione granulomatosa.
È formato da una raccolta di macrofagi (epitelioidi), circondata da linfociti.
Nei granulomi più vecchi si sviluppa un bordo di fibroblasti e tessuto connettivo.

2 tipi con diversa patogenesi:

1. **Da corpo estraneo** (relativamente inerte come talco, materiale di sutura o altre fibre) che NON stimola una risposta infiammatoria o immunitaria, e ha dimensioni tali da impedire fagocitosi da parte di un solo macrofago. Racchiuso da macrofagi e fibroblasti.

2. **Di tipo immunologico**: causato da particelle insolubili che stimolano risposta immunitaria cellulo-mediata. Macrofagi inglobano e processano il materiale e lo presentano ai linfociti T, attivandoli.



INFIAMMAZIONE GRANULOMATOSA

Es. Granuloma causato dal bacillo tubercolare (TUBERCOLO)

Caratterizzato da:

- Presenza nella **parte centrale** di **necrosi caseosa**, circondata da cellule epitelioidi e da cellule giganti.
- All'esterno linfociti e plasmacellule e più esternamente una reazione connettivale data da fibroblasti

