

PATOLOGIA GENERALE 2

FISIOPATOLOGIA DEL CIRCOLO

Aterosclerosi
Trombosi-embolia
Ischemia-Infarto
Ipertensione-Ipotensione
Shock
Sindromi emorragiche
Edema

ATEROSCLEROSI

Definizione:

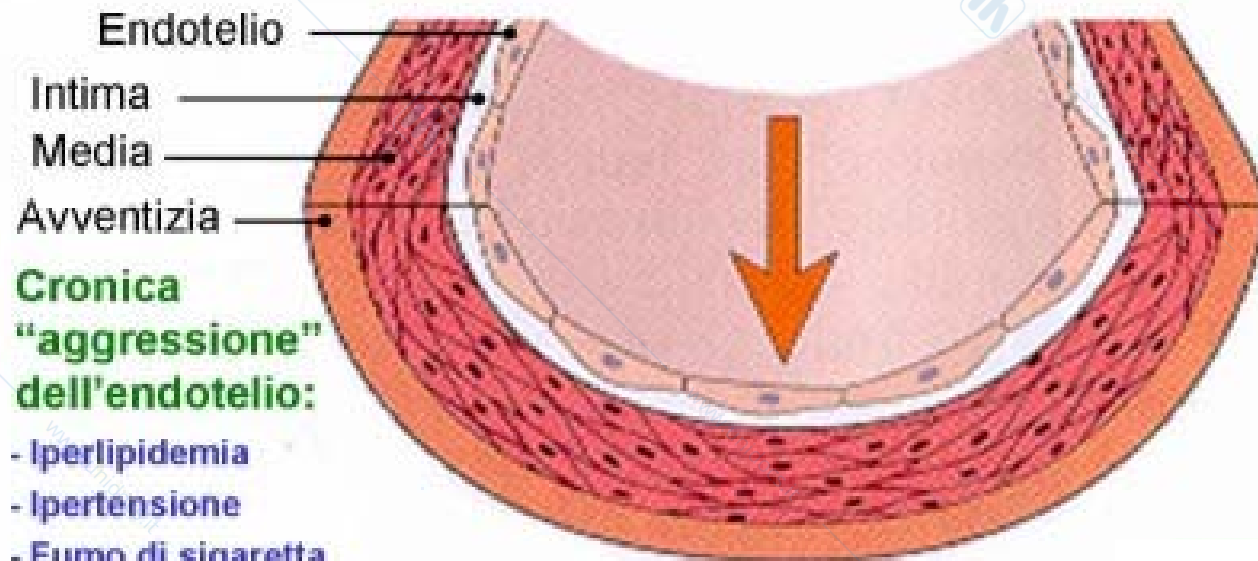
Forma particolare di arteriosclerosi caratterizzata dalla formazione di placche (**ateromi**) sulle pareti delle arterie (aorta, carotidi e arterie muscolari)

Arteriosclerosi = generico indurimento e perdita di elasticità delle pareti delle arterie

PATOGENESI

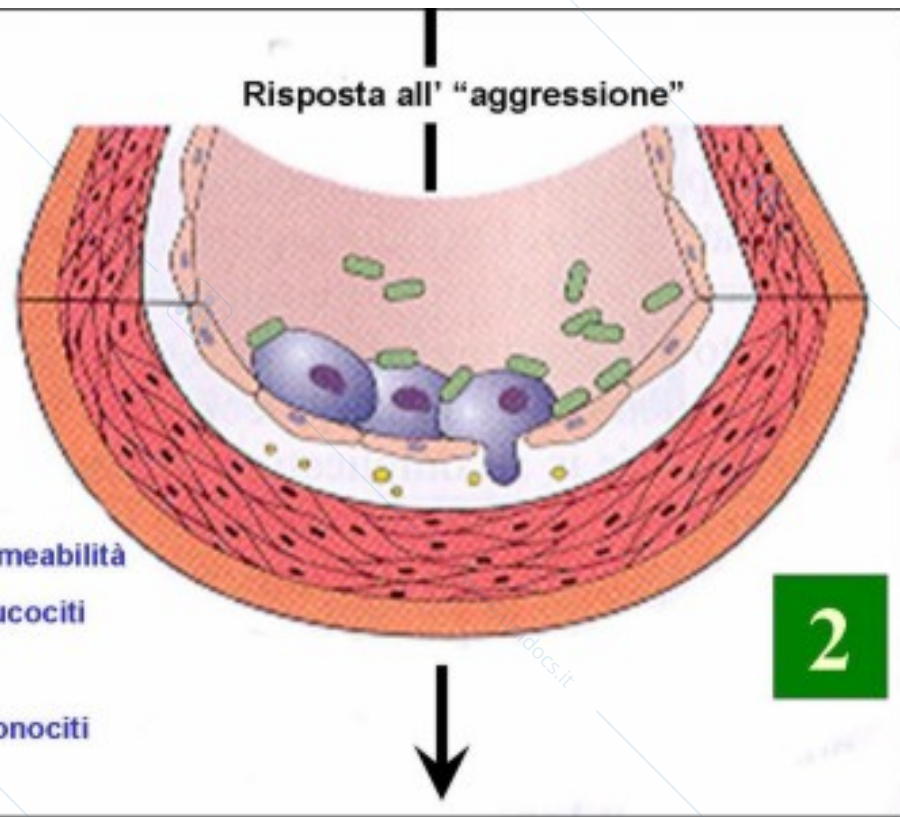
1) Stimoli lesivi cronici sull'endotelio

Es. Fumo di sigaretta:
aumento monossido di carbonio → danno;
Aumento LDL e riduzione HDL



1 Cronica "aggressione" dell'endotelio:

- Iperlipidemia
- Ipertensione
- Fumo di sigaretta
- Reazioni immunitarie
- Fattori emodinamici
- Tossine
- Virus



2

Disfunzione endoteliale :

- Aumentata permeabilità
- Adesione di leucociti
- Migrazione
- Adesione di monociti

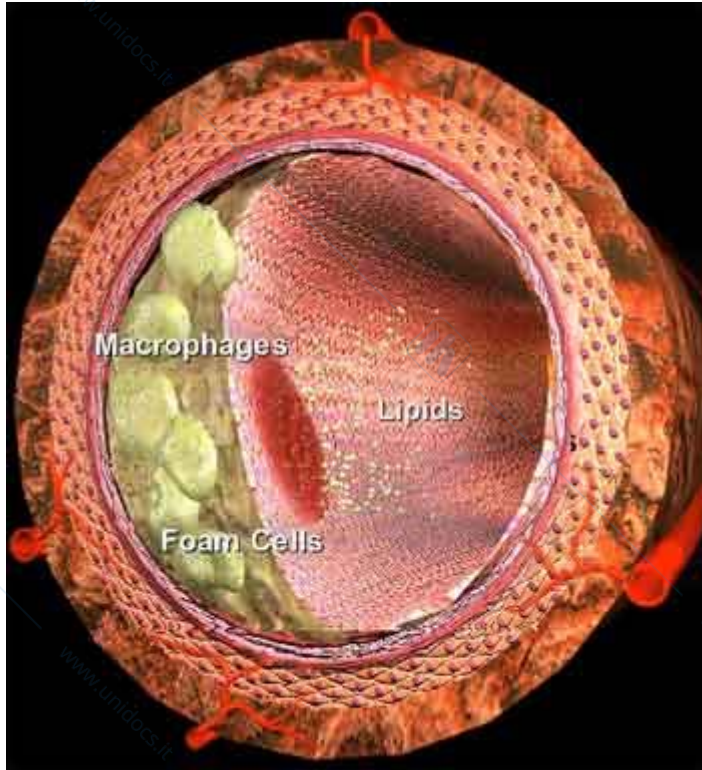
2

2) Disfunzione endoteliale → ↑permeabilità

- **Infiltrazione LDL** → legame MEC → ossidazione → pro-infiammatoria
- Richiamo monociti per eliminare LDL ox
- Accumulo patologico di macrofagi



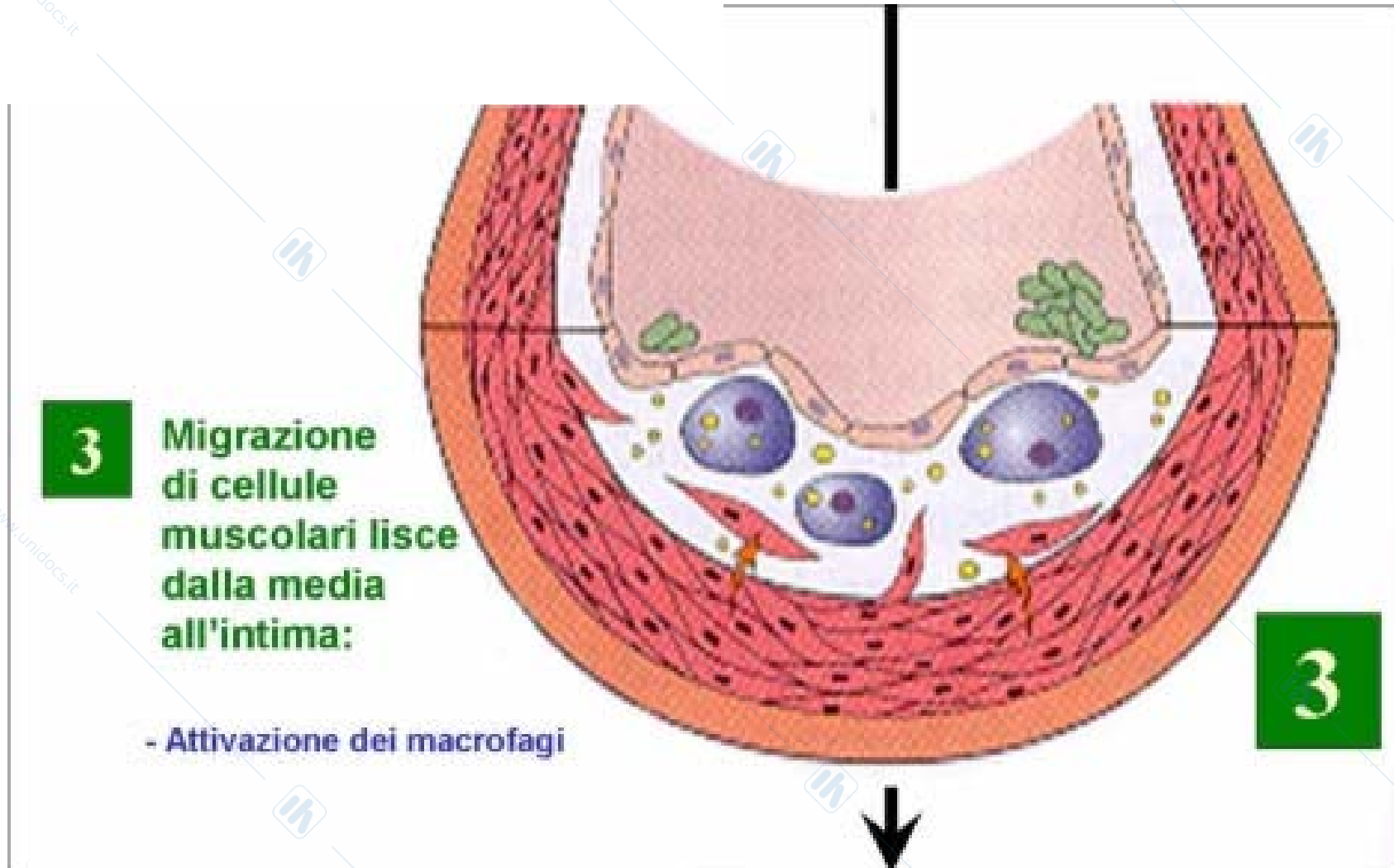
Infiltrazione lipidica



- LDL e VLDL iniziano a accumularsi nel sito della lesione
- Macrofagi *in situ* rilasciano ROS → ossidazione lipoproteine
 - Fagocitosi macrofagi (cellule schiumose)
 - Chemotattiche per altri monociti

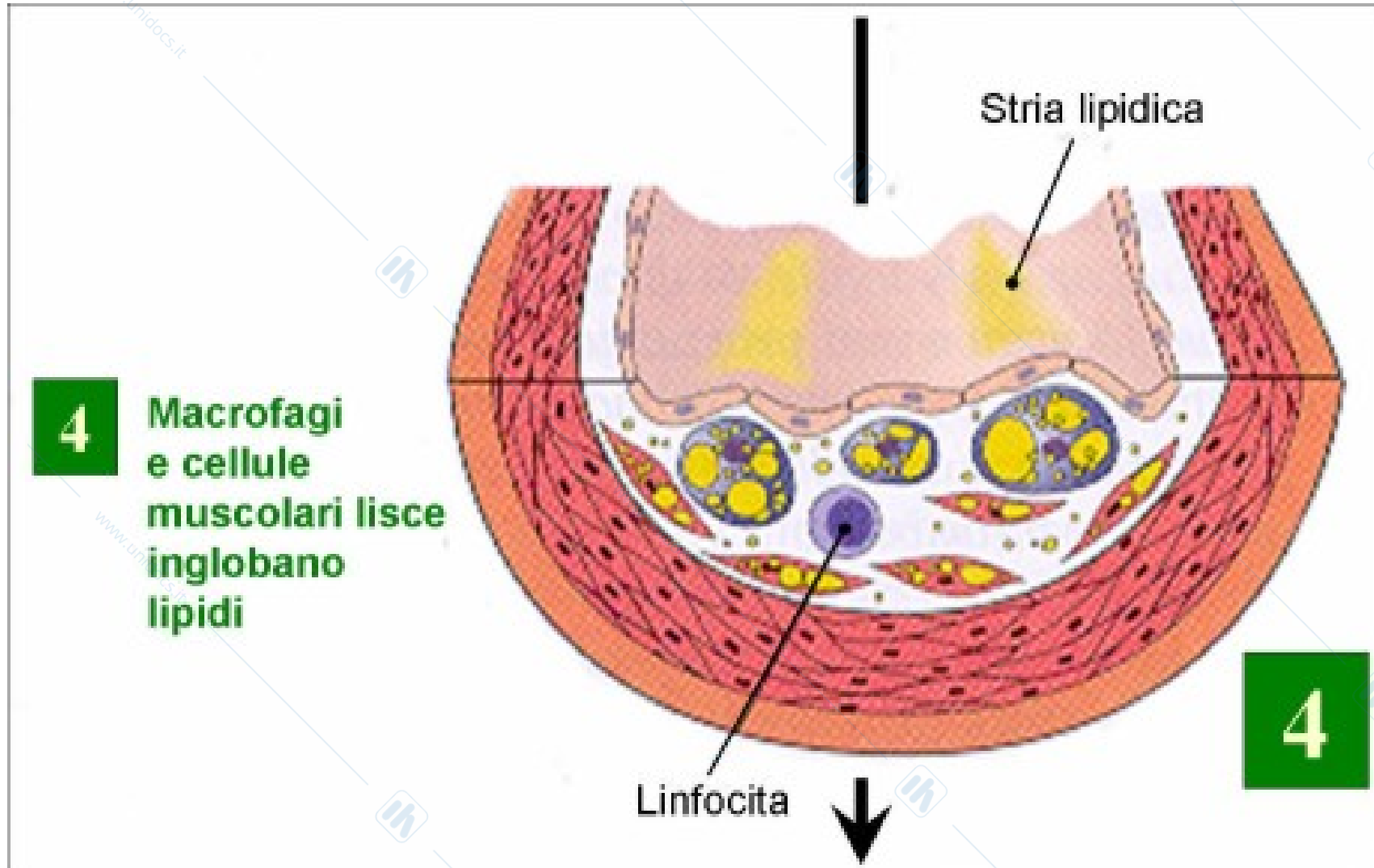
3) Migrazione cellule muscolari lisce

- Richiamo ad opera dei macrofagi
- Producono MEC e tessuto fibroso



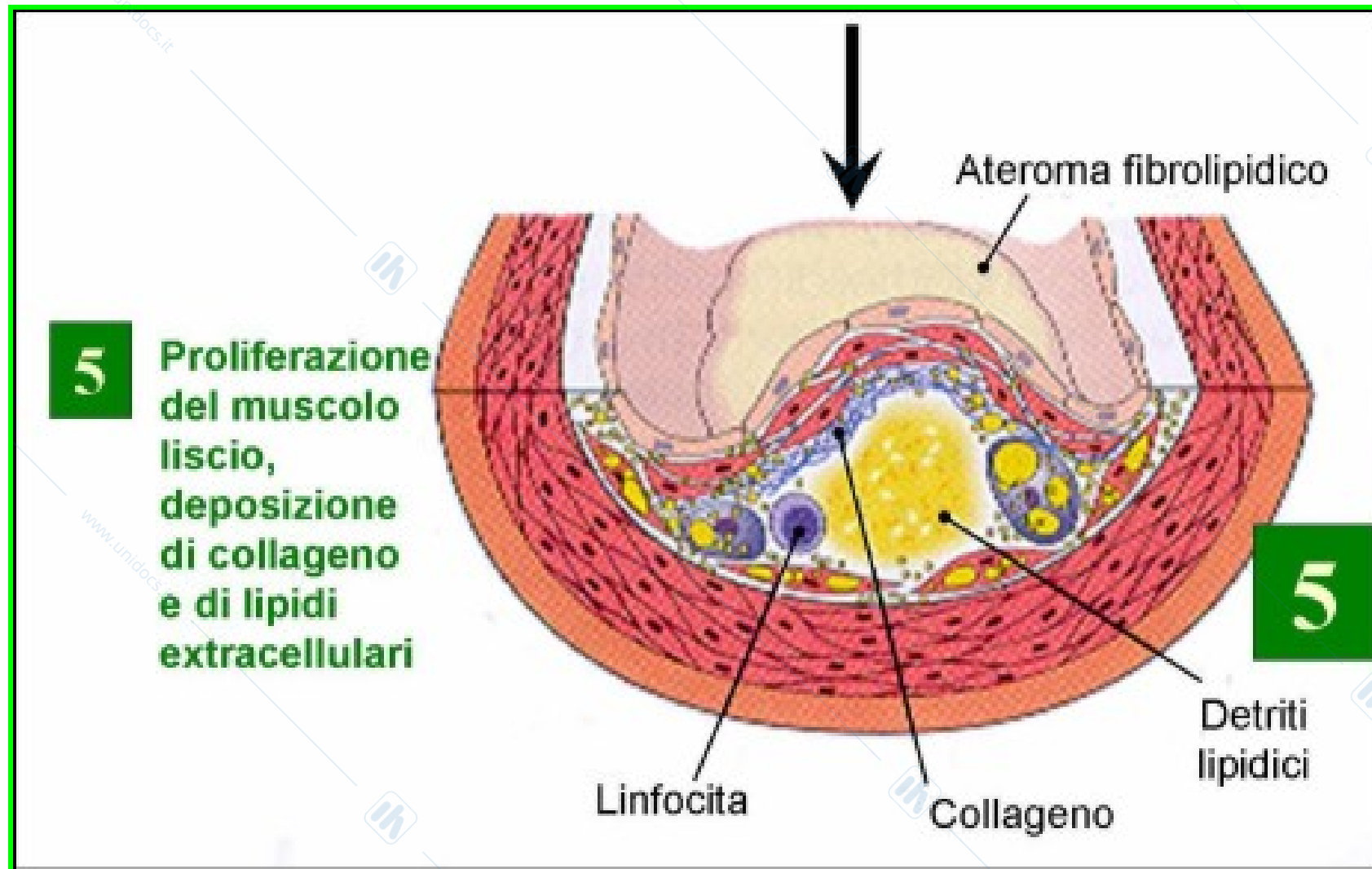
4) Formazione cellule schiumose

- Macrofagi e cellule muscolari inglobano lipidi
- Vengono richiamati anche i linfociti T

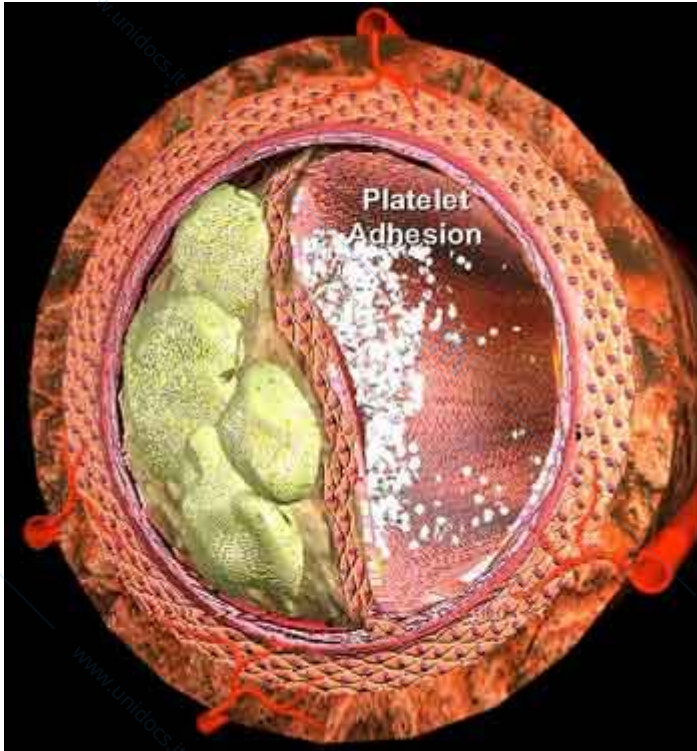


5) Formazione core e capsula

- Deposito di collagene e lipidi extracellulare → capsula fibrosa
- Core lipido con cellule schiumose



Destino della placca



a) Rottura

- Se capsula non spessa → forza meccanica → rottura
- macrofagi e cellule muscolari presentano tromboplastina → FORMAZIONE DI TROMBINA → **COAGULAZIONE**
- Lipidi e materiale fibroso → **ADESIONE E ATTIVAZIONE PIASTRINICA**
- Si può avere **OCCLUSIONE** del vaso in pochi minuti

b) Distacco

- Trasportata lungo l'arteria, può trovare vaso di dimensioni più piccole → **OSTRUZIONE**

EZIOLOGIA

Non del tutto nota, ma sono stati identificati fattori di rischio

Fattori costituzionali

- Età (processo lento e progressivo che inizia già nell'infanzia)
- Sesso (gli uomini sono più soggetti)
- Genetici e storia familiare:
di tipo **poligenico** (predisposizione familiare a diabete o ipertensione)
alterazione ereditaria **specific**a del metabolismo delle lipoproteine

Fattori di rischio potenzialmente controllabili

- Ipercolesterolemia (alti livelli di LDL in circolo)
- Diabete Mellito (LDL facilmente ossidabili e le HDL instabili)
- Ipertensione
- Fumo da sigaretta
- Diminuzione delle HDL circolanti (fumo, sedentarietà, obesità)

Sintomi

A lungo asintomatica → compaiono 40-60anni → arterie già compromesse

A seconda della localizzazione, diverse conseguenze della carenza di ossigeno:

- arti inferiori (zoppia, crampi o paralisi dei muscoli)
- cervello (confusione mentale, cefalea)
- cuore (angina pectoris che si manifesta con un forte senso di oppressione al torace soprattutto durante forti stress psicofisici).

OCCLUSIONE PROGRESSIVA del lume del vaso

Occlusione parziale:

(I sintomi compaiono solamente quando il tessuto richiede un maggior afflusso di sangue)

ANGINA PECTORIS (occlusione coronarie)

Occlusione totale:

(rottura di una placca fibrosa **TROMBO**)
ISCHEMIA ACUTA, degenerazione idropica dei tessuti, morte ischemica **INFARTO**

Prevenzione

- Prevenzione primaria (ritardare la formazione degli ateromi)
 - Cambiamenti nello stile di vita
 - Dieta
 - Fumo
 - Alcool
- Prevenzione secondaria (prevenire le recidive di eventi patologici)
 - Drastici cambiamenti nello stile di vita
 - Uso di antiaggreganti

Terapia

- Statine
 - Inibitori enzima epatico tappa limitante nella sintesi di colesterolo
- Terapie antiplastriniche
 - Diminuiscono aggregazione piastrinica
- Terapie antinfiammatorie
 - Riducono danno endoteliale primario

Intervento chirurgico: rimozione ateroma, bypass, angioplastica

TROMBOSI

Inopportuna attivazione intravasale dell'emostasi che dà luogo alla formazione di una massa semisolida, detta trombo, costituita da **fibrina e cellule (piastrine, globuli rossi e bianchi)**.

- Stasi del circolo
 - Lesione endoteliale
 - Alterazioni della coagulazione
- } Cause della trombosi
Triade di Virchow

1) **FLUSSO EMATICO** → ↓ velocità e regolarità. Più probabile nelle vene

2) **ALTERAZIONE ENDOTELIO** → causata da diverse tipologie di danno

Attivazione coagulazione e aggregazione piastrinica

Cause infettive: endotossine (LPS → attivazione macrofagi), virus, parassiti (→ necrosi)

Cause meccaniche: traumi esterni, interventi chirurgici, calore

Cause tossiche (farmaci, veleni)

Cause immunologiche (immunocomplessi, anticorpi specifici)

3) **ALTERAZIONE FUNZIONE EMOSTATICA**: malattie genetiche (fattori coagulazione), tumori e traumi (↑ tromboplastina), ↑ numero piastrine

Sequenza patogenetica

- Cause diverse danneggiano continuità endotelio vasale
- Attivazione delle piastrine → aderiscono all'endotelio
- Aggregazione piastrinica → liberazione sostanze → aumenta aggregazione → **TROMBO BIANCO**

BIANCO

- Attivazione coagulazione → polimeri di fibrina per stabilizzare trombo bianco
- Nel giro di 12-24h si ha sostituzione delle piastrine con rete di fibrina con intrappolati i globuli rossi → **TROMBO ROSSO**

-Invasione di macrofagi e neutrofili che partecipano al **DESTINO del trombo:**

- Lisi
- Sintesi collagene ed elastina → ispessimento → cicatrizzazione
- Rilascio fattori di crescita → nuovi vasi per bypassare occlusione

COMPLICAZIONI

Occlusione del vaso → Parziale → atrofia
→ Totale → necrosi (infarto)
Embolia → distacco trombo e occlusione a distanza

TERAPIA

Rimozione chirurgica → angioplastica
-antiaggreganti piastrinici
-eparina, attivatori sistema fibrinolitico

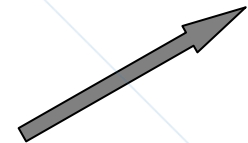
PREVENZIONE

Dieta
Eliminazione fumo
Eliminazione fonti di stress
Attività fisica

EMBOLIA

Condizione che si verifica quando si ha la presenza nel sangue circolante di materiali non fisiologicamente ad esso appartenenti

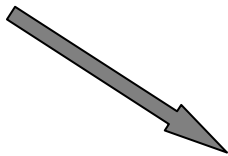
EMBOLI



Solidi → trombi distaccati → da una grossa arteria si possono avere ictus cerebrale, infarto intestinale, infarto renale



Gassosi → aria, azoto. Causato da esposizione all'aria di ferite del collo, improprie manovre mediche, immersioni



Lipidici → nel corso di fratture e traumi si ha aspirazione di particelle lipidiche dal midollo osseo

ISCHEMIA

E' la condizione di mancata perfusione ematica di un tessuto.

Si manifesta per insufficiente pressione arteriosa oppure per occlusione dei vasi dovuta a trombosi o a embolia

Ha varie conseguenze sulle cellule:

- Anossia
- Mancanza di substrati metabolici
- Necrosi dei tessuti circostanti → risposta infiammatoria

E' una conseguenza del danno ischemico. → **INFARTO**

È una sindrome acuta, provocata da ischemia ad 1 organo o parte di esso

I SINTOMI sono diversi a seconda dell'organo interessato → DOLORE ACUTO

Infarto del MIOCARDIO

Eziologia → evidenziati fattori di rischio

- 1) Fattori pre-disponenti non influenzabili: età, sesso, familiarità
- 2) Fattori di rischio di I ordine: dislipidemia, ipertensione, diabete, tabagismo
- 3) Fattori di rischio di II ordine: sedentarietà, stress, iperfibrinogenemia

Fattori scatenanti → sforzi evidenti, stress con grave variazione P arteriosa

Evoluzione

- 1) **Stadio della necrosi (48h):** problemi del ritmo, insufficienza cardiaca
- 2) **Stadio della cicatrizzazione (30-50 giorni):** trombo-embolia, aritmie, pericardite post-infarto
- 3) **Stadio della riabilitazione:** ↓ ansia, educazione igienico - dietetica
- 4) **Stadio della prevenzione delle recidive:** abolizione tabacco, dieta

50% muore prima arrivo in ospedale, 10-20% dopo l'arrivo

Mortalità correlata all'insufficienza cardiaca

Terapia

Morfina per ridurre dolore anginoso

Ossigeno

Nitrati → diminuzione ritorno venoso

Aspirina → antiaggregante piastrinico

IPERTENSIONE-IPOTENSIONE

Ipertensione arteriosa

→ indagini epidemiologiche per valori $> 140\text{mmHg}$ per la massima e $>90\text{mmHg}$ per la minima

Modalità di classificazione:

- Rialzo pressorio (sistolica, diastolica o ambedue)
- Gravità del decorso clinico (benigna o maligna)
- Meccanismo patogenetico (primitiva o secondaria)

CAUSE PRIMITIVA (essenziale)

- Diminuita capacità del rene ad eliminare sodio
- Fgenetici→ familiarità
- Alimentazione (ricca si sale)
- Stress
- Alcolismo
- Tabagismo
- Sedentarietà
- Invecchiamento

CAUSE SECONDARIA (10%)

- Glomerulonefrite cronica,
- Occlusione di un'arteria renale
- Coartazione dell'aorta
- Feocromocitoma
- Ipertiroidismo
- Farmaci→ FANS, Cortisone

Basi genetiche

Oltre 20 geni coinvolti da soli o in combinazione nella patogenesi dell'IA

2 grandi classi di geni:

- Geni che regolano il normale **riassorbimento di sodio e acqua** → possono ↑ volemia
- Geni coinvolti nel controllo del **calibro vasale** → ↑ resistenze periferiche

Patogenesi

Espansione del volume plasmatico è il maggior responsabile dell'ipertensione

- 1) Guadagno di funzione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone
- 2) Difetto dei meccanismi antagonisti

SINTOMI

Inizia senza sintomatologia → col tempo causa danni al sistema cardiocircolatorio

Complicanze:

Cuore → rimodellamento ipertrofico per aumento del lavoro → insufficienza cardiaca

Sistema nervoso → cefalea e vertigini, ictus emorragico

Rene → proteinuria ed ematuria, alterato riassorbimento → insufficienza renale

Vasi → frequenti rotture dei piccoli vasi

Ipotensione

per valori < 90 mmHg per la massima e < 60 mmHg per la minima → indagini epidemiologiche

Tipologie:

-Acuta-transitoria : es. **ipotensione ortostatica**: passaggio da supini a eretti →
pallore, vertigini, svenimento.

-Ipotensione neurologica mediata

giovani e bambini.

In piedi per un lungo periodo di tempo → senso di vertigini, debolezza, o mal di stomaco. I bambini di solito superano questo tipo di ipotensione con la crescita.

-Ipotensione grave

Dovuta a improvvisa perdita di sangue (shock) porta carenza di ossigeno nel corpo →
danni al cuore, cervello, e ad altri organi → potenzialmente mortale

Cause:

Utilizzo di farmaci (diuretici, anti-depressivi)

Disidratazione;

Modifiche del ritmo cardiaco (aritmie)

Anafilassi (allergia che mette in pericolo la vita);

Shock;

Diabete allo stato avanzato

Sintomi

Vista offuscata;

Confusione;

Vertigini;

Svenimento;

Stordimento;

Sonnolenza;

Debolezza

Terapia

Persona sana → no trattamento

Ipotensione collegata allo shock → intervento medico → trasfusione di sangue + medicinali (antibiotici)

Ortostatica → fluidi per la disidratazione, calze drenanti

Neurologia mediata → evitare stare troppo in piedi

SHOCK

Si ha grave danno emodinamico e circolatorio, tale da non garantire perfusione corretta di organi e tessuti

Diverse tipologie a seconda della causa che porta al cedimento emodinamico:

- Cardiogeno: danno primario è dato da un'alterazione della pompa cardiaca
- Ipovolemico si ha riduzione volemia

I sintomi dipendono dalla **patogenesi**, dalla **durata** e dal **distretto** interessato.

Patogenesi generale

Sito primario del cedimento dell'omeostasi circolatoria = punto di inizio cascata di eventi → riduzione perfusione organi

-Cardiogeno:

origina da insufficienza della pompa cardiaca → riduzione gittata e pressione arteriosa

Comporta infarto del miocardio, miocarditi acute e fulminanti

- Emorragico → Ipovolemico

origina da perdita di sangue (emorragia) → riduzione volemia → riduzione ritorno venoso e gittata cardiaca

Si ha reazione compensatoria di vasocostrizione → sensazione di freddo

Si ha ischemia che può portare a necrosi

-Anafilattico

Origina per rapida e abbondante liberazione di mediatori vasodilatatori in seguito alla reazione allergene-IgE su mastcellule.

Comporta vasodilatazione, aumento viscosità sangue

-Settico

Origina per abnorme attivazione e amplificazione di una risposta infiammatoria sistemica → tempesta citochinica → mediatori producono danno

Caratterizzato da vasodilatazione periferica, danni alla pompa cardiaca, ipotensione → funzione d'organi compromessa (rene, cuore, fegato, cervello, polmoni)

SINDROMI EMORRAGICHE

Emorragia → fuoriuscita di sangue

Eziologia

- trauma (ferite, interventi chirurgici)
- fenomeni patologici che ledono integrità vaso (aterosclerosi, metastasi)
- disordini genetici: anomalie sistema coagulazione (emofilia, carenze fattori coagulazione)

Tipologie:

- Da difetto vascolare: non gravi. Manifestazione → ECHIMOSI, PETECCHIA (carezza vitamina C → scorbuto)
- Piastrinopatie: impossibilità formazione tappo piastrinico. Manifestazione → PORPORA e forti sanguinamenti
- Da difetto dei fattori di coagulazione: emorragie persistenti con recidiva. Possono essere dovuti a cause congenite (emofilia) o acquisite (epatopatie)

Conseguenze diverse a seconda della quantità di sangue perso → >30% → shock emorragico

EMOFILIA

Malattia ereditaria trasmissione eterocromosomica (cromosoma X) recessiva

→ grave insufficienza nella coagulazione del sangue dovuta alla mancanza, totale

o parziale, di specifiche proteine del sistema della coagulazione

fattore VIII (emofilia A) → forma più comune e più grave

fattore IX (emofilia B)

fattore XI (emofilia C)

Le manifestazioni

a seconda della mancanza più o meno marcata del fattore in esame:

Moderata: sanguinamento articolare o sanguinamento muscolare precoce,

epistassi severa, gengivorragia persistente, ematuria persistente;

Maggiore: sanguinamento articolare o muscolare avanzato, ematoma collo,

lingua, faringe, trauma cranico senza deficit neurologici, dolore addominale

severo, emorragia gastrointestinale;

Gravissima: emorragia intracranica, interventi chirurgici con emorragia,

emorragia retroperitoneale

FISIOPATOLOGIA DEL CUORE

INSUFFICIENZA CARDIACA

INSUFFICIENZA CARDIACA

Condizione caratterizzata dalla incapacità del cuore ad immettere in circolo una quantità di sangue adeguata alla richiesta dell'organismo

Eziologia: 3 tipologie di cause

1) CARDIACHE:

- Anomalie meccaniche
- Insufficiente attività contrattile del miocardio (miocardite)
- Disturbi del ritmo (tachicardia)

2) CIRCOLATORIE

- Diminuzione del ritorno del sangue al cuore (shock emorragico)
- Aumentata capacità del letto circolatorio
- Anomalie vascolari periferiche
- Ipertensione sistemica

3) EXTRA-circolatorie ed EXTRA-cardiache

- Anemia
- Grave ipossia
- Ipossia grave
- Beri-beri (umido)
- Infezioni

FATTORI DI RISCHIO:

- Obesità
- Diabete
- Ipertensione
- Fumo
- Errata alimentazione

SISTEMA CIRCOLATORIO

Circolo sistemico:

Ventricolo sx → parte aorta → capillari → vena → atrio destro

Circolo polmonare:

Ventricolo dx → vena → polmoni → arteria → atrio sx

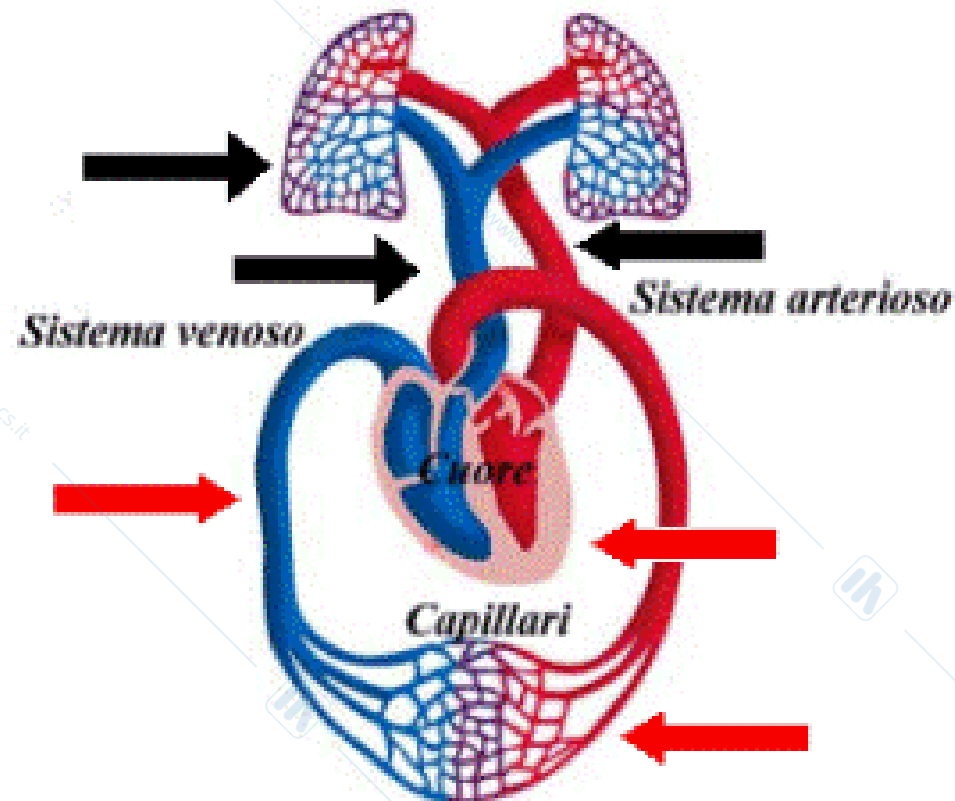
Vizio valvolare congenito o
agonismo sportivo:

Miociti sotto aumento carico
emodinamico prolungato →
adattamento → IPERTOFIA

- scompenso cardiaco relativo →
Riposo → ritorno normalità

- ISCHEMIA miocardica → pompa
compromessa → insufficienza
cardiaca

Apparato Cardiocircolatorio



PATOGENESI

Meccanismo ANTEROGRADO:

Inefficienza contrattile ventricoli → ↓ portata circolatoria → INSUFFICIENZA PERFUSIONALE

↓ perfusione tissutale → ipossia

Meccanismo compensatorio simpatico

VASOCOSTRIZIONE → Miglior apporto cervello e cuore, < ad organi resistenti

↑ resistenze periferiche

↑ sovraccarico cuore

Difetto perfusionale prolungato

alterazioni RENI

↓ filtrazione glomerulare

↑ sintesi renina

Formazione angiotensinogeno

Rilascio aldosterone

> Ritenzione sodio e acqua

↑ sovraccarico cuore

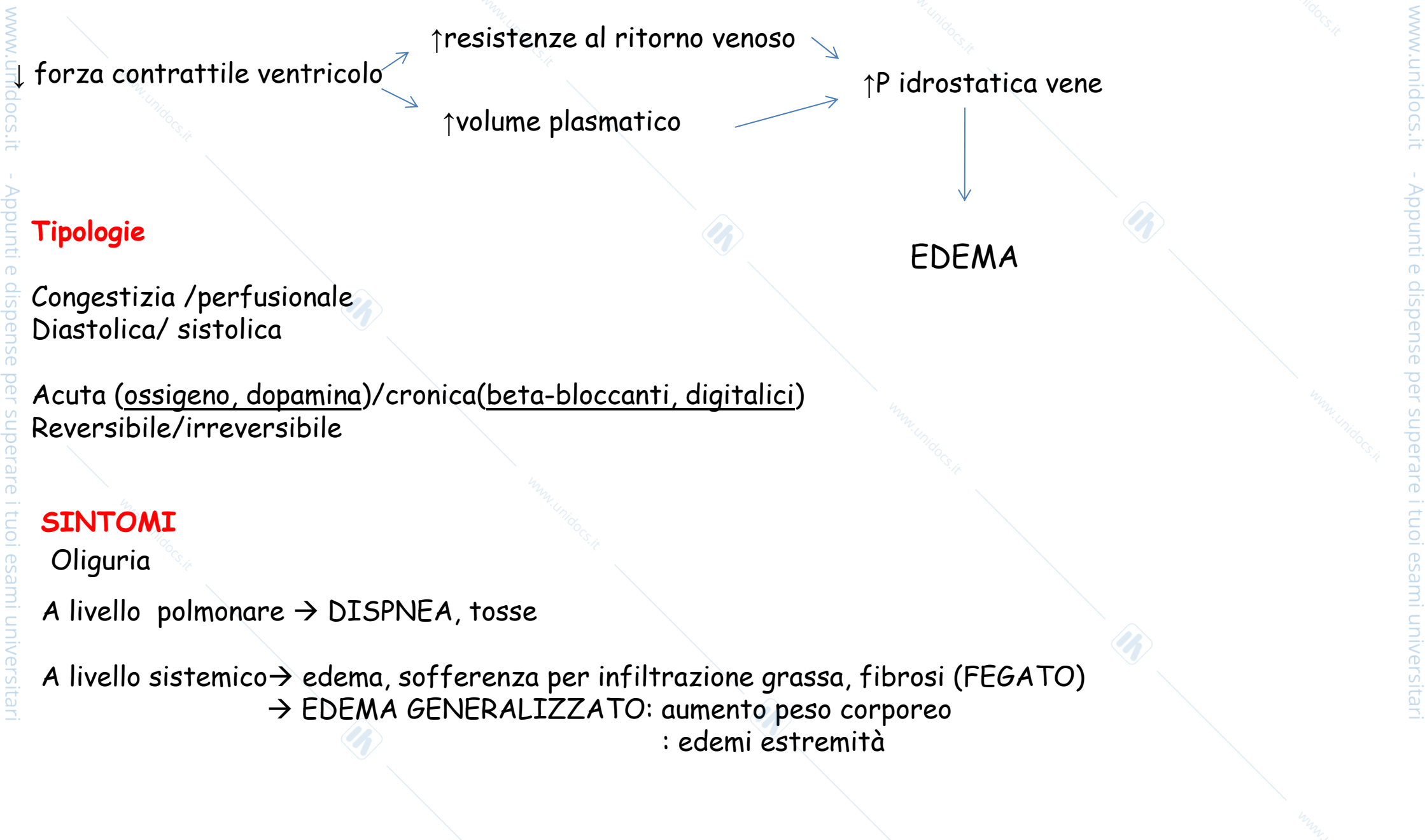
↑ volemia

TERAPIA:

diuretici, blocco angiotensine, vasodilatatori

Meccanismo RETROGRADO:

↑P idrostatica vene → circolo polmonare e sistemico → INSUFFICIENZA CONGESTIZIA



Tipologie

Congestizia /perfusionale
Diastolica/ sistolica

Acuta (ossigeno, dopamina)/cronica(beta-bloccanti, digitalici)
Reversibile/irreversibile

SINTOMI

Oliguria

A livello polmonare → DISPNEA, tosse

A livello sistemico → edema, sofferenza per infiltrazione grassa, fibrosi (FEGATO)
→ EDEMA GENERALIZZATO: aumento peso corporeo
: edemi estremità

LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Malattie dei neuroni e selettive
Simmetriche e progressive

Ereditarie Vs Sporadiche
Aspetti specifici Vs Aspetti aspecifici
Età di insorgenza variabile

LE MALATTIE DEGENERATIVE della CORTECCIA CEREBRALE

Malattia di Alzheimer

Malattia di Pick

Malattia di Alzheimer

Sedi colpite → nella corteccia cerebrale e nei nuclei sottocorticali

Manifestazione clinica

Lieve alterazione funzione intellettuale/ disturbi affettività

Disorientamento progressivo

Perdita di memoria



5-10anni

Demenza muta ed immobile

Incidenza → 5% >65 anni e 20% > 80 anni

Denutrizione + disidratazione → **morte** x infezioni (broncopolmonite)

Alterazioni patologiche:

- Placche → ricche di mitocondri danneggiati
- Ammassi neurofibrillari

Entrambe presentano betamieloide

Il loro numero è proporzionale al grado di demenza
(esame autoptico)

ANOMALIE BIOCHIMICHE

1) beta-miloide anomala (42aa invece di 40) → si deposita tra i neuroni → processo infiammatorio → danno → morte neurone

2) forte diminuzione di acetilcolina nel cervello → Impossibilità per il neurone di trasmettere gli impulsi nervosi → morte neurone

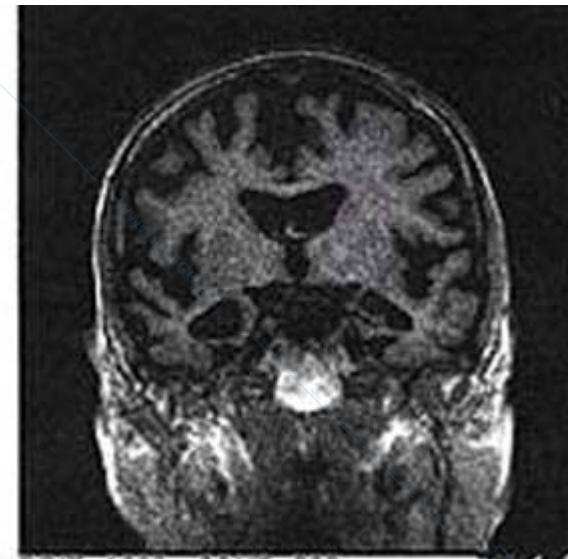
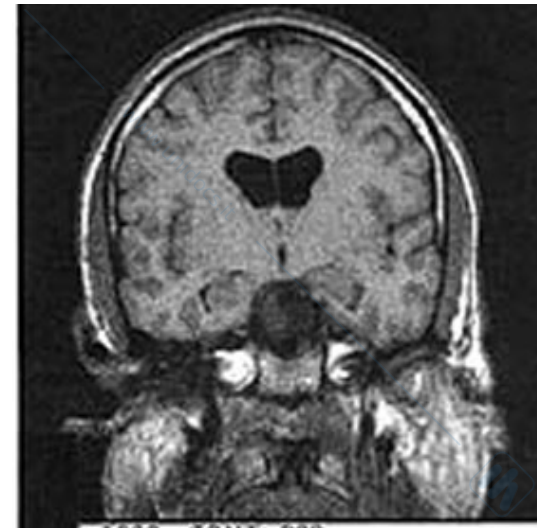
3) Depositi intracellulari di TAU

TERAPIA

ripristinare i livelli fisiologici acetilcolina → inibitori della colinesterasi

anti-infiammatori non steroidei

al momento non esistono ancora farmaci che guariscano o blocchino la malattia
→ per il futuro promotori autofagia? (es. Rapamicina)



malato

LE MALATTIE DEGENERATIVE dei GANGLI della BASE e del TRONCO ENCEFALICO

Malattia di Parkinson



Manifestazione clinica

segni iniziali: impaccio motorio, senso di rigidità o disturbi molto poco specifici

triade cardine: tremore, rigidità ed acinesia

Età media di **insorgenza** 61 anni → fascia a rischio 50-70

Incidenza 1% popolazione dopo 60 anni

Malattia **multifattoriale** → importanza fattore genetico + esposizioni ambientali

Morte → possibile per progressivo deterioramento fisico

Malattia di Huntington

Alterazioni patologiche:

- Perdita neuroni substantia nigra
- Presenza corpi di Lewy :inclusioni nel citoplasma di forma sferica

ANOMALIE BIOCHIMICHE

- **α -sinucleina mutata** (proteina citoplasmatica) \rightarrow precipitazione \rightarrow corpi di Lewy

Diversi elementi conocrono a:

- Perdita neuroni **dopaminergici**
- Perdita neuroni **noradrenergici** (demenza nel 10-15% pazienti)

Come: stress ossidativo, aumento $[Ca^{2+}]$, anomalie mitocondriali, apoptosi

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6,-tetraidropiridina (NEUROTOSSINA)

Meccanismo d'azione:

Captato nel cervello da astrociti e microglia \rightarrow metabolizzato da MAO-B \rightarrow ione attivo MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridina) \rightarrow produzione ROS, danno mitocondriale, apoptosi \rightarrow distruzione neuroni **dopaminergici**

TERAPIA

Cura dei sintomi \rightarrow L-DOPA + anti-psicotici (per effetti collaterali)

Per il futuro \rightarrow Terapia genica (veicolazione Bcl2?)

Malattia di Huntington

Manifestazione clinica

Pronunciata irrequietezza → disturbi motori → corea (movimenti a scosse, ipercinetici) tutto corpo

Perdita della **memoria**, disorganizzazione, disordini affettivi → **Deterioramento** mentale

Malattia progressiva → **morte** dopo circa 15 anni (complicanze polmonari, **depressione**)

Malattia autosomica dominante (rara, 3-7 casi su 100.000 abitanti)

Insorgenza fra i 20 e i 50 anni

Alterazioni patologiche:

- Perdita neuroni dello striato → atrofia
- Accumolo aggregati proteici

ANOMALIE BIOCHIMICHE

Alterazione gene per **huntingtina** (trasporto vescicole) → ripetizione triplette → morte neuroni

Riduzione neuroni **GABA** (acido gamma amino butirrico)

Aumento neuropeptide γ e somatostatina → **eccesso attività dopaminergica**

TERAPIA

Cura dei sintomi → anti-dopaminergici (tetrabenazina) e anticolinergici

Patologia Ambientale (agenti biologici, fisici e chimici)

Patologie da tossine batteriche

Patogenesi delle malattie infettive

La patologia infettiva rappresenta un aspetto della patologia ambientale

L'uomo entra in contatto con un notevole numero di microorganismi in tutte le età: dall'età infantile fino all'età adulta

Interazione dei microrganismi

- **Contagio:** che costituisce la **presa di contatto del microrganismo** con l'ospite
- **Infezione:** che è definita come la **presenza nell'organismo** di microbi che in esso si moltiplicano

Le tossine batteriche sono **molecole elaborate e prodotte da batteri** allo scopo di **modificare l'ospite a proprio vantaggio**, ma responsabili del **potere patogeno** dei batteri.

Vantaggio = proliferazione e/o diffusione

Prodotte allo scopo di:

- 1) difendere il batterio stesso (es. Annullare e distruggere cellule della difesa immunitaria)
- 2) rendere l'ambiente favorevole (es. Tossina colerica)

ESOTOSSINE: prodotte dal batterio

ENDOTOSSINE: componenti della struttura batterica

Esotossine

Gram -/+

Secrezione

Proteine

Intracellulare

Termolabili

Si

Diretto

Microrganismi

Liberazione

Natura chimica

Localizzazione

Stabilità

Tossoide
(potere antigenico)

Effetto

Endotossine

Gram -

Autolisi

LPS

Membrana esterna

Termostabili

No

Indiretto

Le tossine batteriche sono disegnate dall'evoluzione attorno ad una funzione chiave dell'organismo ospite. Quindi studiarle significa:

- a) Conoscere meglio la **patogenesi molecolare della malattia** in cui esse sono coinvolte.
- b) Conoscere allo stesso tempo meglio una **funzione chiave dell'ospite**.
- c) Poter **elaborare nuove strategie terapeutiche o preventive** (farmaci, vaccini).
- d) Magari poter usare **le tossine stesse come agenti terapeutici**.

Esotossine

Sono proteine prodotte dal batterio e agiscono



**Sulla membrana plasmatica
cellulare**



Tossine citolitiche
(prodotte dai batteri per
danneggiare le membrane)



All'interno della cellula



Subunità accessorie
(per essere endocitati dalle cellule,
B)
Subunità catalitiche
(per passare nel citoplasma e
modificare bersagli cellulari, A)

TOSSINE CHE AGISCONO SULLA SUPERFICIE CELLULARE

(a livello della membrana plasmatica)

3 CLASSI:

a) Tossine formanti PORI (Emolisine e Leucotossine)

b) Tossine che causano danno alle membrane attraverso una attività enzimatica (Fosfolipasi)

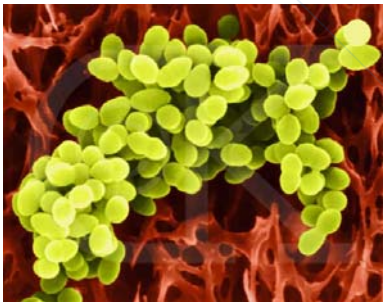
c) Tossine con effetto detergente sul doppio strato lipidico

TOSSINE FORMANTI PORI

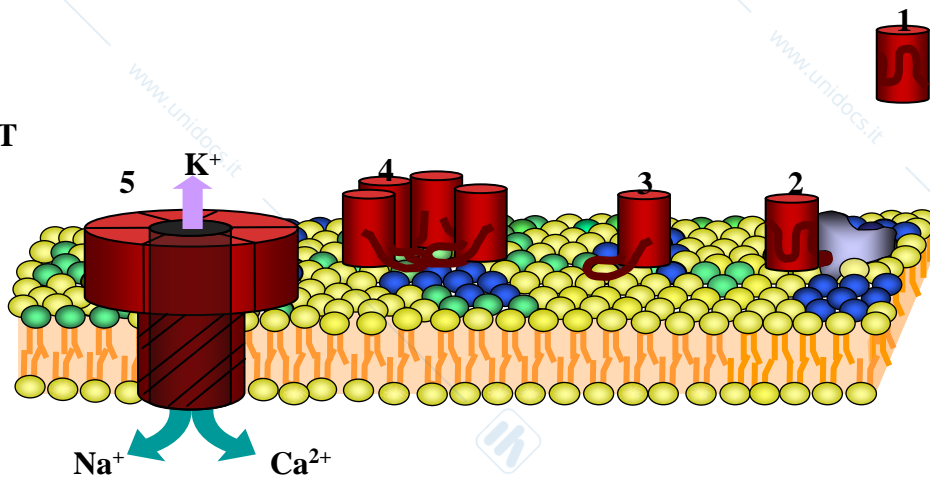
Danneggiano ed uccidono le cellule permeabilizzandone la membrana plasmatica mediante la formazione di pori, oligomerici.

Esempio di tossina formante pori:

α -TOSSINA DI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



E' monomerica e si lega alla membrana cellulare attraverso recettori specifici nei globuli rossi, nelle piastrine e nei monociti o attraverso la fosfatidilcolina e il colesterolo in tutte le cellule di mammifero



- 1) Monomeri solubili giungono alla membrana
- 2) 3) Monomeri della tossina si legano alla membrana cellulare
- 4) Oligomerizzazione di monomeri di tossina, via diffusione laterale sulla membrana plasmatica
- 5) Formazione di un oligomero membrana-ancorato. Generando un canale transmembrana che permette passaggio di ioni

Tossine che agiscono sulla membrana attraverso un'attività enzimatica

Sono **fosfolipasi** che attaccano la membrana delle cellule eucariotiche inducendo da sole o in collaborazione con altri enzimi la **lisi cellulare**

Table 5. Enzymatic cytolysins

Enzymatic activity	Organism	Toxin/ Acronym	Mol. weight (kDa)	Ref.
Phospholipase A ₂ (Lysophospholipase)	Vibrio parahaemolyticus	LDH	43-45	1
Phospholipase C <i>RIKUOVE LA FOSFO, TRICOLINA</i>	Clostridium perfringens	α-toxin <i>DERIVONECROTA ENOLITICA</i>	30	2 -
	Clostridium novi		30	2
	Bacillus cereus	PCP	23	2
	Pseudomonas aeruginosa	PLC-H	78	3
	Listeria monocytogenes		28	4
Sphingomyelinase*	Listria ivanovii		26	4
	Bacillus cereus		37	5
Phospholipase D	Staphylococcus aureus	β-haemolysin	39	5
	Corynebacterium ovis (pseudotuberculosis)		31	6
	Corynebacterium ulcerans		31	6
	Vibrio damsela	damselysin	69	8
	Bacillus subtilis			8
Cholesterol oxidase	Corynebacterium (Rhodococcus) equi		61	9
	Brevibacters spp.			8

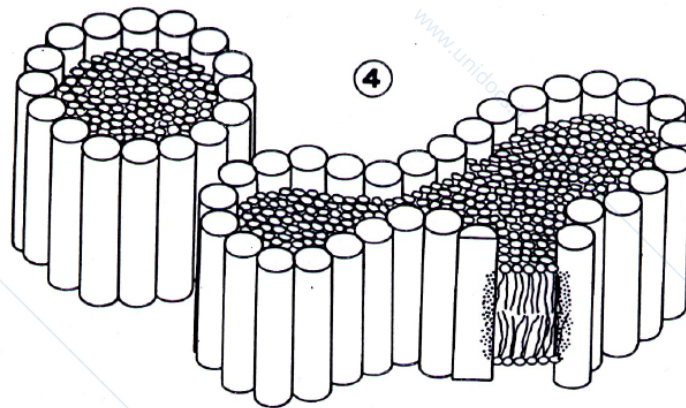
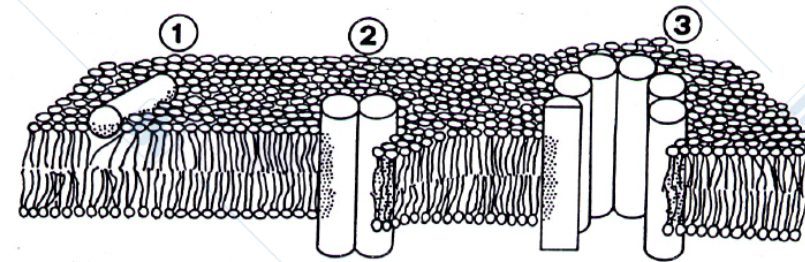
Tossine che agiscono da detergenti sul doppio strato fosfolipidico

Esempio: δ -lisina di *S. aureus*. Citolitica per molte cellule ad alte concentrazioni (manca di un recettore specifico). E' un peptide di 26 aa ad α -elica

1) A basse dosi la maggior parte della tossina rimane legata alla membrana senza penetrarla

2/3) Più molecole si inseriscono in membrana e formano aggregati che originano canali con conseguenze simili a quelle viste per le tossine formanti pori

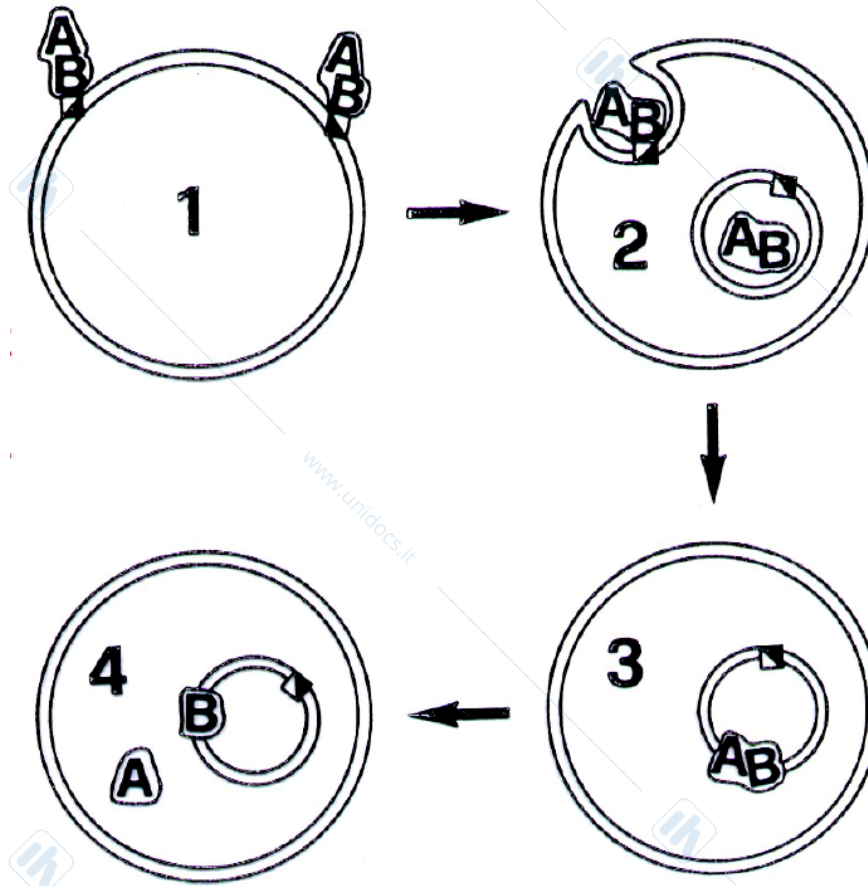
4) Ad alte concentrazioni la tossina si comporta come un detergente formando micelle lipido-proteiche e quindi solubilizzando le membrane cellulari



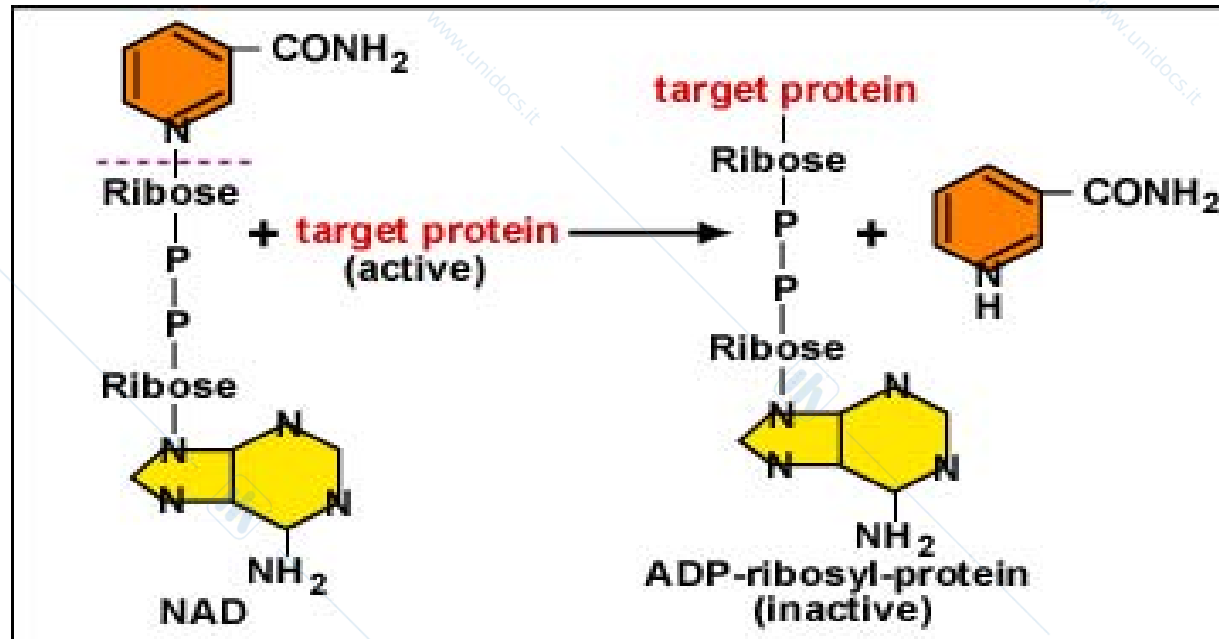
Esotossine a bersaglio intracellulare

USANO I SISTEMI CELLULARI DI ENDOCITOSI COME DEI CAVALLI DI TROIA PER ENTRARE DENTRO ALLE CELLULE DELL'OSPITE

Le tossine batteriche a bersaglio cellulare hanno tutte una struttura simile detta: **A-B**
(**A**: active part) (**B**: binding part)



TOSSINE ADP-RIBOSIL TRANSFERASI



Tossina Colerica
Tossina Difterica

Tossina Colerica: è una enterotossina prodotta da *Vibrio cholerae*, (Gram -)



V. cholerae è introdotto con liquidi e cibi contaminati e aderisce ai microvilli intestinali senza mai invadere l'epitelio dove produce la tossina

Cholera in the world. Annually 5-7 million cases, 100,000 deaths worldwide. *Cholera gravis*, the most severe form of the disease, has a 10% death rate



Colera è una malattia epidemica caratterizzata da **diarrea massiva** per alterazione dei meccanismi fisiologici dell'assorbimento e secrezione intestinale di H₂O e ioni

Ha attività ADP-ribosilante. Il bersaglio è la proteina G della trasduzione del segnale degli ormoni intestinali

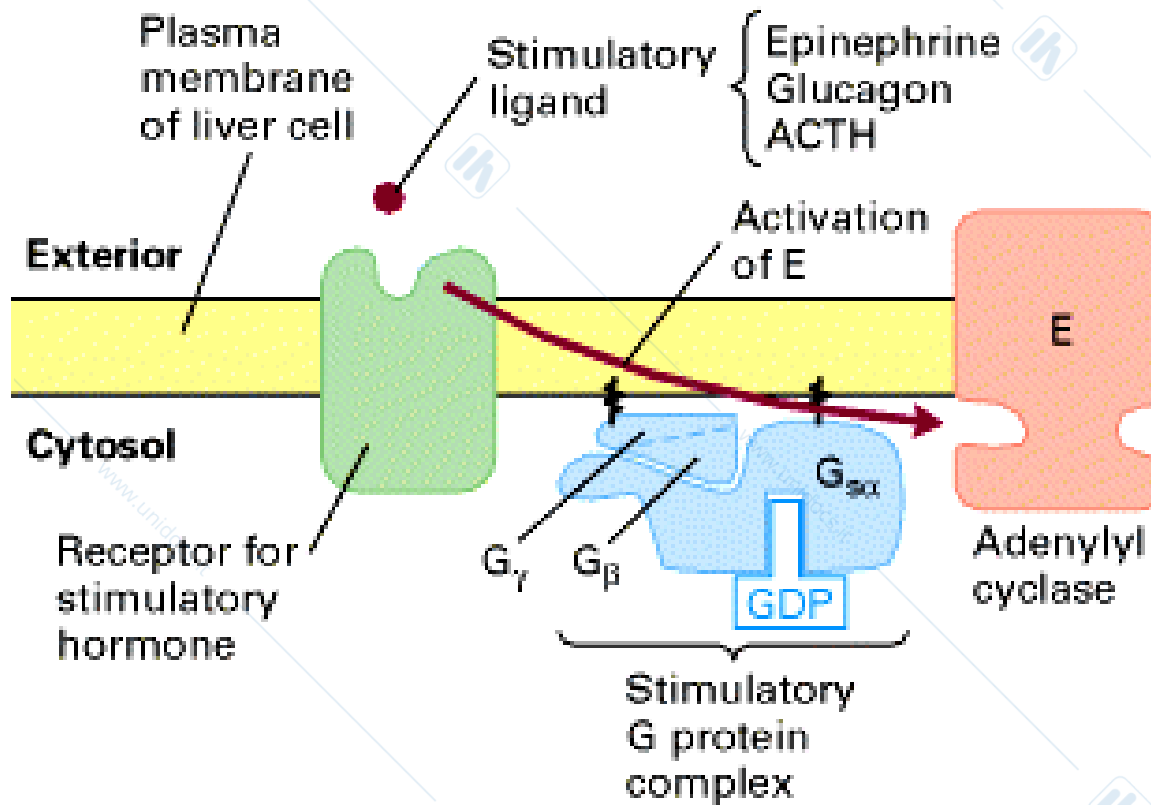
La perdita di molti litri di liquidi al giorno causa:

- perdita di coscienza per minor irrorazione sanguigna cerebrale
- acidemia
- ipoglicemia
- ipocaliemia per perdita di ioni K⁺ con le feci
- se non trattato con soluzioni glucosate il soggetto muore per collasso cardiaco e shock ipovolemico

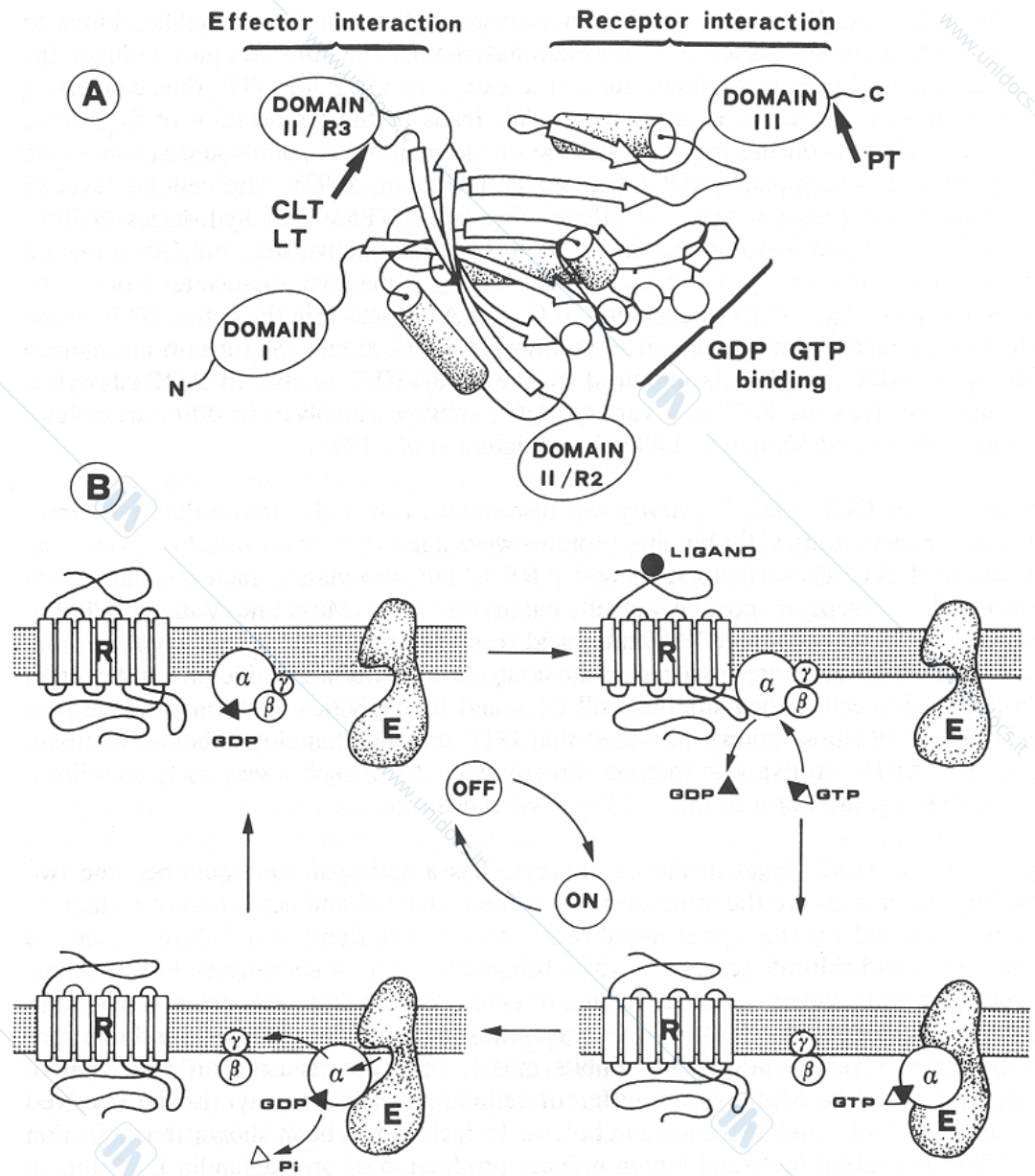
Struttura della tossina colerica: **Tossina AB₅**

Presenti 5 peptidi B che si legano ai **carboidrati del ganglioside GM1** (alta affinità) sulla membrana apicale delle cellule epiteliali intestinali

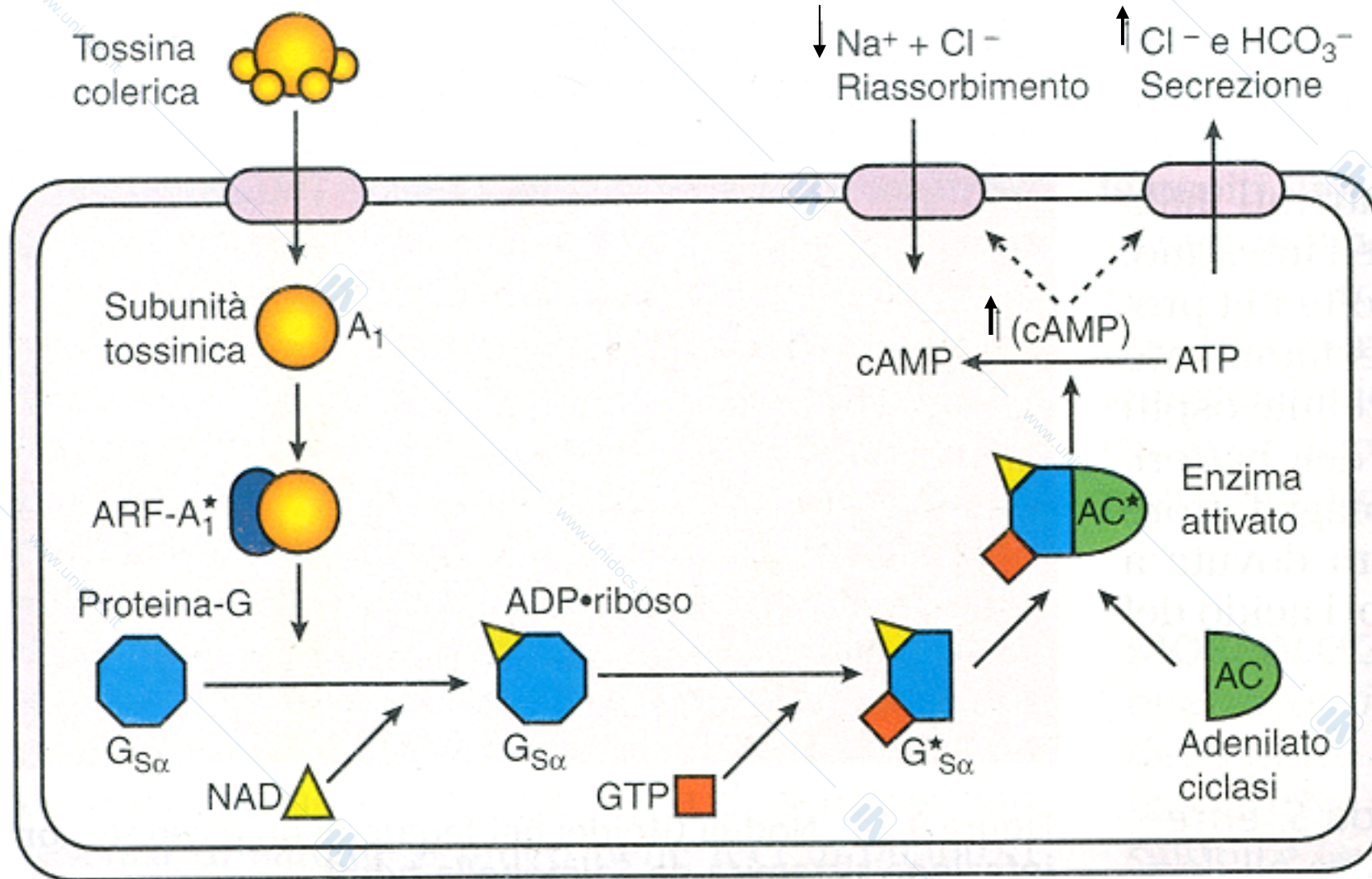
Sub.A agisce su un bersaglio molecolare della membrana basolaterale, la proteina Gs



Struttura di proteine G trimeriche e suo meccanismo d'azione



La subunità A1 della tossina colerica ADP-ribosila la $G_{s\alpha}$ bloccandola nel suo stato attivo



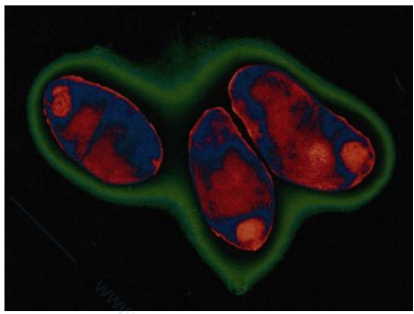
DIARREE

ACUTE

- Non infiammatorie: tossine che non danneggiano la parete intestinale: DIARREA ACQUOSA
- Infiammatorie: danno alla parete intestinale: DISSENTERIA
- Penetranti (Tifo)

CRONICHE

- Secretive: dovute a tumori endocrini: DIARREA ACQUOSA
- Infiammatorie: dovute a malattie autoimmuni
- Osmotica: malassorbimento intestinale dovuto a celiachia, deficienza lattasi, insufficienza pancreatica
- Da alterata motilità intestinale



Provocata dal bacillo (gram +) *Corynebacterium diphtheriae* che può vivere nella pelle e nel naso di un individuo immune alla malattia e si trasmette facilmente con saliva, tosse, starnuti attraverso l'aria o per contatto.

Difterite

Grave malattia altamente infettiva causata dall'azione di una tossina prodotta da batteri che si trasmettono per via aerea.

Colpisce soprattutto i bambini. Inizia con mal di gola, febbre moderata, tumefazione del collo.

I batteri della difterite si moltiplicano nella gola (faringe: dove producono una potente tossina), dove si viene a formare una membrana di colore grigiastro (pseudomembrane) che può soffocare la persona colpita dalla malattia. A volte queste membrane si possono formare anche nel naso, sulla pelle o in altre parti del corpo.

- La tossina difterica, diffondendosi tramite la circolazione sanguigna (via sistemica)

Può causare:

- paralisi muscolari
- lesioni a carico del muscolo cardiaco con insufficienza cardiaca
- lesioni renali
- fino a provocare la morte della persona colpita.

- La letalità è di circa il 5% ma in molti casi, nei sopravvissuti, permangono danni permanenti a carico di cuore, reni, sistema nervoso.

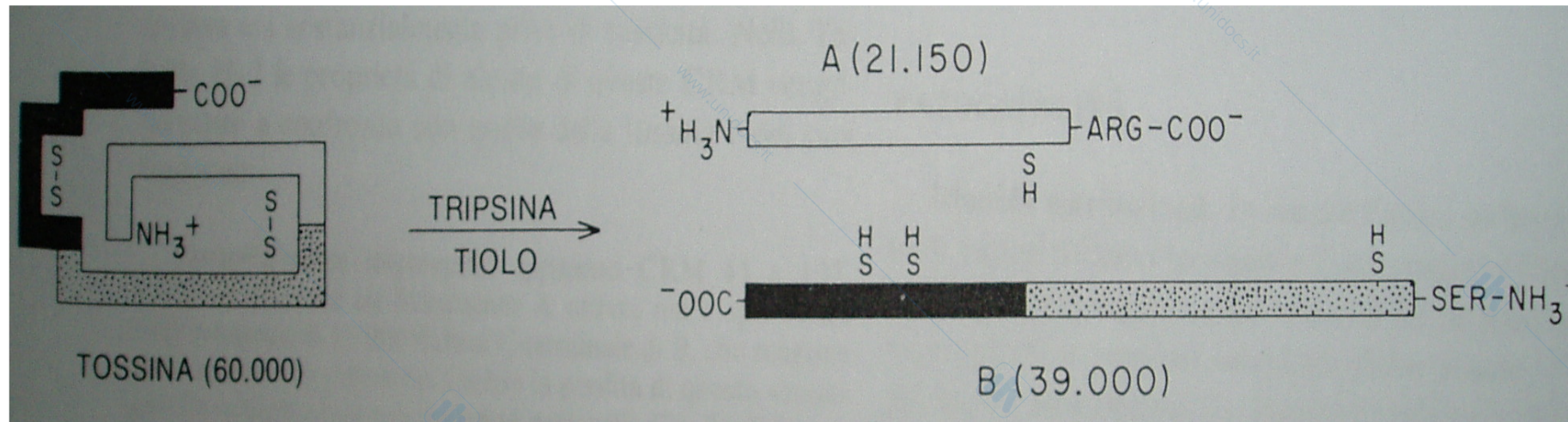
Il vaccino antidifterico è costituito dalla tossina originaria resa innocua mediante procedimenti chimici che conservano però la sua capacità di stimolare la produzione di anticorpi

La penicillina elimina i microrganismi della difterite, ma non la tossina del sangue. Dopo aver eseguito un tampone per confermare la diagnosi, si procede ad una sieroterapia antidifterica che neutralizza la tossina.

STRUTTURA E MECCANISMO D'AZIONE

Glicoproteina, liberata come polipeptide di 60.000 Dalton

- frammento A N-terminale con attività enzimatica
 - frammento B consente il legame alle cellule e la penetrazione di A
- 1) Riconosce recettore con parte idrofila (nera)
 - 2) Inserimento nella membrana con parte idrofoba (punteggiata)
 - 3) Interazione con componenti della membrana con formazione di un canale
 - 4) Una proteasi di membrana rompe il legame tra A e B
 - 5) A si introduce nel canale

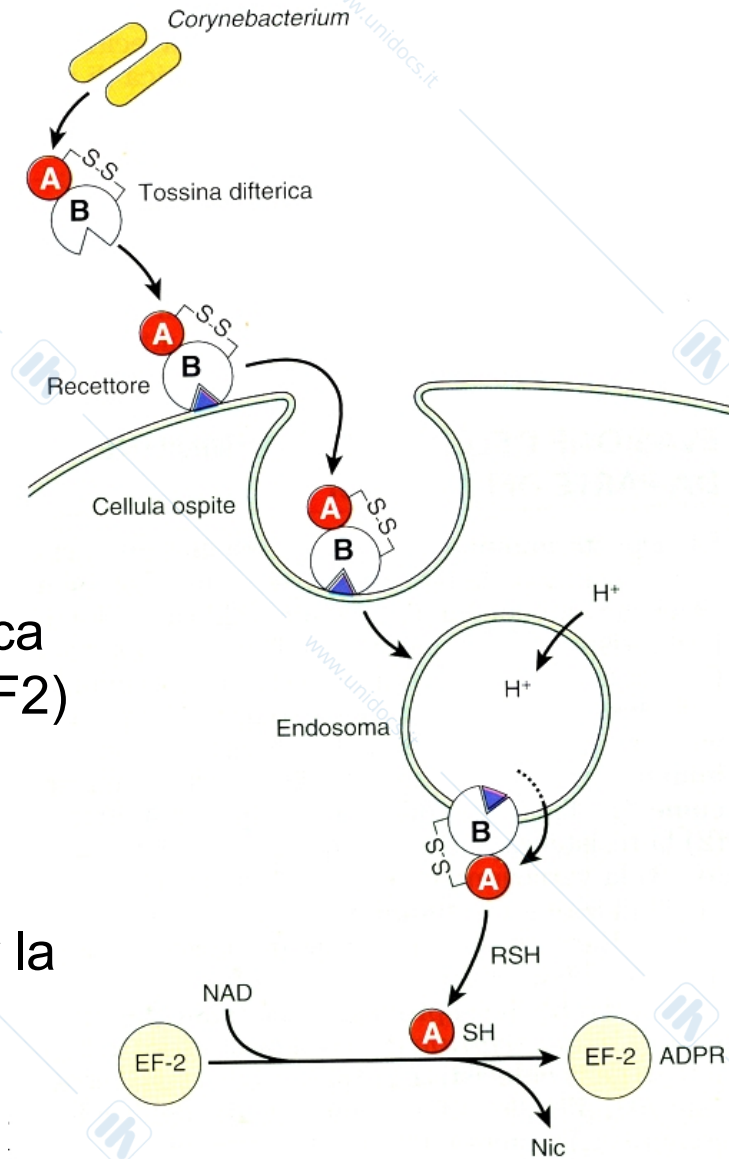


Subunità A innesca una reazione enzimatica che fa trasferire il gruppo ribosil-ADP da NAD ad una istidina che si trova in EF2.

La tossina difterica inibisce la sintesi proteica legandosi a un "fattore di allungamento" (EF2) della traduzione.

INIBENDOLO

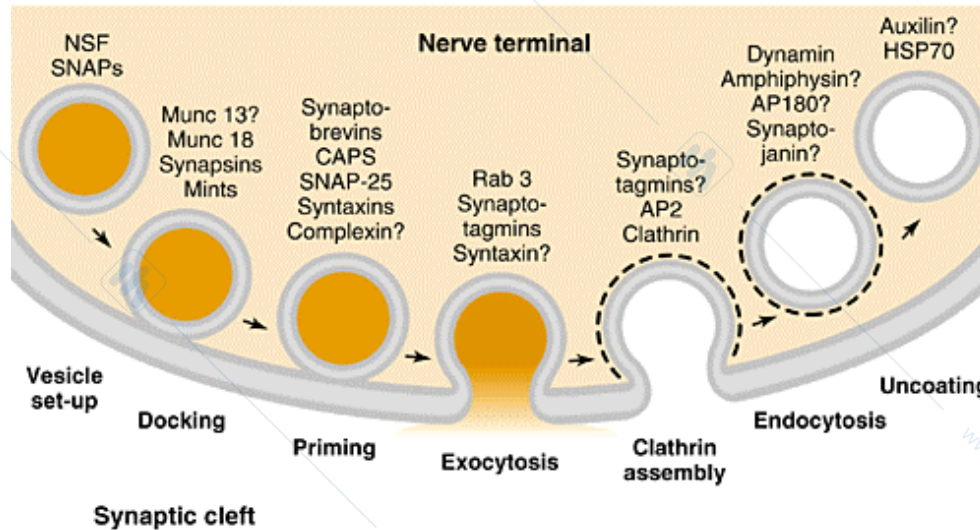
EF2 fattore di allungamento necessario per la traslocazione del polipetidil-tRNA dal sito accettore a quello donatore del ribosoma eucariotico.



TOSSINE AD ATTIVITA' Zn-METALLOPROTEASICA

NEUROTOSSINE

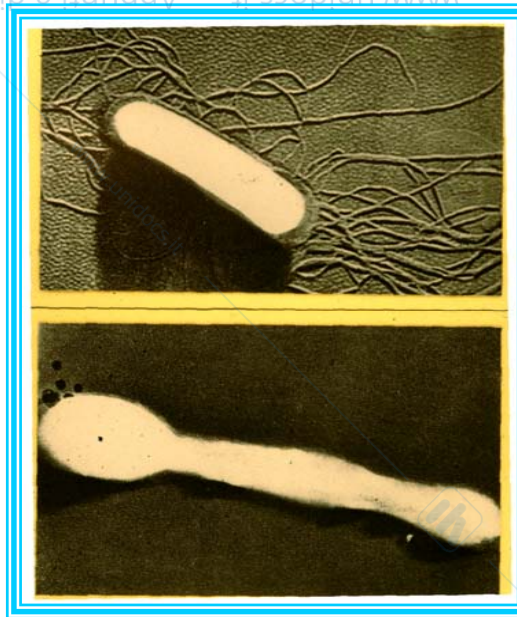
Agiscono sul sistema nervoso



NEUROTOSSINA TETANICA

NEUROTOSSINE BOTULINICHE

Le Neurotossine Clostridiali



Intossicazione:

- Neurotossine botuliniche prodotte da *Cl. botulinum*
Agenti causali del BOTULISMO
7 diversi sierotipi (A-G)

Infezione:

- Neurotossina tetanica prodotta da *Cl. tetani*
Agente causale del TETANO

Clostridium tetani

Batterio

Anaerobio
Non causa lesioni
Non invade i tessuti circostanti
Intestino ruminanti (amb. Anaerobico)

Spora

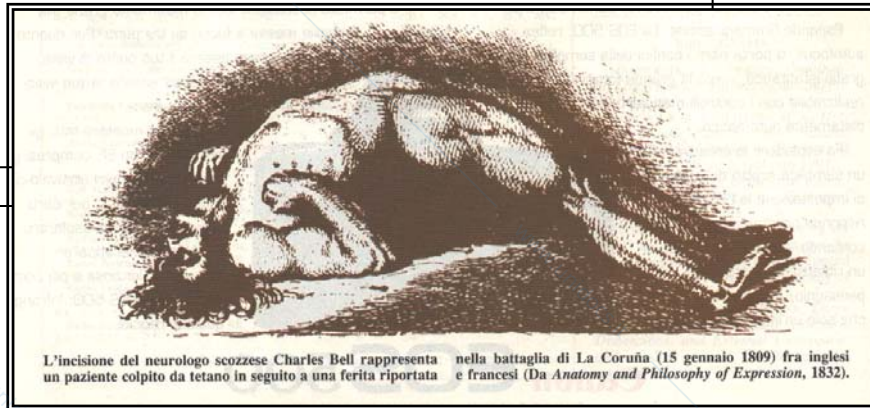
Resistenza all'essiccazione
Ubiquitarie
Intestino ruminanti

Contaminazione attraverso ferite aperte con le SPORE

Tetano → τετανος = tetanos (contrattura)

Spasmodica contrattura muscolare generalizzata (paralisi spastica)

1. Inizia dai muscoli facciali (masseteri, *trismus* e *risus sardonius*)
2. Collo
3. Musc. colonna vertebrale
4. Musc. addome e arti



Paziente tetanizzato

- Dispnea
- Copiosa sudorazione
- Ipertermia
- Collasso cardiaco e insuff. respiratoria → collasso → MORTE
- Superamento fase acuta → danni neurologici permanenti

Tetanus neonatorum (tetano dei neonati)

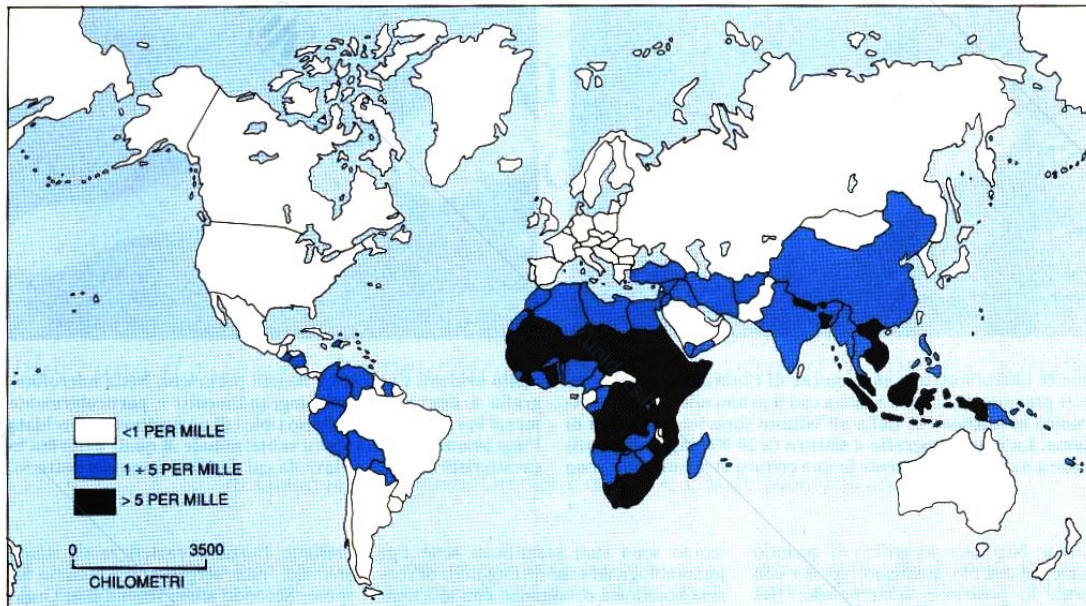
Paesi sottosviluppati

1° causa di morte neonati

450.000 neonati/anno

Recisione cordone ombelicale
con ferri non sterilizzati

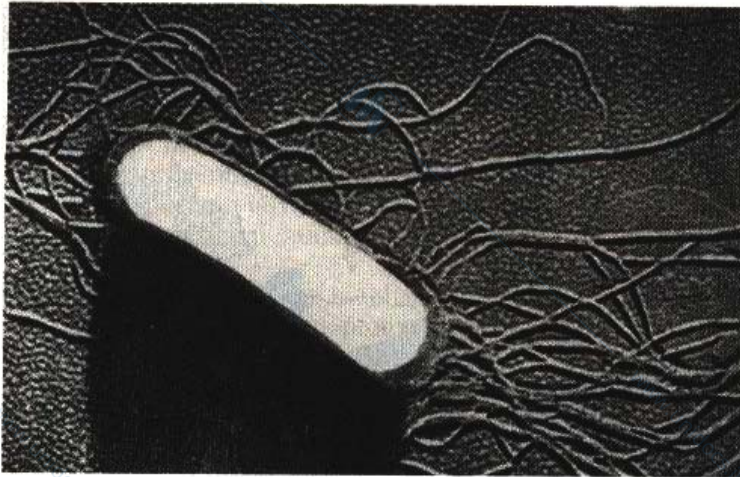
Sterco di vacca, presunta funzione cicatrizzante



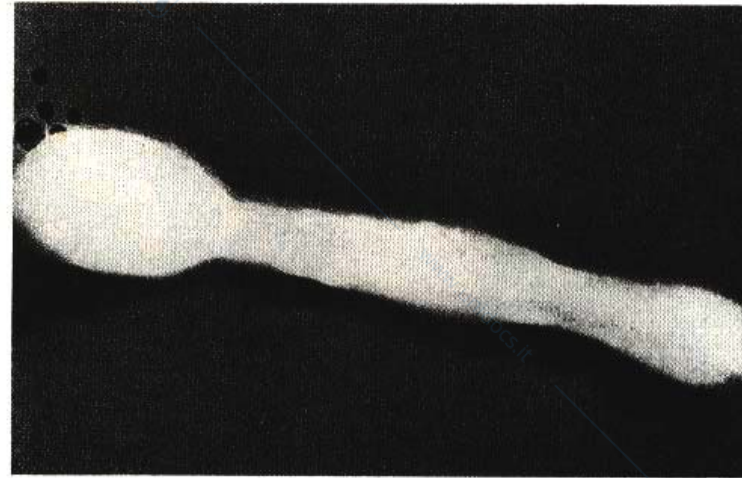
La cartina illustra la distribuzione del tetano neonatale nel mondo secondo i dati dell'Organizzazione mondiale della sanità relativamente al 1991. L'incidenza del tetano nell'adulto non è molto diversa; presenta però alti valori anche in Brasile.

(Le Scienze, n° 304)

- Per molti secoli si pensò che il tetano fosse una sindrome di natura neurologica
- 1884: dimostrazione della natura infettiva della malattia
- 1889: riscaldamento di un brodo contenente *Clostridium tetani* uccide i batteri ma non le spore.



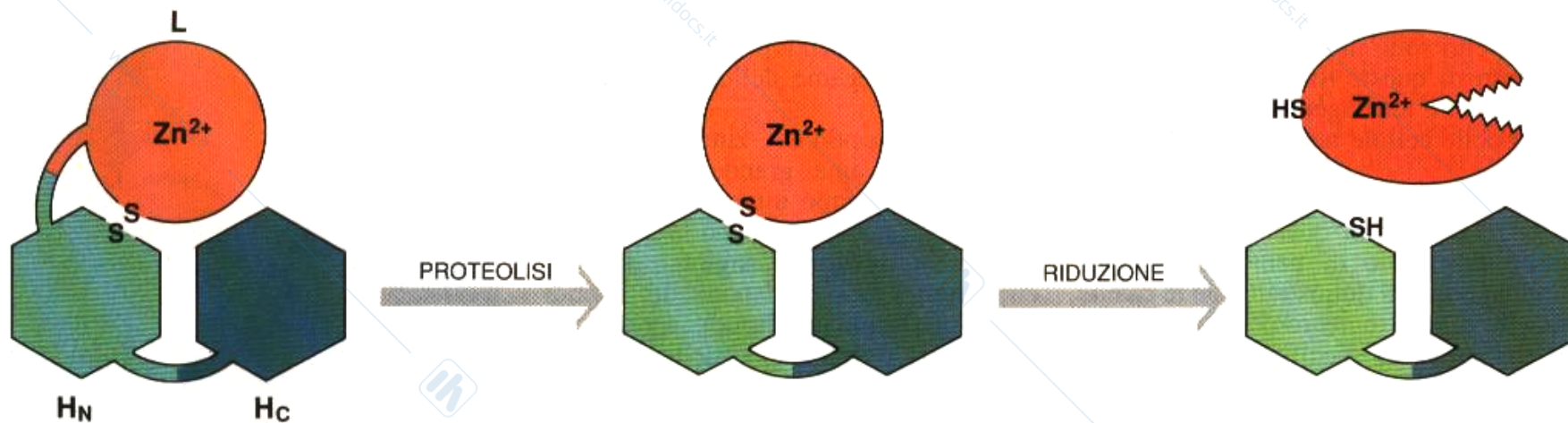
Queste microfotografie elettroniche di *Clostridium tetani* sono state ottenute da Franco Scanga con il primo microscopio elettronico in funzione in Italia all'Istituto superiore di sanità di Roma. La microfotografia a sinistra (a 20 000 ingrandimenti) mostra un batterio presente in una coltura ai primi stadi: sono



molto evidenti i numerosi flagelli peritrichi. Nella microfotografia a destra (a 14 000 ingrandimenti) è particolarmente messo in rilievo in un batterio tipico di una coltura invecchiata l'ingrossamento della spora subterminale al quale è dovuta la caratteristica forma a clava da cui deriva il nome del batterio.

(Le Scienze, n° 304)

Attivazione delle neurotossine prodotte da Clostridi



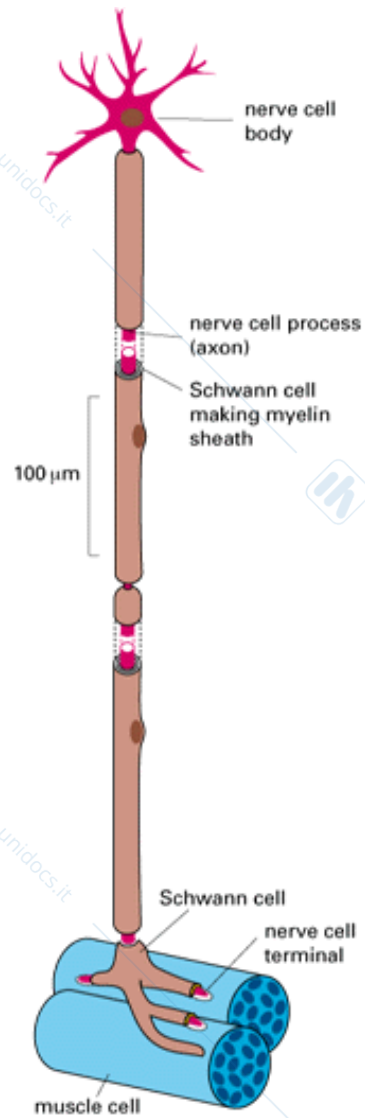
Tre domini strutturalmente e funzionalmente distinti:

- Catena L, responsabile del blocco della neuroesocitosi
- Porzione amminotermine della catena H, legame con i neuroni
- Porzione carbossiterminale della catena H traslocazione di L

1. Le neurotossine vengono sintetizzate in singola catena.
2. La proteolisi converte la tossina in forma bicaenaria.
3. La riduzione del ponte disolfuro libera la subunit catalitica.

(Le Scienze, n° 304)

NMJ STRUCTURE



muscle cell

myelinated axon

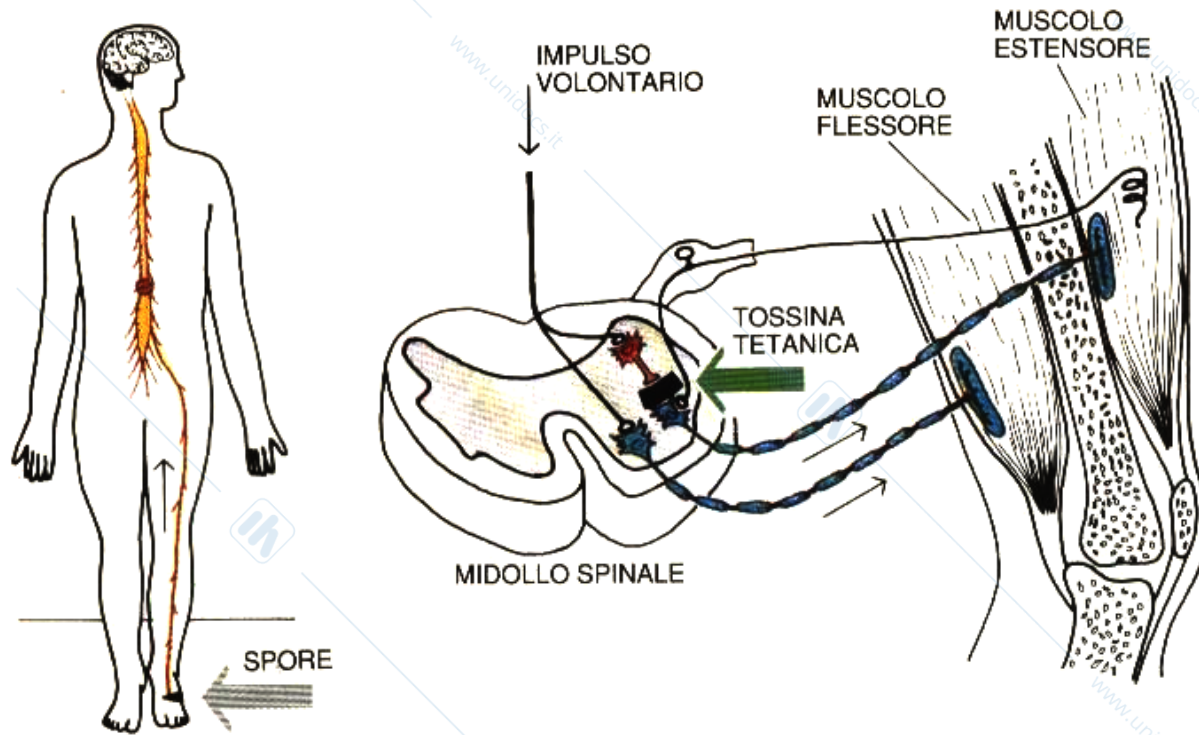
nerve



body of Schwann cell

axon terminals

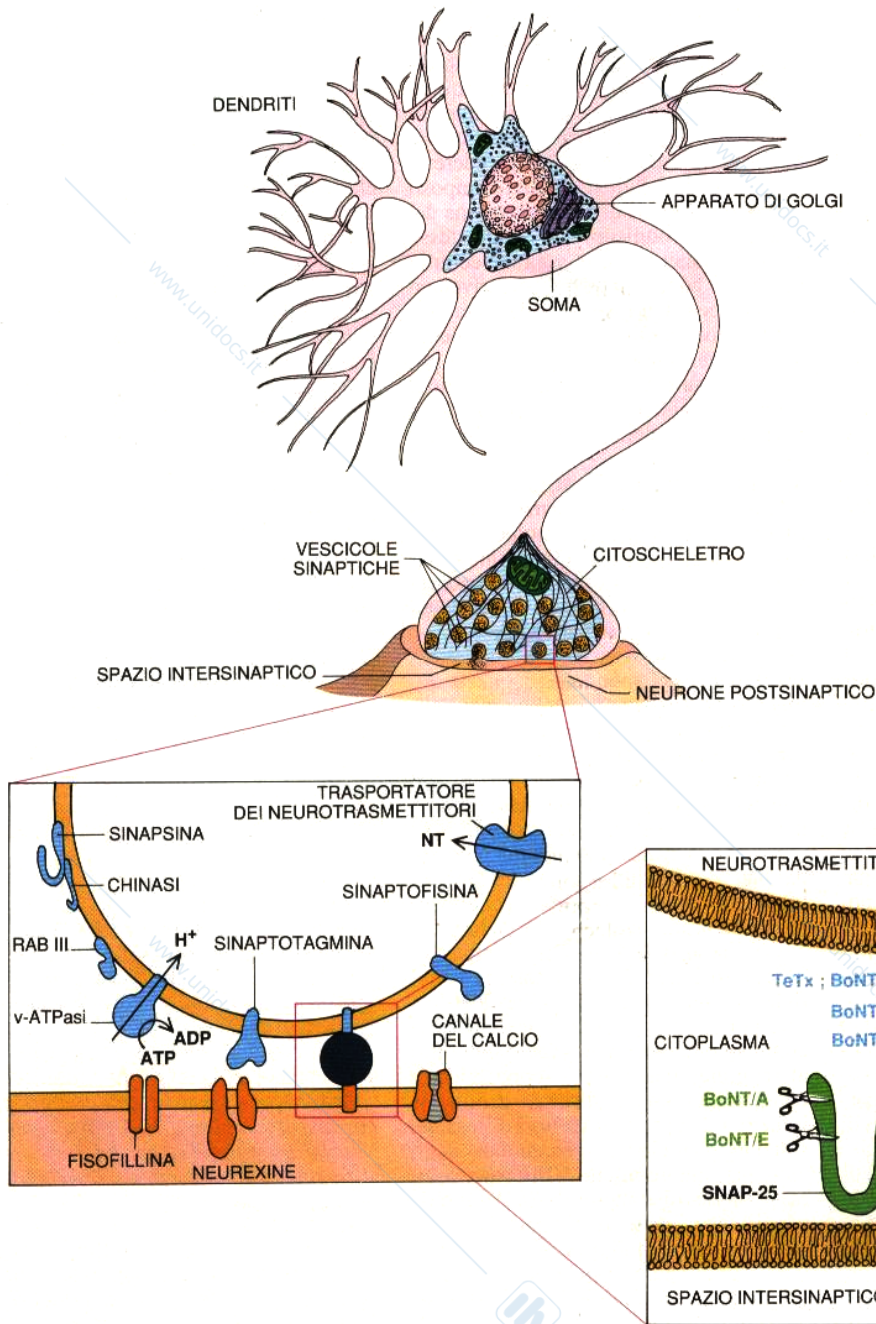
10 μm



- Una sola isoforma
- Tropismo per neuroni SNC (interneuroni inibitori)
- Trasporto retroassonale della tossina
- Taglia la proteina Vamp/sinaptobrevina
- Inibisce fusione vescicolare sinaptica con membrana presinaptica
- Inibisce rilascio di glicina
- Paralisi spastica

(Le Scienze, n° 304)

Proteine coinvolte nel processo di neuroesocitosi



(Molecular Medicine Today, 1996)

La tossina tetanica entra nella terminazione del moto neurone ma non riesce ad essere esocitata perciò segue un percorso retro-assonale fino alle corna anteriori del midollo.

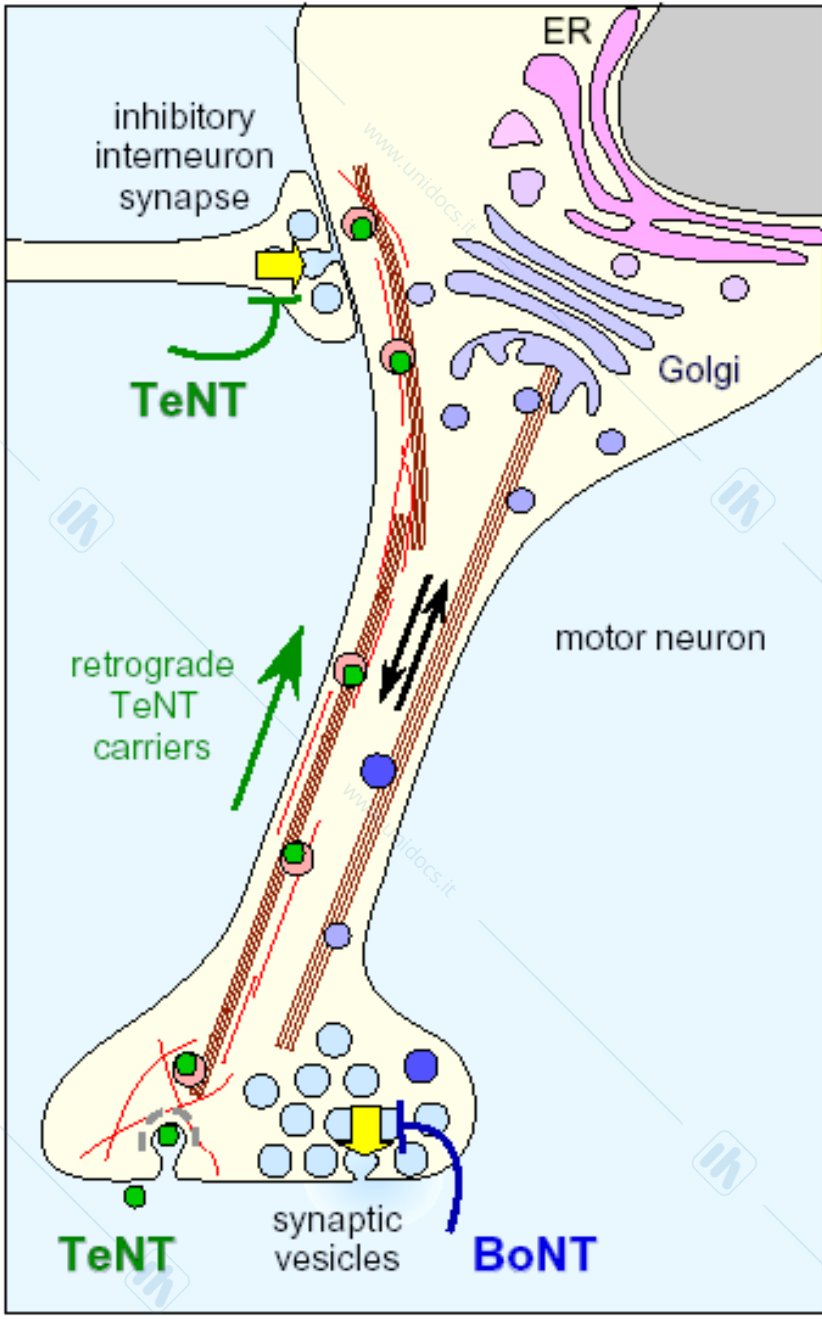
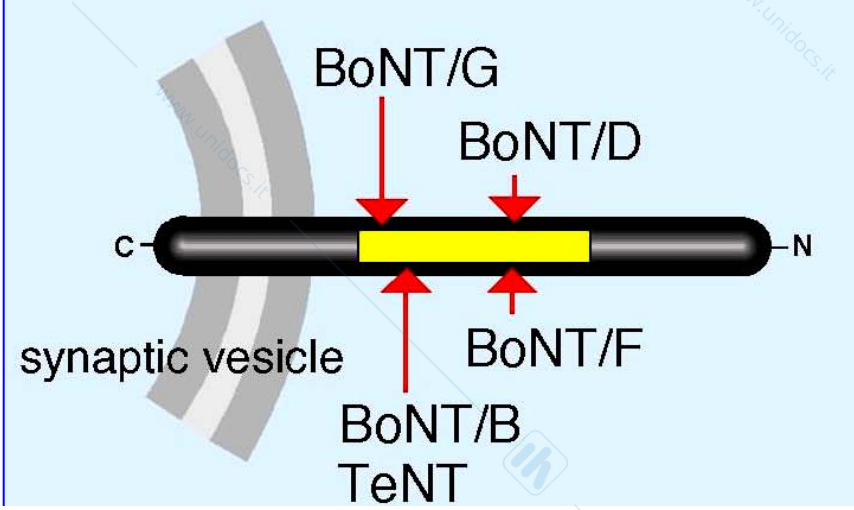


La tossina viene endocitata dall'interneurone inibitorio e qui libera la sua subunità catalitica (proteasi) che taglia la sinaptobrevina



Non si libera il neurotrasmettitore inibitorio
PARALISI SPASTICA per contrazione massimale della muscolatura

VAMP/Synaptobrevin



Clostridium botulinum

Batterio

- Anaerobio
- Non causa lesioni
- Non invade i tessuti circostanti

- 7 sierotipi: botulismo umano A, B, E, rarissimo F
botulismo animale C, D

Spora

Resistenza all'essiccazione
Ubiquitarie

Botulismo

- A causa della minor evidenza dei sintomi il botulismo è passato per molto tempo inosservato. Rari casi nel mondo occidentale
- Via di penetrazione diversa da *C. tetani*. Via **enterale**, molto raro il botulismo da ferita.
- Importante l'igiene nella preparazione e conservazione dei cibi

- Termine deriva dal latino *botulus* (salsiccia)
- Germania fine XVIII: primo caso apparso nella letteratura medica: 13 persone avevano condiviso delle salsicce, 6 sono morte

- **Tossina botulinica** → **INTOSSICAZIONE**

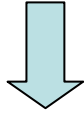
Botulismo

- Paralisi flaccida
- Debolezza muscolare
- Difficoltà nel movimento
- Difficoltà nella deglutizione
- Perdita coordinazione muscolare
- Disturbi oculari (difficoltà di messa a fuoco)
- Perdita riflesso alla luce
- Perdita controllo sfinteri
- Paziente vigile e cosciente
- Morte per paralisi muscoli respiratori

→ Polmone d'acciaio

La tossina è formata da 2 subunità

ACCESSORIA



Permette l'entrata della tossina nella porzione terminale del motoneurone

CATALITICA



E' una zincoendopeptidasi molto specifica che ha come bersaglio una proteina necessaria per il legame tra le vescicole contenenti Ach e le proteine di membrana

Isoforme BoNT

A C E

B D G F

C

Bersagli intracellulari

SNAP-25

VAMP (sinaptobrevina)

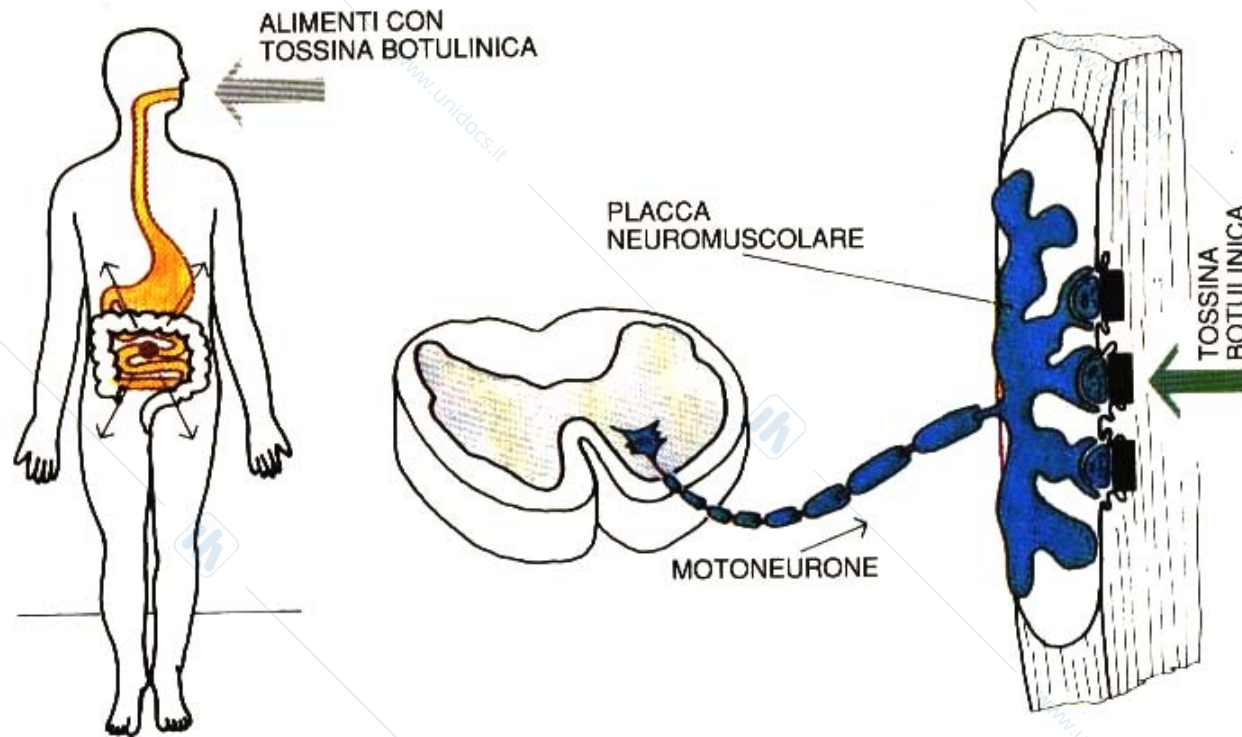
Syntaxina



La zincoendopeptidasi provoca la mancata interazione tra vescicole e membrana:
L'acetilcolina non viene più liberata quando arriva la depolarizzazione

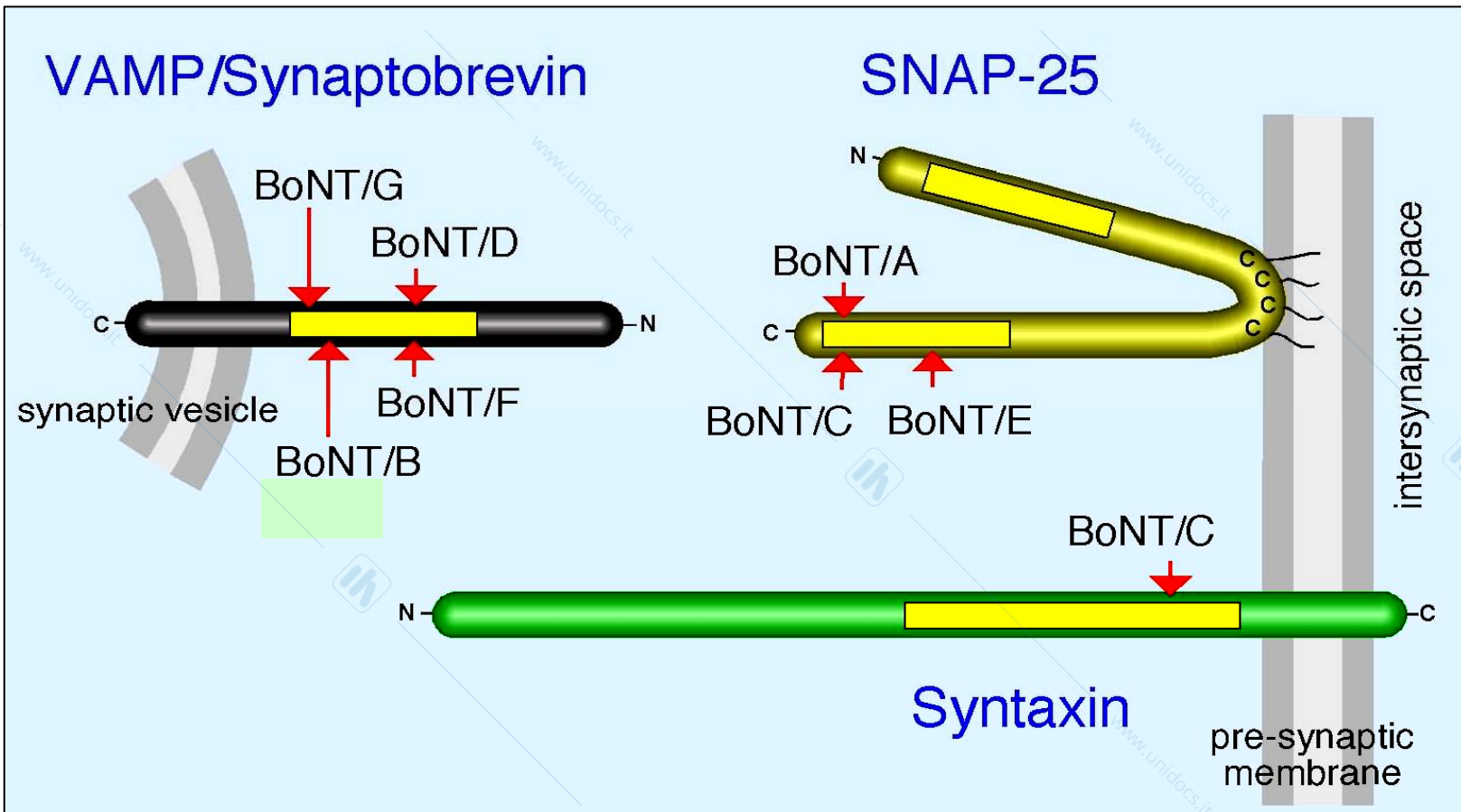


Il tono muscolare basale e la forza di contrazione sono ridotte
PARALISI FLACCIDA



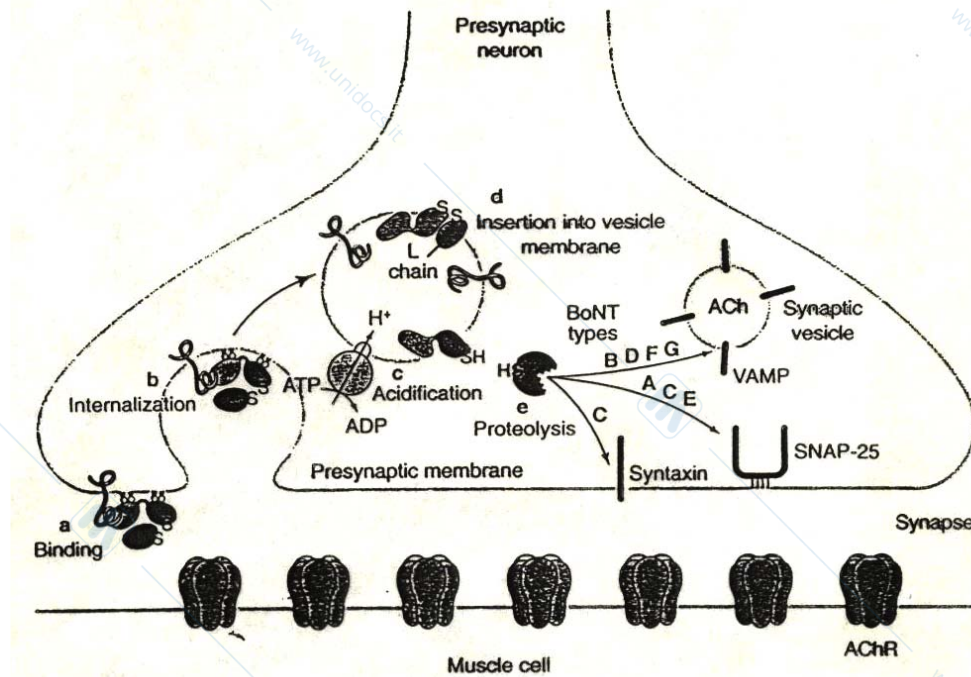
- Sette isoforme
- Tropismo per motoneuroni periferici
- Taglia la proteina SNAP 25, Sintaxin e Sinaptobrevina
- Inibisce fusione vescicolare sinaptica con membrane presinaptica
- Inibisce rilascio del neurotrasmettitore acetilcolina a livello della placca neuromuscolare
- Paralisi flaccida, morte per arresto respiratorio

(Le Scienze, n° 304)

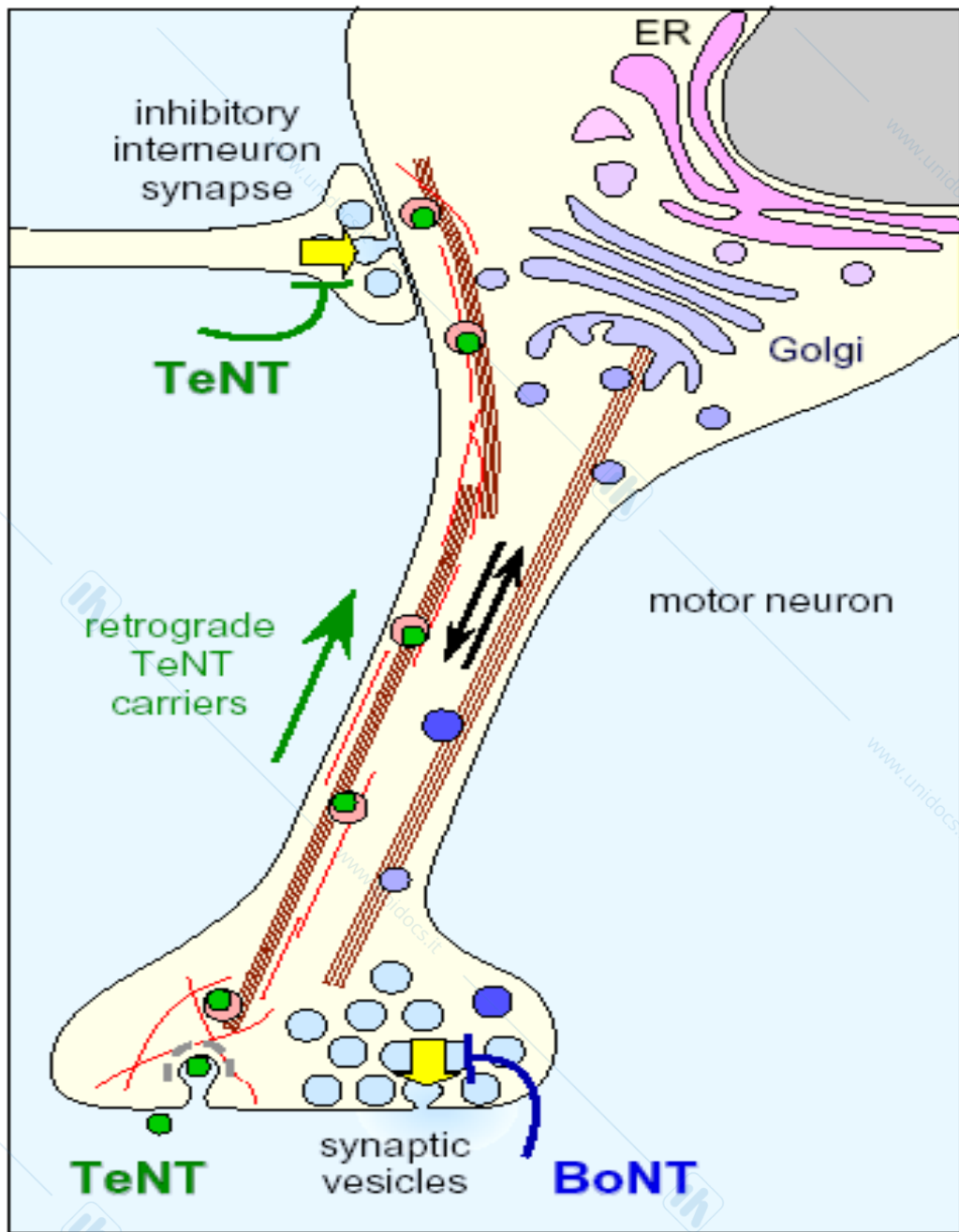


<u>Isoforme BoNT</u>	<u>Bersagli intracellulari</u>
A C E	SNAP-25
B D G F	VAMP (sinaptobrevina)
C	Sintaxina

Meccanismo d'azione della tossina botulinica



1. La BoNT si lega alla membrana presinaptica a livello della placca neuromuscolare e viene internalizzata per endocitosi.
2. Acidificazione della vescicola, traslocazione in membrana, riduzione del ponte S-S, liberazione della tossina (catena L, 50 Kda), subunità attiva.
3. Protoelisi di proteine coinvolte nella neuroesocitosi
4. Compromissione rilascio neurotrasmettitore acetilcolina



"I veleni possono essere usati come mezzi di distruzione della vita o come agenti per il trattamento di malattie"

Claude Bernard

USO TERAPEUTICO DELLE NEUROTOSSINE BOTULINICHE

1973 Dr. Alan Scott usò per primo la BoNT/A come agente terapeutico per trattare lo strabismo nelle scimmie

1978 Scott trattò i primi pazienti volontari con strabismo

1989 FDA approvò l'utilizzo della BoNT/A nell'uomo per il trattamento di strabismo, blefarospasmo ed emispasmo facciale

Indicazioni cliniche:

Condizioni di iperattività colinergica “muscolare”

- Blefarospasmo
- Emispasmo facciale
- Strabismo
- Distonia cervicale
- Distonia oromandibolare
- Distonia laringea

Blefarospasmo



Emispasmo facciale



Indicazioni cliniche:

Condizioni di iperattività colinergica “autonomica”

Iperidrosi palmare

Iperidrosi ascellare

Rinorrea

Scialorrea

Disfagia (spasmo dello sfintere esofageo superiore)

Uso Cosmetico



Prima



DOPO



Agenti fisici

RADIAZIONI

RADIAZIONI → propagazione ondulatoria di energia nello spazio di natura corpuscolare o elettromagnetica.

Classificazione in base a velocità e massa:

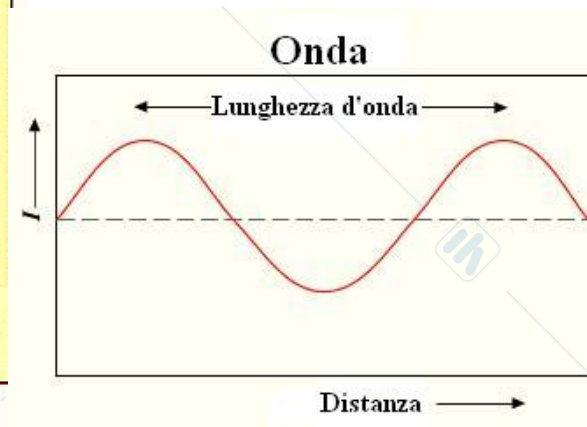
Radiazioni elettromagnetiche= hanno velocità uguale a quella della luce ($\approx 3 \times 10^{10}$ cm/sec)
L'energia è presente sottoforma di **fotoni**, cioè di quanti di energia per cui la **massa** di esse è uguale a **zero**

Radiazioni corpuscolate= hanno velocità < di quella della luce. L'energia è presente sotto forma di **massa di entità varia**

Tabella 3.6. Natura delle radiazioni

Elettromagnetiche	Lunghezza d'onda (λ)	Corpuscolate	Carica
Onde radio	Da pochi mm a km	Raggi β (elettroni)	Negativa
Microonde	Da pochi mm a m	Protoni (nuclei degli atomi di idrogeno)	Positiva
Infrarosse	Alcuni mm	Deuteroni (nuclei degli atomi dell'idrogeno pesante o deuterio)	Positiva
Luminose (visibili)	400-760 nm	Particelle α (nuclei degli atomi di elio)	Positiva
Ultraviolette (*)	100-400 nm	Neutroni	Nessuna
Roentgen (raggi X)	0,01-100 nm	Mesoni	Positiva o negativa
Raggi γ	0,01-0,001 nm		

(*) Lo spettro delle radiazioni ultraviolette (UV) è suddiviso in tre regioni a seconda del λ :
UVA ($\lambda = 320-400$ nm); UVB ($\lambda = 290-320$ nm); UVC ($\lambda = 200-290$ nm)

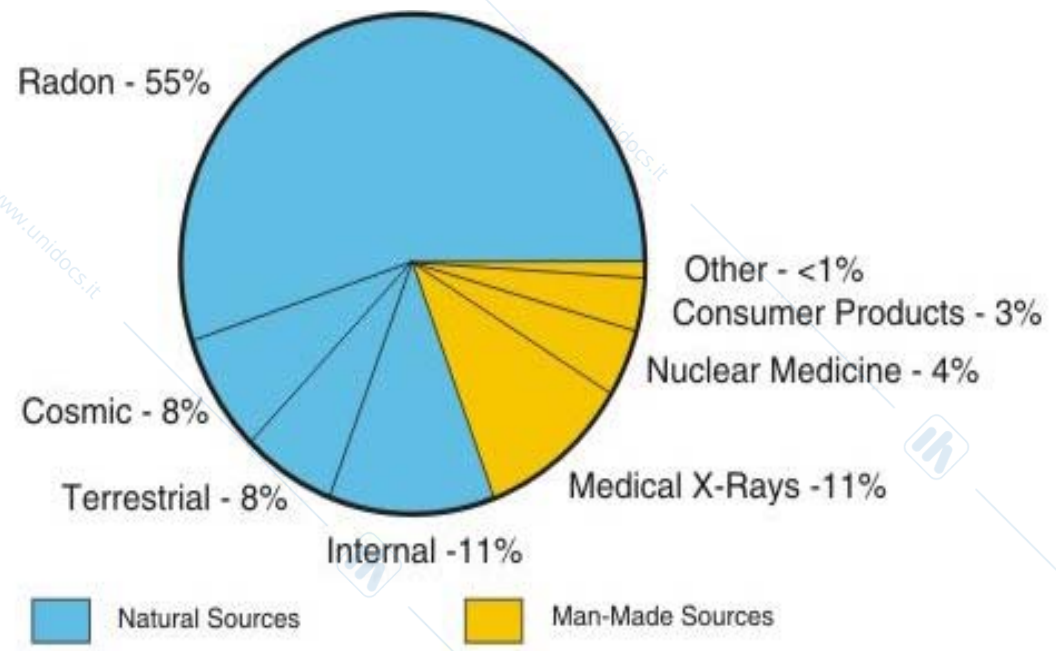


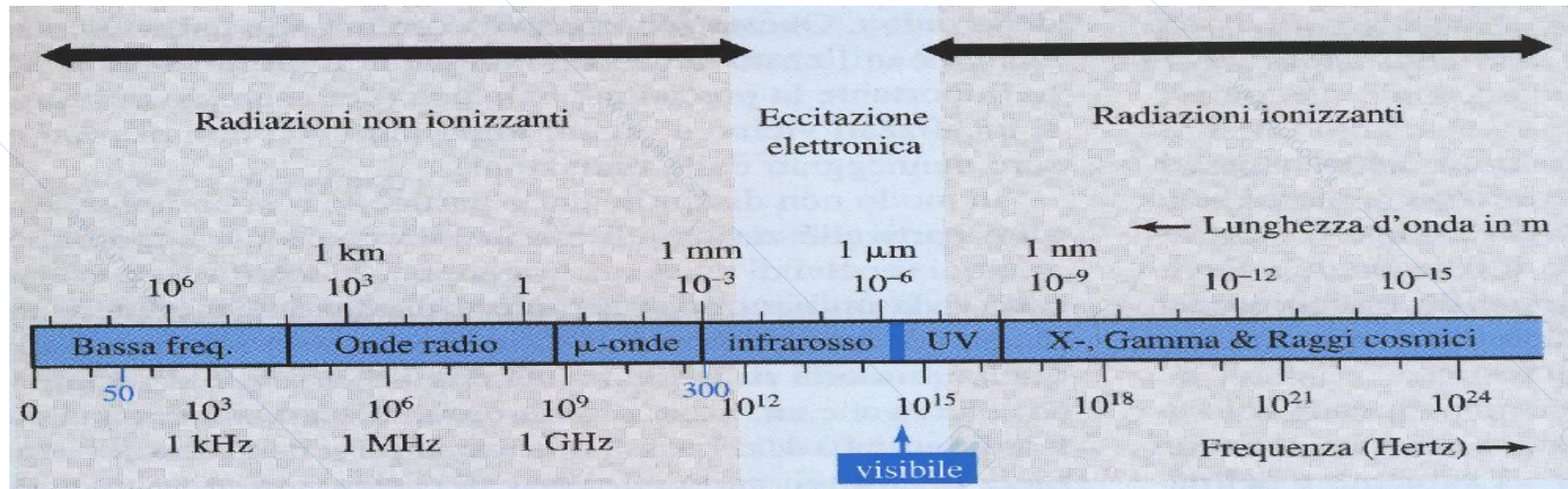
RADIAZIONI COSMICHE	Sono principalmente costituite da protoni, da ioni di elio e di altri elementi e da alcuni elettroni, ma durante la loro propagazione per raggiungere la superficie terrestre interagiscono con atomi presenti nell'aria, causando l'emissione di radiazioni secondarie, principalmente elettroni, raggi γ e mesoni. Non esiste documentazione su eventuali fatti patologici da sovraesposizione.
RADIAZIONI TERRESTRI	Derivano dalla disintegrazione del radium, del torio, dell'uranio, e di altri minerali radioattivi della crosta terrestre, nonché da quella del K^{40} e del C^{14} . Sono responsabili di effetti patologici, quando l'esposizione ad esse è prolungata per motivi professionali.
RADIAZIONI PROVENIENTI DA ESSERI VIVENTI	Sono emesse da isotopi radioattivi, normalmente presenti nell'organismo e costituiscono un'aliquota estremamente bassa della radioattività di base, del tutto insignificante al fine di eventuali fatti patologici.

Fonti di radiazioni:

80% naturali

20% artificiali





Classificazione in base all'energia trasmessa:

Eccitanti	Ionizzanti
Infrarosse Luminose Ultraviolette Microonde Radionde	Corpuscolate Raggi Roentgen (raggi X) Raggi γ

Radiazioni ionizzanti

Causano espulsione di elettroni → ionizzazione delle molecole biologiche

Onde elettromagnetiche ad alta energia

$$E = h \nu$$

→ Raggi X

→ Raggi γ

Particelle subatomiche

→ Particelle α

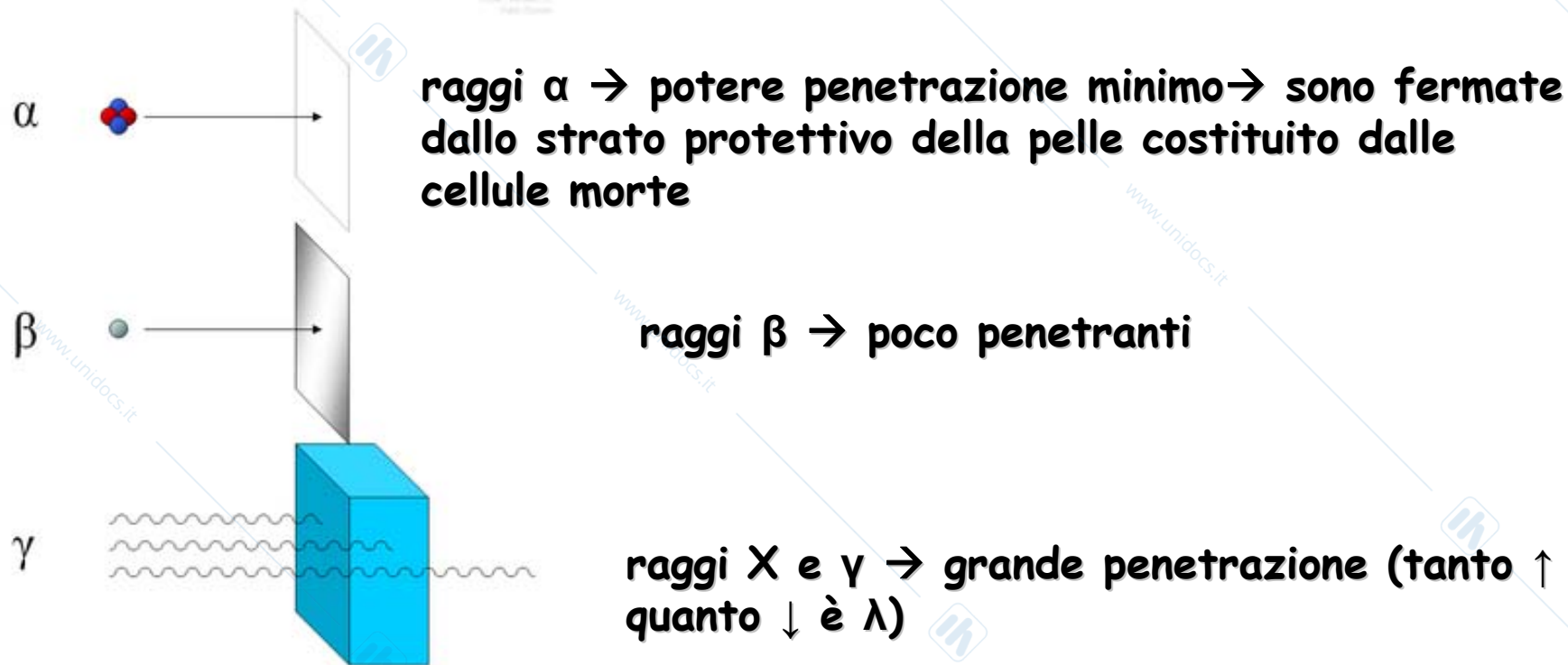
→ Neutroni

→ Elettroni β

→ Positroni

Unità di misura della radiazione

- **GRAY (GY):** dose di radiazione che produce l'assorbimento di un joule di energia per kg di tessuto
- **LET:** trasferimento lineare di energia (eV/uM) $\alpha \gg \beta > \gamma \text{ e } X$



NATURALI

- Raggi α (nuclei di elio) massa 4 carica $2+$
- Raggi β (e^-) massa trascurabile carica $1-$
- Raggi γ (onde elettromagnetiche)

ARTIFICIALI

Raggi X

La λ dei raggi X dipende dal voltaggio usato per accelerare il fascio di elettroni

70 kV \rightarrow raggi "mollini" (poco penetranti)

250 kV \rightarrow raggi piú "duri"

milioni di V \rightarrow radioterapia dei tumori

Gli effetti biologici sono anche influenzati da:

- 1) Dose**
- 2) Estensione parte colpita**
- 3) Caratteristiche fisiche**
- 4) Frazionamento della dose**
- 5) Fase del ciclo cellulare**
- 6) Caratteristiche replicative delle cellule**

LA SENSIBILITA' DELLE CELLULE ALLE RADIAZIONI E' DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA LORO ATTIVITA' RIPRODUTTIVA E INVERSAMENTE PROPORZIONALE AL LORO GRADO DI DIFFERENZIAZIONE

Cells that are **highly vulnerable** to damage from radiation exposure:

- Lymphocytes (the most radiosensitive cells of the body)
- Reproductive system cells
- Intestinal cells
- Eyes (especially the lens)
- Thyroid
- Young, immature cells, such as fetal tissues
- Cells that are highly mitotic (developing or multiplying very rapidly)
- Stem cells

Intermediate sensitivity:

- Endothelial cells (skin)
- Osteocytes (bone forming cells)
- Fibroblasts

Low sensitivity:

- Muscle
- Nerves
- Cartilage

1) Azione a livello fisico

2) Azione a livello chimico

DIRETTA (meno probabile)

INDIRETTA (attraverso l'azione sull'acqua, più probabile)

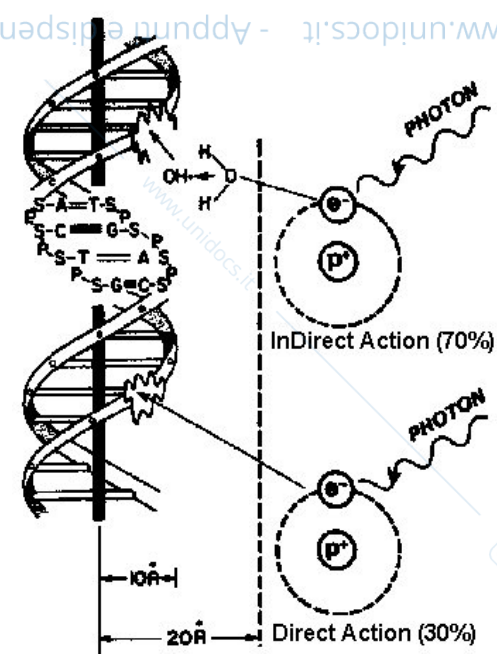
3) Azione a livello biologico

Se la dose è molto alta (>10000 r) \rightarrow morte immediata delle cellule (morte interfascica).

Effetti a livello cellulare:

- inibizione sintesi DNA
- mitosi rallentata
- sintesi scoordinata DNA \rightarrow cellule giganti
- anomalie mitosi \rightarrow rottura cromosomi
- rallentamento velocità di crescita

Le cellule sono più sensibili al danno da radiazioni durante la meiosi.



Patogenesi dei danni da radiazione ionizzante

Le radiazioni ionizzanti sono in grado di modificare **irreversibilmente** qualsiasi molecola biologica

→ Danno al DNA

Rottura singolo filamento
Alterazione di basi

Rottura doppio filamento
Danno cromosomico

→ Radiolisi H₂O

Produzione di radicali liberi dell'ossigeno

→ Danni ai lipidi

→ Danni alle proteine

Morte cellulare

Meccanismi di DANNO CELLULARE da radiazioni

A seconda della DOSE

>10Gy = **necrosi**

1-2 GY = citotossicità su cell. proliferanti

<0.5 GY = non si hanno alterazioni isto-patologiche

Alle basse dosi → danno sub-cellulare → target = DNA

meccanismi adattativi e riparativi

Si può avere anche alterazioni dell'espressione genica → ↑ espressione dei proto-oncogeni

EFFETTI TARDIVI

Trasformazione neoplastica

Cell. sopravvive

APOPTOSI

CONSEGUENZE DELL'ESPOSIZIONE a radiazioni ionizzanti

EFFETTI ACUTI

Lesioni al DNA:

- Legami covalenti tra DNA e proteine
- Legami covalenti fra i 2 filamenti
- Ossidazione e degradazione delle basi azotate

<0.5 Gy→ alterazione espressione genica:
-proto-oncogeni
-Citochine
-Enzimi difensivi (anti-ossidanti)

Prodotti DIRETTAMENTE o INDIRETTAMENTE

Danno al DNA ↑ sintesi proteine:

- per riparazione
- controllo ciclo cellulare
- Apoptosi

Es. p53→ effetti dose e tipo cell dipendenti

Radicali liberi→ STRESS OSSIDATIVO

FIBROSI

Complicazione TARDIVA → radioterapia

CANCEROGENESI

Complicazione TARDIVA → 10-20 anni

EFFETTI TARDIVI

- Cuore, polmoni, reni, SNC → potenzialmente mortali
- Sterilità
- vista → cataratta
- Ostruzioni intestinali
- Ulcere croniche (cute e tratto G.I.)
- Alterazione processo di guarigione ferite → infezioni ricorrenti

Effetti clinici delle radiazioni ionizzanti

Effetti non stocastici

Aumenta la gravità degli effetti



DOSE SOGLIA

Dose minima in grado di produrre un effetto biologico



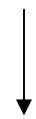
Effetti stocastici

Aumenta la frequenza degli effetti

MANIFESTAZIONI CLINICHE dell'esposizione a radiazioni ionizzanti

0,5-2 Gy	2-6 Gy	3-10 Gy	10 Gy
male da raggi	sindrome emopoietica	sindrome gastrointestinale	sindrome cerebrale
<p>stato letargico, nausea e anoressia</p> <p>riduzione transitoria dei neutrofili e dei linfociti</p> <p>non è mortale</p>	<p>ipoplasia del midollo osseo</p> <p>leucopenia trombocitopenia e anemia entro due settimane</p> <p>morte in circa il 50% dei casi per infezione conseguente al danno immunologico</p> <p>caduta dei capelli</p>	<p>morte delle cellule epiteliali dell'intestino</p> <p>caduta dei capelli</p> <p>nausea e diarrea entro poche ore dall'esposizione</p> <p>dose: 3-4 Gy: la funzione intestinale può normalizzarsi dopo mesi 3-5 Gy: si può avere morte nel giro di settimane 8-10 Gy: la morte può sopraggiungere in giorni per grave perdita di fluidi</p>	<p>necrosi emorragica cerebrale</p> <p>morte entro poche ore dall'esposizione</p> <p>convulsioni, delirio e coma</p>

Panirradiazione



Potenzialmente
LETALE

<0.5 Gy → possibilità mutazioni

>0.5 Gy → 4 sindromi cliniche

RADIOTERAPIA

40-70 Gy in dosi frazionate + schermatura

-Riduzione n° neutrofili e piastrine

-Affaticamento transitorio

-Vomito

-Anoressia

MA

↓ immediata della massa tumorale e ↓ dolore

MA

Sterilità, neoplasie maligne secondarie, effetti tardivi da radiazioni

ALTERAZIONI DELLA CRESCITA E DELLO SVILUPPO

Irradiazione di **donne in gravidanza**

3 periodi a rischio + 1 dopo nascita:

- FASE precedente ampliamento dell'embrione → morte embrione
- FASI critiche ORGANOGENESI (9° settimana) → alterazioni congenite
- PERIODO FETALE (9° settimana-9° mese) → alterazione SNC e riproduttivo
- PERIODO POST NATALE: ritardo crescita, maturazione osso, SNC, occhi, denti

NON IONIZZANTI

Agiscono con un effetto dose-dipendente

Eccitanti

Infrarosse
Luminose
Ultraviolette
Microonde
Radionde

Radiazioni ULTRAVIOLETTE

- UVA (315-400nm)
- UVB (280-315nm) ← ozono
- UVC (100-280nm) ← ozono

L'assorbimento delle radiazioni UV è condizionato dallo spettro di assorbimento delle molecole bersaglio, che dipende dalle loro caratteristiche strutturali.

$300 < \lambda < 250 \text{ nm} \rightarrow$ effetto biologico

$265 \text{ nm} \rightarrow$ DNA

$280 \text{ nm} \rightarrow$ proteine

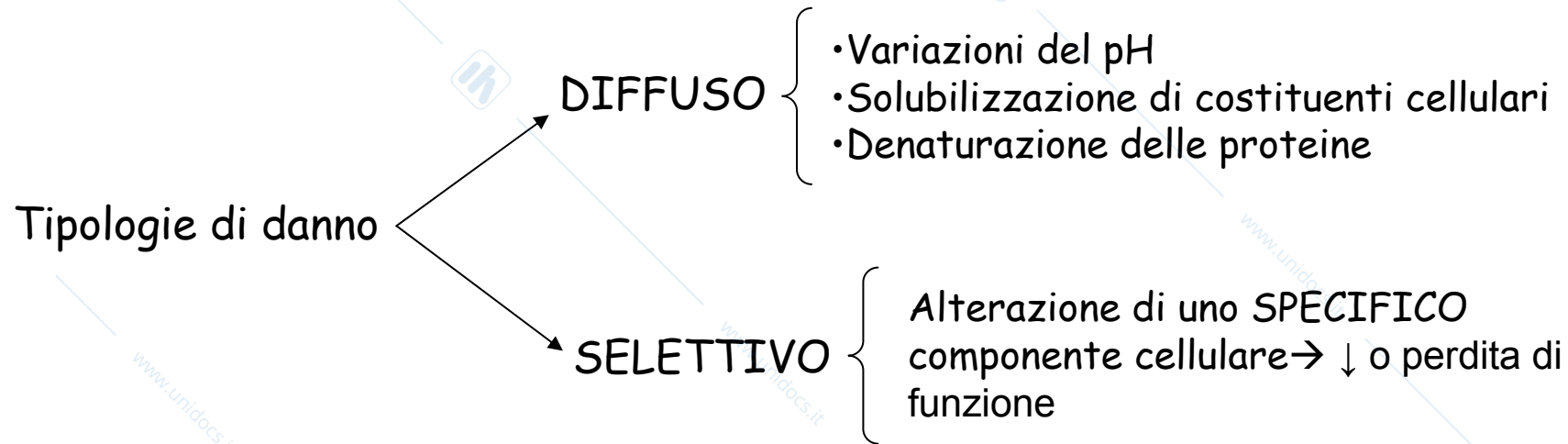
Effetti acuti: danno cutaneo, eritema, infiammazione e abbronzatura

Effetti tardivi (per esposizioni ripetute): danno cutaneo → rughe, **invecchiamento**; aumentata incidenza **melanomi**

Agenti CHIMICI

Modalità di contatto con organismo

ENTITA' del danno → DOSE e TEMPO dipendente



1 - DANNO DIFFUSO

A) **VARIAZIONI DI pH** → Esistono sistemi tampone

MA

In caso di ↓pH → ACIDOSI
↑pH → ALCALOSI } Possono dare NECROSI

Danno locale da acidi e basi di origine esogena per **contatto** con tessuti superficiali

ACIDI FORTI → calore → ustioni **III e IV** grado delle mucose → disidratazione
→ **escare secche** (= placche di materiale necrotico che tendono a staccarsi del contesto dei tex)

BASI FORTI → calore → ustioni **III e IV** grado delle mucose → macerazione dei tex
→ **escare molli**

Gradi	Tessuti danneggiati	Alterazioni funzionali	Tipo di lesione
1°	Epidermide	Vasodilatazione.	Eritema diffuso e tumefazione.
2°	Epidermide e derma con gli annessi cutanei	Infiammazione.	Bolla (o flittene) a sede intraepidermica o dermo-epidermica includente un essudato sieroso.
3°	Epidermide, derma e tessuti sottodermici (muscolare e osseo)	Necrosi secca o umida a seconda del tipo di sorgente del calore.	Escara o crosta.
4°	Come nel 3° grado	Combustione (*).	Carbonizzazione.

(*) Nella combustione si ha distruzione del materiale organico con formazione di ceneri.

Entità delle variazioni del pH	Abbassamento del pH indotto dagli acidi	Innalzamento del pH indotto dalle basi
Lieve	Riduzione dei processi ossidativi.	Rigonfiamento dei mitocondri. Aumento delle ossidazioni.
Media	Attivazione degli enzimi lisosomiali con conseguente autolisi.	Rigonfiamento di tutti gli organuli cellulari e riduzione dell'attività della maggior parte degli enzimi.
Elevata	Denaturazione delle proteine. Necrosi. Nei tessuti superficiali formazione di escare secche.	Idrolisi delle proteine. Necrosi. Nei tessuti superficiali formazione di escare molli.

B) Solubilizzazione delle componenti cellulari

Un **solvente** è un liquido che scioglie un soluto solido, liquido o gassoso, dando luogo ad una soluzione.

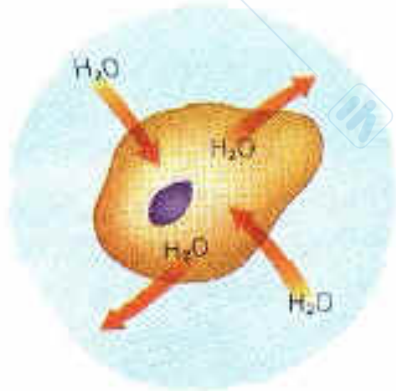
1-SOLVENTI DEI LIPIDI (alcool, acetone, benzolo, cloroformio)

Estraggono i lipidi → disgregazione struttura delle membrane → lisi

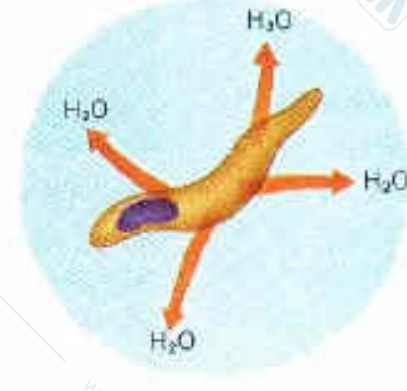
- Cute ha strato corneo (cheratina) → barriera
- Ingestione o inalazione causano danno

2-SOLVENTI ACQUOSI

Soluzioni IPERTONICHE



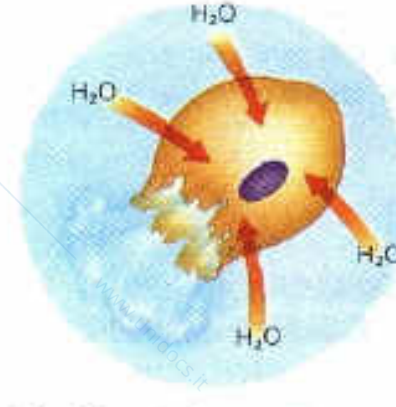
(d) cellula animale
in soluzione
isotonica



(e) cellula animale
in soluzione salina
ipertonica: perde acqua

PLASMOLISI

Soluzioni IPOTONICHE



(f) cellula animale
in acqua distillata ipotonica
assume acqua e scoppia

LISI OSMOTICA

C) Denaturazione delle proteine

2-DANNO SELETTIVO



VELENI/TOSSICI

INTERAZIONE

Diretta

Prodotto metabolico

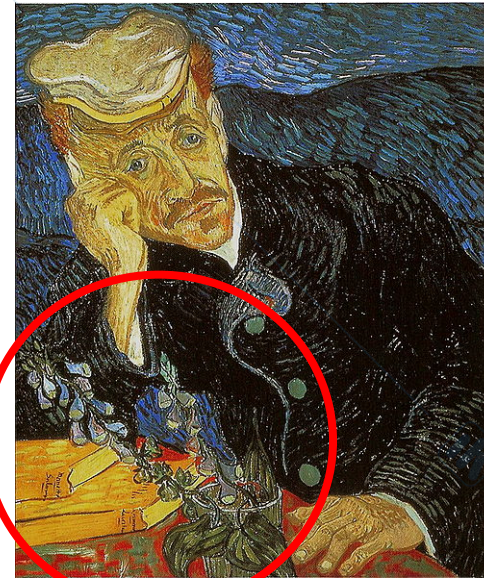
Alterazione di struttura e
funzione del target biologico

Contatto:

- Ingestione
- Inalazione
- Contatto cutaneo
- Iniezione

Influisce sull'azione

Effetto → DOSE
non seguono il principio del tutto o nulla



Fonte :

•ESOGENA

•ENDOGENA

Auto-intossicazioni

Classificazione in base all'origine:

- 1) Biologica
- 2) Minerale
- 3) Industriale

Avvelenamento

ACUTO

Assunzione ad una dose tale da avere l'immediata manifestazione degli effetti

CRONICO

Esposizione protratta a piccole/minime dosi, spesso prive di effetti immediati

Frequenza e durata dell'esposizione

Effetti

LOCALI

SISTEMICI

Dipendono dal tipo di danno prodotto

Meccanismi di difesa

Meccanismi CONGENITI o ASPECIFICI

- Allontanamento
- Deposito nel tessuto adiposo
- Trasformazione metabolica

Meccanismi ACQUISITI o SPECIFICI

Antidoti

- **ANTIDOTISMO FISICO** → assorbimento
- **ANTIDOTISMO CHIMICO** → neutralizzazione
- **ANTIDOTISMO FISILOGICO** → **Competizione** a livello recettoriale

Disturbi nutrizionali

Malnutrizione

↓ Apporto calorico

➤ Protein-Energy Malnutrition

➤ Deficit micro-nutrienti

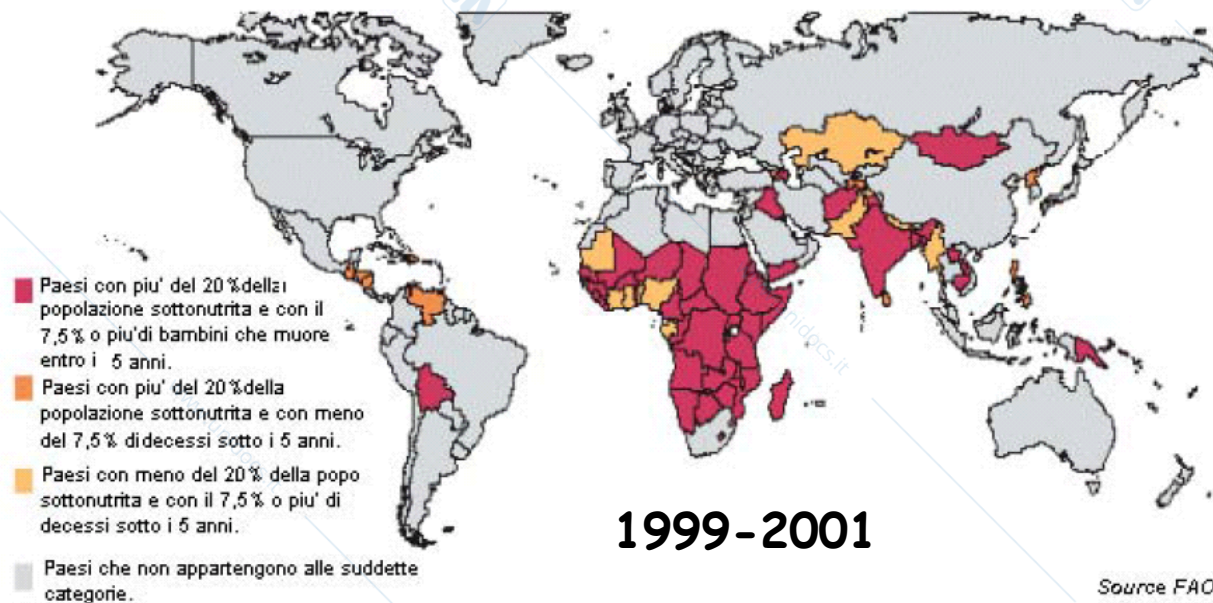
↑ Apporto calorico

➤ Obesità

Sud Africa
Asia
America latina

Paesi in via di sviluppo
→ Denutriti
1 persona su 5

UN QUADRO DELLA SITUAZIONE A LIVELLO MONDIALE



- La malnutrizione riguarda ben oltre **2 miliardi** di persone
- Nel **corno d'Africa**, l' **80%** della popolazione soffre di gravi malattie legate alla malnutrizione.

Persone in stato di sottanutrizione

1998-2000

798 milioni nei paesi in via di sviluppo
34 milioni nei paesi di transizione
10 milioni nei paesi industrializzati

2001-2003

820 milioni nei paesi in via di sviluppo
25 milioni nei paesi di transizione
9 milioni nei paesi industrializzati

Dichiarazione di Roma 1996 → fallimento

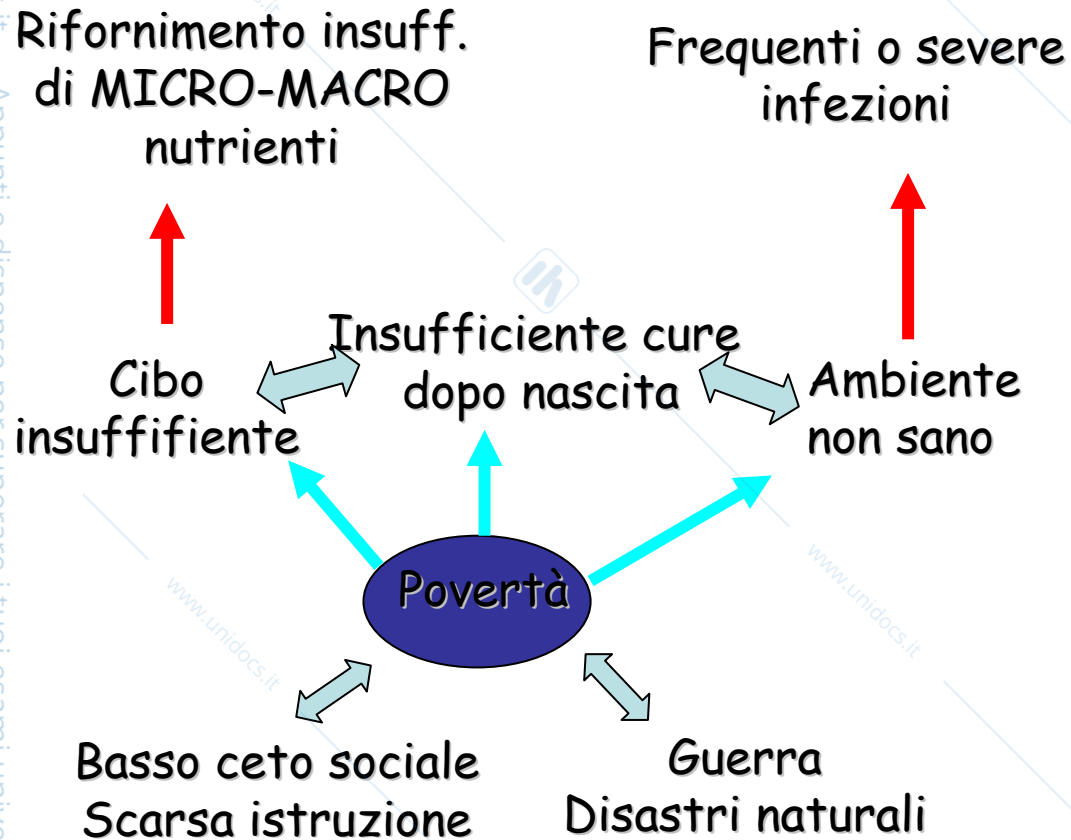


Stime della
Banca mondiale

Nel 1996, la fame è
costata
all'India il 6-9% del suo
PIL

Fine anni 90, l'obesità è
costata agli Stati Uniti
Il 12% della spesa
sanitaria
→ 118 miliardi di dollari

MALNUTRIZIONE

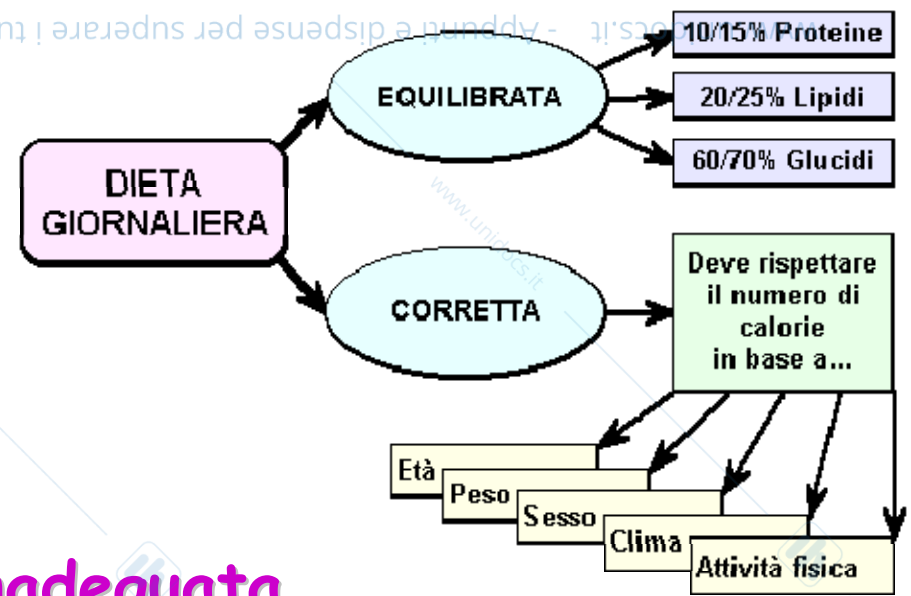


Cause di malnutrizione

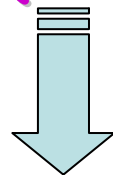
Carestia
Povertà
Disturbi digerenti
Anoressia
Bulimia nervosa
Diabete mellito non trattato
Digiuno
Alcolismo
Intolleranze alimentari
Sovrappopolazione
Processamento industriale del cibo

Il corpo umano è costituito da 6 tipi di principi nutritivi, in diverse percentuali

ACQUA	62%
ZUCCHERI	1%
GRASSI	16%
PROTEINE	17%
VITAMINE	tracce
SALI MINERALI	4%



Assunzione inadeguata
Aumentate richieste (crescita, malattie)
Perdita (malattie GI)



Malnutrizione

Non è un problema esclusivamente dei Paesi in via di sviluppo, infatti si trova una fetta di popolazione denutrita anche nei Paesi industrializzati:

- Anziani e bambini poveri
- Pazienti ospedalizzati

Risposta fisiologica al digiuno

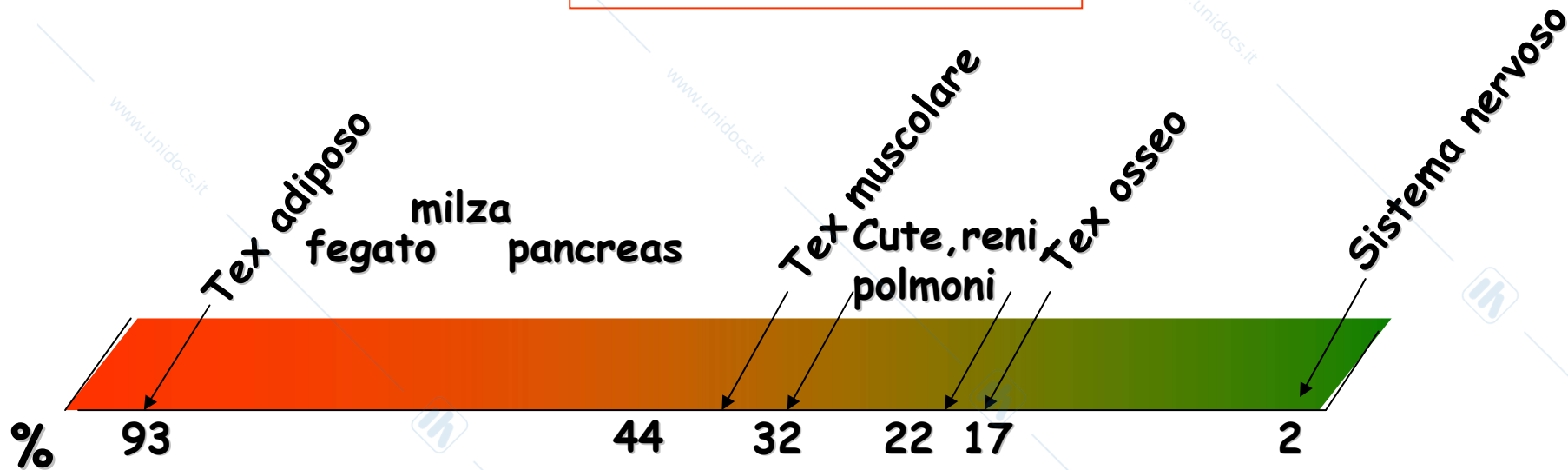
Prime 24 ore: adattamento → idrolisi di glicogeno e ac.grassi

- Dopo 24ore: idrolisi ac.grassi e corpi chetonici
: respirazione anaerobia

risparmio di proteine

MA

↓ **tessuto adiposo**



TRIGLICERIDI

I **trigliceridi** detti anche **triacilgliceroli** sono esteri neutri del glicerolo e formati da tre acidi grassi a lunga catena. Essi costituiscono una parte importante dell'olio vegetale e del grasso animale. Il glicerolo è un alcool a tre atomi di carbonio con un gruppo ossidrilico per ogni carbonio. Gli acidi grassi sono uniti all'alcool tramite legami estere (con l'eliminazione di una molecola di acqua).

Le cellule adipose sintetizzano e immagazzinano trigliceridi. Quando il corpo richiede acidi grassi come fonte di energia, l'ormone glucagone segnala il calo di trigliceridi alla lipasi sensibile all'ormone di liberare acidi grassi. Dato che il cervello non è in grado di usare acidi grassi come fonte energetica, il glicerolo dei trigliceridi può essere convertito in glucosio quando la sua concentrazione scende. Le cellule adipose possono anche essere demolite per questa ragione, qualora le necessità del cervello superino quelle del corpo.

GLICOGENO

*Il **glicogeno** è un polimero (omopolimero) del glucosio che costituisce una riserva energetica degli Animali e nei Funghi. Nei Vertebrati è conservato prevalentemente nel fegato.*

Il glicogeno è una molecola che, al momento del bisogno può andare incontro ad una demolizione, per produrre Glucosio, utile alle vie glicolitiche dell'organismo; ma altre volte è lo stesso Glucosio che può risultare in eccesso e può dunque essere stipato sotto forma di Glicogeno

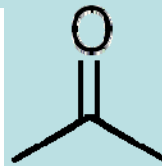
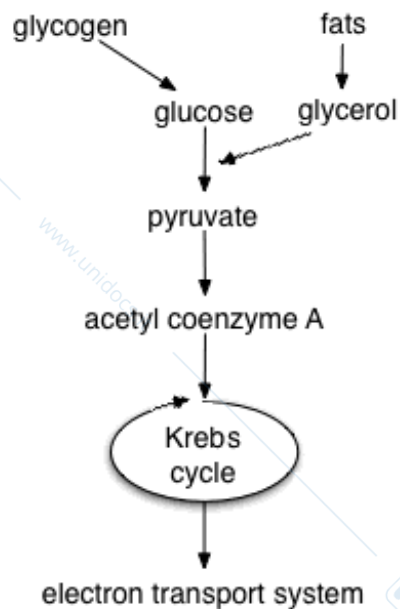
PROTEINE

Le **proteine** sono composti organici tra i più complessi, costituenti fondamentali di tutte le cellule animali e vegetali. Dal punto di vista chimico, una proteina è un polimero (o anche una macromolecola) costituita da una combinazione variabile di diversi monomeri detti amminoacidi, uniti mediante un legame peptidico, spesso in associazione con altre molecole e/o ioni metallici (in questo caso si parla di proteina coniugata). Le proteine hanno una organizzazione tridimensionale (struttura) molto complessa a cui è associata sempre una funzione biologica

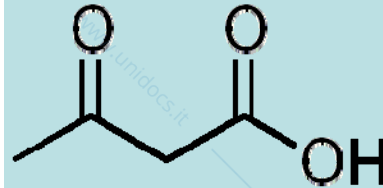
I corpi chetonici sono 3 composti solubili in H_2O che vengono prodotti quando gli acidi grassi sono utilizzati per produrre energia.

La fonte è l'acetil-CoA e la reazione avviene nella matrice mitocondriale nelle cellule del fegato.

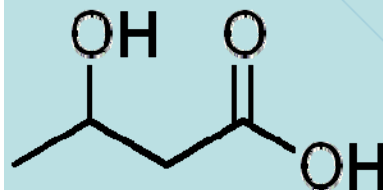
L'acetoacetato e il beta idrossibutirrato sono acidi e se si alza eccessivamente il loro livello si ha un'eccessiva riduzione del pH del sangue che culmina in chetoacidosi.



ACETONE



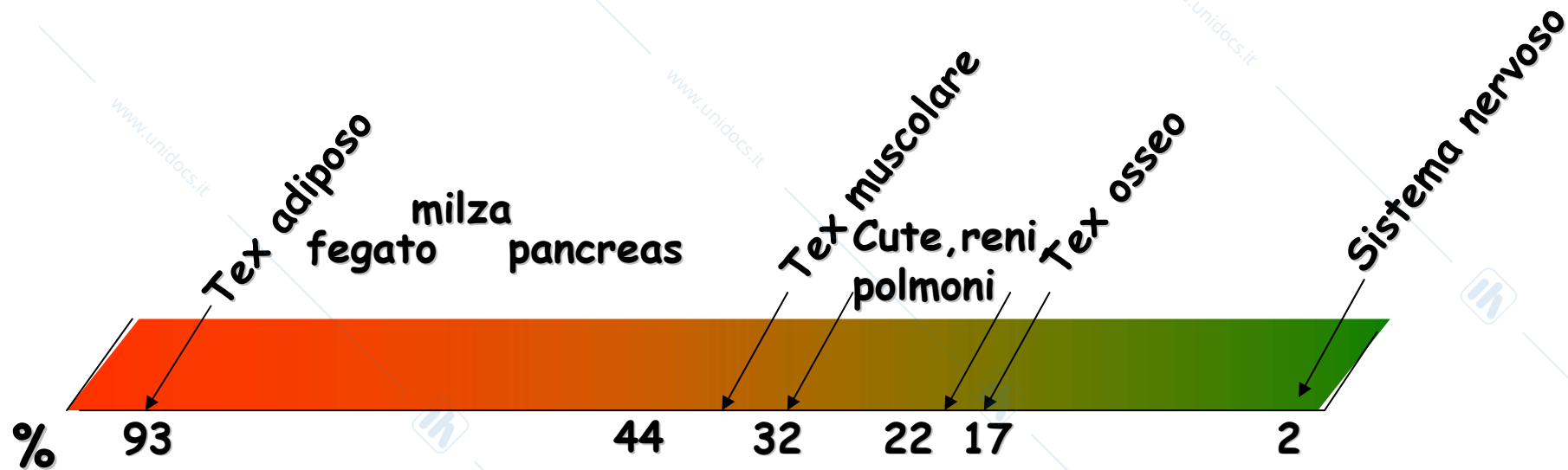
ACETOACETATO



β -IDROSSIBUTIRRATO

Risposta fisiologica al digiuno

- Prime 24 ore: adattamento → idrolisi di glicogeno e ac.grassi
- Dopo 24 ore: idrolisi ac.grassi e corpi chetonici
: respirazione anaerobia
→ risparmio di proteine } ↓ **tessuto adiposo**
- Giorni: idrolisi delle proteine muscolari → ↓ massa muscolare → debolezza, apatia
: consumo proteine prodotte dal fegato → ↓ p. plasmatiche → **EDEMA**



EDEMA

presenza di liquido in eccesso negli spazi interstiziali dell'organismo

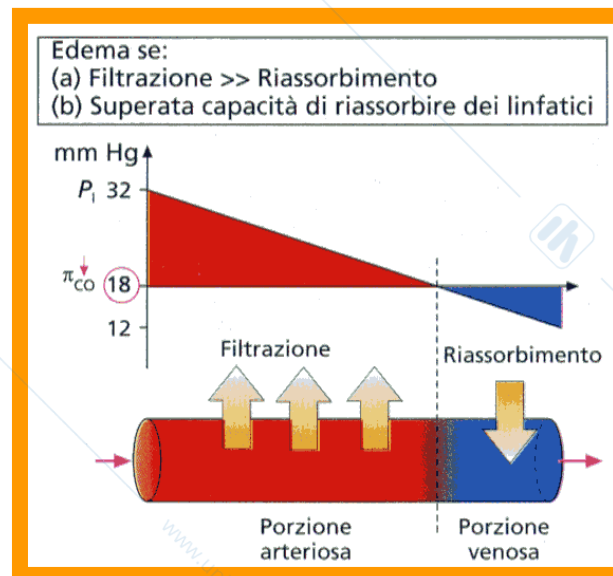
Classificazione → localizzato
→ generalizzato

TIPOLOGIE DI EDEMA

- ❖ **DA FAME** (generalizzato) ↓ di apporto proteico della dieta
- ❖ **DA EPATOPATIE**, il fegato è deficitario nella produzione di proteine plasmatiche
- ❖ **DA MALATTIA DEL GLOMERULO RENALE**, le proteine vengono eliminate con le urine → glomerulonefrite

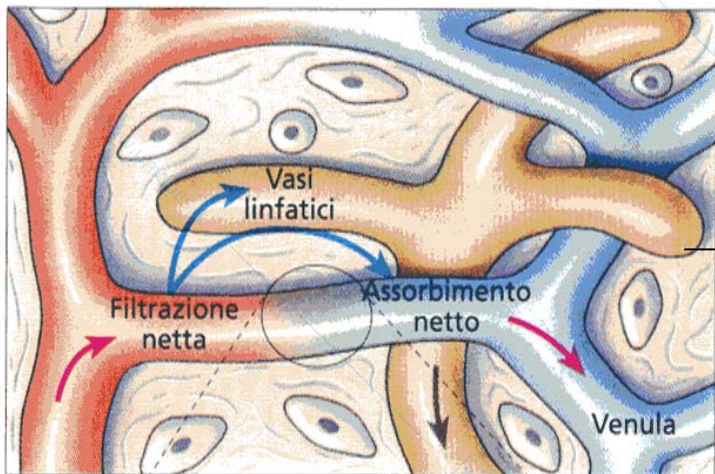
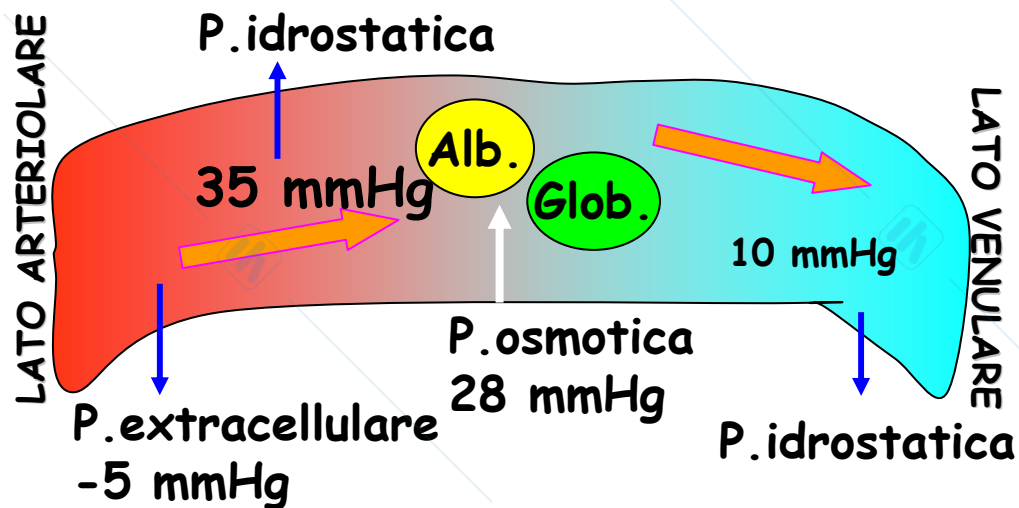
A livello dei capillari esiste una fine regolazione degli scambi idrici

forze di Starling



Patogenesi dell' EDEMA:

1. ↓ della pressione osmotica (oncotica)
(aumenta la filtrazione di liquido) → IPO-ALBUNEMIA
2. ↑ della pressione idrostatica
(squilibrio elettroliti)
3. Ostruzione dei vasi linfatici
(infiammazione)
4. ↑ permeabilità capillare (tossine)



Le proteine tendono a richiamare H₂O all'interno → P. osmotica o oncotica

Malnutrizione

↓ Apporto calorico

↑ Apporto calorico

➤ Protein-Eenergy Malnutrition

➤ Deficit micro-nutrienti

Scorretta alimentazione

Pdv quantitativo

MARASMA → PEM

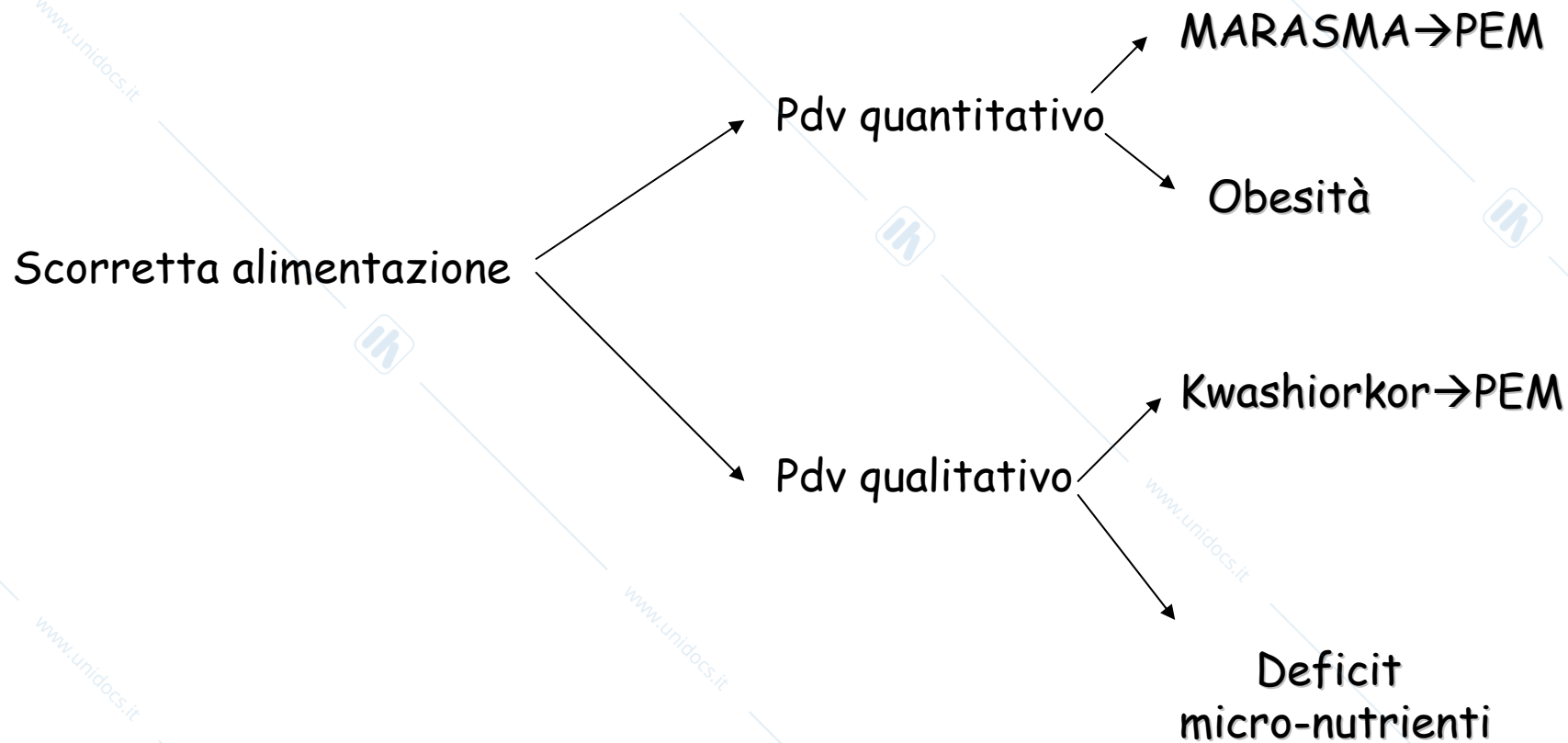
Obesità

Pdv qualitativo

Kwashiorkor → PEM

Deficit micro-nutrienti

Malnutrizione



Protein-Energy Malnutrition (PEM)

Inadeguata disponibilità o assorbimento di energia e proteine nel corpo

KWASHIORKOR

MARASMA

Malnutrizione infantile
dovuta ad insufficiente apporto proteico

Mancanza di calorie e
deficienza di energia

KWASHIORKOR

"Colui che viene spostato", MALATTIA DEL SECONDO FIGLIO



Orfanotrofio nigeriano, fine anni 60

1935, Williams CD, Kwashiorkor, a nutritional disease of children associated with a maize diet. LANCET 229

2003, Krawinkel M, Kwashiorkor is still not fully understood. Bull World Health Organ Vol81 n2 910-11

Cause:

Dieta ricca in carboidrati e amido, ma povera di proteine

Caratteristica principale:

✓ Addome rigonfio

Alterazione della pressione osmotica
→ Accumulo di liquidi nella cavità peritoneale

edema

Fegato grasso

Fegato grasso → STEATOSI EPATICA

Condizione REVERSIBILE

Grandi vacuoli di grasso negli epatociti:

1. All'inizio → epatociti presentano piccoli vacuoli di grasso (liposomi) attorno al nucleo
2. Stadio più avanzato → i vacuoli ingranditi spingono il nucleo alla periferia della cellula
3. Stato severo → accompagnato da infiammazione

Causa → perdita di APOLIPOPROTEINE

- Sintesi nell'intestino è regolata dal contenuto di grassi nella dieta
- Sintesi nel fegato è influenzata da:

Ormoni (insulina, glucagone)

Assunzione alcol

Diverse droghe (statina, acido nicotinico)

ADDOME RIGONFIO

↓Proteine / ↑Carboidrati

Deficit aa

↓sintesi albumina,
transferrina, emoglobina

IPO-ALBUNEMIA

EDEMA

Eccesso precursori x sintesi TGL

MA

↓sintesi
APOLIPOPROTEINE

FEGATO GRASSO

Manifestazione clinica

- ✓ Edema-Steatosi epatica
- ✓ Ritardo della crescita
- ✓ Debolezza muscolare

Costante

- ✓ Faccia a luna
- ✓ Depigmentazione pelle
- ✓ Capelli rossastri

Frequente

- ✓ Epatomegalia
- ✓ Cardiomiopatia
- ✓ Disidratazione

Occasionale

Mortalità: può raggiungere il 30-60%

MARASMA

Maraimo (mar=morte) consumare, debilitare

Cause: mancanza di calorie e deficienza di energia per un digiuno totale

Manifestazione clinica:

- ✓ Pelle secca
- ✓ Perdita di pelle nei glutei e nelle ascelle
- ✓ Estesa perdita di tessuto adiposo nelle aree di normale deposito di grassi, natiche e cosce
- ✓ Atrofia muscolare
- ✓ Polso, pressione e T°C diminuiscono
- ✓ diarrea
- ✓ Irritabilità
- ✓ Arresto della crescita



KWASHIORKOR



MARASMA



Comparsa

Tardiva

Precoce, entro il I anno di vita

Difetti nella crescita

Molto pronunciati

Edema

Sì

NO

[proteine] del sangue

↓↓↓↓

↓

Cambiamenti della pelle

Macchie, punti rossi

Poco frequenti

Fegato

Grasso

Periodo di ricovero

breve

Molto lungo

Malnutrizione

↓ Apporto calorico

➤ Protein-Energy
Malnutrition

➤ Deficit micro-nutrienti

↑ Apporto calorico

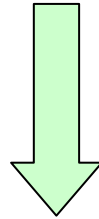
➤ **Obesità**

OBESITA'

OBESITA'

Patologia multifattoriale complessa
che si instaura a seguito di un eccesso cronico
di apporto calorico rispetto al consumo di energia

ingresso di calorie > consumo totale di energia



aumento di tessuto adiposo
oltre le richieste funzionali dell'organismo

Conseguenze molto gravi come
DIABETE di TIPO II
e **IPERTENSIONE**

BMI *body mass index*

$\text{kg}/(\text{m})^2$

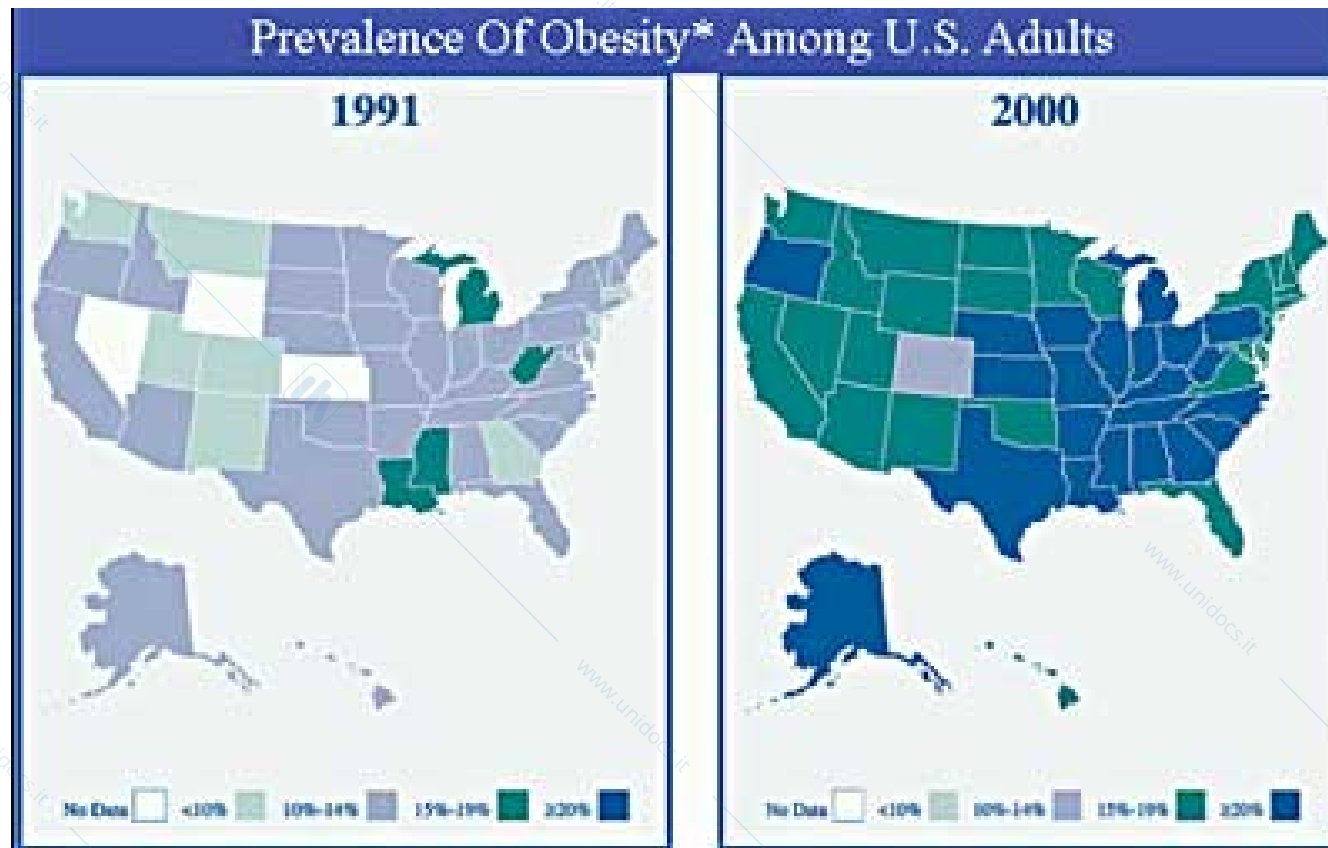
25-30	SOVRAPPESO
30-40	OBESITA'
>40	OBESITA' ESTREMA

Height in Feet and Inches	Weight in Pounds													
	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250
4'6"	29	31	34	36	39	41	43	46	48	51	53	56	58	60
4'8"	27	29	31	34	36	38	40	43	45	47	49	52	54	56
4'10"	25	27	29	31	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
5'0"	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49
5'2"	22	24	26	27	29	31	33	35	37	38	40	42	44	46
5'4"	21	22	24	26	28	29	31	33	34	36	38	40	41	43
5'6"	19	21	23	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	40
5'8"	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	34	35	37	38
5'10"	17	19	20	22	23	24	26	27	29	30	32	33	35	36
6'0"	16	18	19	20	22	23	24	26	27	28	30	31	33	34
6'2"	15	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	30	31	32
6'4"	15	16	17	18	20	21	22	23	24	26	27	28	29	30
6'6"	14	15	16	17	19	20	21	22	23	24	25	27	28	29
6'8"	13	14	15	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28

Healthy Weight
 Overweight
 Obese

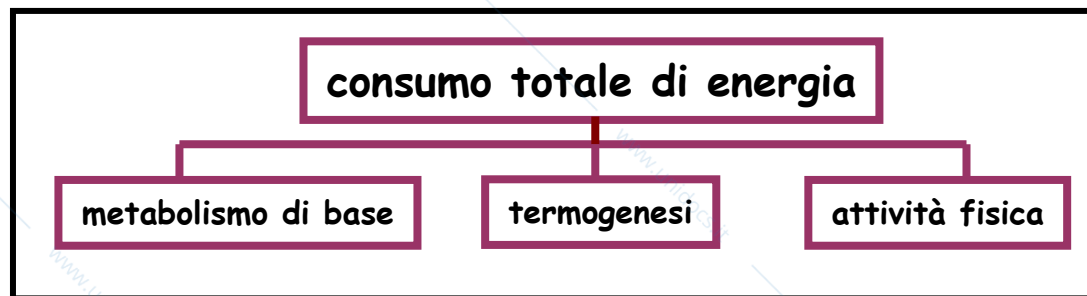
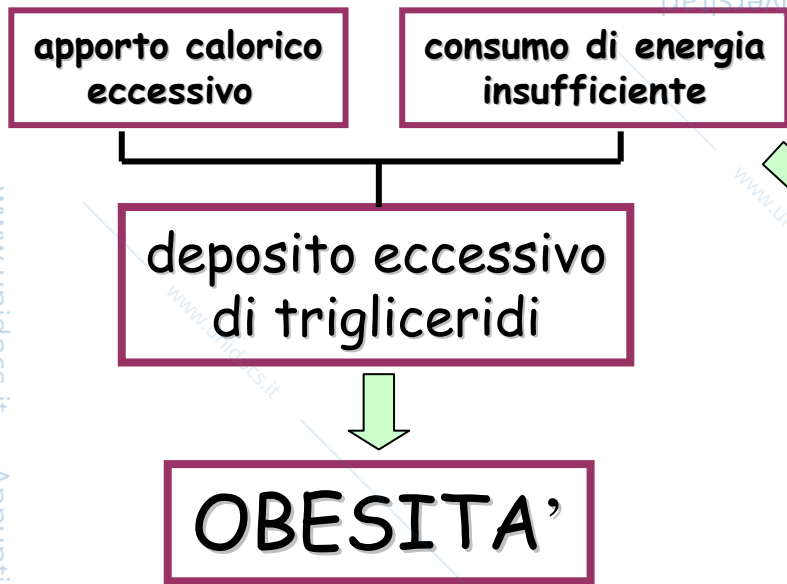
OBESITA'

disordine nutrizionale più frequente nei paesi industrializzati e cosiddetti "occidentalizzati"



quasi i 2/3 della popolazione americana adulta e il 15% dei bambini sono in sovrappeso

(la prevalenza aumenta con l'età, nelle donne e negli ambienti socio-economici più poveri dei paesi industrializzati)



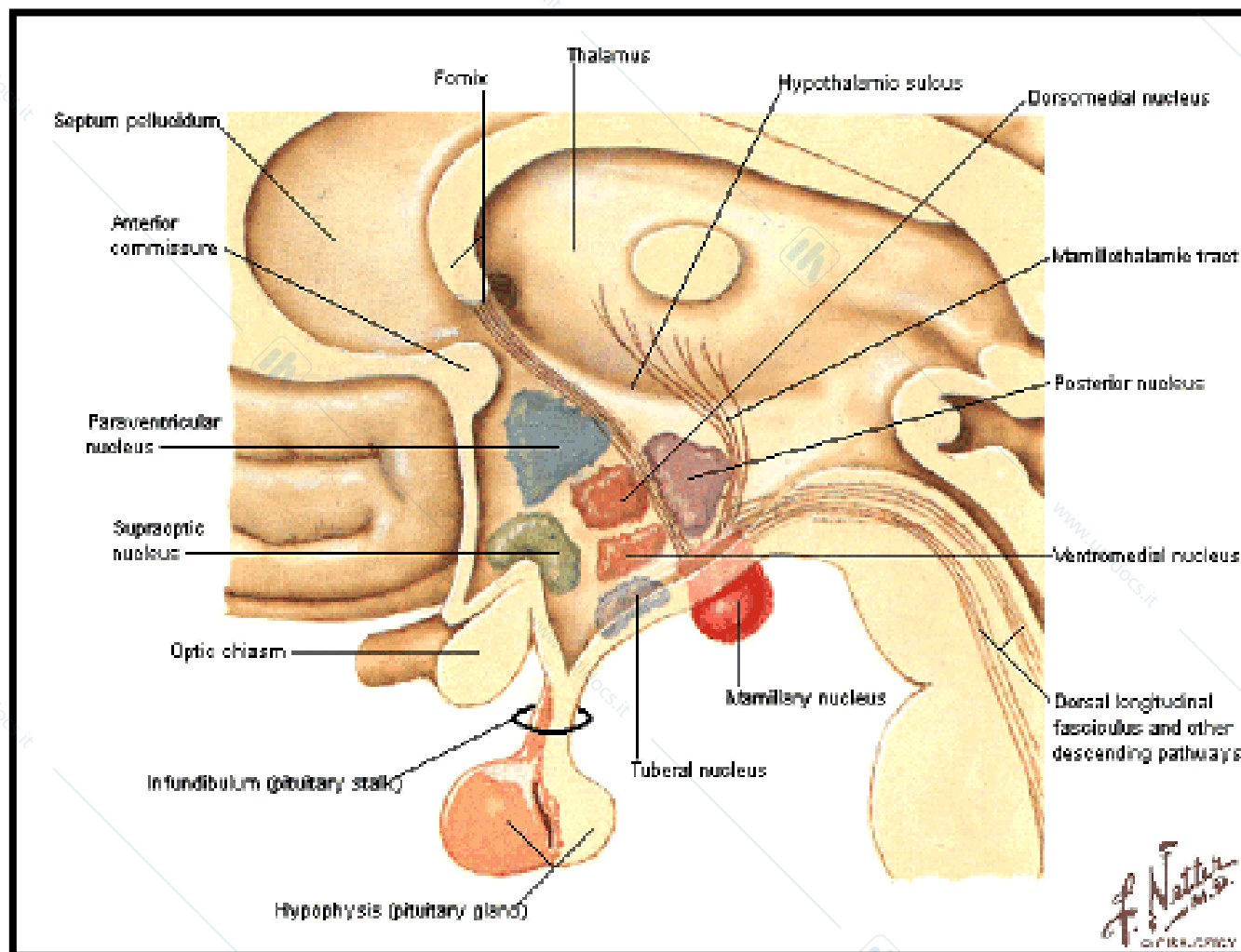
ogni **9.3 calorie** in eccesso rispetto al consumo di energia
VIENE IMMAGAZZINATO 1 GRAMMO DI GRASSO

CONSEGUENZE PATOLOGICHE DELL'OBESITA'

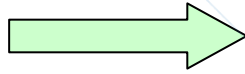
- **Metabolismo**
 - **Sistema cardiovascolare**
 - **Sistema respiratorio**
 - **Sistema gastrointestinale**
- **Sistema muscolo-scheletrico**
 - **Sistema endocrino**
 - **Sistema riproduttivo**

REGOLAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI CIBO

IPO TALAMO



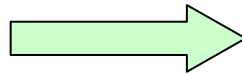
FAME



SAZIETA'



APPETITO



IPOPOTALAMO

SISTEMA LIMBICO

Regolazione dell'assunzione di cibo

IPOPOTALAMO

Regolazione Nutrizionale

(lungo termine)
in base allo stato di
riempimento dei
depositi di energia

Regolazione Alimentare

(breve termine)
controllo che avviene durante
ogni pasto



Regolazione a lungo termine

Teorie del

- **GLUCOSTATO**
- **AMINOSTATO**
- **LIPOSTATO**

Le riduzioni dei livelli ematici di **GLUCOSIO**,
AMINOACIDI, **CHETOACIDI** o **ACIDI GRASSI**
determinano la sensazione di **FAME**

Se la disponibilità dei tre maggiori tipi di nutrimento diminuisce,
viene stimolata la sensazione di fame

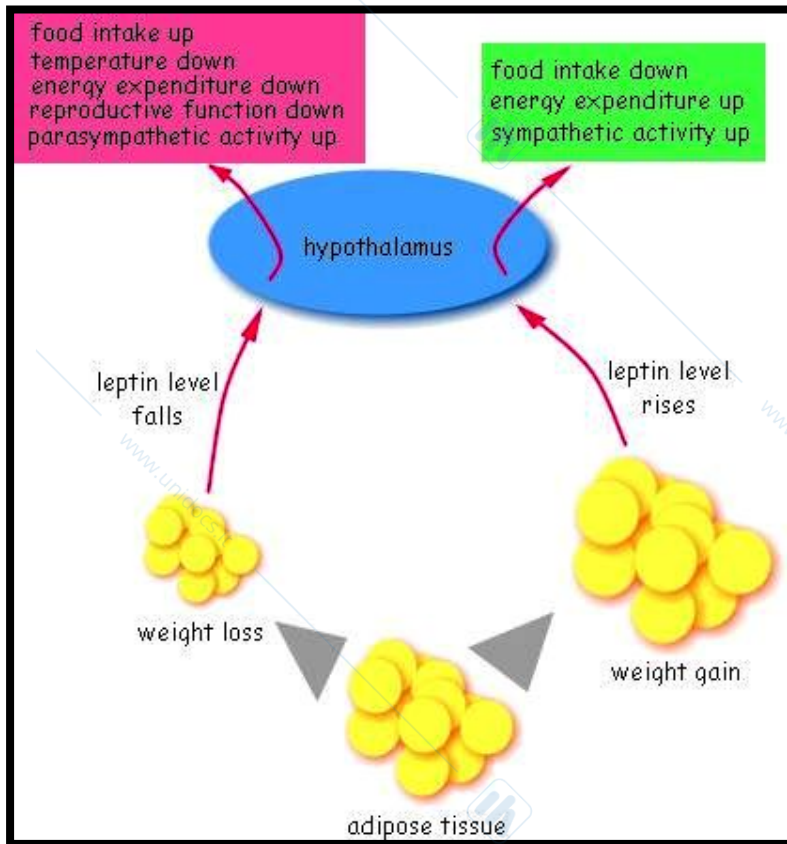
LIPOSTATO

prodotto del *gene ob*

LEPTINA

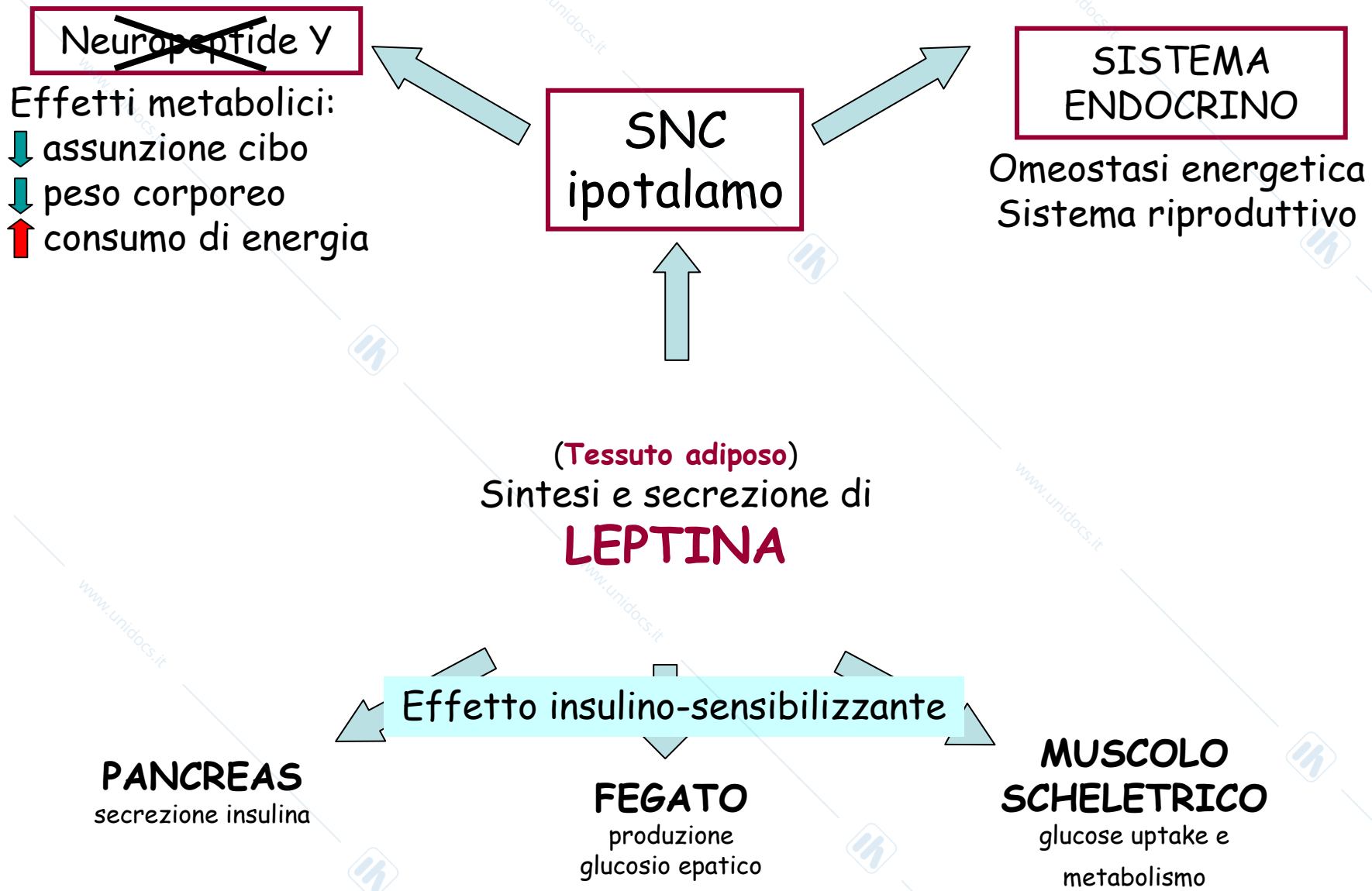
secreta dagli adipociti, recettore ubiquitario

ha effetti sull'assunzione e sul consumo di energia e sul sistema neuroendocrino (ciclo mestruale e fertilità)



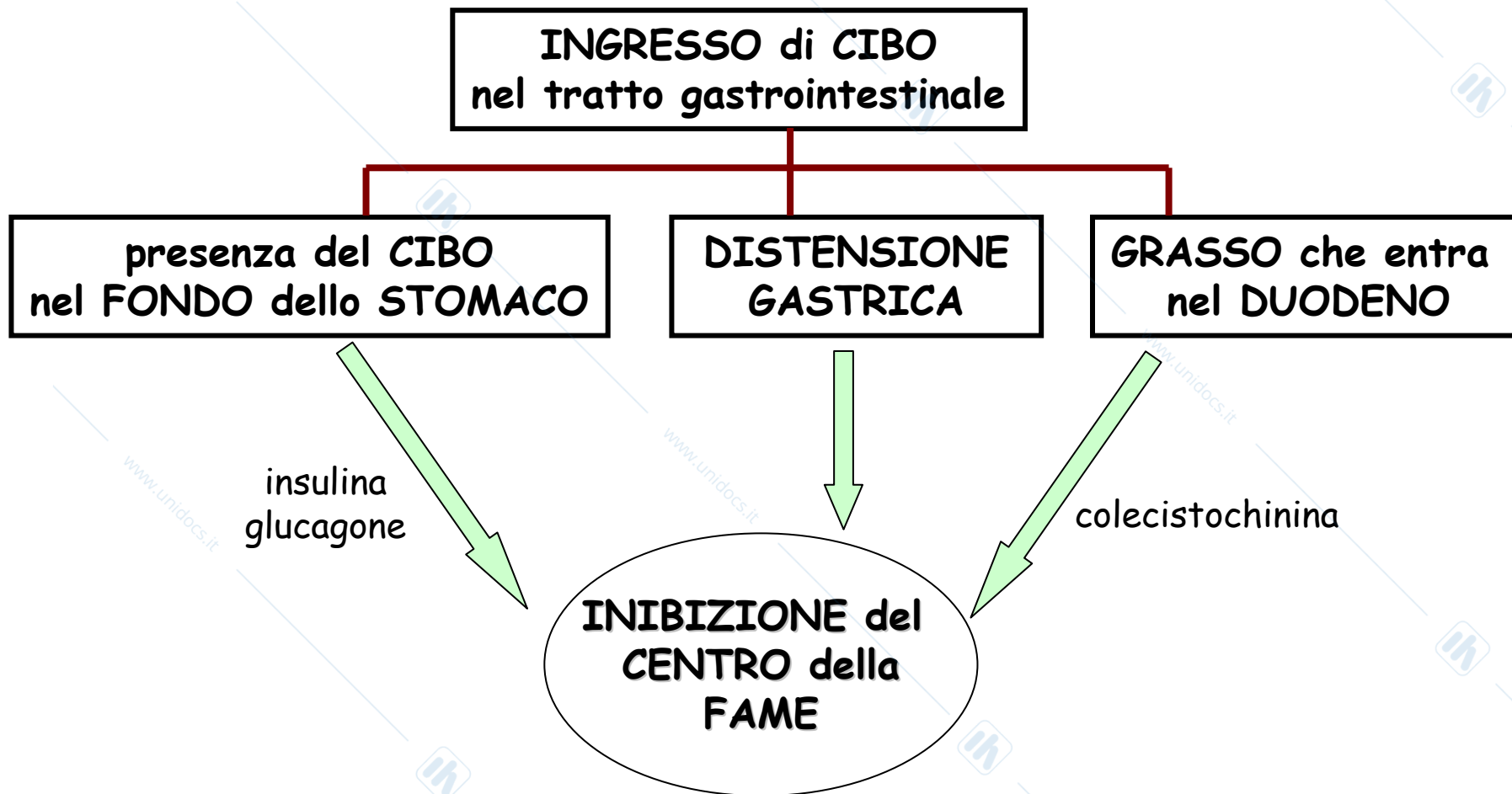
topi ob^{-/-} sono iperfagici, obesi estremi e gravemente diabetici

Azione della leptina a livello ipotalamico e sugli organi periferici

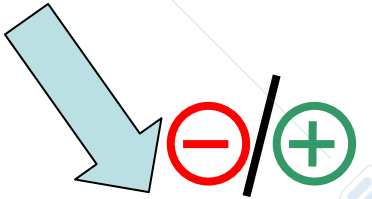


Regolazione a breve termine

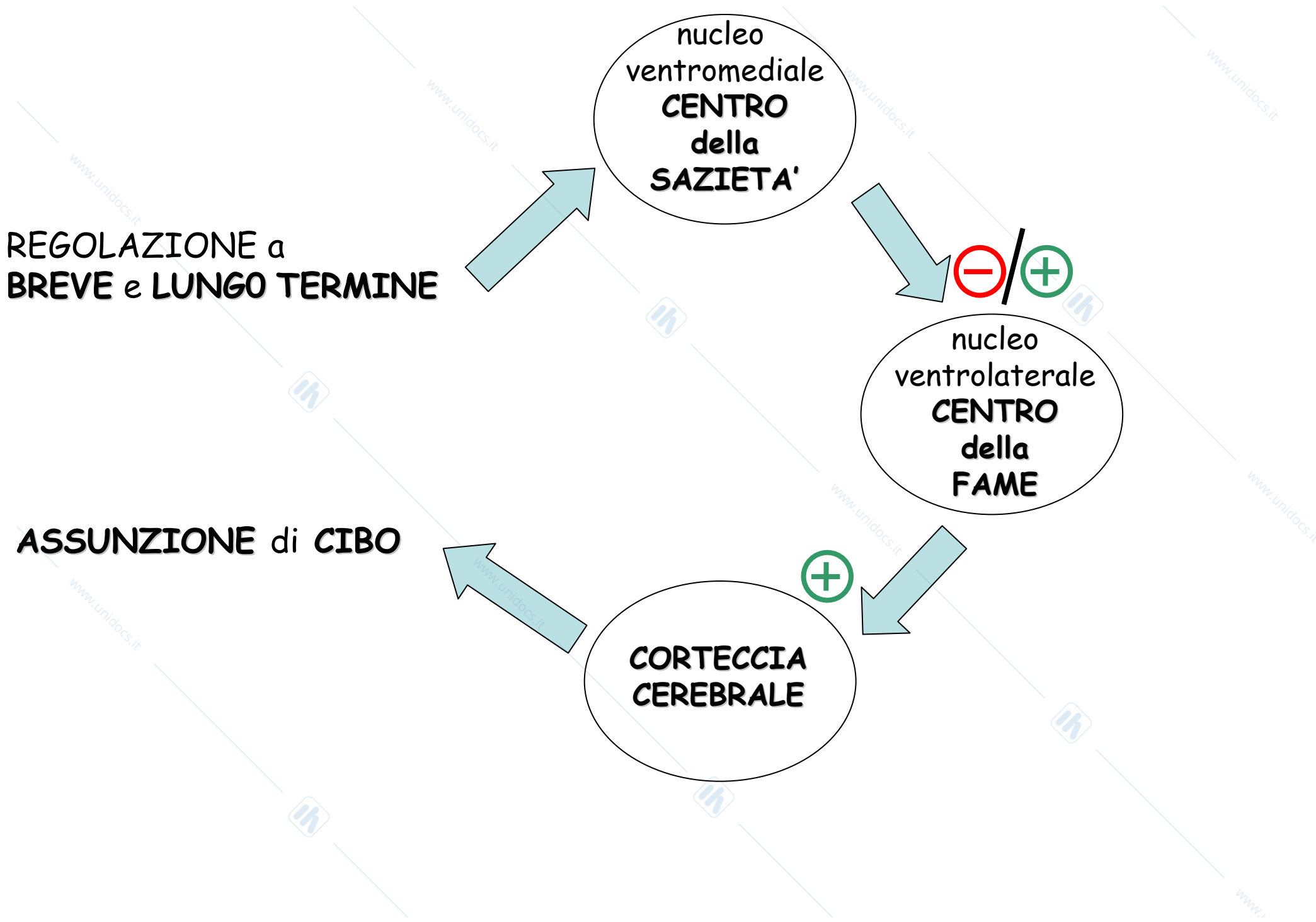
riguarda *ogni pasto* singolarmente e agisce al fine di determinare la sensazione di **sazietà** **inibendo il centro della fame**



REGOLAZIONE a BREVE e LUNGO TERMINE



ASSUNZIONE di CIBO



CAUSE

95%

OBESITA' PRIMARIA

- genetiche
- ambientali
- comportamentali

5%

OBESITA' SECONDARIA

- ipotiroidismo
- patologie del sistema endocrino
 - Sindrome di Cushing: iperattività della corteccia surrenale e aumento della produzione di glucocorticoidi, che stimolano la produzione di glucosio da parte del fegato
- disordini ipotalamici (lesioni nel nucleo ventromediale)
- Sindromi ereditarie (Prader-Willi: disfunzione ipotalamica)

OBESITA' PRIMARIA

GENETICHE

- mutazioni sul gene *ob* (leptina) → mancata secrezione leptina
- mutazioni gene *db* (recettore per la leptina) → RESISTENZA ALLA LEPTINA

AMBIENTALI paesi industrializzati o 'occidentalizzati'
esempio della popolazione Asiatica
ipernutrizione infantile

COMPORTAMENTALI fattori psicologici

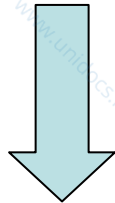
STATO OBESO

Eccessiva dimensione
dei depositi adiposi



ingombro
fisico
del tessuto
adiposo

produzione
di adipochine



**GRAVI CONSEGUENZE
PATOLOGICHE**

1. METABOLISMO

IPERLIPOPROTEINEMIA

Aumento delle lipoproteine plasmatiche,
soprattutto le **VLDL**

2. SISTEMA RESPIRATORIO

AUMENTO DEL LAVORO RESPIRATORIO

- APNEA DURANTE IL SONNO
- SINDROME DI PICKWICK

3. SISTEMA CARDIOVASCOLARE

IPERTENSIONE

Secrezione **ACE** (precursore del peptide vasoattivo angiotensinaII)
PAI1 (plasminogen activator inhibitor 1, inibizione fibrinolisi)

pressione arteriosa $>140/90$ mmHg

- aumento gittata cardiaca e delle resistenze periferiche
- aumento tono simpatico
- aumento ritenzione sali

IPERTROFIA e DILATAZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

ATEROSCLEROSI PRECOCE

DISTURBI VENOSI

4. SISTEMA ENDOCRINO



adipochine
(RBP4, adipina, $TNF\alpha$, IL6, resistina)

iperstimolazione delle
cellule β del pancreas

circa 80% dei diabetici
sono OBESI

- Eccesso di acidi grassi liberi
- Adipochine
- Down-regolazione del recettore dell'insulina (IR)
- Difetti post-recettoriali
- Diminuzione espressione di GLUT

5. SISTEMA GASTROINTESTINALE

- **STEATOSI EPATICA**
- **CALCOLI DI COLESTEROLO**
- **AUMENTATO RISCHIO DI SVILUPPO DI TUMORI**
colon, retto, pancreas, cistifellea e dotti biliari

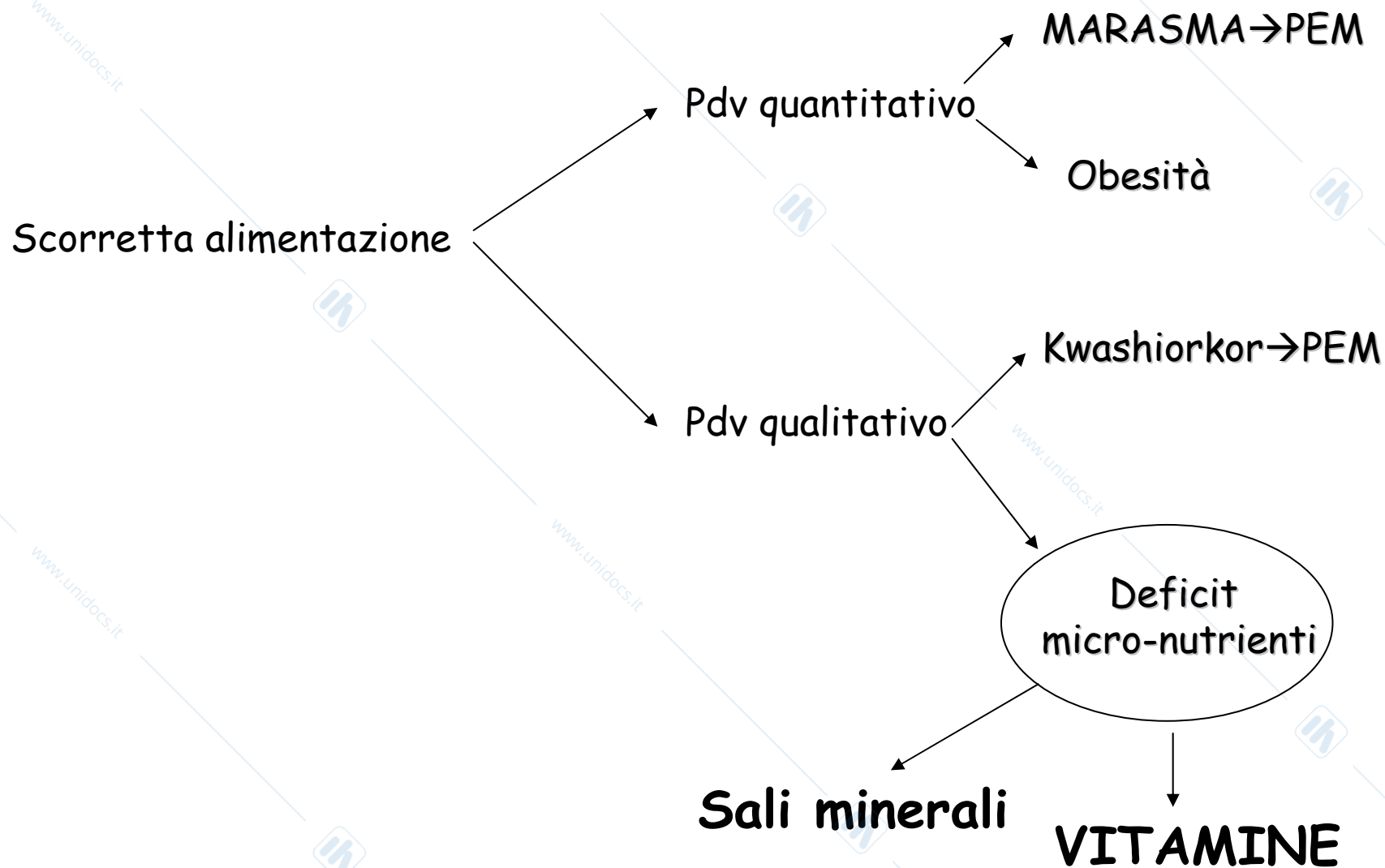
6. SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO

OSTEOARTRITI anca ed arti inferiori

7. SISTEMA RIPRODUTTIVO

- **Aumentato rischio di tumore alla mammella e all'endometrio**
dovuto all'eccessiva secrezione di androgeni ed estrogeni
- **Ovaio policistico**
- **Ginecomastia**

Malnutrizione



VITAMINA = "vita amina"

Contribuiscono per esempio alla produzione di

- ❖ ormoni
- ❖ cellule del sangue
- ❖ materiale genetico
- ❖ alcuni costituenti del sistema nervoso

CLASSIFICAZIONE

idrosolubili:
vitamine del gruppo B
vitamina C.

liposolubili:
vitamine A, D, E e K.

Se non assunte correttamente

❖ IPO-VITAMINOSI

Insufficiente assunzione con la dieta
↑ fabbisogno
Alterazioni intestinali → malassorbimento

❖ AVITAMINOSI

❖ IPER-VITAMINOSI

LE VITAMINE

Vitamina	Fonte	Effetti clinici
A (retinolo)	Carote, pesce uova, fegato	Problemi oculari e della vista
B1 (tiamina)	Cereali, frutta, prod. caseari	Berberi , problemi SN
B2 (riboflavina)	Cereali, frutta, caseari, fegato	Danni alle mucose
B6 (piridossina)	Carote, pesce, carne	Anemie e neuropatie
B12 (cobalanina)	Pesce, carne, caseari	Midollo spinale, anemia
C (Ac. ascorbico)	Frutta, verdura, foglia verde	Scorbuto
D (coleciferolo)	Caseari, pesce, luce solare	Rachitismo, osteomalacia
E (tocoferolo)	Cereali, uova, olii	Anemia, neuropatie
K	verdure, fegato	Coagulazione del sangue
Niacina	Caseari, fagioli, piselli	Pellagra
Folato	Foglia verde, frutta	Anemia, atrofia intestino tenue, ulcere

Vitamine LIPOSOLUBILI

Vitamina A

O RETINOLO → pigmento essenziale per la visione derivato dal carotene

RETINOLO che si trova nei cibi animali, latte, formaggio, burro, uova

ALIMENTI

BETACAROTENE che si trova negli ortaggi di colore arancione, come le carote, le zucche, il melone, papaia e nella verdura a foglia scura, come gli spinaci

Immagazzinata nel fegato in forma di esteri e, in caso di bisogno, rilasciata nel sangue dove viene trasportata grazie alle retinol-binding protein (RBP)

Retinolo è l'immediato precursore di 2 metaboliti attivi:

Acido retinoico → messaggero intracell. che condiziona la trascrizione di ≠ geni

Retinale → ha un ruolo chiave nella vista

Coinvolta in diverse funzioni fisiologiche:

- Vista
- Infezioni
- Rimodellamento osseo
- Riproduzione
- Mantenimento integrità cellule epiteliali

Deficit di vitamina A

Cause: Mancata assunzione con la dieta
Malassorbimento
Epatopatie
Dieta parenterale
Farmaci e droghe (cortisone, alcool, caffè)

Manifestazione clinica:

- Disturbi visivi
 - moderata → Cecità notturna
 - severa → Xeroftalmia (cornea opacizzata ed estremamente secca)
- Aumentato rischio di mortalità in seguito ad infezioni
- Funzione anomala delle cellule epiteliali → pelle secca, secrezione inadeguata delle mucose
 - ↓ sintesi ormoni tiroidei
 - sterilità
 - ↑ P liquido cerebrospinale
- Anomala crescita delle ossa

Vitamina D

calciferolo, ergosterolo, coleciferolo (D3),
ergocalciferolo (D2).

Alimenti

uovo, sardina, aringa, fegato di pollo, frattaglie, **olio di fegato di merluzzo**,
latte e derivati, germe di grano, salmone, tonno

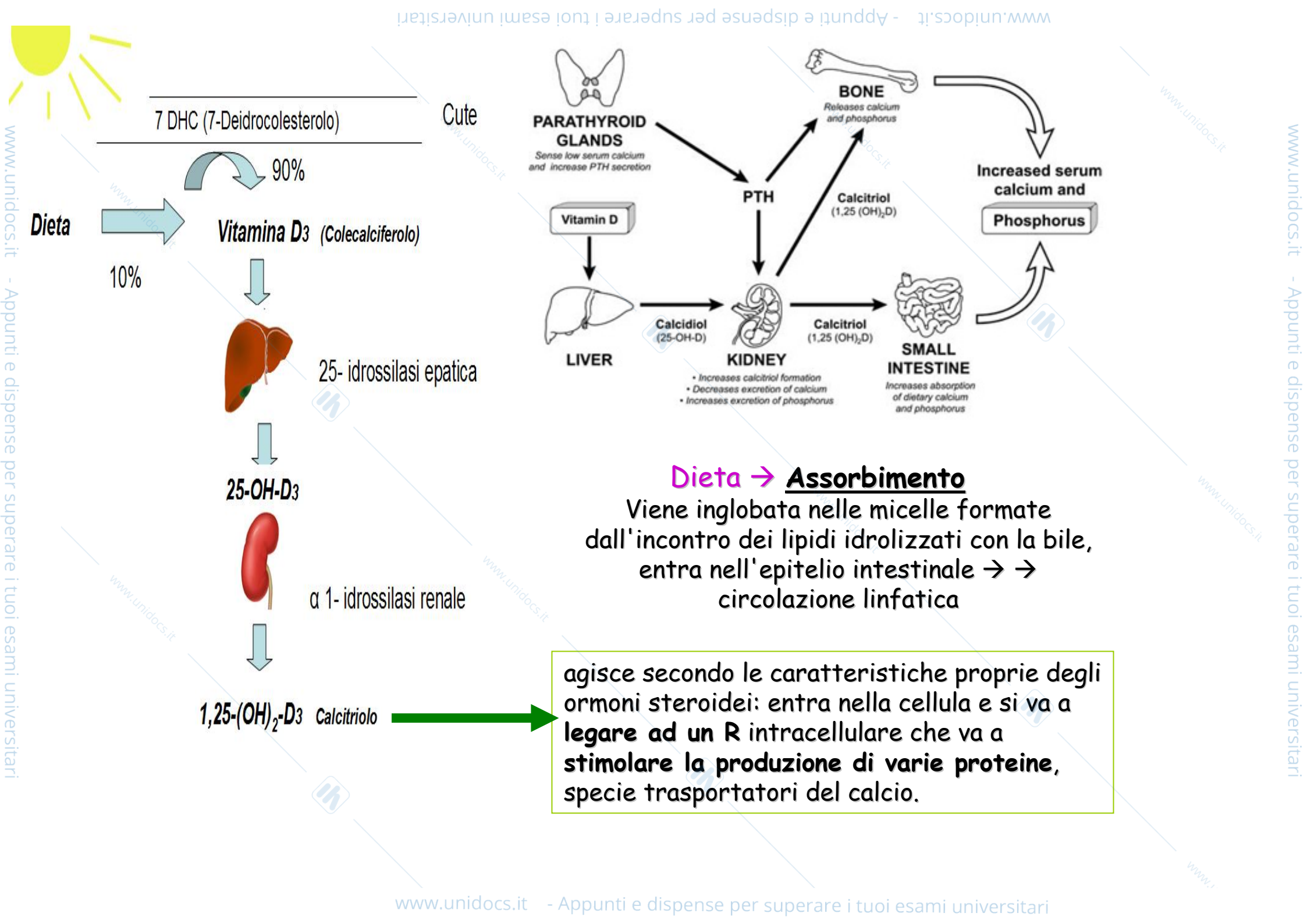
viene assorbita con i grassi attraverso le pareti intestinali con l'aiuto della bile

Esposizione al sole

→ Trasformazione del 7-deidrocolesterolo

ATTIVITA'

- ✓ regola il metabolismo del calcio, e del fosforo
- ✓ agisce sulla calcificazione delle ossa, favorendo la deposizione dei minerali
- ✓ indispensabile per i bambini per la normale formazione della crescita di ossa e denti
- ✓ è preziosa per mantenere il sistema nervoso stabile
- ✓ per il cuore e per la coagulazione sanguigna
- ✓ mantiene stabili i livelli di calcio e di fosforo nel sangue



7 DHC (7-Deidrocolesterolo)

Dieta



Vitamina D₃ (Colecalciferolo)

90%

10%



25- idrossilasi epatica

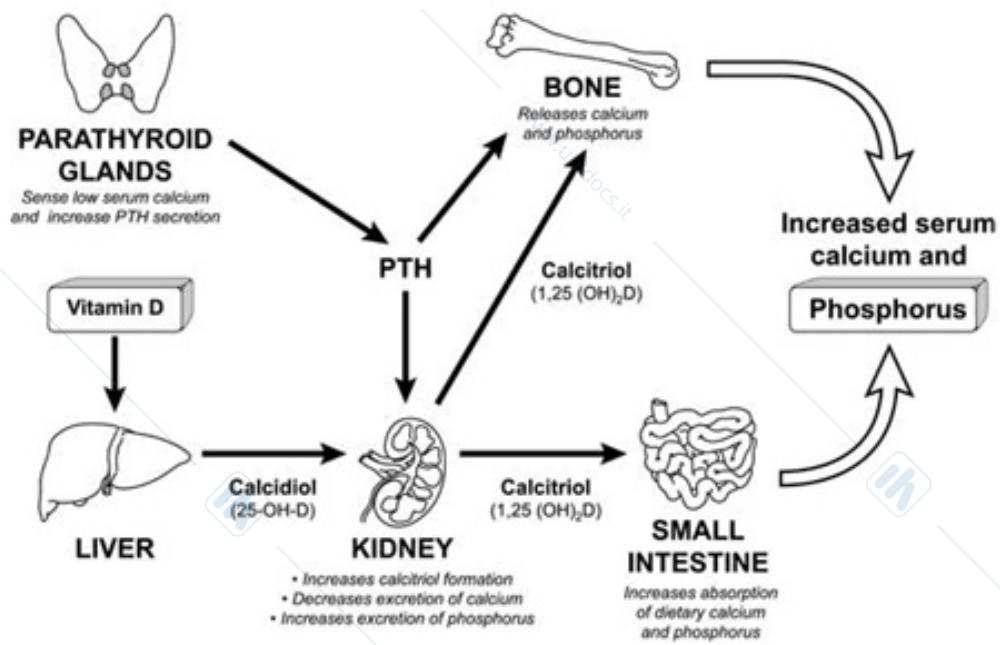
25-OH-D₃



α 1- idrossilasi renale

1,25-(OH)₂-D₃ Calcitriolo

Cute



Dieta → Assorbimento

Viene inglobata nelle micelle formate dall'incontro dei lipidi idrolizzati con la bile, entra nell'epitelio intestinale → → circolazione linfatica

agisce secondo le caratteristiche proprie degli ormoni steroidei: entra nella cellula e si va a legare ad un R intracellulare che va a stimolare la produzione di varie proteine, specie trasportatori del calcio.

Deficit di vitamina D

Vegani
Alcolisti

Persone con disturbi renali o epatici → la producono
ma non riescono ad attivarla

Malassorbimento

Condizioni ambientali sfavorevoli



Sintomi

- inadeguato assorbimento del calcio
- ritenzione di fosforo nei reni
- demineralizzazione ossea → **rachitismo**, nei bambini, **osteomalacia** adulti, osteoporosi
- inarcamento delle gambe e della colonna vertebrale,
- ingrossamento della articolazione del polso, del ginocchio, dell'anca,
- muscoli scarsamente sviluppati,
- irritabilità nervosa,
- una carenza grave → TETANIA, con intorpidimento muscolare, formicolii, spasmi

Segni di **rachitismo** sono

→ l'indebolimento del cranio e delle ossa, con inarcamento delle gambe e della colonna vertebrale, ingrossamento dell'articolazione del polso, del ginocchio e dell'anca, muscoli scarsamente sviluppati e irritabilità nervosa.

Vitamine IDROSOLUBILI

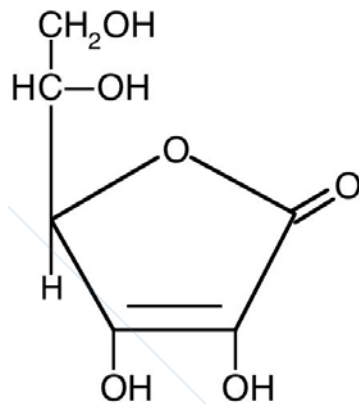
Vitamina C

Acido ascorbico

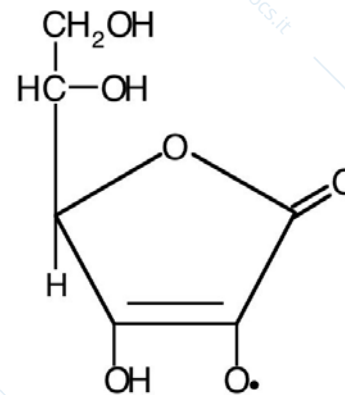
Alimenti

Limone, kiwi, fragola, arancia, cavolo, pompelmo, pomodoro, ravanelli, broccoli, spinaci, bietole, asparagi, fave fresche, finocchio, papaia, uva spina, pepe verde, prezzemolo, ribes nero, rafano, peperoncino

Idrossilazione collagene
Sintesi steroidi
Riduce il ferro nello stomaco
Protegge ≠ vitamine dall'ox



e^-



Acido semi-deidro-ascorbico

- ✓ **antiossidante**
- ✓ **Aiuta assorbimento ferro**
- ✓ **anti-batterico**
- ✓ **agisce come antistaminico** → aiuta nelle allergie
- ✓ **scavenger dei metalli tossici** → previene la trasformazione dei nitriti in nitrosammine
- ✓ **antistress** → facilita adattamento a ≠ condizioni: freddo, sforzi muscolari.
- ✓ **funge da cicatrizzante**

Deficit di vitamina C

SCORBUTO detta anche "malattia dei naviganti"

diete povere (bambini e anziani)

Cause

si ha un maggiore consumo di vitamina C quando si è sotto stress o si è frustrati
la cottura in contenitori di rame la distruggono, come pure l'esposizione alla luce, al calore, all'aria

Sintomi

- fragilità vascolare → sanguinamento
- echimosi
- emorragie
- degenerazione dei denti, denti che dondolano
- diminuita resistenza alle infezioni
- diminuita cicatrizzazione
- anemia da mancanza di ferro
- gengive sanguinanti



Vitamina B1 tiamina

Va rifornita giornalmente all'organismo

maiale, frattaglie, pane, cereali integrali, legumi, noci.

Assorbimento → parte inferiore dell'intestino tenue

Portata dal sistema circolatorio al fegato, ai reni, al cuore

La forma attiva → Tiamina Pirofosfato

metabolismo dei carboidrati

produzione dell'energia cellulare

modulatore della trasmissione neuromuscolare
(componente delle membrane assonali)

Il suo anello tiazolico

Trappola per elettroni →

Fermentazione alcolica
Sintesi dell'acetylCoA
Ciclo dell'acido citrico

Deficit di Tiamina

Cause

Alcolismo e altre diete sbilanciate
Pazienti in dialisi

Primi sintomi

- costipazione
- perdita dell'appetito
- nausea
- depressione
- neuropatia periferica
- affaticamento

Carenza cronica

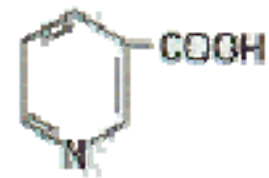
- atassia
- confusione
- perdita di coordinazione oculare
- disturbi cardiovascolari e muscolari

Carenza grave

beriberi ➤ turbe del sistema nervoso(→ neuropatia periferica)
➤ dolori ed atrofia dei muscoli
➤ problemi cardiovascolari e gastroenterici (→edema per ritenzione di acqua e sali, insuff cardiaca)

encefalopatia di Wernicke → vomito, atassia, confusione mentale

psicosi di Korsakoff → amnesia, confabulazione



Niacina

Vitamina B3

Niacina, vitamina PP

l'acido nicotinic { fegato, carne, pesce, pollame, pane, i cereali integrali o arricchiti, noci e legumi.

Alimenti

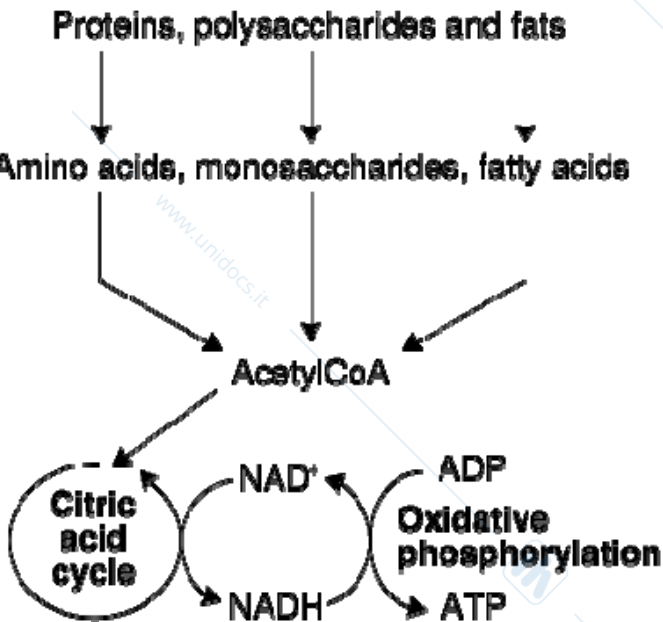
Il triptofano → dalle proteine animali

Assimilazione

Assorbita a livello intestinale, quindi ossidata e poi metabolizzata nel fegato prima di essere eliminata con le urine un eccessivo consumo di zucchero e amidi ne impoverisce l'assorbimento, come pure l'assunzione di antibiotici

Forme attive:

nicotinamide adenina dinucleotide (NAD)
nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP)



La vitamina PP prende parte alle reazioni della respirazione cellulare, della sintesi e demolizione di aminoacidi, acidi grassi e colesterolo.

Deficit di Niacina

Pellagra = "pelle agra"

Compare in Europa solo dopo la scoperta dell'ameriaca → MAIS
Si diffonde con violenza nel XVII secolo

Cause Dieta basata sul **mais**

povero di niacina e ricco di antivitamina PP, una sostanza che si combina con la vitamina PP e la rende non disponibile per l'organismo.



- Sintomi**
- eruzione eritematosa, simile all'eritema solare, sul dorso delle mani
 - **Dermatite** (ipercheratosi, iperpigmentazione, desquamazione)
 - sintomi gastrointestinali → stomatite, enterite, **diarrea**, nausea e vomito
 - Cefalea, vertigini, insonnia, depressione
 - **Demenza** (confusione, disorientamento, allucinazioni, perdita della memoria)

Se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, né in difetto né in eccesso, avremmo trovato la strada per la salute.

IPPOCRATE 460-377ac

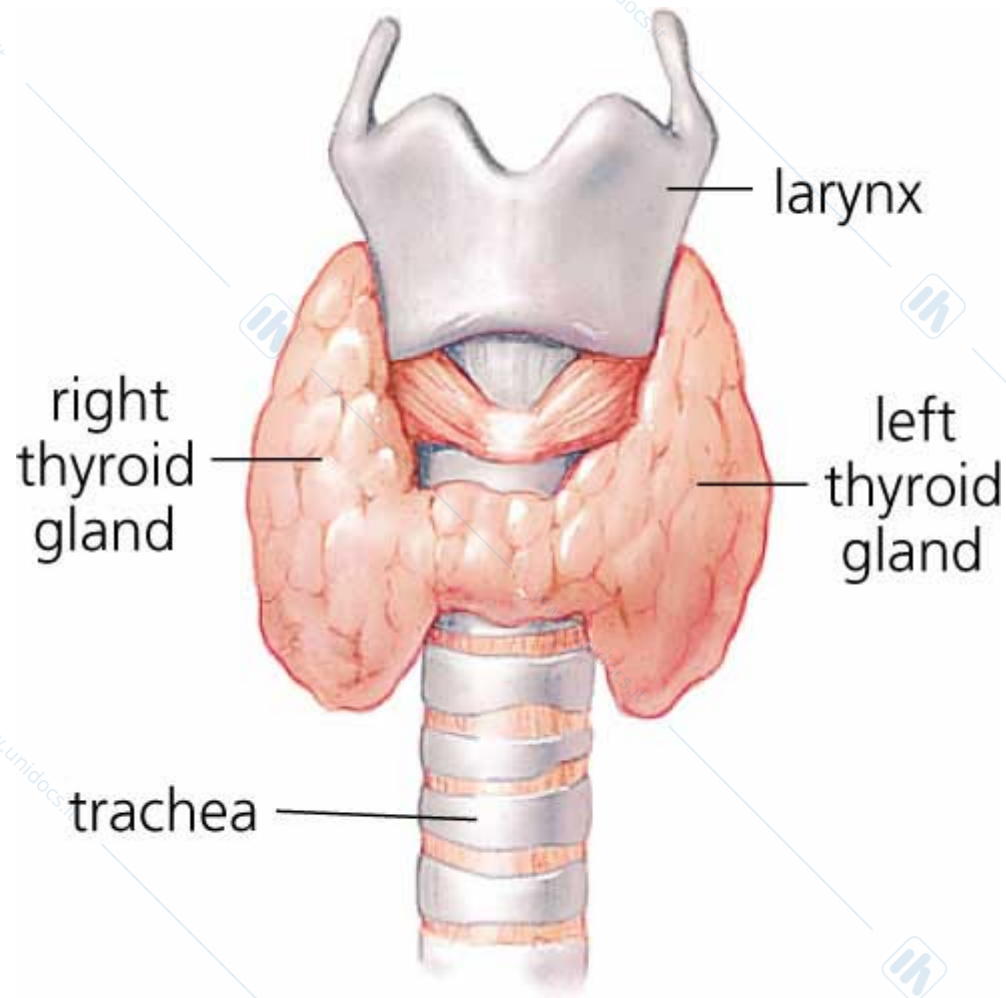
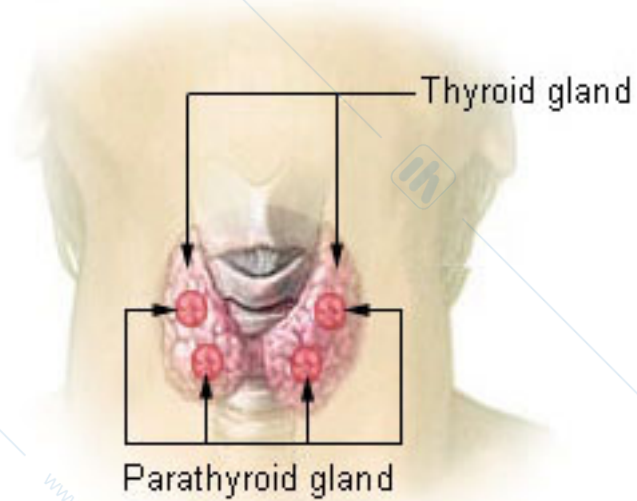
FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

Disordini del ciclo mestruale
Infertilità
Diabete
Iper/Ipo tiroidismo

Le patologie della tiroide

La tiroide

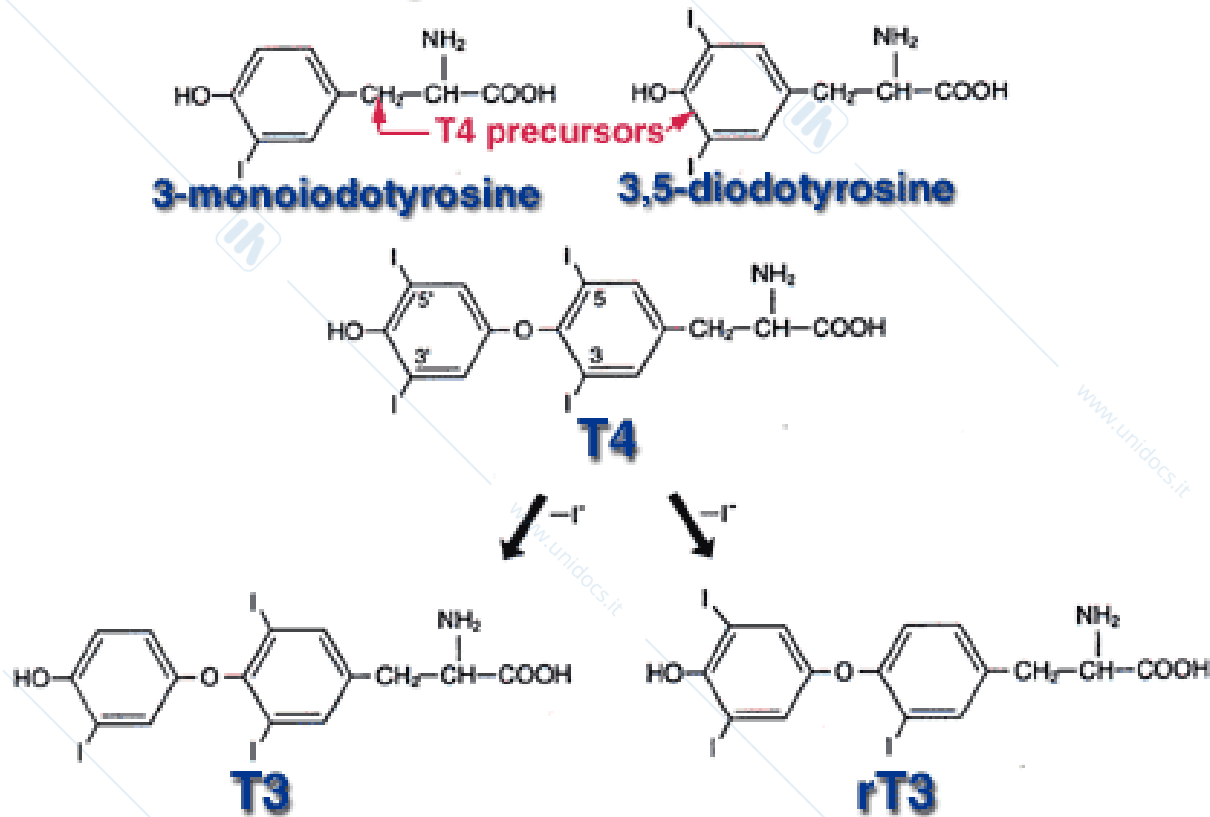
Thyroid and Parathyroid Glands



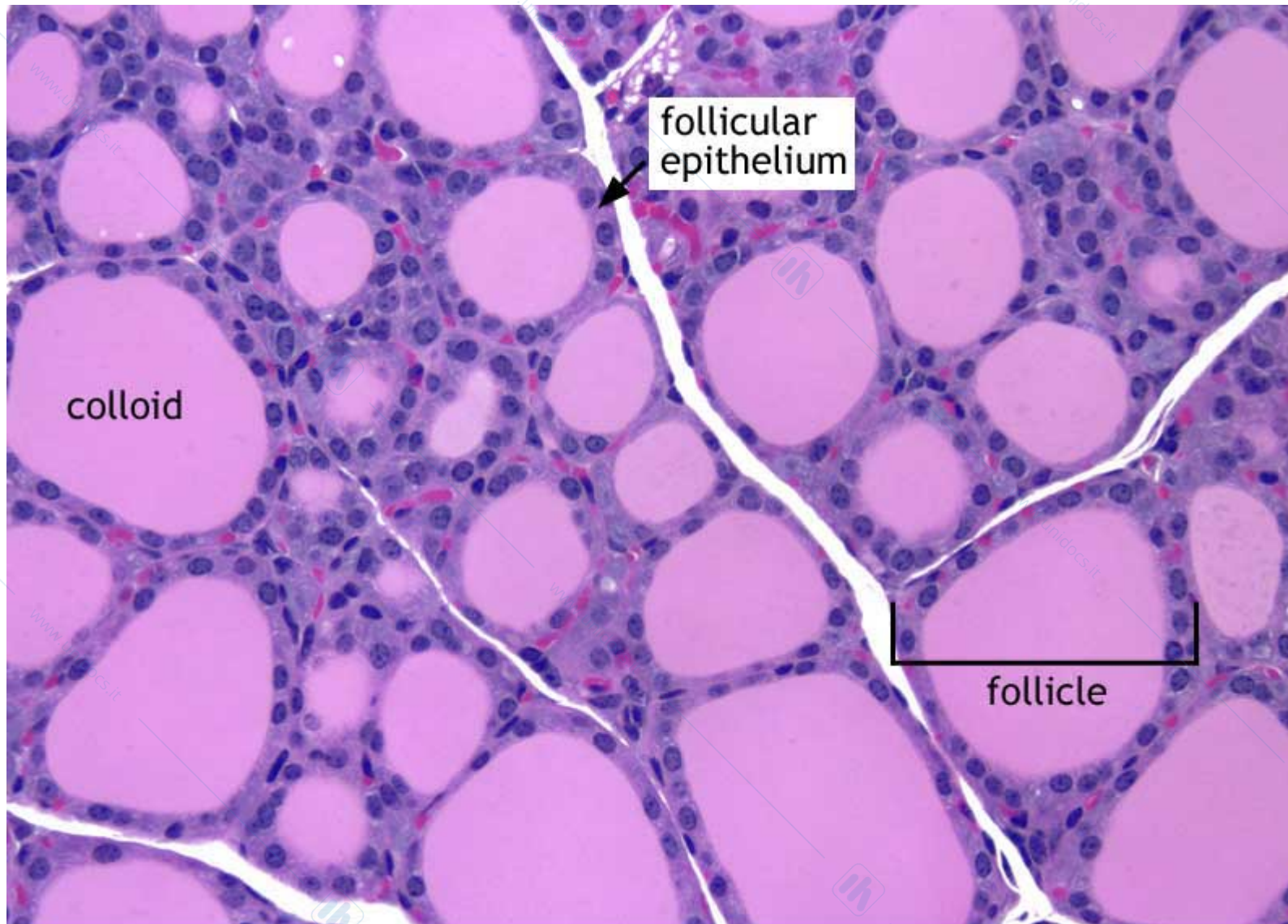
Carlyn Iverson

T3 – T4

Thyroid Hormones

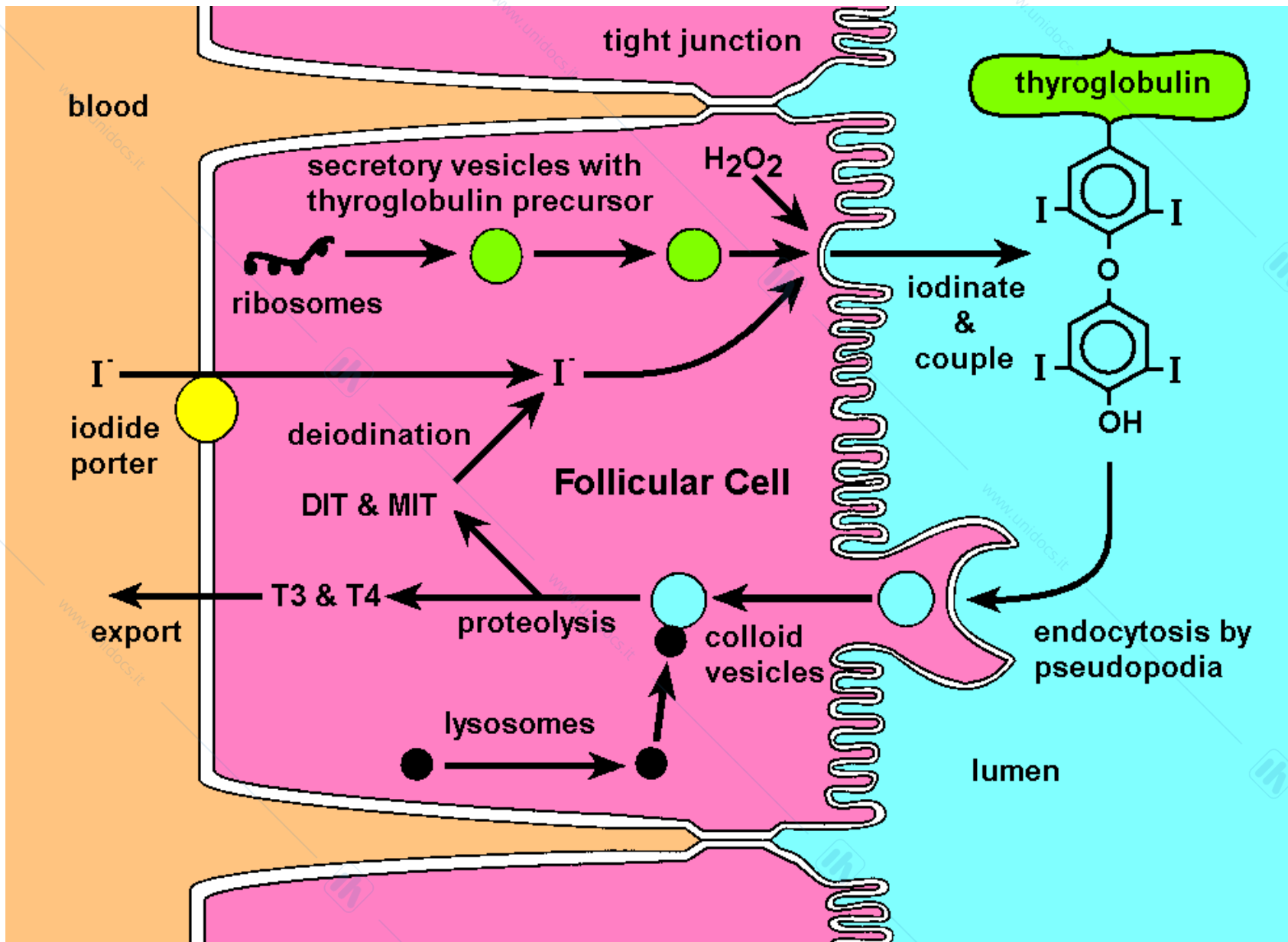


Struttura anatomica



© Deltagen Inc.

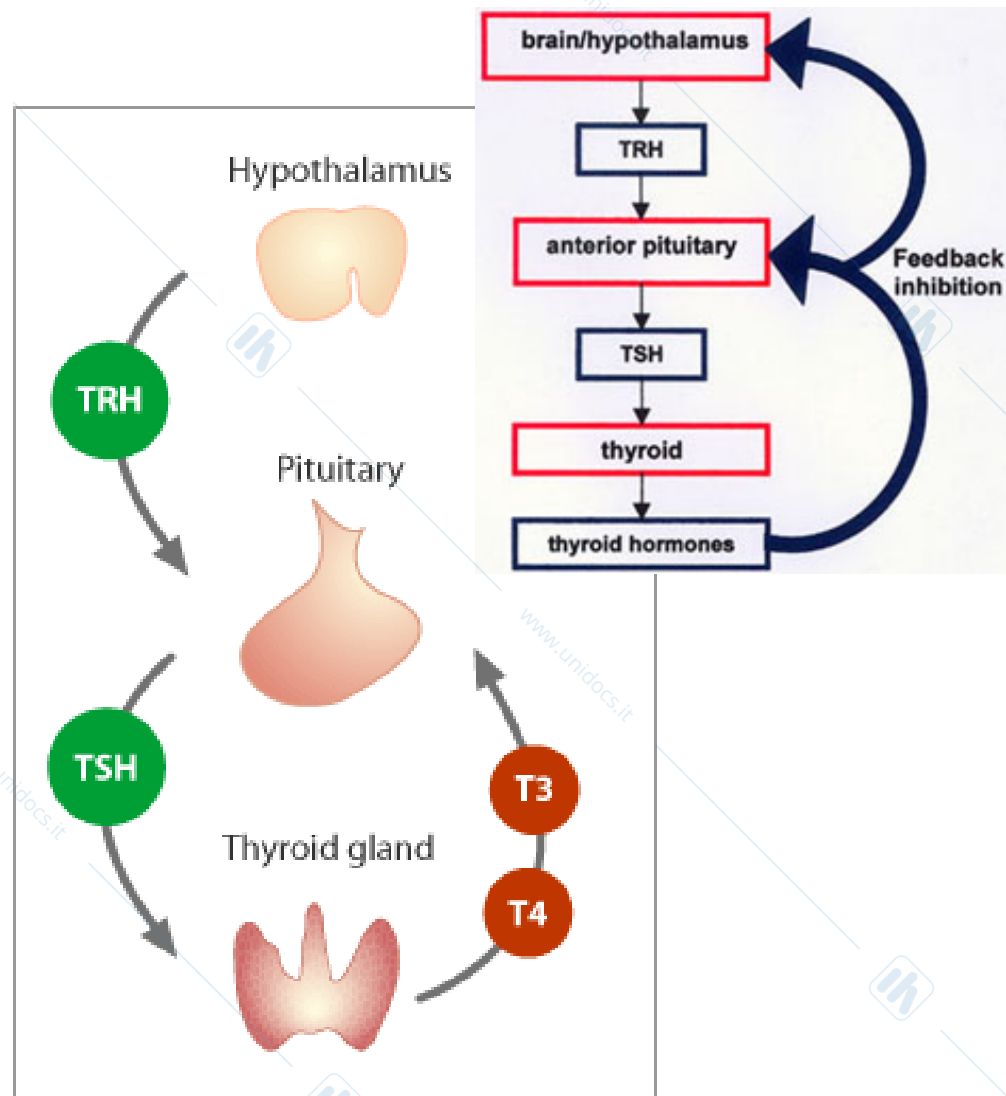
Ormoni tiroidei



Regolazione attività tiroidea

TSH activity:

- Azione iperplastica
- Produzione di ormoni tiroidei
 - aumenta la frammentazione della tireoglobulina
 - produrre nuova tireoglobulina
 - aumenta la captazione di Iodio
 - aumento della iodinazione
 - aumento della condensazione



Funzioni della tiroide

- **Stimolazione metabolismo basale**
(carboidrati, lipidi, proteine)
- Aumento termogenesi
- Aumento produzione epatica di glucosio
(gluconeogenesi, glicogenolisi)
- Aumento sintesi acidi grassi
- Aumento lipolisi

**Promuovere l'accrescimento e lo sviluppo
(crescita cellulare e differenziamento)**

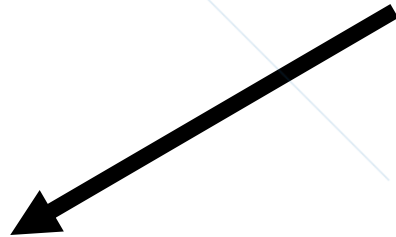
Disfunzioni della tiroide

Eutiroidismo

Tiroxina libera → 12-26 pmol/L

Triiodotironina libera → 3.3-7.5 pmol/L

TSH → 0.4-6.3 mU/L



IPOTIROIDISMO

Diminuzione dei livelli di ormone libero (T4-T3) circolante.

IPERTIROIDISMO

Aumento dei livelli sierici di ormone libero (T4-T3) circolante

Gozzo non tossico (semplice)

GOZZO = aumento di volume della tiroide

**Causato da una ridotta produzione di ormoni tiroidei
(deficienza di iodio, assunzione di sostanze gozzigene, difetti
genetici ecc....)**



Aumento compensatorio produzione di TSH



Ipertrofia e iperplasia della tiroide

**Il gozzo non tossico NON è associato ad alterazioni
funzionali**

IPOTIROIDISMO

Adulto:

- **Rallentamento del metabolismo**
- Spossatezza
- Apatia
- Intolleranza al freddo
- Obesità
- Osteoporosi
- **Mixedema** (gonfiore tissutale, edema duro, cute secca)

Bambino:

- **Creteinismo ipotiroideo**
- **Nanismo**

Eziologia dell' ipotiroidismo

- **Sintesi insufficiente di ormone tiroideo**
deficit di Iodio (deficit da dieta)
- **Inadeguata funzione del tessuto tiroideo**
conseguenza di alcune:
tumori
tiroiditi batteriche
tiroiditi autoimmuni (sindrome di Hashimoto)
- **Inadeguata secrezione di TSH (o TRH)**
asportazione chirurgica della tiroide

Iperteroidismo (tireotossicosi)

- Intolleranza al caldo
- Eccessiva sudorazione
- Perdita di peso
- Iperattività
- Irritabilità
- Aumento frequenza cardiaca
- Palpitazioni

Eziologia dell' ipertiroidismo

- **Eccessiva produzione di TSH**
(raro, neoplasie ipofisarie)
- **Stimolazione anomala della tiroide**
(malattia di Graves)
- **Autonomia intrinseca dell'attività tiroidea**
(adenoma tossico, gozzo multinodulare tossico)

FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

Disordini del ciclo mestruale
Infertilità
Diabete

Il ciclo mestruale

Sequenza di cambiamenti fisiologici periodici avente come fine ultimo la maturazione della cellula uovo e la preparazione di un tessuto adatto per l'impianto.

- Strutture coinvolte
- Fasi:

Fase follicolare → durata variabile

Ipofisi rilascia gonadotropine FSH → accrescimento 5-7 follicoli

Follicolo dominante → inibina → blocca FSH

Maturazione → R per LH quindi legame

Produzione estrogeni →

- ispessimento endometrio

- Rilascio LH → 12° giorno

Picco LH → maturazione ovulo

→ indebolimento parete follicolo

OVULAZIONE → rilascio ovulo maturo → migrazione

Fase Lutea → 14 giorni

Il follicolo rimanente → corpo luteo → produce progesterone ed estrogeni per 2 settimane →

T° corporea aumenta

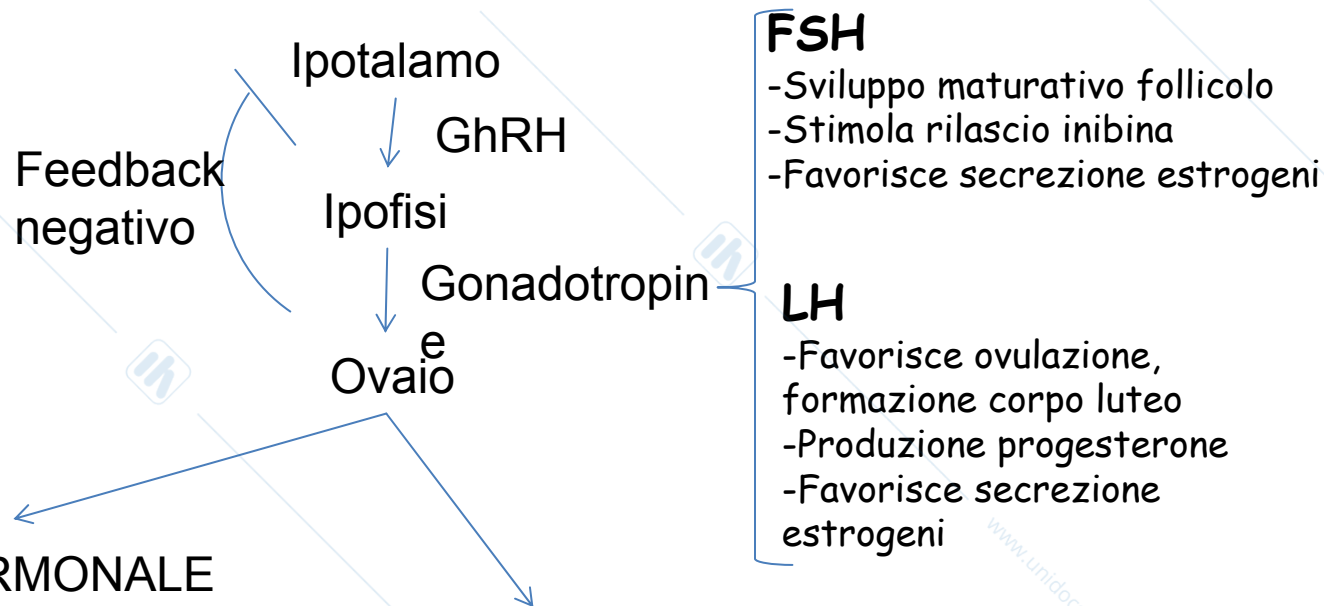
Endometrio si ispessisce ancora, si arricchisce di capillari, depositi lipidi e glicogeno.

Ovulo arriva alla cavità addominale impianto 6-12gg dopo ovulazione

☐ Se fecondazione avviene → segnale HCG → mantenimento corpo luteo per produrre progesterone → necessario per gravidanza

☐ Se fecondazione non avviene → no HCG → perdita corpo luteo → drastica caduta progesterone → endometrio si sfalda e perdita sangue = nuovo ciclo

Ogni 28 gg l'endometrio in seguito a fattori ormonali si sfalda per essere eliminato all'esterno del corpo = mestruazione

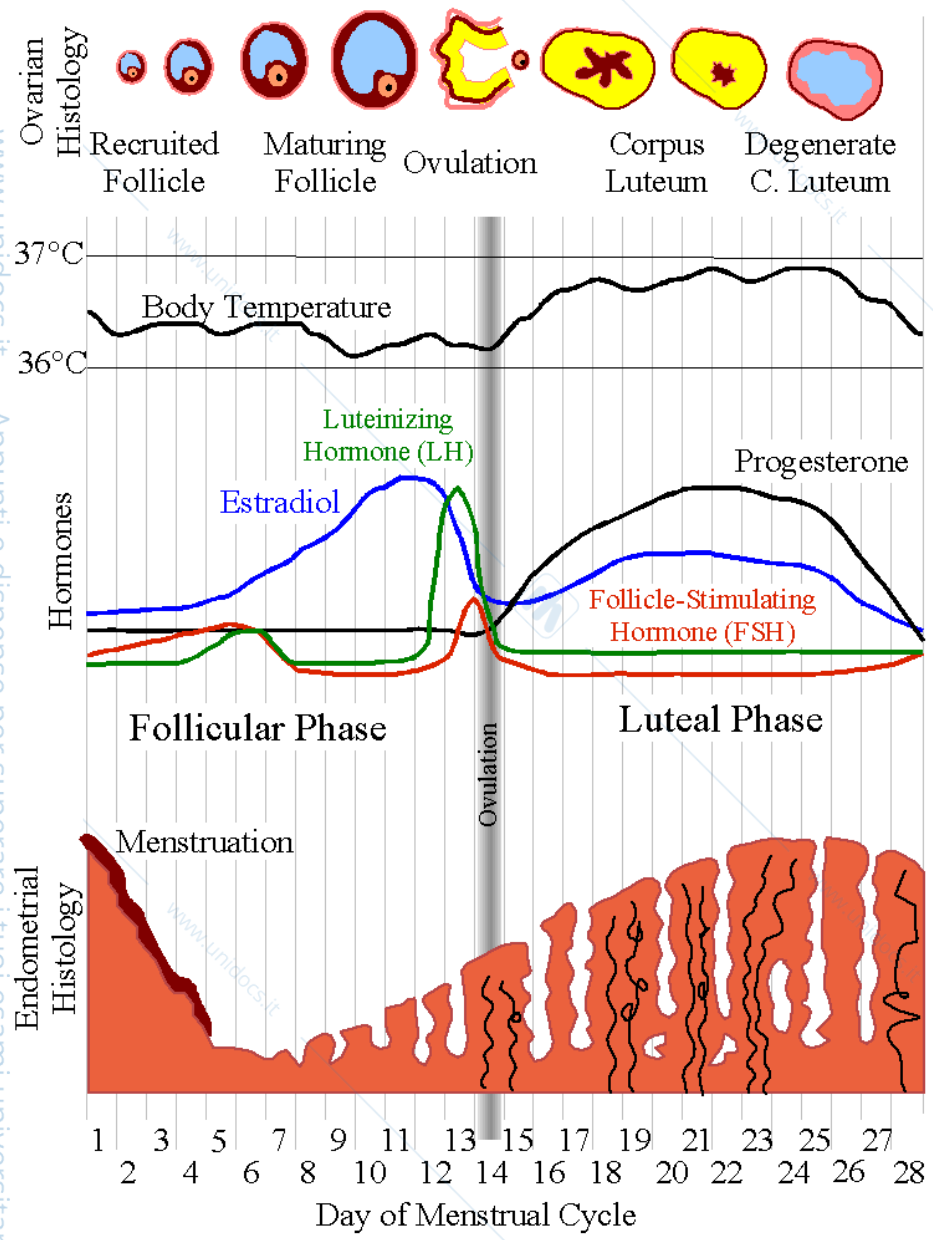


Funzione ORMONALE

Estradiolo → ormone femminilizzante

Progesterone → protezione endometrio

MATURAZIONE OOCITI



1°giorno del ciclo →
 progressivo aumento nel
 sangue di estradiolo →
 ispessimento endometrio

14° giorno → picco LH →
 ovulazione (aumento T°C) e
 migrazione ovocita
 Formazione corpo luteo

24°giorno → drastica caduta
 progesterone (eliminazione
 corpo luteo per mancata
 fecondazione)
 Innesco meccanismi per
 sfaldamento endometrio →
 nuovo ciclo

(Average values. Durations and values may differ between different females or different cycles.)

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

Disordini del ciclo mestruale

Caratteristica	Media	Intervallo
Comparsa (menarca)	12 anni	8-16 anni
Frequenza ciclo	28gg	25-35gg
Durata mestruazione	4gg	3-5gg
Perdita di sangue	50ml	20-80ml
Scomparsa (menopausa)	50anni	45-55anni

<	>
	Amenorrea Primaria
Polimenorrea	Oligomenorrea Amenorrea secondaria
	Metrorraggia (perdita fra 2 cicli)
Ipomenorrea	Menorragia

- Cause organiche (lesioni neoplastiche, infiammazione e infezione strutture)
- Cause funzionali (farmaci, attività fisica, disordini coagulazione, fattori psicologici)

- ❖ Integrità strutture anatomiche genitali
- ❖ Sequenza corretta segnali ormonali

Menorragia → perdita di sangue superiore 80ml

Causa → funzionale: anomalo eccesso di estrogeni

Sintomi → anemia cronica, stanchezza, palpitazioni, mancanza di fiato

Trattamento → FANS, contraccettivi, intervento chirurgico

Amenorrea → assenza di mestruazione. È sempre patologica con eccezioni

Tipologie:

-Primaria

-Secondaria

Dovuta al fallimento di comunicazione ipotalamo-ipofisi-ovaio-utero

→ non si hanno le modifiche dell'endometrio.

Terapia → dipende dalla causa

Eziologia

-Anomalie anatomiche

-**Disfunzioni endocrine di:**

○ Ipotalamo → causate da anoressia nervosa, eccesso attività fisica, tumori, malnutrizione

○ Ipofisi → tumori, psicofarmaci, ipopituitarismo

○ Tiroide

○ A seguito di obesità

-Difetti genetici:

Sindrome di Turner

Manca X (mutazione numero cromosomi)

Ovaie NON hanno i follicoli → ovaio non ha funzionalità endocrina → bassi livelli estrogeni ma elevati gonadotropine

Manifestazione → bassa statura, malformazioni somatiche, amenorrea primaria, sterilità

Terapia: somministrazione di estrogeni e progesterone per permettere pubertà e sviluppo caratteri sessuali secondari

Sindrome di Kallmann

Malattia a trasmissione eterocromosomica (cromosoma X) dominante

Si ha difetto che riduce GnRH e quindi il rilascio gonadotropine

Manifestazione → ipogonadismo, sterilità

Insufficienza ovarica

Mancanza follicoli ovarici o mancata loro risposta alle gonadotropine → non si ha ovulazione

-Congenita (numero o struttura cromosoma X) → amenorrea primaria

-Acquisita (autoimmunità, terapia antitumorale) → amenorrea secondaria

Infertilità

Incapacità di portare a termine una gravidanza in una donna in grado di concepire

Sterilità → impossibilità biologica da parte di un uomo o donna di contribuire al concepimento

Normale funzione riproduttiva → complessa interazione ormonale

Il periodo fertile nel ciclo mestruale:

5 giorni prima ovulazione e 2 giorni dopo → II-III settimana

Cause:

Insufficienza ovulatoria

Stimoli estrogenici in eccesso e prolungati MA no ovulazione:

- Alterazione endocrina (tumori ipofisi, malattia tiroide e surrene)
- Lesione specifica ovaio
- Processi metabolici generalizzati → obesità, denutrizione

Fase luteinica insufficiente → errata funzionalità corpo luteo

Luteinizzazione precoce → picco LH arriva troppo presto → rottura follicolo dominante prima della maturazione dell'ovocita

Aborto spontaneo

interruzione di gravidanza, provocata da cause patologiche che determinano la morte dell'embrione o del feto entro il 180° giorno compiuto di gestazione.

Eziologia

- anomalie cromosomiche embrionali.

- anomalia anatomica dell'utero

- **Deficit Endocrini:**

Deficit della fase Luteale

Ipotiroidismo

Squilibri ormonali

Alterati livelli di prolattina

Diabete

Sintomi

Perdite ematiche e contrazioni uterine (poco specifici)

Endometriosi

Malattia cronica e complessa

Presenza anomala di endometrio nel corpo

Ovaie

Tube

Intestino

Eziologia:

1) Mestruazione retrograda

2) Metaplasia

3) Disseminazione linfatica

4) Altri fattori: genetici, ormonali, immunitari, intervento chirurgico

Patogenesi

Ormoni ciclo mestruale → sfaldamento endometrio → Sanguinamenti interni →
infiammazione cronica, cicatrici

Sintomi

Caratteristici: dolore pelvico cronico, dolore ovarico intermestruale, dolore all'evacuazione

Dolore spesso invalidante

Infertilità, aborti spontanei

Affaticamento cronico

Alterazione ciclo mestruale → menorragia, metrorragia

Terapia

FANS

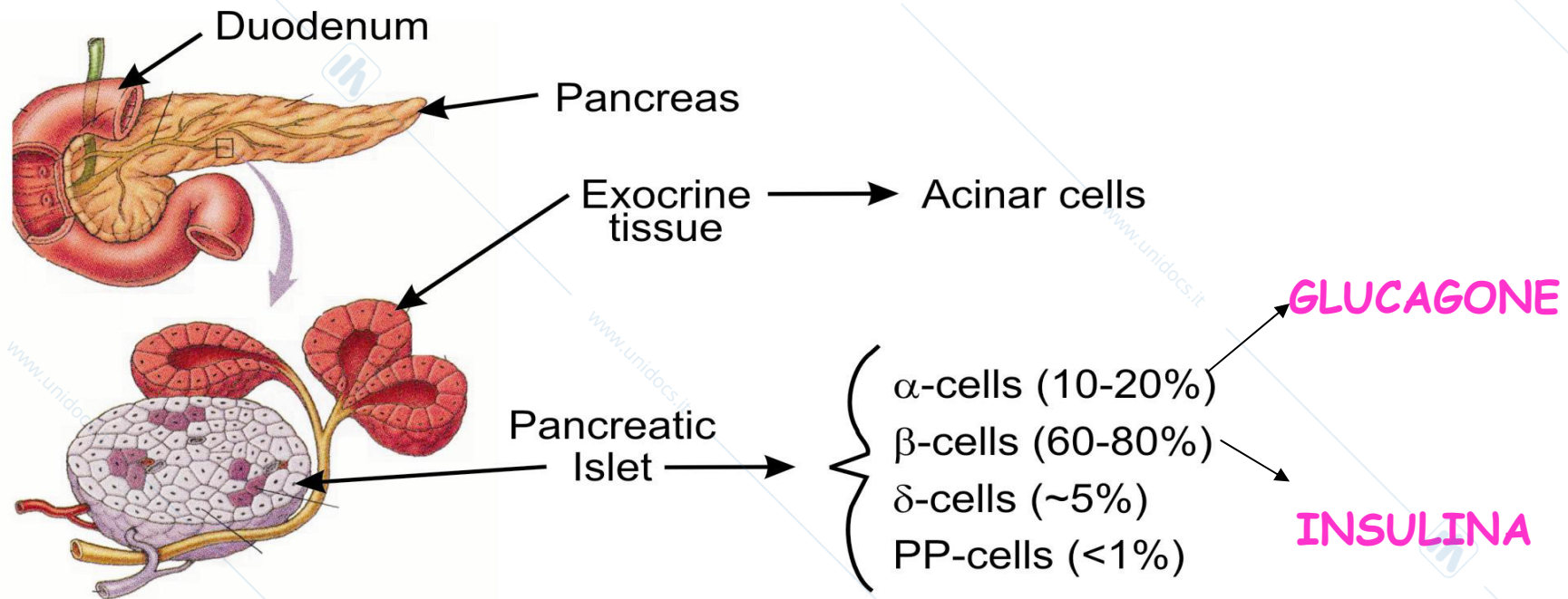
Antagonisti GnRH → menopausa forzata

Androgeni

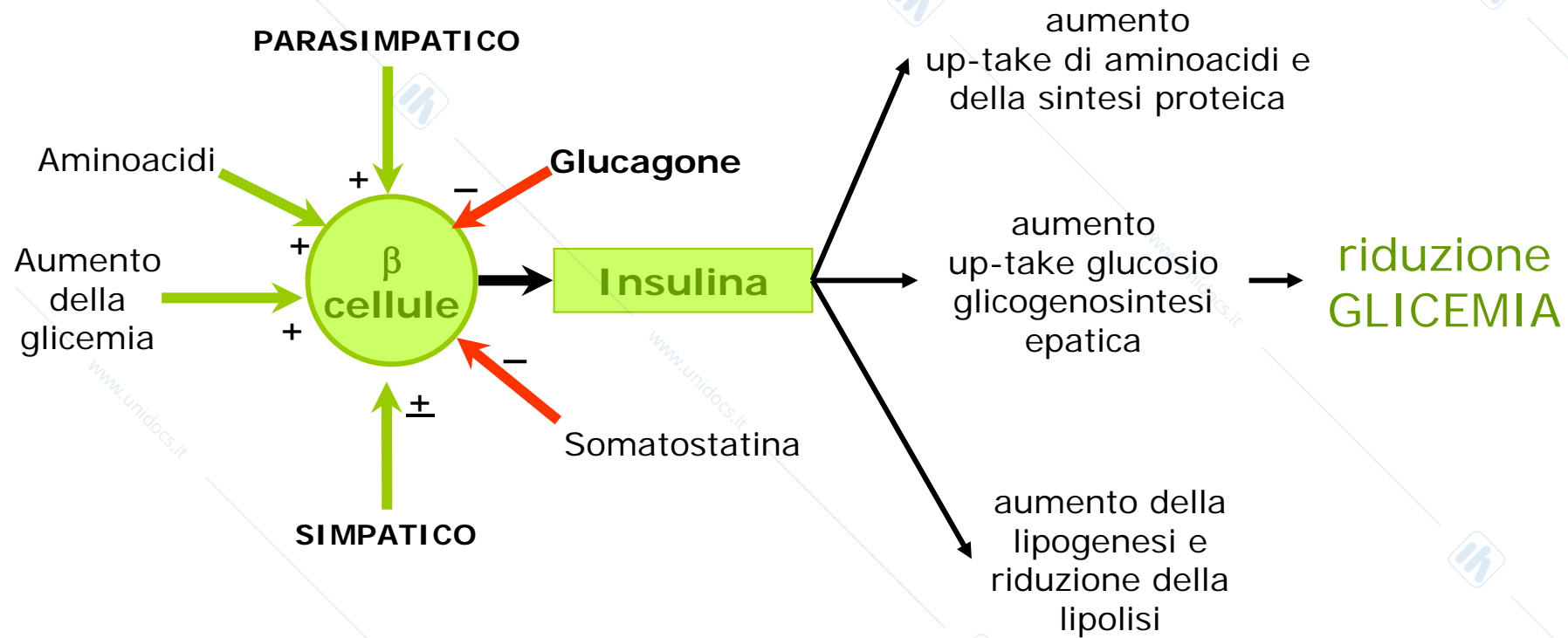
Intervento chirurgico

Diabete

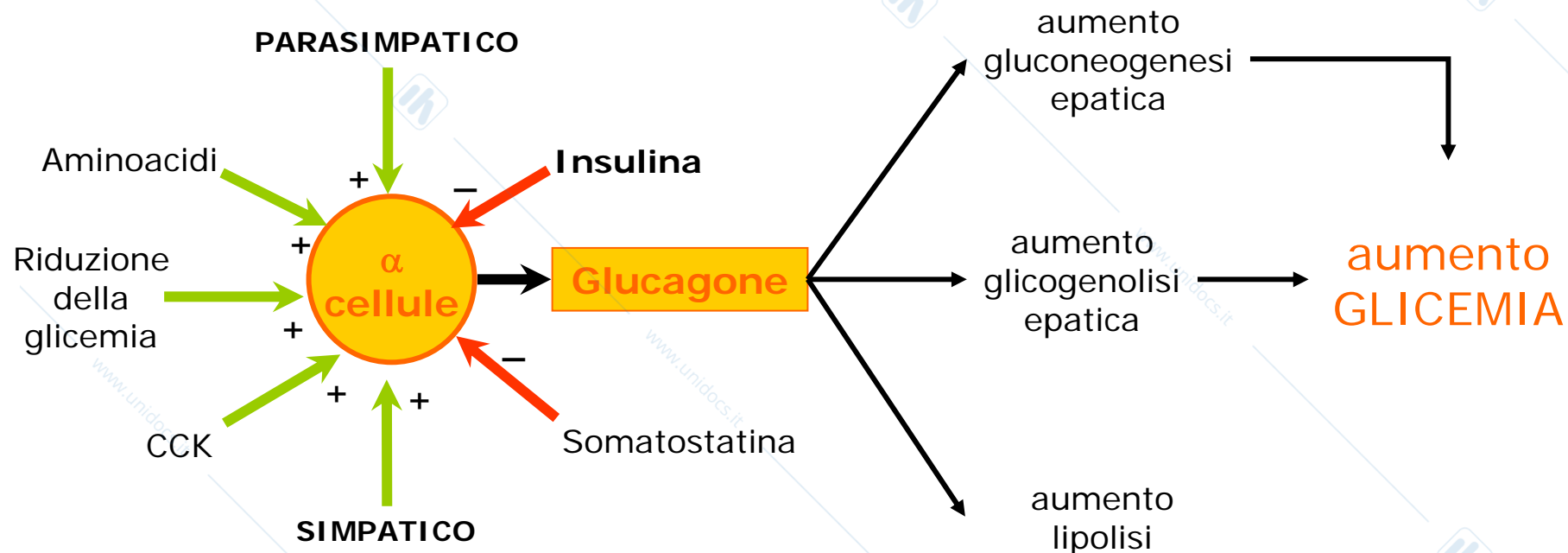
Pancreas endocrino



Controllo della Glicemia: cellule β

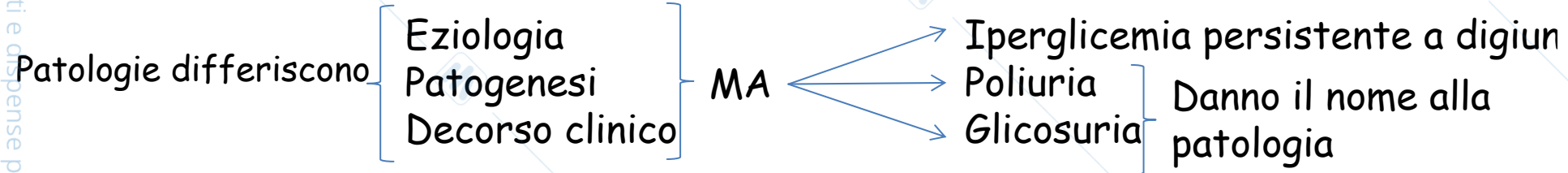


Controllo della Glicemia: cellule α

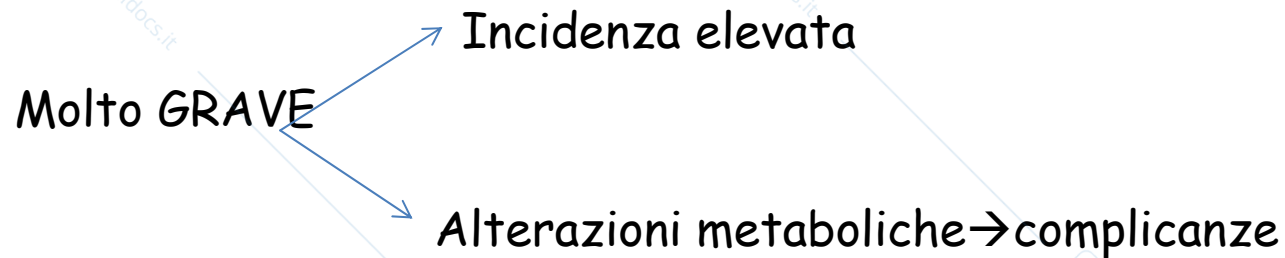


SQUILIBRIO SISTEMA REGOLAZIONE GLICEMIA

DIABETE MELLITO



Disordine del metabolismo glicidico



CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEL DIABETE MELLITO

Diabete primario

- ▶ Diabete di tipo 1^{o*} processo autoimmune cellulo-mediato → distruzione β -cellulare → deficit ASSOLUTO
- ▶ Diabete di tipo 2^{o*} insulino-resistenza , possibile deficit relativo di insulina

Diabete mellito secondario ad altre patologie:

- Indotto da farmaci
- Indotta da infezioni
- Patologie geneitche

DIABETE TIPO I

Fattori genetici



HLA (sistema maggiore di istocompatibilità)



Fattori ambientali



Virus
Antigeni alimentari
Agenti tossici



Reazione autoimmune



Anticorpi circolanti
Linfociti T → citochine → degradazione cell β

DIABETE TIPO II → è il più frequente 90-95%

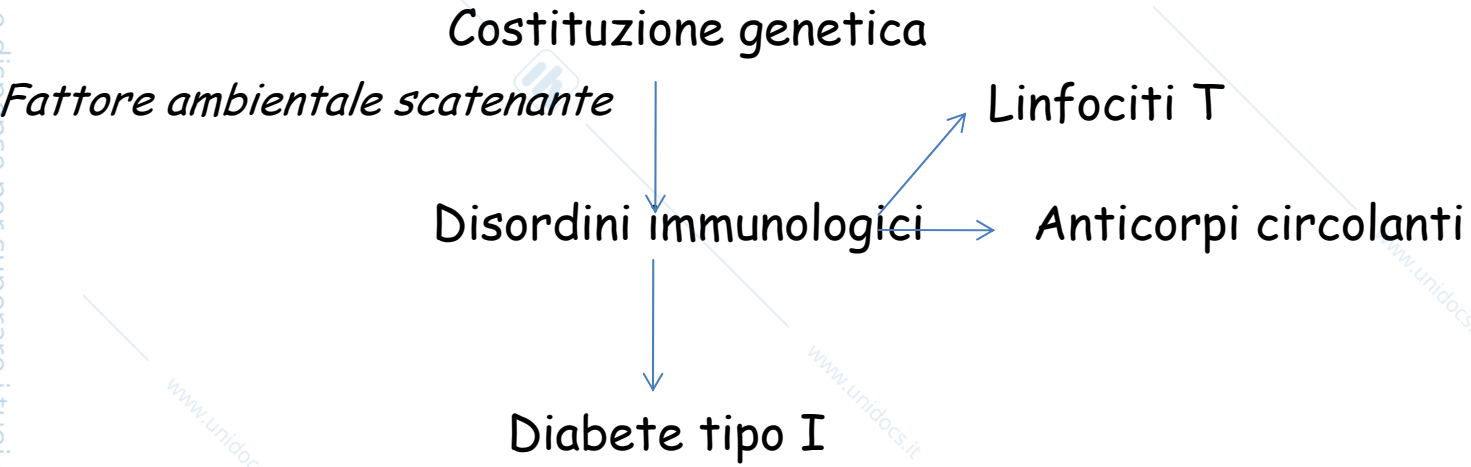
Fattori genetici → collaborano diversi geni, quadro complesso

Obesità, stile di vita sbagliato

DIABETE TIPO I

Incapacità delle cellule beta di produrre insulina → deficit assoluto

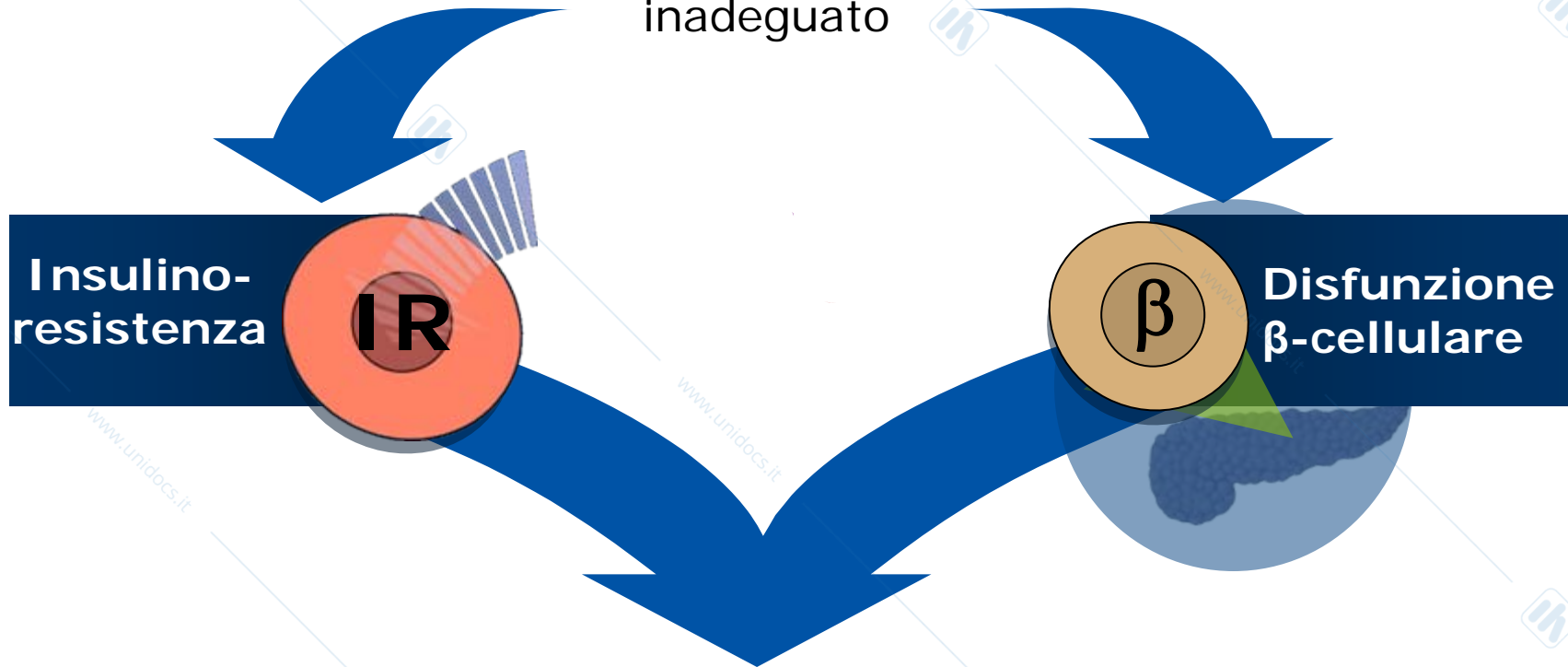
Schema eziopatogenetico



DIABETE TIPO II

Insulino-resistenza e disfunzione β -cellulare

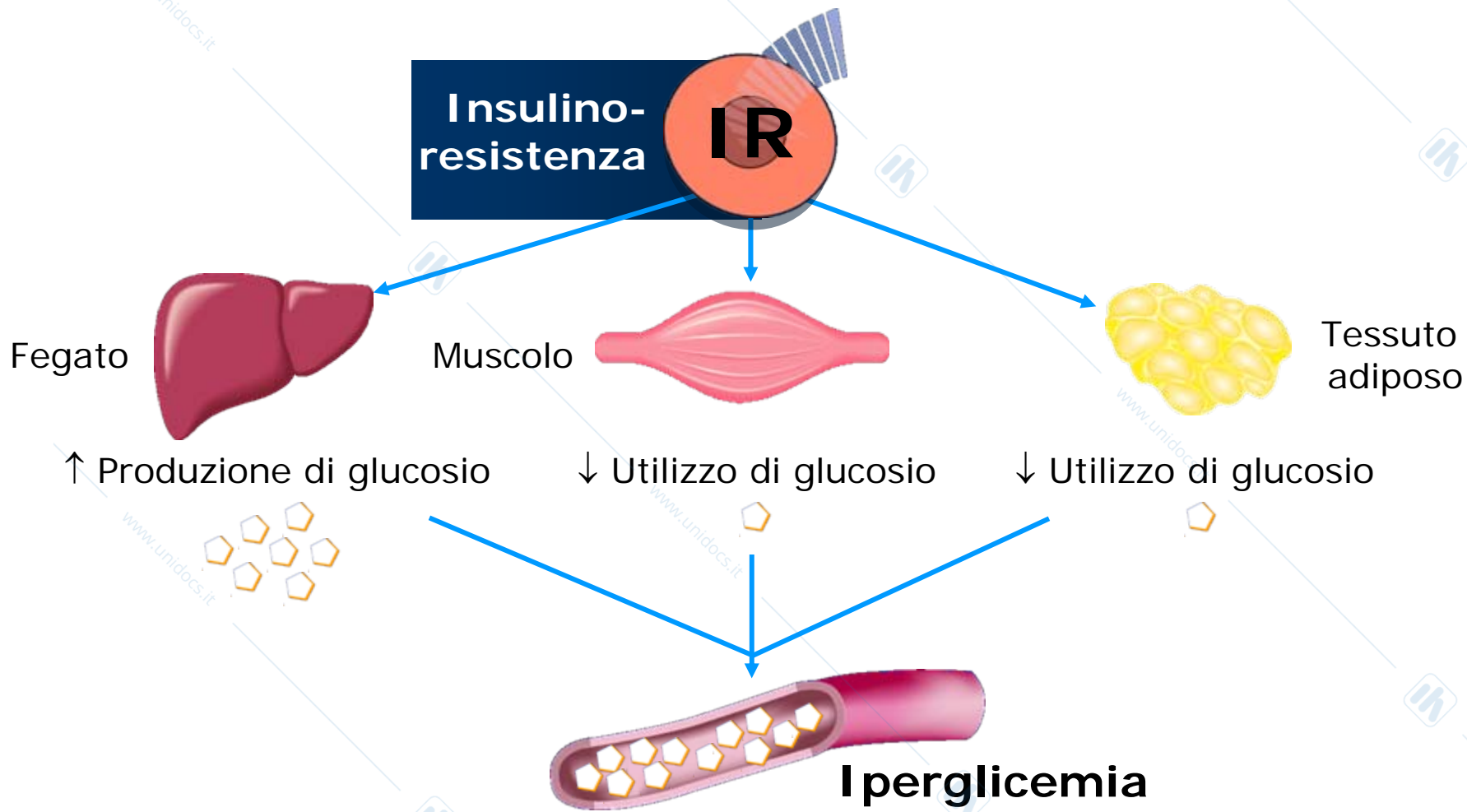
Suscettibilità genetica,
obesità, stile di vita
inadeguato



Diabete mellito tipo 2

Rhodes CJ & White MF. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Suppl. 3):3–13

Insulino-resistenza: ridotta risposta biologica all'insulina



T1DM

T2DM

Clinica

- età insorgenza <20anni;
- peso corporeo normale;
- livelli di insulina ridotti.

- età insorgenza 30anni;
- obesità;
- livelli di insulina normali.

Genetica

- 50% concordanza nei gemelli;
- correlazione HLA-D

- 90-100% concordanza nei gemelli;
- non associazione HLA-D

Patogenesi

- autoimmunità;
- meccanismi immunopatologici;
- deficit insulinico assoluto

- resistenza all'insulina
- deficit insulinico relativo

Cellule insulari

- marcata atrofia e fibrosi;
- deplezione delle cellule β

- lieve deplezione delle cellule β

Le deviazioni del metabolismo

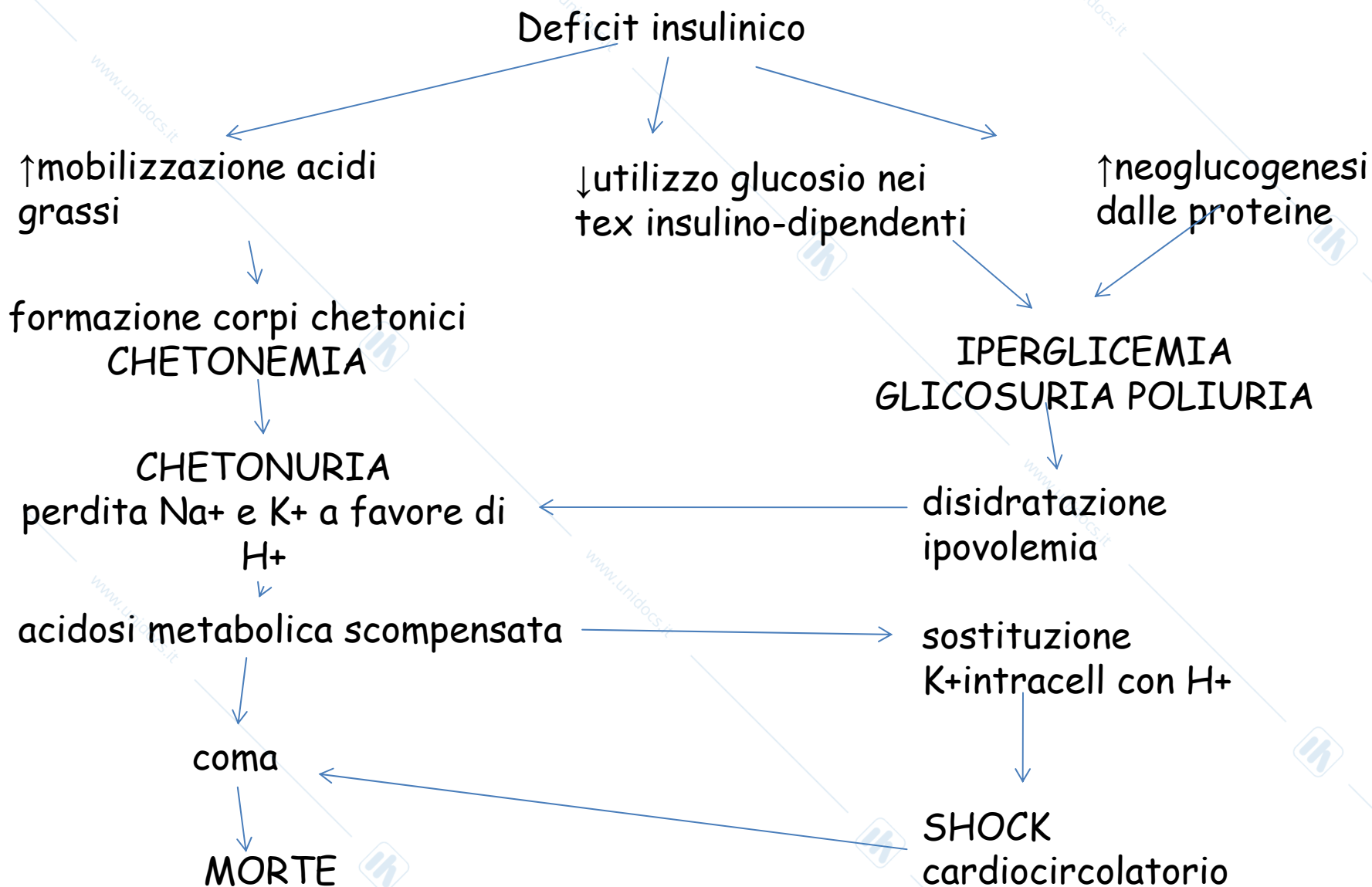
Diabetico → no insulina → iperglicemia → impossibilità adattamenti omeostatici
→ Elevato catabolismo proteine muscolari

Stress → ormoni iper-glicemizzanti → aggrava diabete

Deficit insulina → perdita glucosio + disturbi ricambio glicidico lipido proteico e idro-salino:

- Acidosi
- Disidratazione
- Alterazione elettroliti
- Ciò può portare a coma → MORTE

Chetoacidosi diabetica



Aspetti fisio-patologici

IPERGLICEMIA + GLICOSURIA

mancata penetrazione intracellulare e utilizzazione glucosio
liquidi extracellulari ricchi di glucosio → urine "dolci"
aumento perdita acqua ed elettroliti

NEOGLICOGENESI da proteine

↓ massa muscolare
sensazione continua di fame

GLICOSILAZIONE → perdita funzionalità proteine

↑ **LIPOLISI**

CHETONEMIA → **ACIDOSI METABOLICA** → **CHETONURIA**

squilibrio idroelettrico → coma → morte

Diabete Mellito: *sintomi*

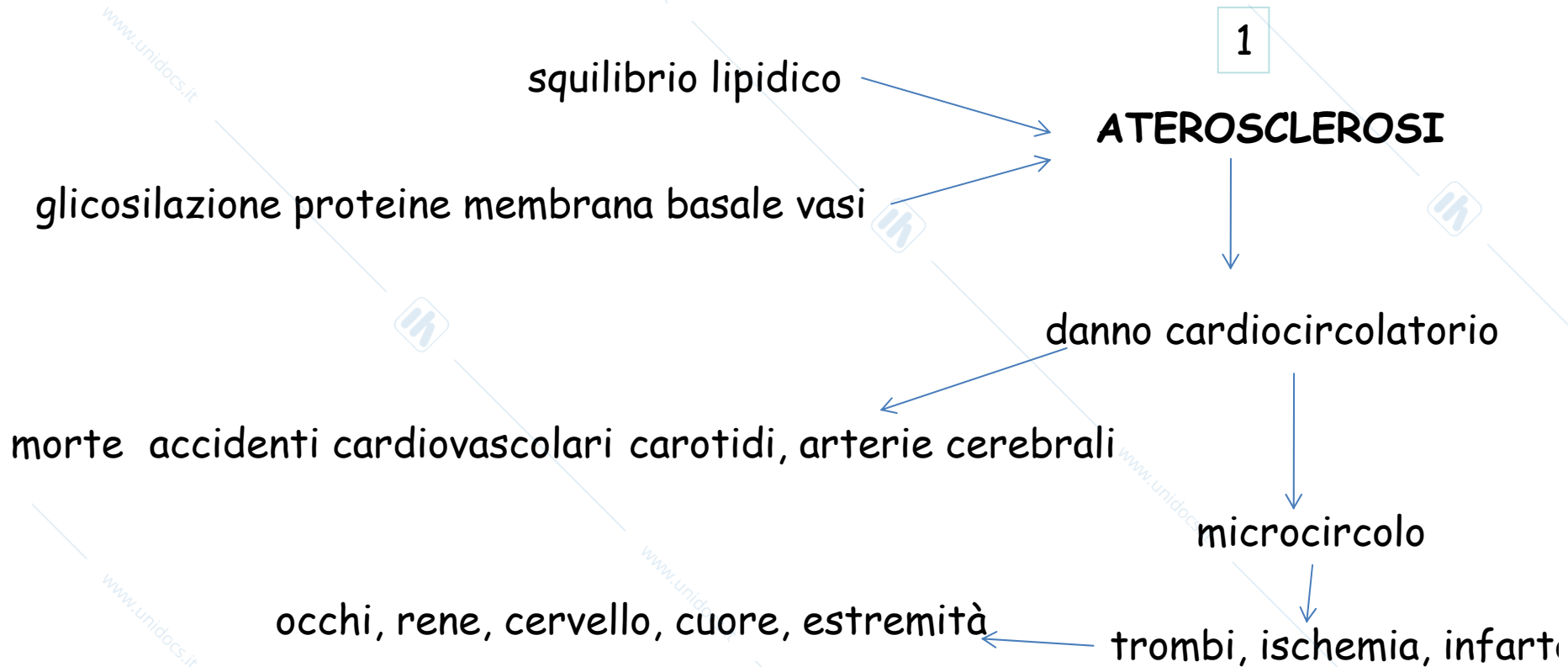
Poliuria, glicosuria, chetosuria

Dimagrimento, polifagia

Astenia muscolare

Disturbi visivi

Le complicanze del diabete



2 APPARATO OCULARE

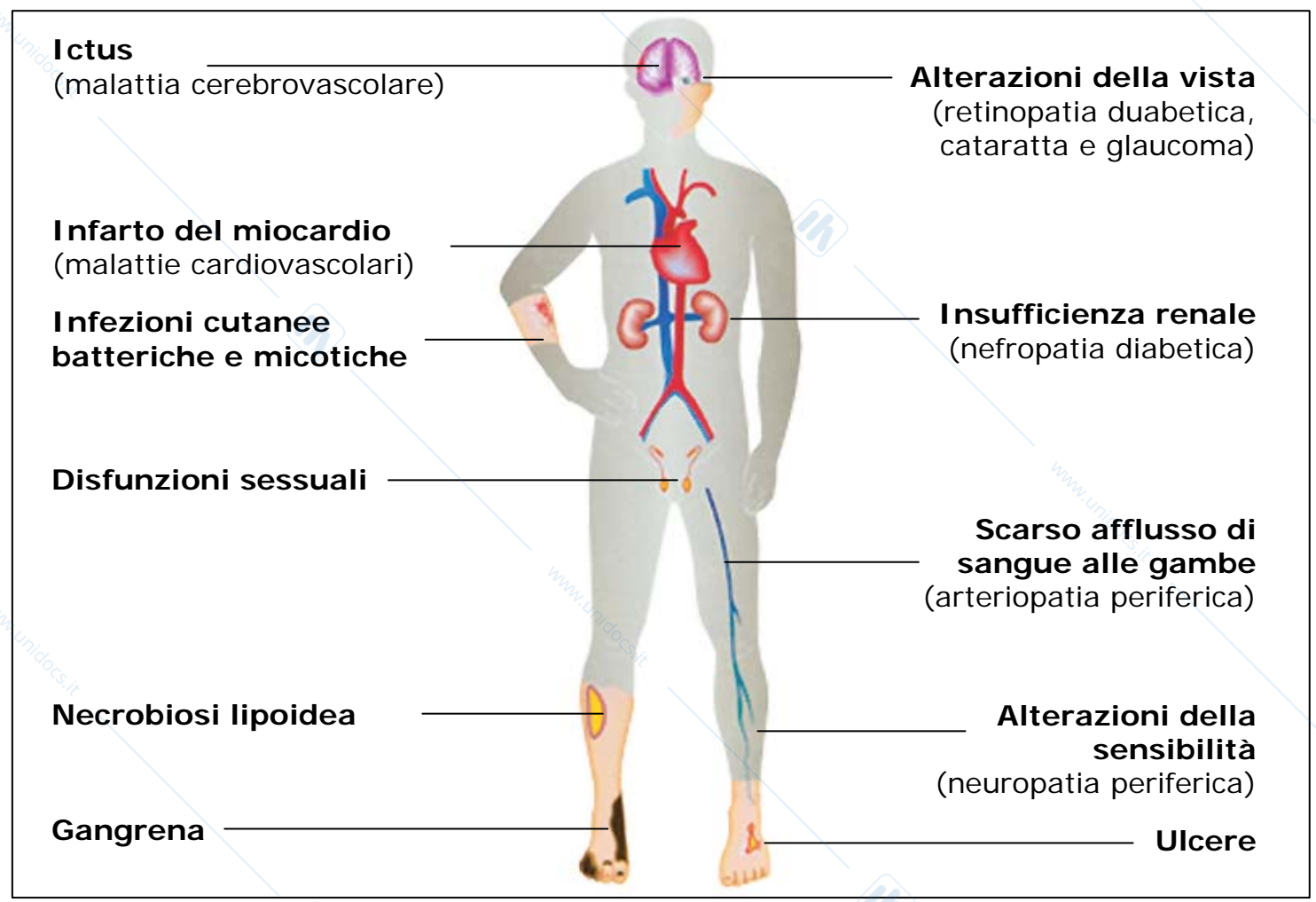
cataratta → per glicosilazione cristallino
retinopatia diabetica → per emorragie → CECITA'
edema

3 NEFROPATIA DIABETICA

4 NEUROPATIA DIABETICA

5 INFEAZIONI

Le complicanze del diabete



Fisiopatologia dell'apparato gastrointestinale

CIRROSI
EPATITE
ULCERA PEPTICA

STEATOSI EPATICA

Lesione da accumulo di grasso negli epatociti

Livelli normali di grasso nell'organo = 5%

EZIOLOGIA

1) Steatosi da aumentato apporto di grassi:

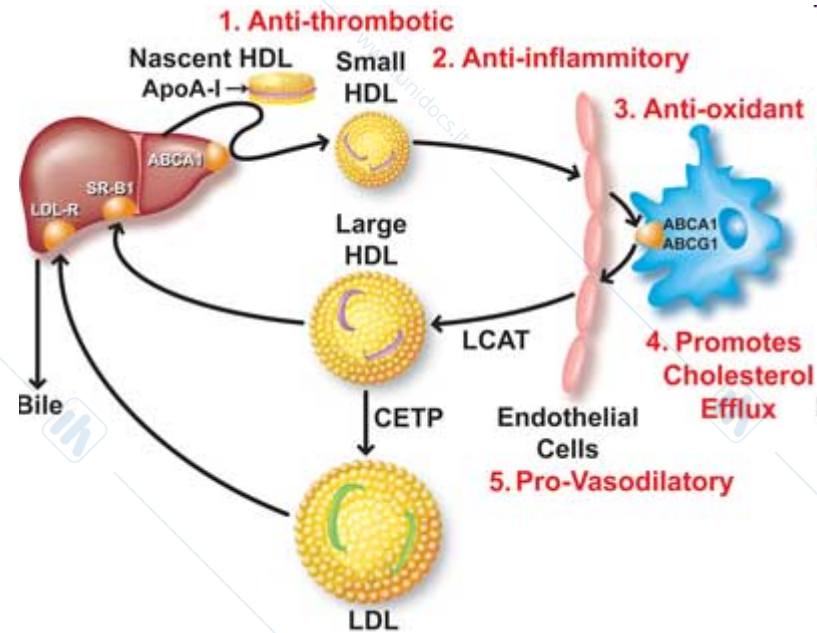
Dieta iperlipidica
Stress, ormoni
Diabete mellito

2) Steatosi da ridotto smaltimento di grassi

Dieta povera di proteine ma ricca di carboidrati e lipidi (REVERSIBILE)
Presenza di sostanze tossiche

3) Steatosi da aumentata sintesi:

Barbiturici
Abuso di alcool → metabolismo etanolo produce grassi



SINTOMI

Asintomatica → diagnosticata per caso (esami del sangue, ecografia)

TERAPIA

Eliminazione della causa
Dieta sana

COMPLICAZIONI

Degenerazione cellulare che causa prima l'infiammazione e poi la morte degli epatociti per necrosi = **steatoepatite**

Ulteriore evoluzione → **CIRROSI**

CIRROSI

Malattia in cui il fegato è sostituito in maniera diffusa da noduli di epatociti separati da tessuto fibroso.

è una malattia **IRREVERSIBILE**

Caratteristiche:

Prolungata distruzione epatociti → necrosi

Infiammazione cronica → fibrosi

Rigenerazione cellulare → ammassi cellulari → noduli

CONSEGUENZE

Riduzione funzione epatociti → digestione, coagulazione, metabolismo sostanze, proteir

EZIOLOGIA

epatite virale cronica

consumo cronico di alcol

esposizione ad agenti tossici o la reazione avversa a farmaci

malattie autoimmuni

SINTOMI

Inizialmente ASINTOMATICA

Perdita di appetito, di peso e di massa muscolare → debolezza

Poi compaiono ittero, alterazioni della coagulazione con facili sanguinamenti, edema

Encefalopatia → confusione, sonnolenza, coma

COMPLICAZIONI

Ipertensione portale

Aumento possibilità contrarre infezioni

Aumento rischio sviluppo tumori epatici

Insufficienza epatica (parenchima funzionante = 15-20%)

TERAPIA

Eliminazione tempestiva agenti eziologici

Terapia per le complicanze → diuretici, integratori alimentari

Il fegato compromesso NON è curabile → TRAPIANTO

EPATITE

Infiammazione del fegato caratterizzato oltre che dal processo infiammatorio anche da necrosi lobuli epatici

EZIOLOGIA

Non infettive: alcol, veleni dei funghi, farmaci

Infettive: microbiche, parassitarie, virali

Epatite virale

Infiammazione acuta o cronica del fegato dovuta all'azione di virus epatotropi (obbligati) o altre volte a seguito di infezioni sistemiche di virus facoltativi.

Trasmissione ematica: B e C

B → (anche via sessuale e fetale) incubazione media 120gg. Danno epatico indiretto → reazione immunitaria.

C → (anche via sessuale e fetale) incubazione 7 settimane. Origine danno epatico non chiara → immuno-mediato.

Trasmissione fecale-orale:

A → ingestione cibo infetto (frutti mare, scarsa igiene) incubazione 25-30gg. replicazione comporta danno epatico.

Sintomo → ITTERO = Anormale colorazione giallastra della pelle e delle mucose, dovuta a un aumento di pigmenti biliari nel sangue → Eccesso di bilirubina nel sangue

Epatite A : virus HAV, a RNA

Diarrea, anoressia, cefalea, malessere → ittero (10gg), urine scure e feci bianche

Si ha rapida risoluzione.

NON CRONICIZZA

Terapia

Terapia sintomatica.

Dieta corretta

Disponibile Vaccino (viaggiatori)

Epatite B → virus HBV a DNA, 5% intera popolazione

Asintomatica o Forma subacuta con nausea, malessere e inappetenza (5%)

Forma acuta (94%) Ittero, malessere, anoressia, cefalea

Guarigione per intervento sistema immunitario

Morte → forma fulminante (1%)

Complicazioni → cronicizza → cirrosi

Vaccinazione **OBBLIGATORIA**.

Epatite C → virus HCV a RNA

Manifestazioni subcliniche: nausea, inappetenza e malessere generale.

La malattia può avere inizio lento, insidioso.

Cronicizza nel 70% casi → 1/3 evolve in cirrosi ed insufficienza epatica, 2% tumore

NON esiste vaccino

ULCERA PEPTICA

Lesione circoscritta del tessuto epiteliale a **lenta/assente cicatrizzazione** che colpisce la mucosa di una zona del tratto digerente superiore esposta all'azione del succo gastrico

Tipologie → duodenale, gastrica

Eziologia → cause non ancora chiarite: ruolo batterio *Helicobacter pylori*

Muco viscido di rivestimento e i processi naturali di riparazione tissutale non riescono più a controbilanciare l'aggressione del succo gastrico → azione digestiva della pepsina

Fattori che favoriscono insorgenza:

- il fumo
- fattori genetici (più frequente tra i soggetti con gruppo sanguigno 0)
- l'età (più frequente negli anziani)
- il sesso (più frequente negli uomini).
- Alcuni farmaci, come l'aspirina e gli anti-infiammatori,

SINTOMI

NON avere alcun sintomo e l'ulcera può guarire spontaneamente.

Nausea
Vomito
Dolore bruciante, intermittente nella parte centro superiore dell'addome.

Ulcera gastrica:

è spesso più forte durante il giorno;
non è alleviato dall'assunzione di cibo;
può peggiorare dopo breve tempo dall'assunzione di cibo

Ulcera duodenale:

si presenta più intensamente la notte;
viene alleviato dall'assunzione di cibo o di latte;
si ripresenta due o tre ore dopo il pasto.

COMPLICAZIONI

Emorragia

Ostruzione pilorica o duodenale → vomito (dovuta a cicatrizzazione → intervento chirurgico)

Perforazione → arrivo in profondità della lesione → dolore lancinante → intervento

TERAPIA

antistaminici anti-H₂
antiacidi
icitoprotettori

ONCOLOGIA

Le degenerazioni ed alterazioni della crescita cellulare. Introduzione allo studio dei tumori. Caratteristiche morfologiche dei tumori e della crescita neoplastica. Oncogeni ed oncosoppressori. Invasività e metastasi.

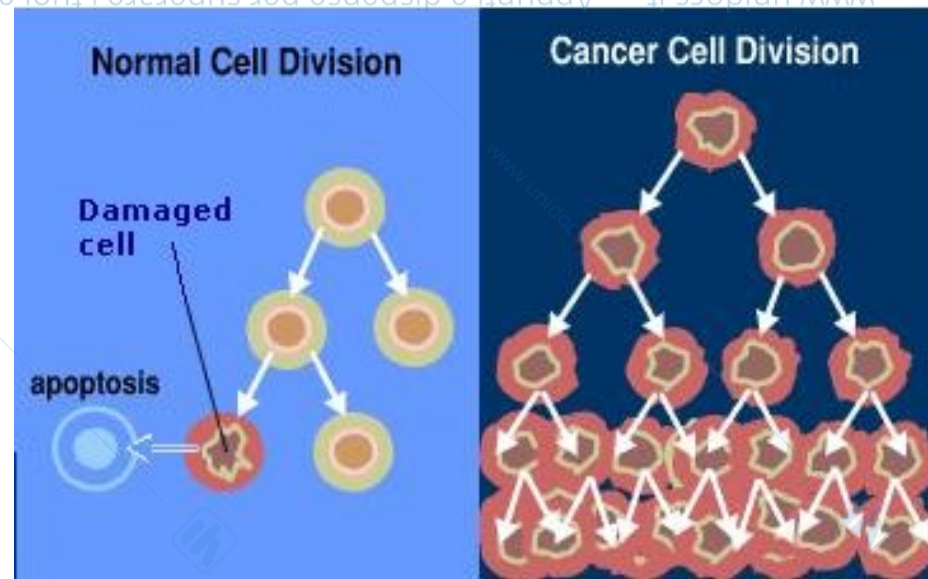
NEOPLASIA → "nuova crescita"

La massa che deriva da questa nuova crescita costituisce un neoplasma

TUMORE → "tumefazione"

Massa solida a localizzazione precisa

CANCRO → termine comune per tutti i tumori maligni



Oncologia è lo studio dei tumori o delle neoplasie

Definizione (Willis)

UNA NEOPLASIA E' UNA MASSA ANOMALA DI TESSUTO LA CUI CRESCITA ECCESSIVA E' SCOORDINATA RISPETTO A QUELLA DEL TESSUTO NORMALE E PERSISTE NELLA SUA ECCESSIVITA' ANCHE DOPO LA CESSAZIONE DEGLI STIMOLI CHE L'HANNO PROVOCATA.

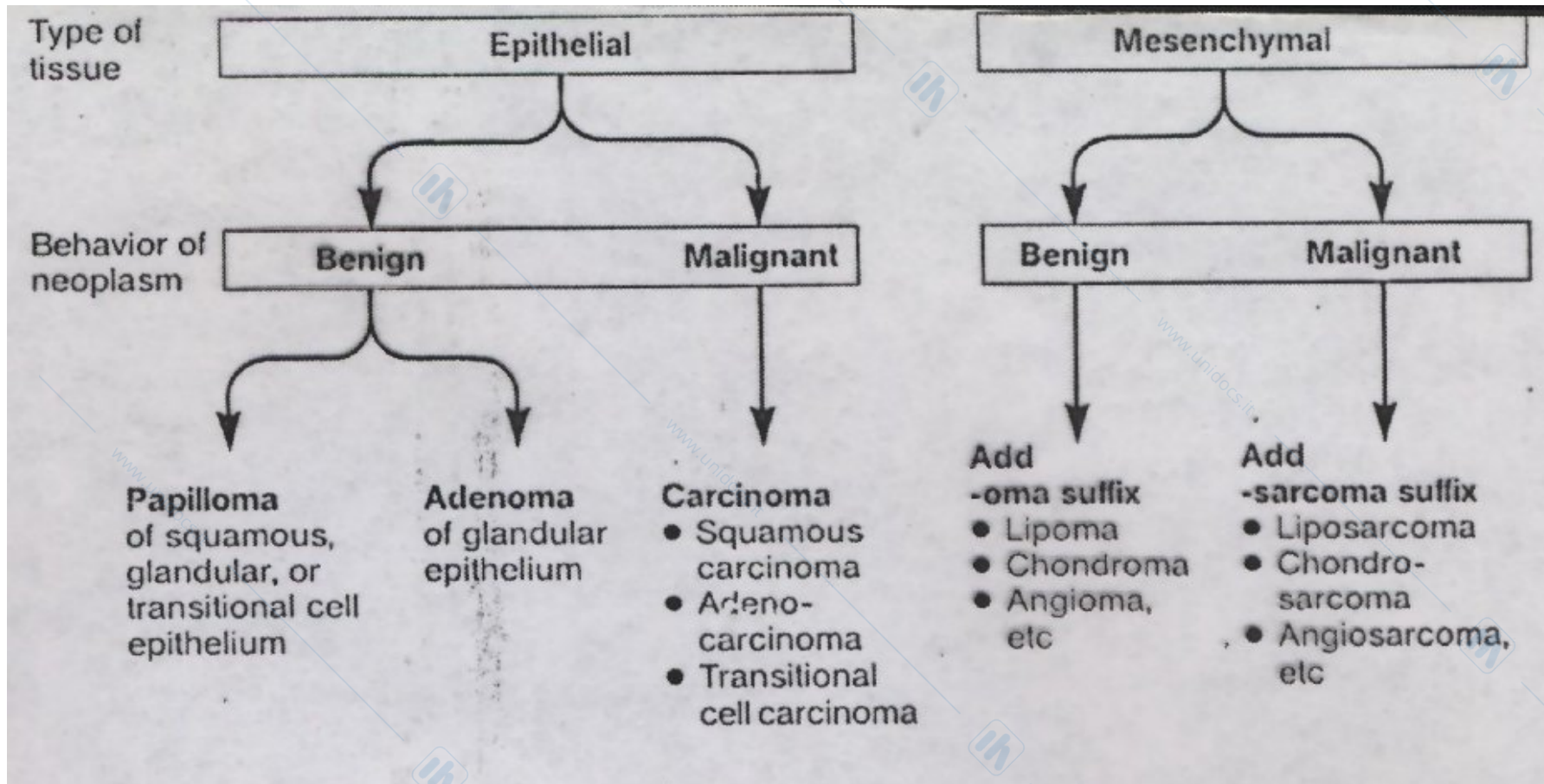
Altre caratteristiche:

- il tumore cresce a spese dell'ospite, lo devasta → le cellule neoplastiche competono con le cellule dei tessuti normali per l'approvvigionamento energetico e nutritivo
- il tumore è virtualmente autonomo

I tumori vengono attualmente **classificati** in base a due criteri:

ISTOGENESI → indica il particolare tessuto dal quale il tumore ha preso origine e, più precisamente, il tipo cellulare che è andato incontro alla trasformazione neoplastica

COMPORTAMENTO BIOLOGICO → benigno o maligno



Tumori:

80% origine epiteliale e 20% origine mesenchimale

I tumori possono essere classificati in:

I. BENIGNI: si aggiunge il suffisso "-oma" al tipo di cellula da cui ha avuto origine il tumore

Fibroblasti → fibroma

Osteoblasti → osteoma

Adenoma = neoplasie epiteliali benigne che formano aspetti ghiandolari

Papillomi = neoplasie epiteliali benigne che producono proiezioni digitiformi, visibili micro-macroscopicamente

Polipi = hanno aspetto a cavolfiore e sono presenti specialmente nel colon

- Ben differenziati
- Racchiusi in una capsula fibrosa
- Bassa invasività
- Bassa capacità di metastatizzare

II. MALIGNI

Tessuti mesenchimali → sarcomi, perché presentano una scarsa componente stromale ed hanno consistenza carnosa

Cellule epiteliali → carcinomi (possono interessare: t. connettivo, vasi sanguigni, t. emopoietico e linfatico)

- Cellule poco differenziate
- Privo da capsula
- Invasivi
- Capacità di metastatizzare

Tutti i tumori sono costituiti da **2 componenti principali**:

1- le cellule neoplastiche proliferanti, che costituiscono il **parenchima**

2- lo **stroma** di supporto, costituito da tessuto connettivo e vasi sanguigni

Caratteristiche morfo-funzionali delle cellule tumorali:

Permettono la **distinzione** fra tumore maligno e benigno nella maggior parte di casi

Ogni diagnosi su base morfologica è **soggettiva** ed implica una valutazione sul possibile decorso della neoplasia

I **criteri** su cui si basa la distinzione tra tumori benigni e maligni sono:

1. **Differenziamento e anaplasia**
2. **Velocità di accrescimento**
3. **Invasività locale**
4. **Metastasi**

1. Differenziamento e anaplasia

Vengono riferiti alle cellule **parenchimali** della neoplasia

Differenziamento = **grado di somiglianza** tra le cellule parenchimali neoplastiche e le corrispondenti cellule normali sia **dal pdv morfologico che funzionale**

Tumori ben differenziati: hanno cellule che presentano un buon livello di somiglianza con gli elementi maturi normali del tessuto da cui la neoplasia ha preso origine

Tumori scarsamente differenziati: sono costituiti da cellule immature e non specializzate.

In generale, tutti i tumori benigni sono ben differenziati

A differenza dei tumori benigni, quelli maligni vanno da forme ben differenziate a forme indifferenziate

ANAPLASIA= mancanza di differenziamento, rappresenta un indice di trasformazione maligna

Significato letterale → formarsi a ritroso → implica il passaggio da una forma differenziata ad una meno differenziata.

L'anaplasia è caratterizzata da una serie di modificazioni morfologiche e funzionali:

1. Variazione di **forma e dimensioni** di cellule e nuclei
2. Nuclei contengono **eccesso di DNA** ed appaiono estremamente scuri (ipercromici)
3. Nuclei sproporzionalmente grandi → rapporto col citoplasma 1:1
4. Gran numero di cellule in **mitosi**
5. Formazione di cellule tumorali **giganti**, possono avere uno o più nuclei
6. **DISPLASIA** = **proliferazione disordinata**, si riscontra specialmente negli epiteli, ed è caratterizzata da perdita di uniformità dell'aspetto delle singole cellule e del loro orientamento nell'architettura del tessuto
7. **La cellula anaplastica può essere caratterizzata da alterazione della sua funzione** → Tanto più un tumore cresce rapidamente, tanto meno manterrà un'attività funzionale specializzata → comparsa di nuove funzioni

2. Velocità di accrescimento

La maggior parte dei tumori benigni cresce lentamente nell'arco di diversi anni, mentre la maggior parte dei tumori maligni cresce rapidamente, a volte con andamento variabile, fino a disseminarsi nell'organismo e ad uccidere l'ospite

Fattori che influenzano crescita dei tumore: dipendenza ormonale, adeguatezza dell'apporto sanguigno

In generale la velocità di accrescimento dei tumori è correlata al loro livello di differenziamento e pertanto quelli maligni hanno velocità maggiore

3. Invasione locale

Quasi tutti i **tumori benigni si accrescono come masse coese** che si espandono e che rimangono localizzate nel sito di origine. Non hanno **la capacità di infiltrare, invadere** o metastatizzare siti anche distanti da quello di origine, come accade invece per i tumori maligni.

I tumori benigni di solito sviluppano un **rivestimento di tessuto connettivale, capsula fibrosa**, che li separa dal tessuto che li ospita. Tende a contenere la neoplasia benigna come una massa discreta, mobile e facilmente palpabile, asportabile chirurgicamente

La crescita delle neoplasie maligne si accompagna ad una **progressiva infiltrazione, invasione e distruzione del tessuto circostante**, non sono ben separate dal tessuto normale.

Non riconoscono i normali limiti anatomici → invadono i tessuti.

Dopo la capacità di dare metastasi, l'invasività è la più tipica delle caratteristiche che differenziano i tumori maligni da quelli benigni.

	Benigni	Maligni
Localizzazione	Sito di origine	Invadono tessuti
Capsula fibrosa	Sì	No
Asportazione chirurgica	Facile	Difficile

4. Metastasi

Sono impianti tumorali discontinui rispetto al tumore primario.

Identificano senza dubbio un tumore come **maligno**

La capacità invasiva delle neoplasie maligne consente loro di penetrare all'interno dei vasi sanguigni, linfatici e nelle cavità del corpo → si disseminano in tutto l'organismo

Più il tumore primitivo è aggressivo, cresce rapidamente e presenta elevate dimensioni, più è probabile che metastatizzi o che abbia già metastatizzato

La diffusione metastatica riduce fortemente la possibilità di cura della neoplasia.

Vie di disseminazione

I. Impianto diretto in cavità o superfici del corpo

Quando una neoplasia maligna penetra in uno **spazio aperto naturale**. La **cavità peritoneale** è quella più frequentemente interessata. Le altre possibili sono: **cavità pleurica, pericardica, subaracnoidea e articolare**.

È caratteristica dei carcinomi dell'ovaio

II. Disseminazione per via linfatica

È la via iniziale di **disseminazione più frequente dei carcinomi**. La disseminazione delle **metastasi ai linfonodi segue le vie naturali del drenaggio linfatico**

A volte i linfonodi possono servire come barriera → distruzione delle cellule tumorali grazie a risposta immunitaria tumore-specifica.

Un aumento del volume dei linfonodi può essere dovuto a :

- Diffusione e crescita cellule tumorali
- Iperplasia di tipo reattivo (per la distruzione delle cellule tumorali)

Il riscontro di un ingrossamento dei linfonodi in prossimità di una neoplasia maligna **NON** indica necessariamente una disseminazione del tumore primitivo

III. Disseminazione per via ematica

È **tipica dei sarcomi**.

Le arterie con le loro pareti spesse, vengono penetrate dalle cellule tumorali con maggiore difficoltà rispetto alle vene

Il fegato e i polmoni rappresentano gli organi più frequentemente interessati

Caratteristiche	Benigni	Maligni
Differenziamento/anaplasia	Ben differenziati: la struttura può essere tipica del tessuto di origine	Poco differenziati con anaplasia: la struttura è spesso atipica
Velocità di crescita	Progressiva e lenta, può arrestarsi o regredire	Irregolare, lenta o rapida, le figure mitotiche possono essere numerose e anomale
Invasione locale	Masse coese ed espansive ben delimitate che non invadono né infiltrano il tessuto circostante	Localmente invasivi, infiltrano il tessuto normale
Metastasi	Assenti	Frequenti

I tumori: definizioni, classificazione e criteri morfo-funzionali che ne permettono la distinzione

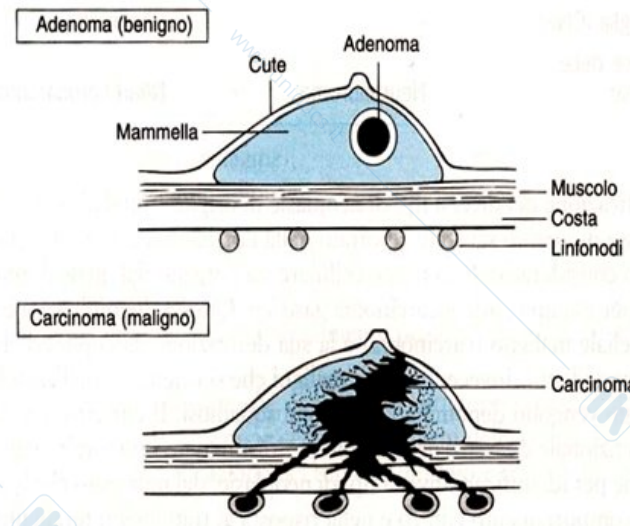
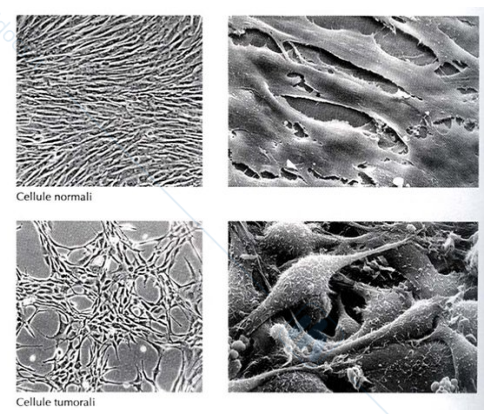


Fig. 24.1 Le differenze fra un tumore benigno (adenoma) e un tumore maligno (carcinoma) della ghiandola mammaria.

Presentazione clinica dei Tumori

Ogni sede coinvolta darà origine a sintomi caratteristici

Effetti clinici:

- 1) **EFFETTO MASSA** del tumore (spinge, comprime, distrugge)
- 2) **EFFETTO ENDOCRINO** del tumore (il tumore produce sostanze che agiscono come ormoni)
- 3) **EFFETTO PSICOLOGICO e SOCIALE**

EPIDEMIOLOGIA

Il cancro rappresenta un disordine della crescita e del comportamento della cellula, pertanto le cause più profonde che ne inducono l'insorgenza devono essere ricercate a livello cellulare e subcellulare

TUTTAVIA, lo studio della distribuzione delle varie forme di tumore nelle diverse popolazioni può offrire un contributo determinante nella comprensione dell'origine della malattia

Spazzacamini → esposizione prolungata fuliggine → tumore allo scroto

↓
agenti chimici possono provocare cancro

INCIDENZA:

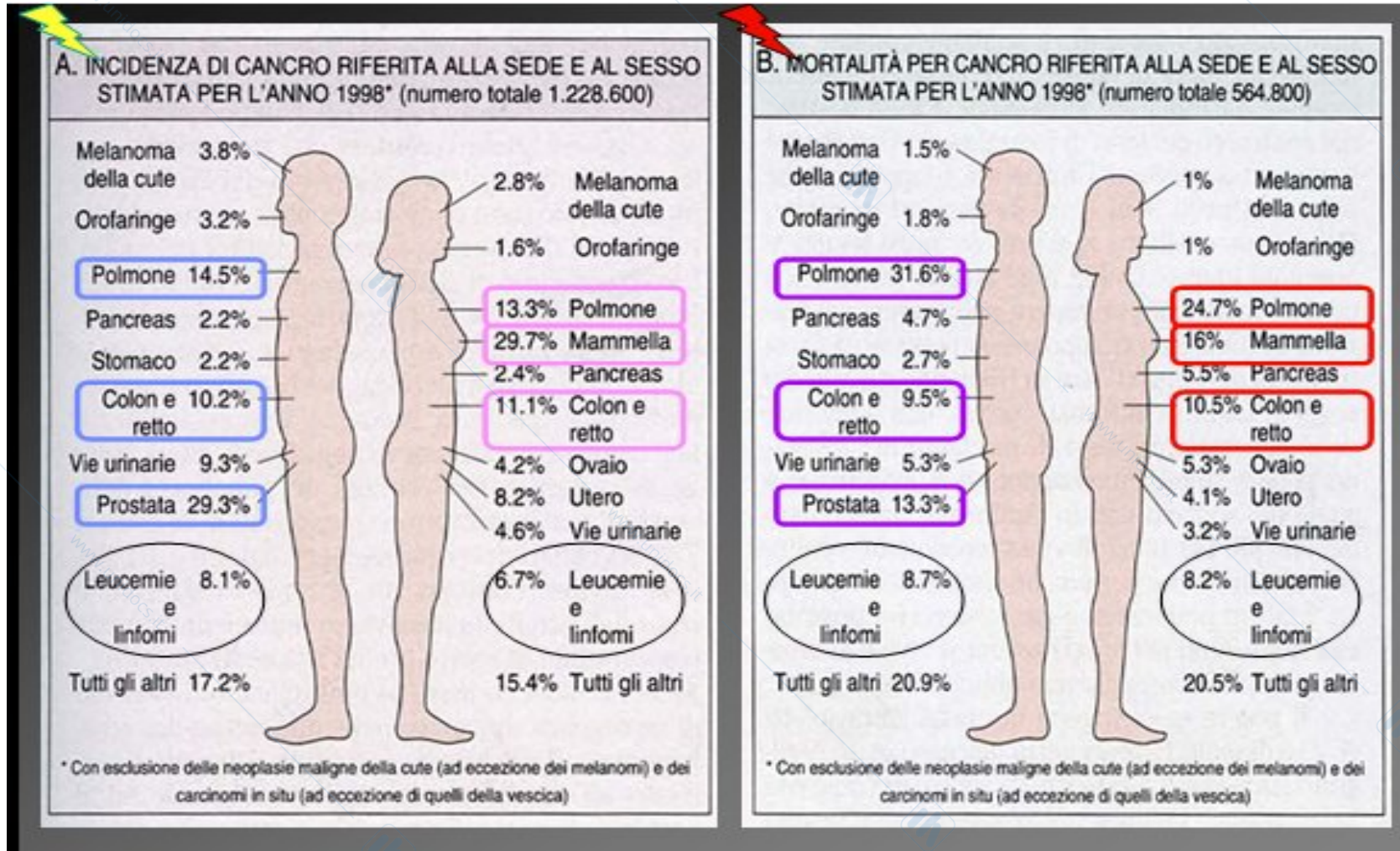
La probabilità che un individuo ha di sviluppare un tumore è espressa dai tassi di incidenza e mortalità specifici per quella determinata nazione

USA 1998 → 564.000 decessi per cancro, pari al 23% di tutte le morti (seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari).

I tassi di mortalità (numero di decessi per ogni 100.000 persone) aggiustati per età relativi a molte forme di cancro si sono modificati in modo significativo negli ultimi anni

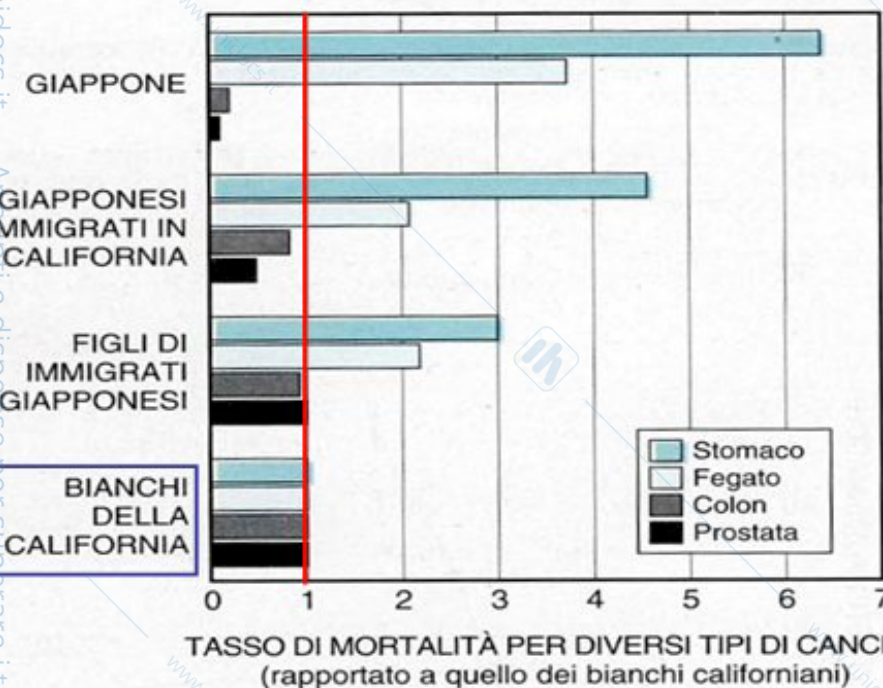
Il tasso totale di mortalità nei maschi è notevolmente aumentato negli ultimi 50 anni (tumore al polmone), mentre per le femmine è diminuito sensibilmente (diminuzione di mortalità per i tumori all'utero, stomaco, fegato, cervice uterina).

Incidenza e mortalità per cancro riferita alla sede e al sesso



FATTORI GEOGRAFICI E AMBIENTALI: per molte forme di cancro i tassi di incidenza mostrano significative differenze geografiche → influenze ambientali

Il fattore "Luogo" = **FATTORI AMBIENTALI**



Influenza ambientale e culturale piuttosto che predisposizione genetica
 I fattori ambientali sono numerosi:
 Luogo dove si lavora
 Luogo dove si vive
 Cibo
 Abitudini personali

Fattori ambientali: *l'inquinamento chimico ed industriale*

Tabella 13.11. Prodotti chimici e processi industriali riconosciuti cancerogeni per l'uomo dalla IARC (1979).

Prodotto o processo	Impieghi principali	Organo colpito
4-aminodifenile	Antiossidante per gomme	Vescica
Arsenico e alcuni suoi composti	Insetticidi, farmaci	Polmone, cute, fegato
Asbesto	Coibente, coadiuvante tecnologico	Polmone, pleura
Benzene	Solvente	Tessuto emopoietico
Benzidina	Intermedio per coloranti, additivo per gomme	Vescica
Bis(clorometil)etere e clorometil metil etere grado tecnico	Produzione resine	Polmone
Cromo e alcuni suoi composti	Fabbricazione acciai, concia delle pelli, pigmento	Polmone, laringe, seni nasali
Estrazione in miniere di ematite	Produzione di ferro	Polmone, laringe
Fuliggine, catrame, oli minerali	Usi vari	Polmone, cute, vescica, tratto gastrointestinale
Manifattura alcool isopropilico col processo dell'acido forte	Solvente, intermedio per la produzione dell'acetone	Seni paranasali, laringe
Manifattura dell'Auramina	Colorante, additivo alimentare	Vescica
2-naftilamina	Intermedio per coloranti	Vescica
Raffinazione del nichel	Fabbricazione di acciai	Polmone, cavità nasali, laringe
Vinilcloruro	Materie plastiche (PVC)	Fegato, cervello, polmone, tessuto emopoietico

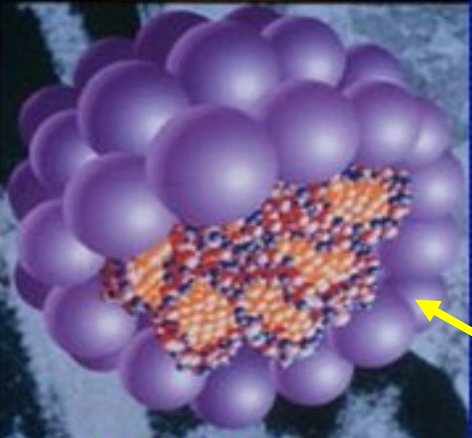
NELLA MAGGIOR PARTE DEI TUMORI SONO STATI INDIVIDUATI PRECISI FATTORI AMBIENTALI COME FATTORI DI RISCHIO PER LA LORO INSORGENZA

RADIAZIONE SOLARE



ALIMENTAZIONE

FUMO DI SIGARETTA



VIRUS

All these things can increase your risk of cancer.
Digitalvision / Anna Lobbenberg / Science & Society Picture Library / Wellcome Photo Library

ETA'

L'età influisce in maniera significativa sulla probabilità di essere colpiti da tumore → nel gruppo di età compreso fra i 55 e i 74 anni si osserva un aumento della mortalità per cancro.

Ogni gruppo di età mostra una particolare predisposizione per determinati tipi di neoplasie

EREDITARIETA'

Oltre ai fattori ambientali lo sviluppo delle neoplasie può dipendere da predisposizione genetica

Le forme ereditarie di cancro si dividono in:

1. **Sindromi neoplastiche ereditarie**
2. **Forme di cancro familiari**
3. **Sindromi autosomiche recessive da difetti di riparazione del DNA**

Tabella 8-6. PREDISPOSIZIONE EREDITARIA AL CANCRO

Sindromi neoplastiche ereditarie (autosomiche dominanti)

Predisposizione ereditaria indicata da una evidente storia familiare di tumori poco comuni e/o associata a marcatori fenotipici

- Retinoblastoma familiare
- Poliposi adenomatosa familiare del colon
- Sindromi da neoplasie endocrine multiple
- Neurofibromatosi tipo 1 e 2
- Sindrome di von Hippel-Lindau

Tumori maligni familiari

Evidente incidenza di neoplasie nella stessa famiglia, anche se il ruolo della predisposizione ereditaria può non essere chiaro nei singoli casi

- Carcinoma della mammella
- Carcinoma dell'ovaio
- Carcinomi del colon ad eccezione della poliposi adenomatosa familiare

Sindromi autosomiche recessive da difetti di riparazione del DNA

- Xeroderma pigmentoso
- Atassia-teleangectasia
- Sindrome di Bloom
- Anemia di Fanconi

Modificato da Ponder BAJ: Inherited predisposition to cancer. Trends Genet 6:213, 1990.

BASI MOLECOLARI DEL CANCRO

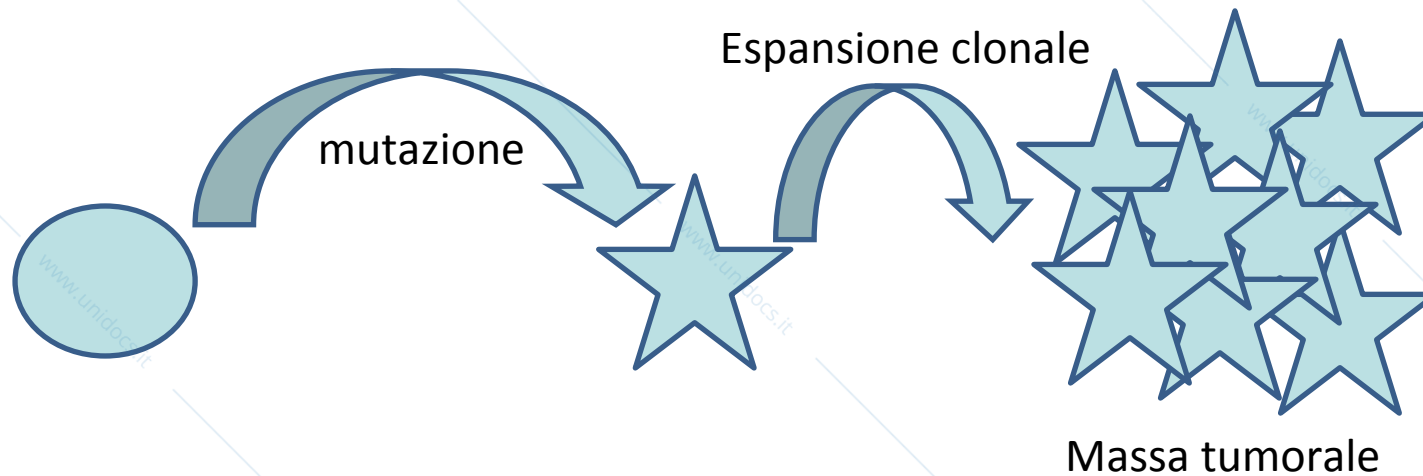
Principi fondamentali

Alla BASE DEL PROCESSO DI CANCEROGENESI → DANNI GENETICI NON LETALI (MUTAZIONI).

cause:

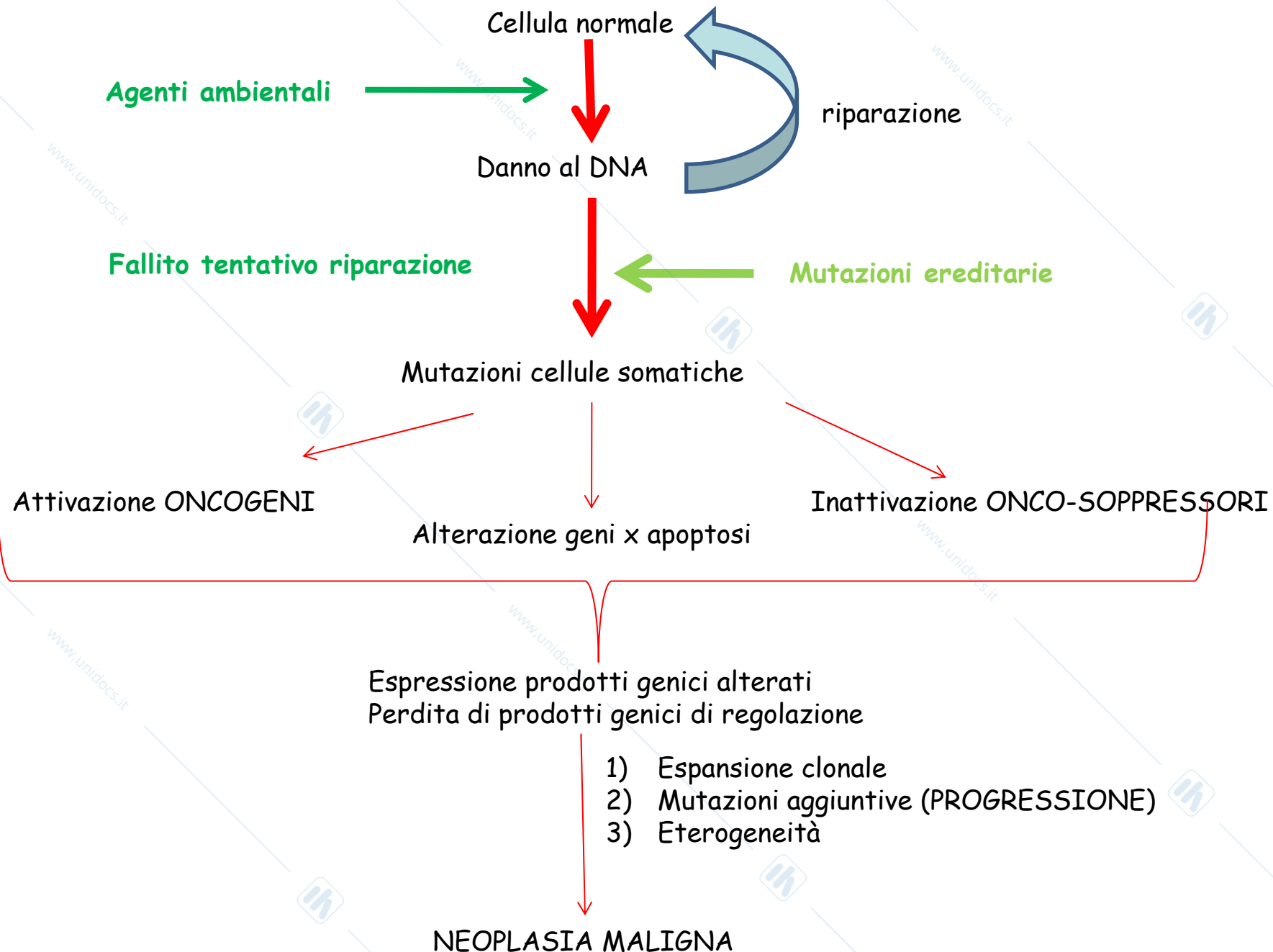
- agenti ambientali
- ereditarietà.

Ipotesi genetica del cancro



Tumori sono MONOCLONALI

Schema semplificato BASI MOLECOLARI del processo di trasformazione neoplastica



I tipi di mutazioni nei geni del cancro

- 1) **Mutazioni puntiformi**
- 2) **Amplificazione genica**
- 3) **Traslocazioni cromosomiche**
- 4) **Inserzioni (anche virali)**
- 5) **Inversioni**
- 6) **Delezioni**

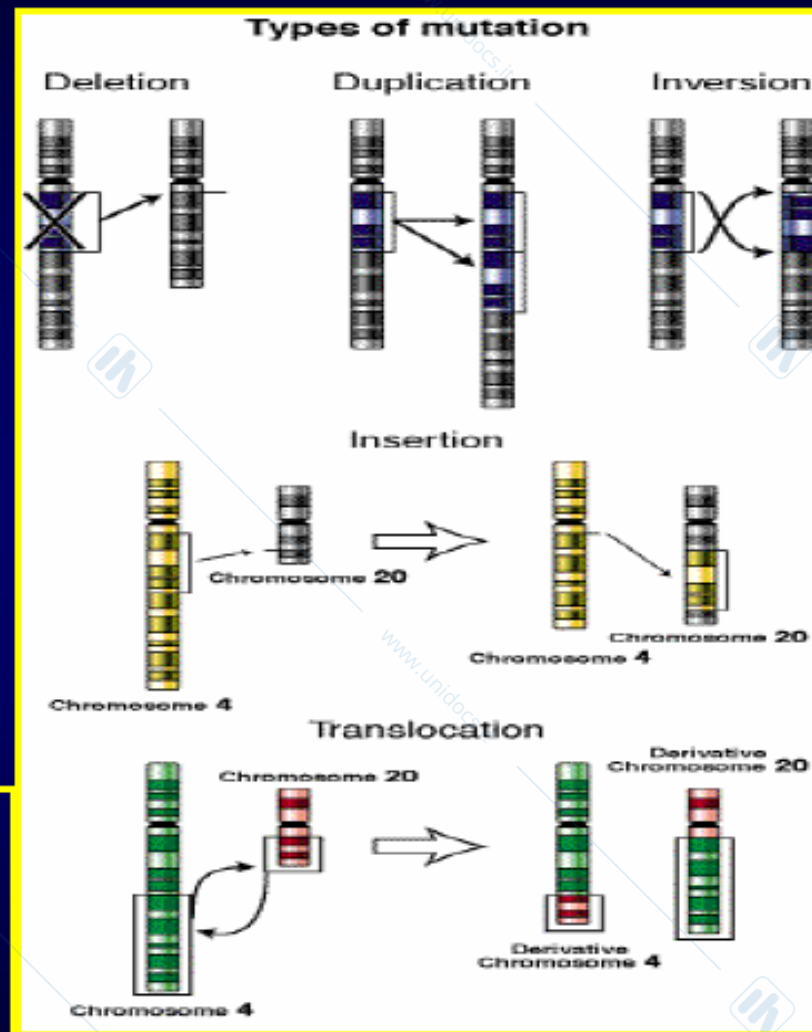
Regioni del gene interessate da mutazioni



EFFETTI DELLE MUTAZIONI

Regione regolativa: quantità eccessiva, o assenza, di proteina normale

Regione codificante: quantità normale di proteina più attiva o meno attiva



Gli eventi mutazionali che alterano i segnali mitotici e apoptotici e i geni coinvolti

1. **Attivazione permanente di geni inducenti la mitosi**
 2. **Attivazione permanente di geni inibenti l'apoptosi**
 3. **Inattivazione permanente di geni inibenti la mitosi**
 4. **Inattivazione permanente di geni inducenti l'apoptosi**
 5. **Inattivazione di geni che mantengono l'integrità del genoma**
- } Proto-oncogeni/Oncogeni
- } Geni oncosoppressori

ONCOGENI

Gli **ONCOGENI**, ovvero geni che provocano il cancro, derivano dai **PROTO-oncogeni** = geni cellulari che promuovono i normali processi di crescita e di differenziamento

I proto-oncogeni possono acquisire potere trasformante per:

- Trasduzione retrovirale (in caso d' infezione da virus)
- Azione di fattori che ne alterano il comportamento in situ, convertendoli in oncogeni cellulari

Prodotti proteici degli oncogeni

Gli oncogeni codificano per proteine → **ONCOPROTEINE**, che assomigliano ai prodotti dei proto-oncogeni, con due sole eccezioni:

1- le oncoproteine sono **prive di importanti elementi regolatori**

2- la loro produzione nelle cellule trasformate **non dipende** da fattori di crescita né da altri segnali esterni

Tenendo conto della sequenza di eventi che portano alla proliferazione cellulare si possono facilmente definire gli oncogeni e le oncoproteine come **versioni alterate delle loro controparti normali**.

È possibile raggrupparli in base al loro ruolo nei processi di **trasduzione del segnale** e di **regolazione del ciclo cellulare**

Attivazione degli oncogeni

Modifica della STRUTTURA DEL GENE



Oncoproteina (prodotte genico anomalo) con funzione aberrante

Alterazione dell'ESPRESSIONE



Aumentata quantità di una proteina normale, che stimola crescita cellulare

Lesioni specifiche responsabili delle modificazioni strutturali e funzionali dei proto-oncogeni:

1- mutazioni puntiformi

Es. ras → perdita dell'attività GTPasica = la forma mutata di ras resta nella forma attiva = legata alla GTP
Elevato numero di tumori umani porta mutazioni di ras.

2- riarrangiamenti cromosomici

Inversioni e Traslocazioni → possono promuovere la crescita in due modi:

Iperespressione della proteina che passa sotto la regolazione di promotori forti (quelli per le Ig) → esempio è il linfoma di Burkitt

Formazione di geni ibridi, codificanti per proteine chimeriche capaci di promuovere crescita cellulare

3- amplificazione genica

Amplificazione delle sequenze di DNA dei proto-oncogeni → iperespressione

Es. myc → carcinoma mammella, ovaio e polmone ciclina D → carcinoma mammella

Classificazione funzionale/topografica dei prodotti degli oncogeni

EXTRA

Fattori di crescita

NGF, PDGF, TGF α , EGF, FGF, HGF

MEMBRANA
CELLULARE

Recettori di fattori di crescita

PDGFR, EGFR, KIT, RET, FMS, MET

CITOPLASMA

Trasduttori citoplasmatici del segnale

RAS, ABL, RAF, BCR/ABL, MOS

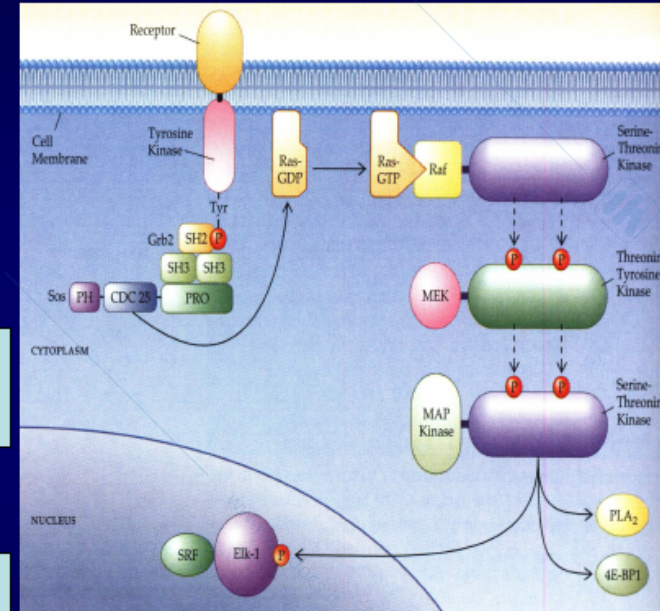
Transattivatori o repressori
trascrizionali

MYC, MYB, JUN, FOS

NUCLEO

Regolatori del ciclo cellulare

Ciclina, Chinasi ciclino-dipendenti



ONCO-PROTEINE

1- Fattori di crescita
stimolano la proliferazione legandosi a R

mutazione

- Alterato GF
- ↑↑ quantità

crescita incontrollata

↑probabilità mutazioni spontanee

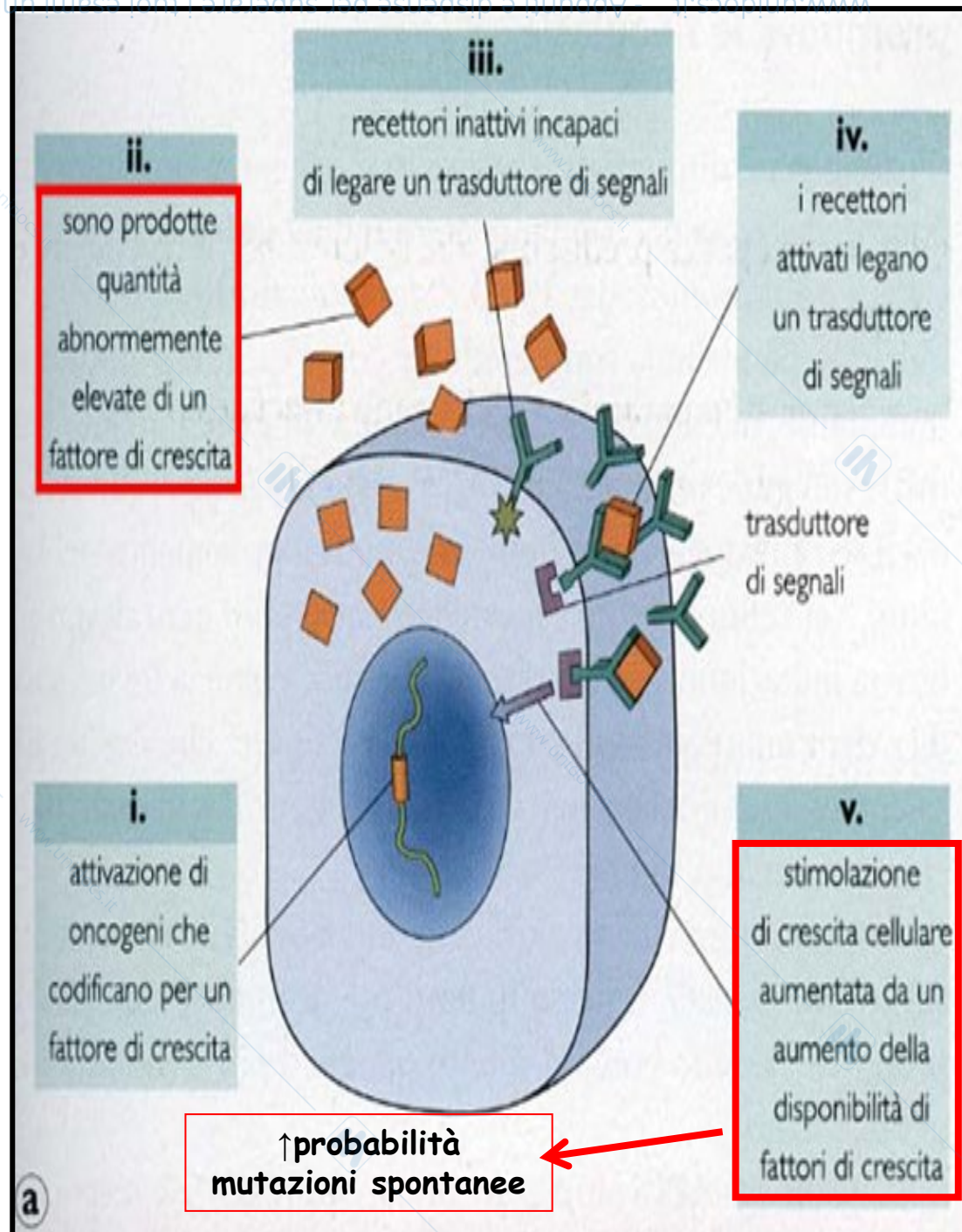
tumore

Proto-oncogene:

sis → catena β PDGF → mutazione →

Oncogene c-sis → iper-espressione PDGF

Cellule con oncogene c-sis iper-esprimono anche R per PDGF → **stimolazione autocrina**



2- Recettori per i fattori di crescita

Questi R sono di tipo tirosin-chinasico

GF + R → autofosforilazione → trasduzione del segnale → proliferazione → spegnimento segnale

Mutazione R

Riarrangiamento genico

Iperespressione

attivazione **persistente R**

anche senza FC+R → **PROTEINA SEMPRE ATTIVA**

Proto-oncogene:

ret → R tirosin chinasico (per NGF)

→ mutazione puntiforme dominio extra cellulare → dimerizzazione e attivazione R

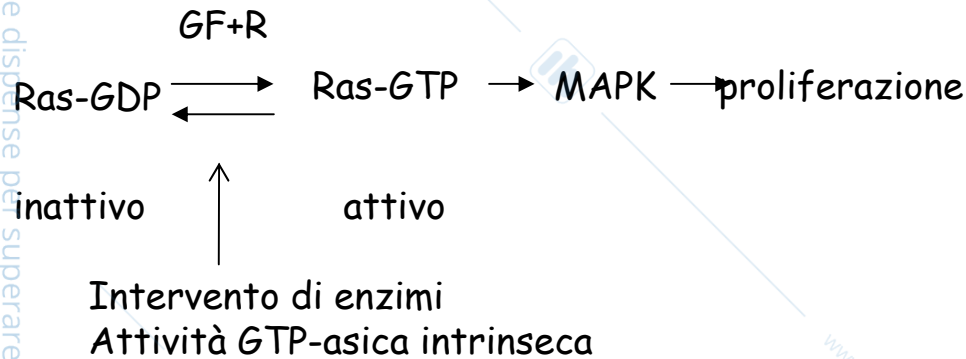
→ Riarrangiamento del gene → proteina ibrida (dominio tirosin chinasico + gene per target)

3- proteine coinvolte nei meccanismi di trasduzione del segnale

Oncoproteine eterogenee

Localizzazione: versante interno della membrana plasmatica

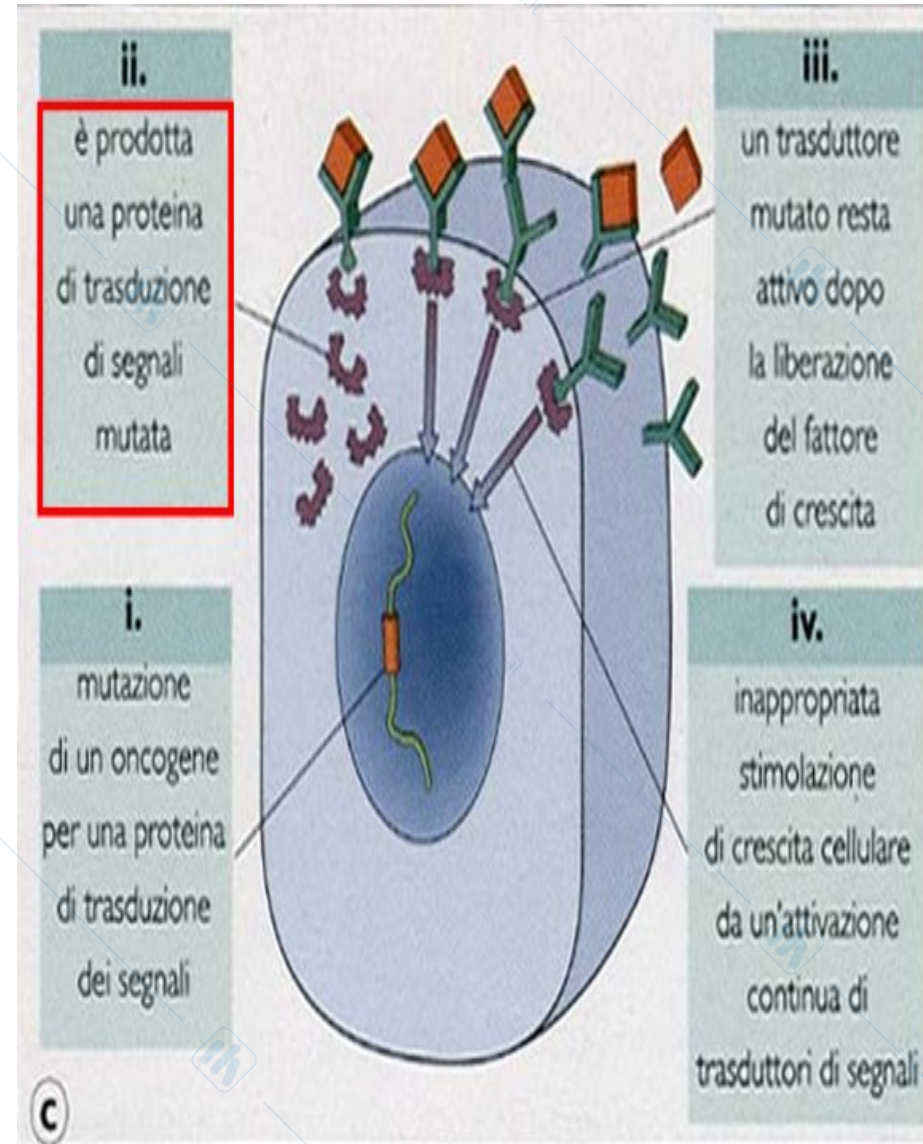
Ras normalmente passa da stato attivo, che trasmette il segnale, ad uno stato inattivo, quiescente



Proto-oncogene:

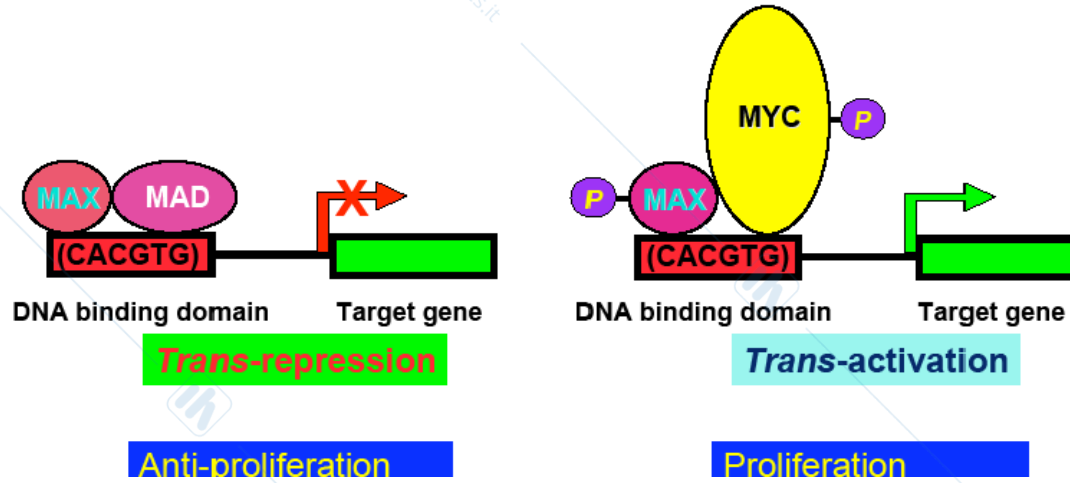
ras → mutazione → oncoproteina ras

non viene più inattivata dagli enzimi che portano allo scambio GTP/ GDP → patologica attivazione del segnale mitogeno



4- Proteine che regolano la trascrizione nucleare

Importanza dei fattori di trascrizione → si legano al DNA e attivano/inibiscono trascrizione



Proto-oncogene: myc → mutazione → oncoproteina c-myc

1) Amplificazione

2) Traslocazione cromosomica (linfoma di Burkitt)

5- cicline e CDK

Regolano progressione del ciclo cellulare: $G1 \rightarrow S$ ed $G2 \rightarrow M$

Il ciclo cellulare è costituito da 4 fasi:

G1 = pre-sintesi

S = sintesi

G2 = pre-mitotica

M = mitotica

A seconda della CAPACITA' di PROLIFERARE e del RAPPORTO col CICLO cellulare:

I. Cellule attivamente proliferanti = LABILI

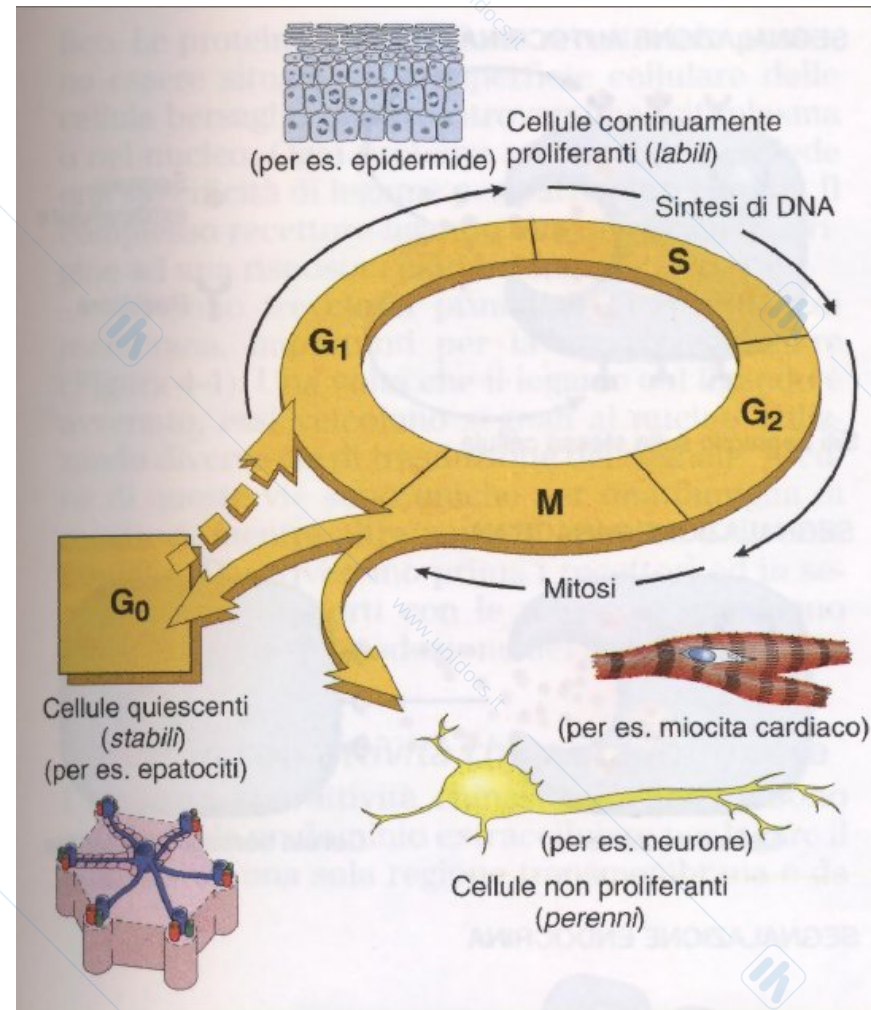
Rimangono nel ciclo da una mitosi a quella successiva

II. Cellule quiescenti = STABILI

Bassa attività replicativa, ma possono entrare rapidamente in divisione a seguito di stimolazione. Vengono ritenute in G_0

III. Cellule non proliferanti = PERENNI

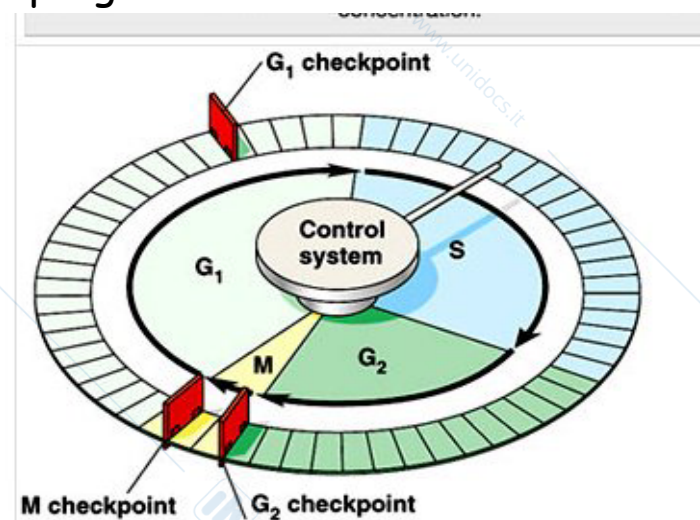
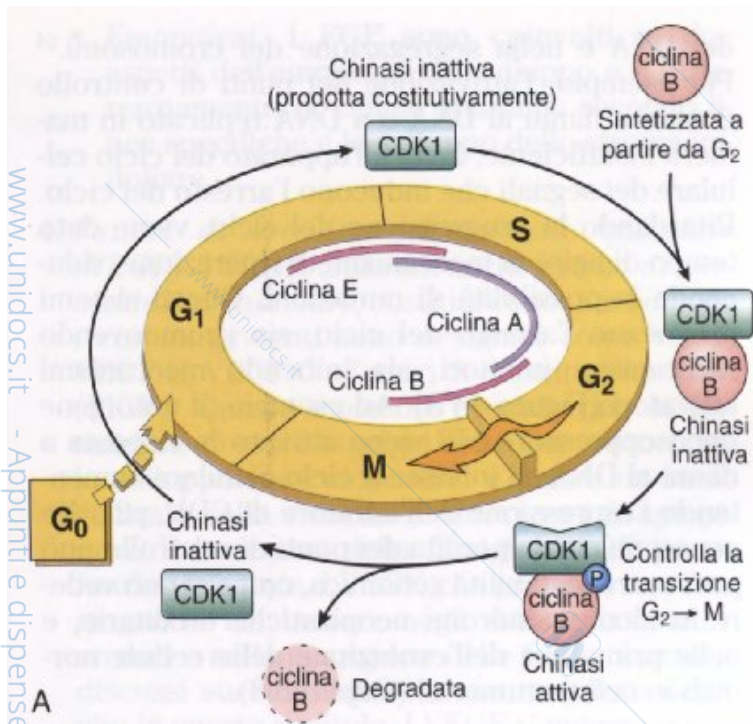
Hanno abbandonato il ciclo cellulare, non possono dividersi dopo lo sviluppo fetale



Meccanismi molecolari controllano gli eventi che portano alla divisione cellulare:

- Cascata di fosforilazioni proteiche che coinvolge le **CICLINE** → svolgono le loro funzioni legandosi con **CDK**
dopo la divisione mitotica le cicline vengono degradate, inibitori delle CDK sono p21 e p27
- Insieme di **punti di controllo** che verificano la completezza degli eventi molecolari precedenti

Attivazione di p53 in seguito a danno al DNA → aumenta espressione di p21 che inibisce CDK e quindi progressione nel ciclo cellulare



Proto-oncogene: ciclina D → mutazione → iperespressione → progressione continua ciclo cellulare

6- Inibitori di apoptosi:

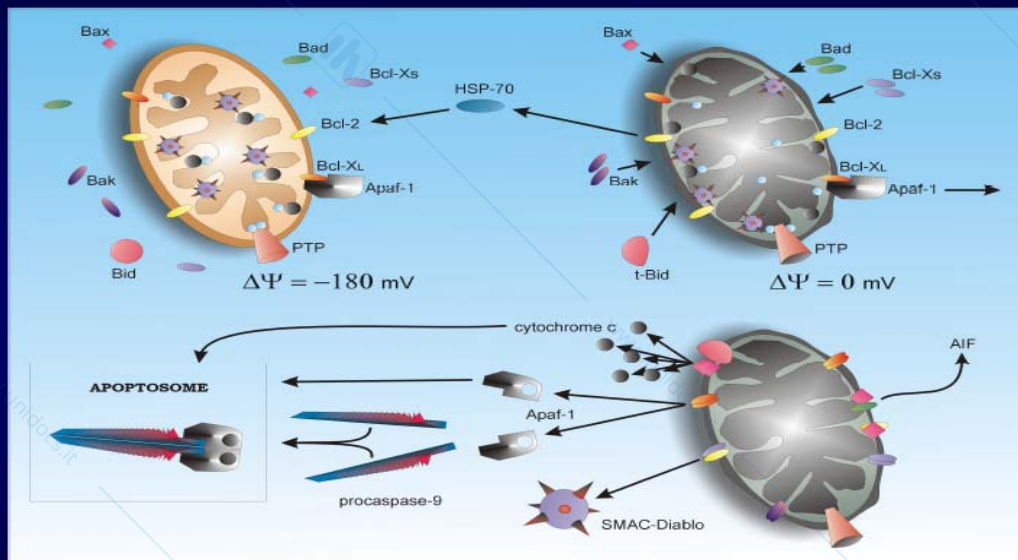
Aumento dei livelli
Prodotto più duraturo o attivo

bcl-2 reticolo endoplasmatico, membrana nucleare e mitocondriale interna
Traslocazione t(14;18) Linfoma follicolare a cellule B. Vicino a enhancer Igh

***Bcl-2* è il principale oncogene antiapoptotico**

Superespresso in larga parte dei tumori

Inibisce l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale che innesca la cascata caspasi



***Bcl-2* (B-cell lymphoma) si attiva costitutivamente in seguito a:**

1. Traslocazione (14;18) che giustappone *Bcl-2* al locus dell'IgH
 2. Transattivazione post-trascrizionale: stabilizzazione del suo mRNA
- } eccesso di normale proteina antiapoptotica

Riassunto Oncogeni:

- **acquisto di funzione (gain of function)**
 - **prodotto iperespresso**
 - amplificazione
 - traslocazione senza formazione di proteina di fusione
 - meccanismi epigenetici
 - **prodotto alterato iperfunzionante**
 - mutazione puntiforme
 - traslocazione con formazione di proteina di fusione
- **effetto dominante.**

Implicazioni terapeutiche di oncogeni

Implicazioni terapeutiche di Oncogeni

- **Inattivare la funzione acquisita**
 - Anticorpi
 - Inibitori specifici
 - Oligonucleotidi antisenso

Implicazioni terapeutiche di oncogeni

- **HER-2/neu/ErbB2**
Iperespresso, amplificazione, carcinoma mammario (circa 30%)
Il signalling è inibito dal legame all'anticorpo anti HER-2 (umanizzato) HERCEPTIN
- **KIT**
Attività tirosin chinasi è inibita da STI571, piccola molecola che inibisce anche attività di BCR-ABL e di PDGF-R β

Tumori stromali gastrici e leucemia mieloide cronica
- **RAS**
ancoraggio alla membrana catalizzato dall'enzima farnesiltransferasi
Inibitori della farnesiltransferasi

BERSAGLIO: ONCOSOPPRESSORI

Geni che hanno la funzione fisiologica di regolare la crescita cellulare e **NON** di prevenire la comparsa dei tumori

Perché si abbia proliferazione → oncosoppressori non attivati

2 mutazioni → entrambi gli alleli = recessive

Prodotti proteici dei geni oncosoppressori

A- Molecole che regolano la trascrizione nucleare ed il ciclo cellulare

B- Molecole che regolano la trasduzione del segnale

A- Molecole che regolano la trascrizione nucleare ed il ciclo cellulare

Il gene p53

oltre il **50%** dei tumori presentano mutazioni di questo gene

Prevenire la propagazione di cellule che hanno subito un danno genetico → blocca ciclo cellulare in G1

Definito il **guardiano del genoma**

La proteina p53 è localizzata nel nucleo → fattore di trascrizione

Ha emivita breve (20 min) → interviene in seguito a danno → check point

Attivata da: danneggiamento del DNA da parte per esempio di radiazioni ionizzanti, UV, agenti chimici.

DNA subisce un danno → ↑livelli di p53 → attivazione come fattore di trascrizione → stimola trascrizione di geni che mediano 2 funzioni fondamentali:

1- arresto del ciclo cellulare → nella fase G1 tardiva → mediata da p21

2- apoptosi

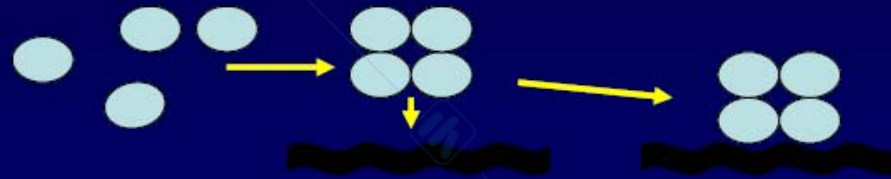
3- trascrizione geni per riparazione DNA

Se p53 è inattivato il ciclo cellulare non è mai inibito → crescita incontrollata → possibilità progressione

P53: il fenomeno della dominanza negativa

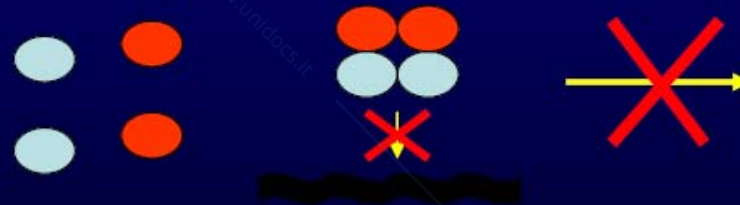
La proteina p53 normale agisce in forma di omotetrameri (ha un dominio di legame con se stessa e uno di legame al DNA).

Omozigosi wild-type

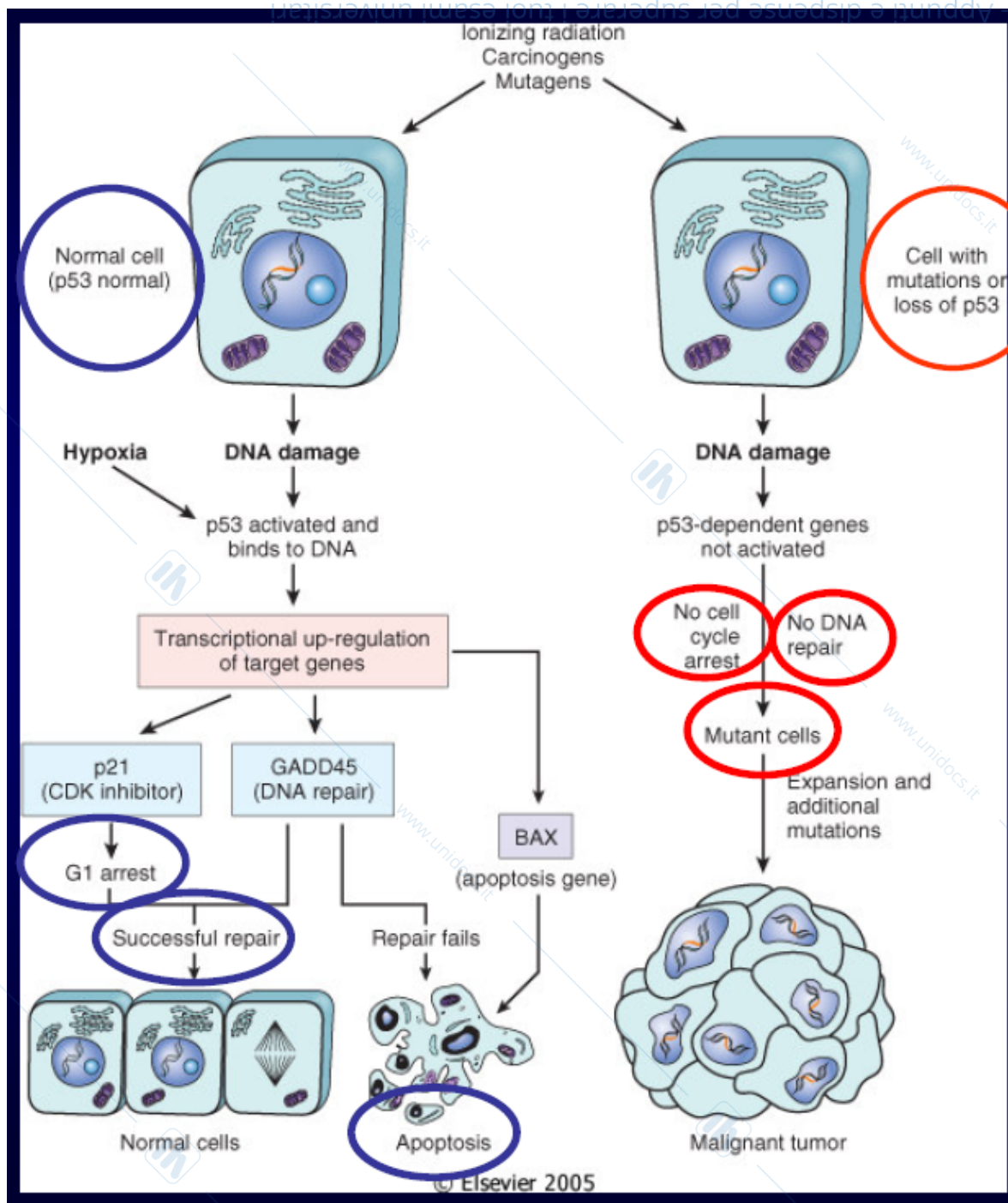


Eterozigosi: la p53 mutante forma con la p53 normale dei tetrameri che non si legano al DNA e quindi sono inattivi.

Eterozigosi wt/mutato



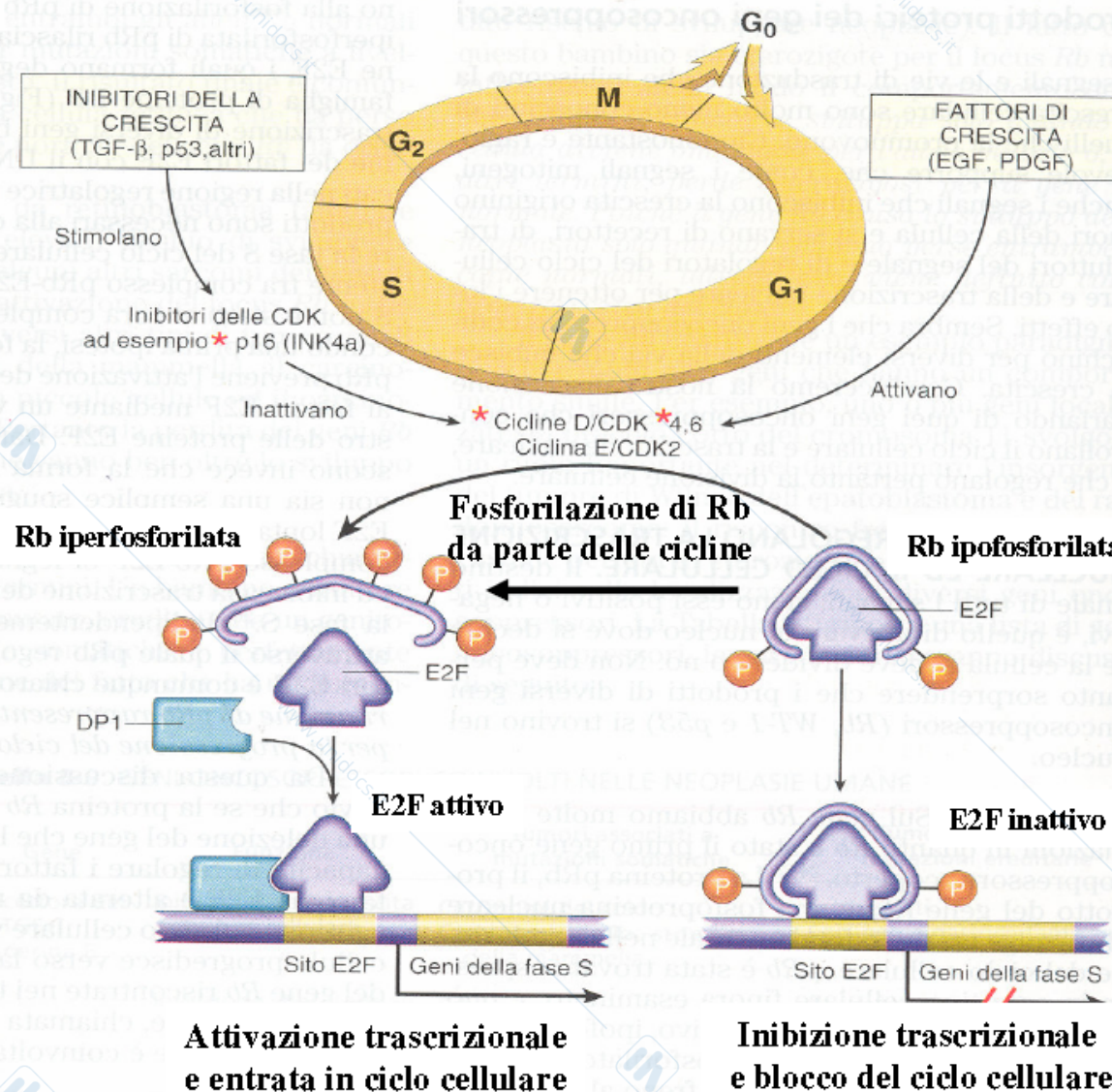
Dominanza negativa



Rb è il primo oncosoppressore: sequestra E2F bloccando il ciclo

(Knudson AG, 1971, Weinberg R, 1986)

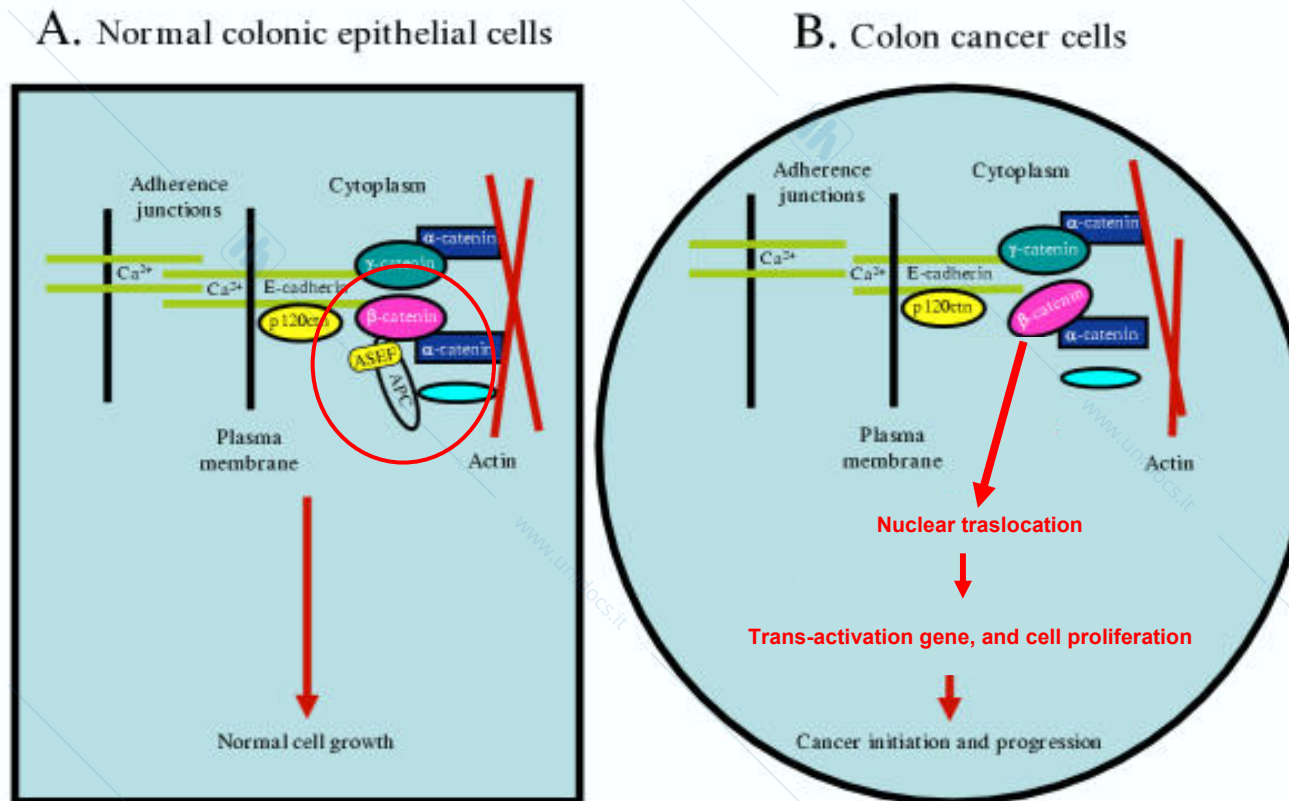
Figura 8-31. Ruolo di pRb nella regolazione della transizione G1 → S del ciclo cellulare. La forma ipofosforilata di pRb complessata ai fattori di trascrizione E2F si lega al DNA ed inibisce la trascrizione dei geni i cui prodotti sono necessari alla fase S del ciclo cellulare. Quando pRb viene fosforilata dai complessi ciclina D/CDK4,6 e ciclina E/CDK2, rilascia i fattori E2F che attivano la trascrizione dei geni che regolano la fase S. La fosforilazione di pRb è inibita dagli inibitori delle CDK in quanto essi inattivano i complessi ciclina/CDK. Virtualmente tutte le cellule neoplastiche presentano una deregolazione del punto di controllo interposto tra la fase G1 e la fase S dovuta alla mutazione di uno dei quattro geni che regolano la fosforilazione di pRb; questi geni (*Rb*, *CDK4*, ciclina D e *p16*) sono indicati da un asterisco.



B-1) il gene APC (“Adenomatous Polyposis Coli”)

Il gene APC, presente sul cromosoma 5, promuove la degradazione della β -catenina, mantenendone bassi i livelli citosolici

L'asse caderina E- β catenina regola l'adesività intercellulare e le proprietà di migrazione cellulare



FAP= familiar Adenomatous Polyposis, trasmissione ereditaria di una mutazione su un singolo allele, comparsa di polipi adenomatosi a livello intestinale, maggiore suscettibilità a sviluppare carcinoma al colon

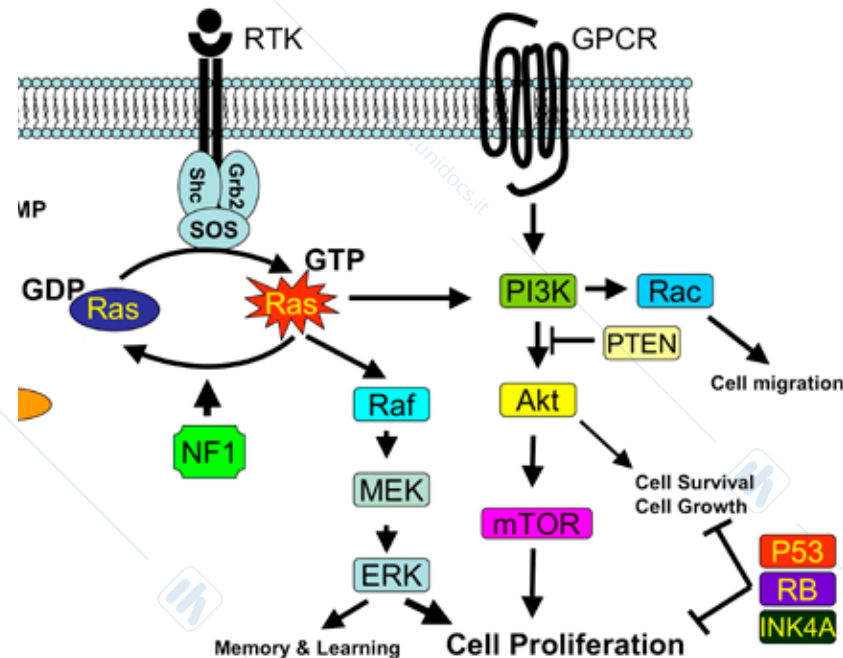
B-2) il gene NF1 (neurofibromina o p120^{gap})

posto sul cromosoma 17, codifica per un omologo della GAP protein

favorire l'attività GTPasica della proteina RAS, mantenendo la proteina di trasduzione nello stato attivo

Regolazione negativa di RAS defosforilando il GTP in GDP

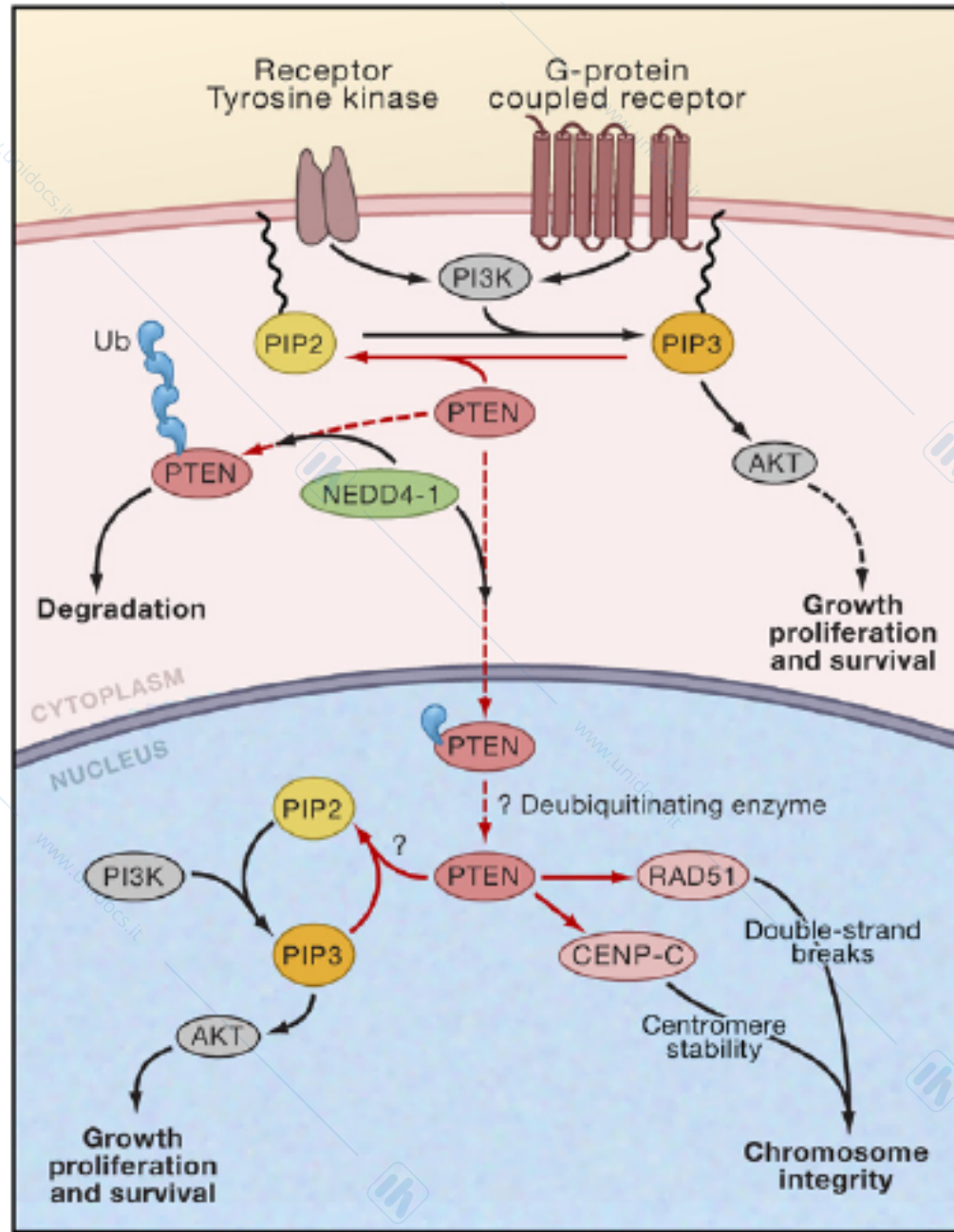
Mutazione a carico di un singolo allele provoca la comparsa della neurofibromatosi di tipo 1



B-3) il gene PTEN

(omologo dei geni della fosfatasi e della Tensina, localizzato sul cromosoma 10)

Frequentemente deleta in diverse neoplasie: glioblastomi, carcinomi della mammella, prostata ed endometrio



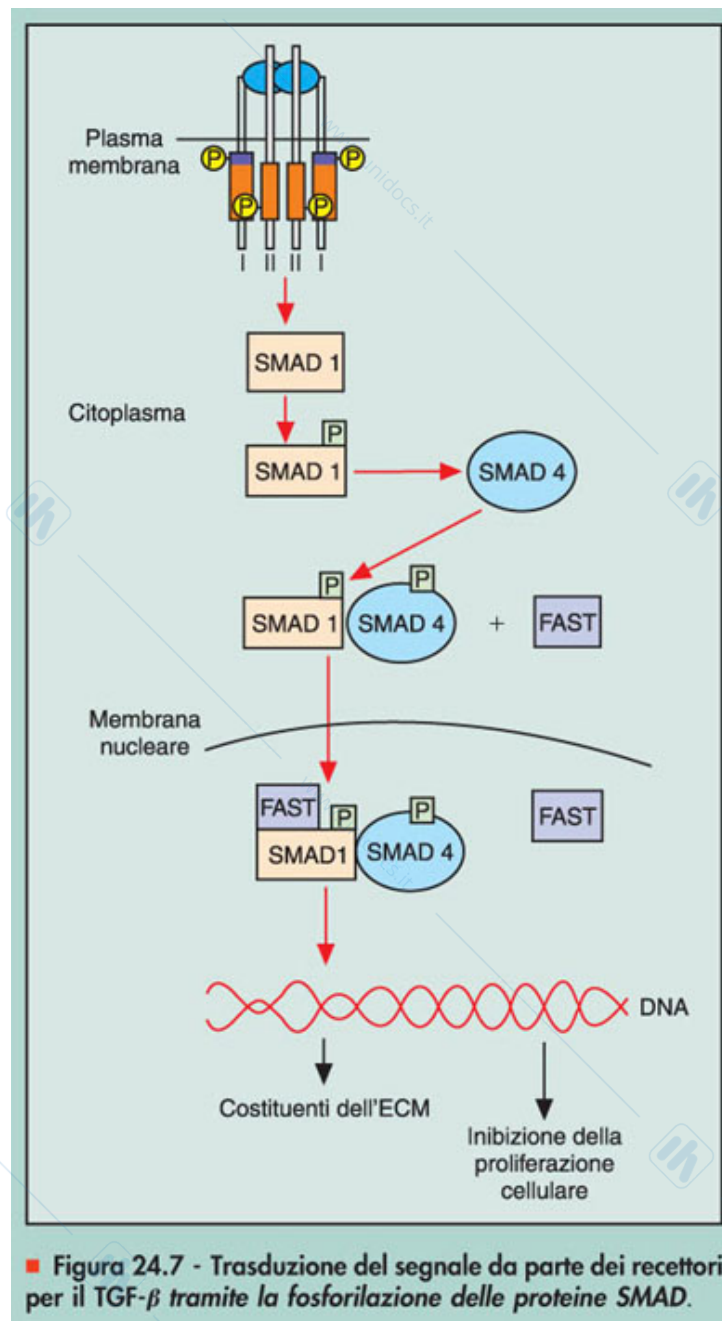
C) Recettori cellulari di Superficie:

Recettore TGF- β : 3 isoforme di recettore serin-treonin chinasi di fattori che inibiscono la crescita cellulare

Formazione di un eterodimero fosforilato in serina e treonina

Traslocazione al nucleo e legame con il DNA

Transattivazione di geni che codificano per gli inibitori delle cicline



■ Figura 24.7 - Trasduzione del segnale da parte dei recettori per il TGF- β tramite la fosforilazione delle proteine SMAD.

DIAGNOSI

Fase iniziale → asintomatica

Sintomi **ASPECIFICI**

- un addensamento o un nodulo palpabile sotto la cute
- modificazione evidente di un neo o di una verruca
- una ulcerazione che non si rimargina
- tosse stizzosa o raucedine
- modificazioni delle abitudini intestinali o della minzione
- difficoltà nella digestione o nel deglutire
- modificazioni del peso in assenza di una causa evidente
- sanguinamenti o perdite non fisiologiche

Medico: ANAMNESI paziente e famiglia + esame in ambulatorio → indicazioni di esami

Analisi di immagini

TAC, radiografia, RMN → si vedono masse anomale

BIOPSIA

Agobiopsia: per tumori solidi profondi

Biopsia endoscopica: per G.I. vie respiratorie

Biopsia per incisione: sospetto tumore maligno (si interviene con il bisturi → possibilità chirurgica)

Biopsia per escissione: tumore benigno → rimozione (possibilità chirurgica)

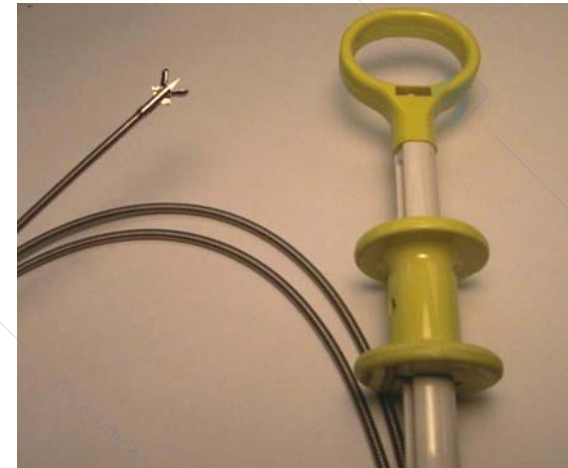
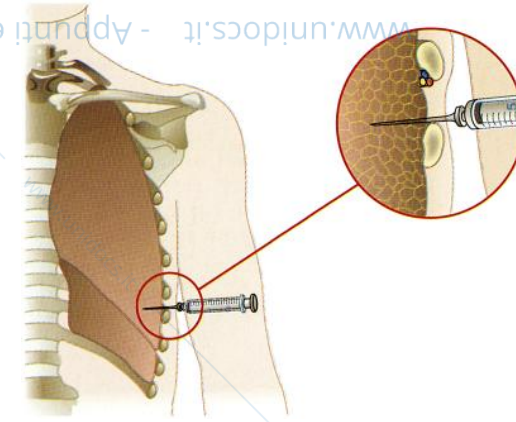
ANALISI CAMPIONE

Microscopia elettronica

Immuno-istochimica

Prove in laboratorio → esami del sangue, delle urine

Dosaggio marcatori



TERAPIA

- ASPORTAZIONE CHIRURGICA
- RADIOTERAPIA
- CHEMIOTERAPIA (cisplatino, tassolo) → non specifici, via endovena → altamente tossici
- NUOVI FARMACI → selettivi, somm. via orale, scarsi effetti indesiderati



Implicazioni terapeutiche: ONCOGENI: Inattivare la funzione acquisita

- Anticorpi
 - Inibitori specifici
 - Oligonucleotidi antisenso
- **RAS**
Ancoraggio alla membrana catalizzato dall'enzima farnesil-transferasi
Inibitori della farnesil-transferasi

• TERAPIA DEL DOLORE

PREVENZIONE

Grazie a studi epidemiologici → **individuazione fattori di rischio**

- Fumo di sigaretta
- Consumo di alcolici
- Alimentazione scorretta
- Esposizione UV

• Esistono **LINEE GUIDA**

- smettere di fumare
- consumo moderato di alcolici
- mangiare sano: frutta e verdura, evitare nitrosamine (insaccati, carne in scatola)
- Esposizione moderata raggi UV

• **Controlli periodici** per riconoscimento stadio precoce → importante per terapia

- PAP test soprattutto donne dopo i 30anni
- Mappatura dei nei