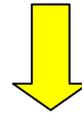


Traumi ed agenti fisici
Agenti chimici
Errata alimentazione
Agenti infettivi
Patologie da radicali liberi



**DEGENERAZIONE
CELLULARE**



**RISPOSTA
IMMUNE**

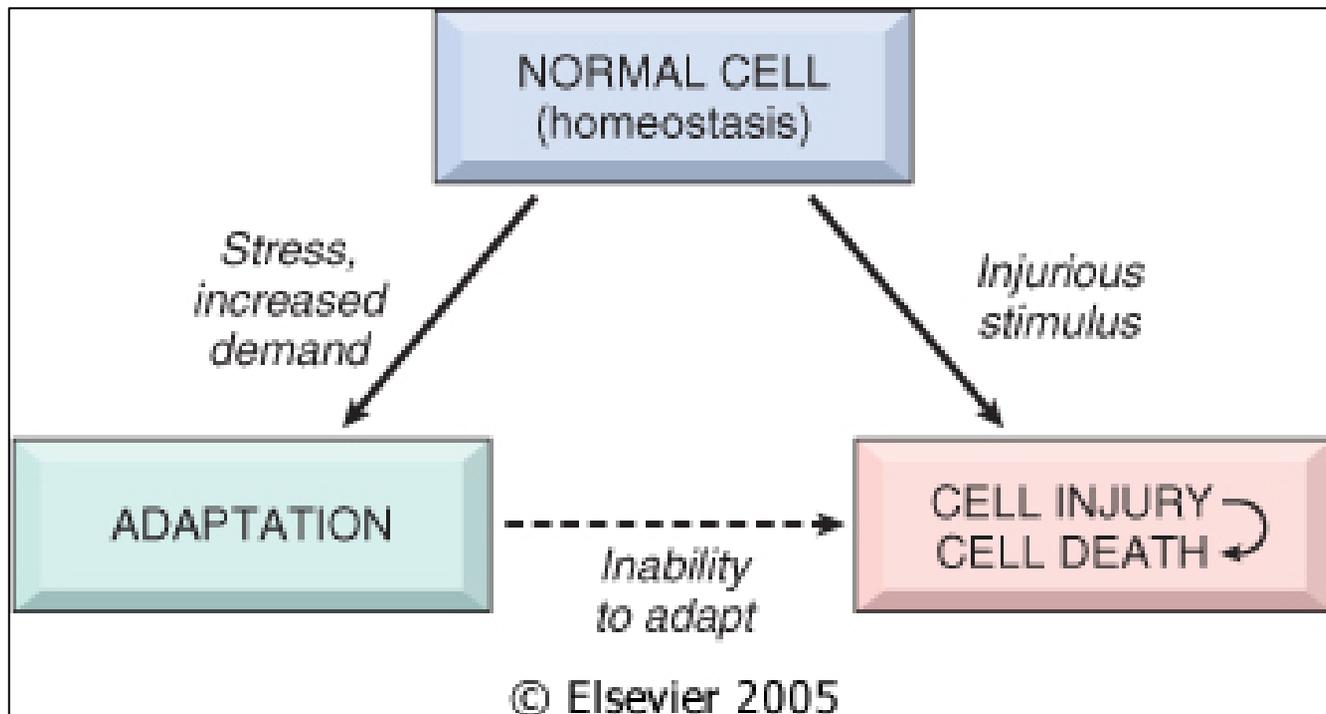


**RIPRISTINO
DELL'
OMEOSTASI**

MALATTIA

STATO DI SALUTE





PROCESSI REGRESSIVI DELLE CELLULE

- Meccanismi elementari di danno cellulare
- La lesione biochimica

- Patologia cellulare da ischemia
- Patologia da radicali liberi

- Morte accidentale e morte programmata

PATOGENESI DEL DANNO IPOSSICO/ISCHEMICO

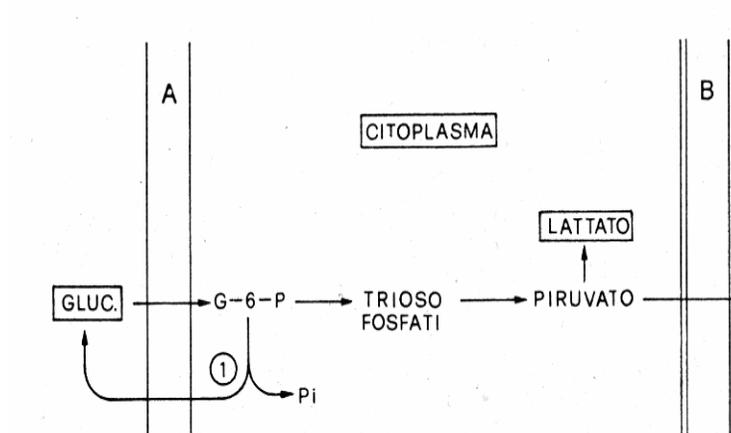
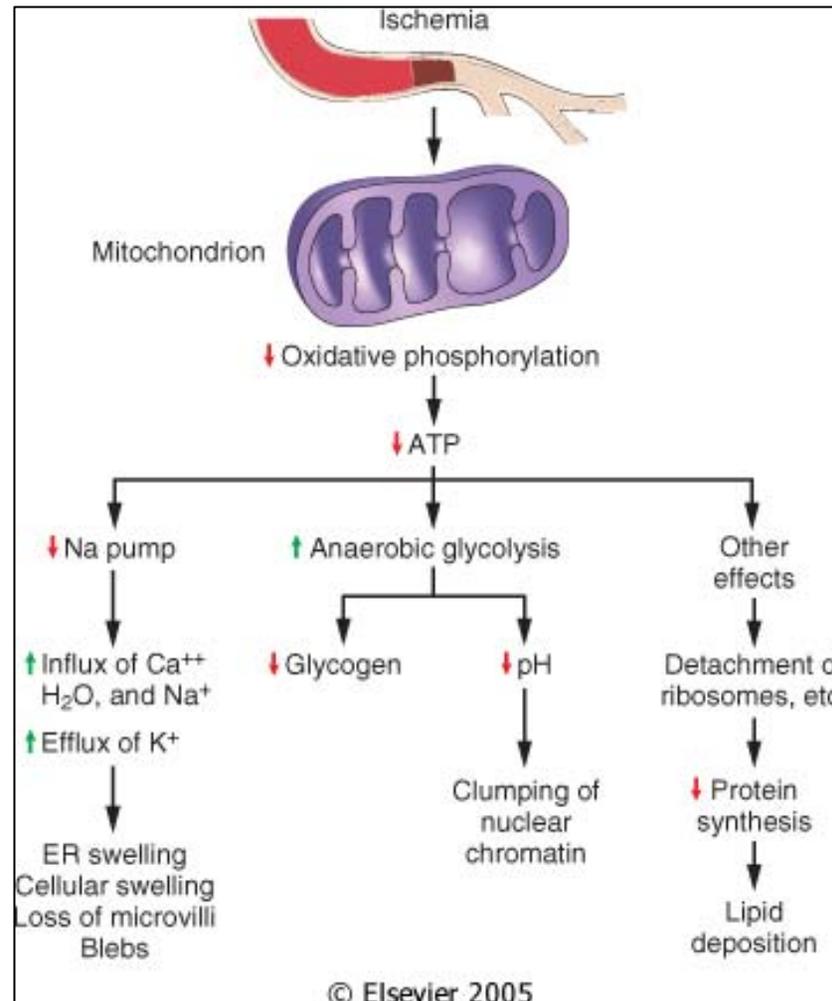
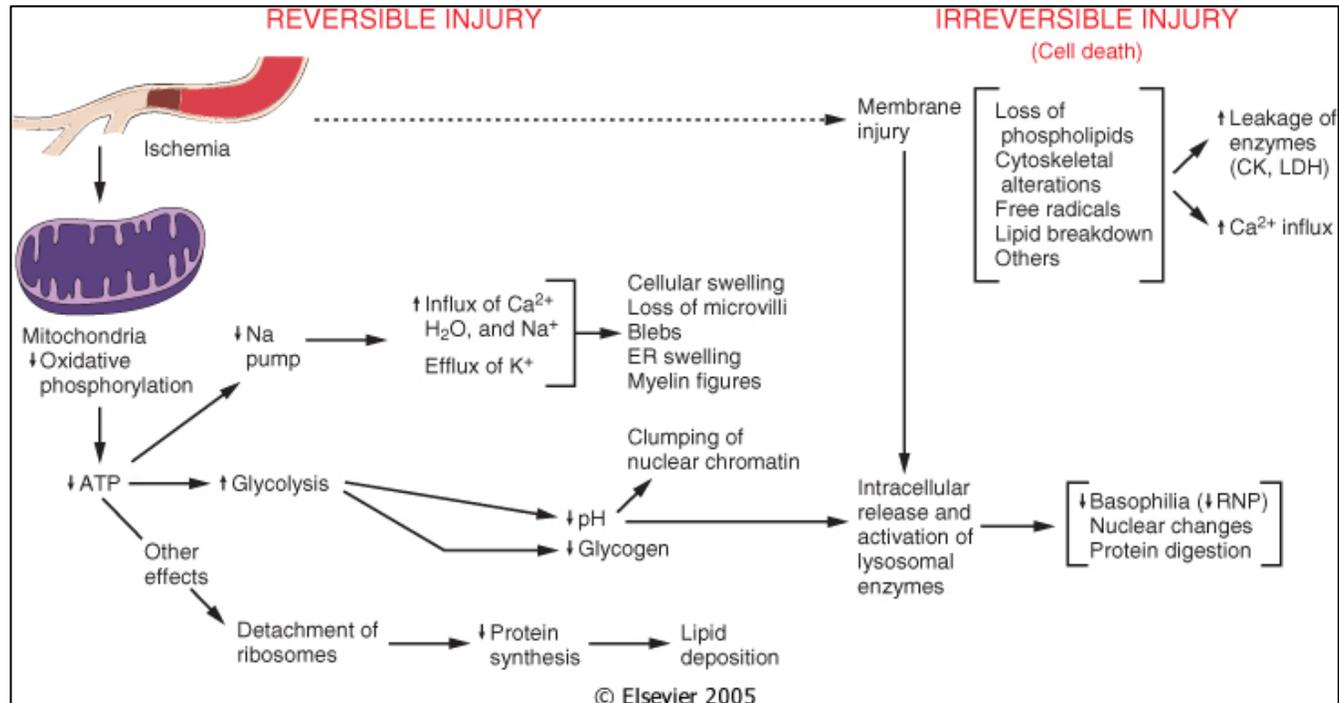
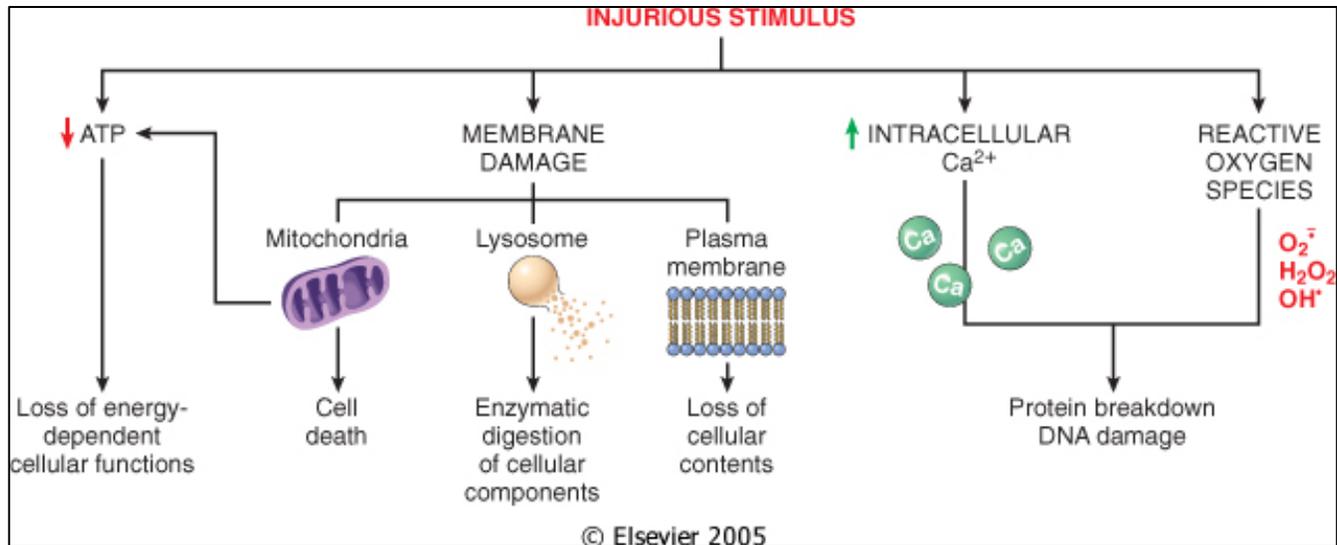
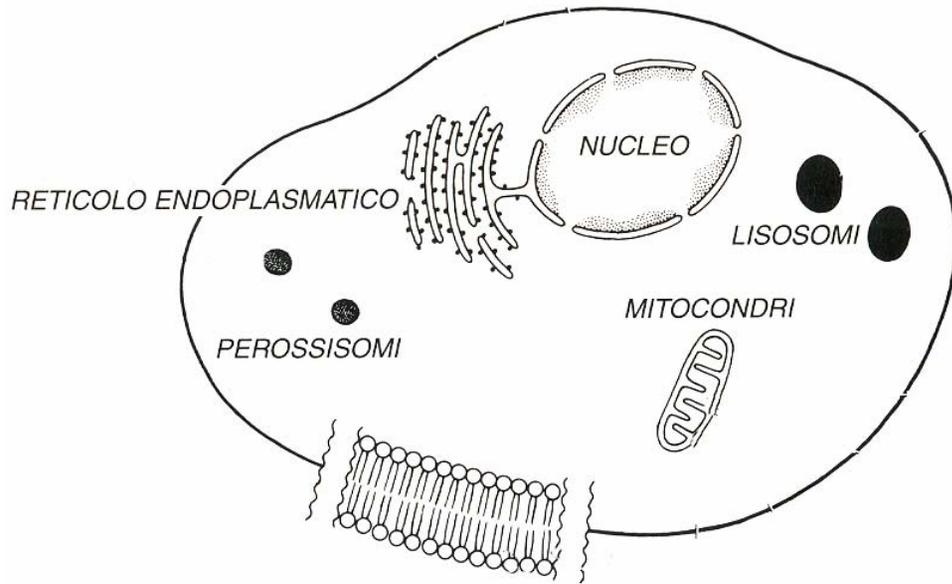


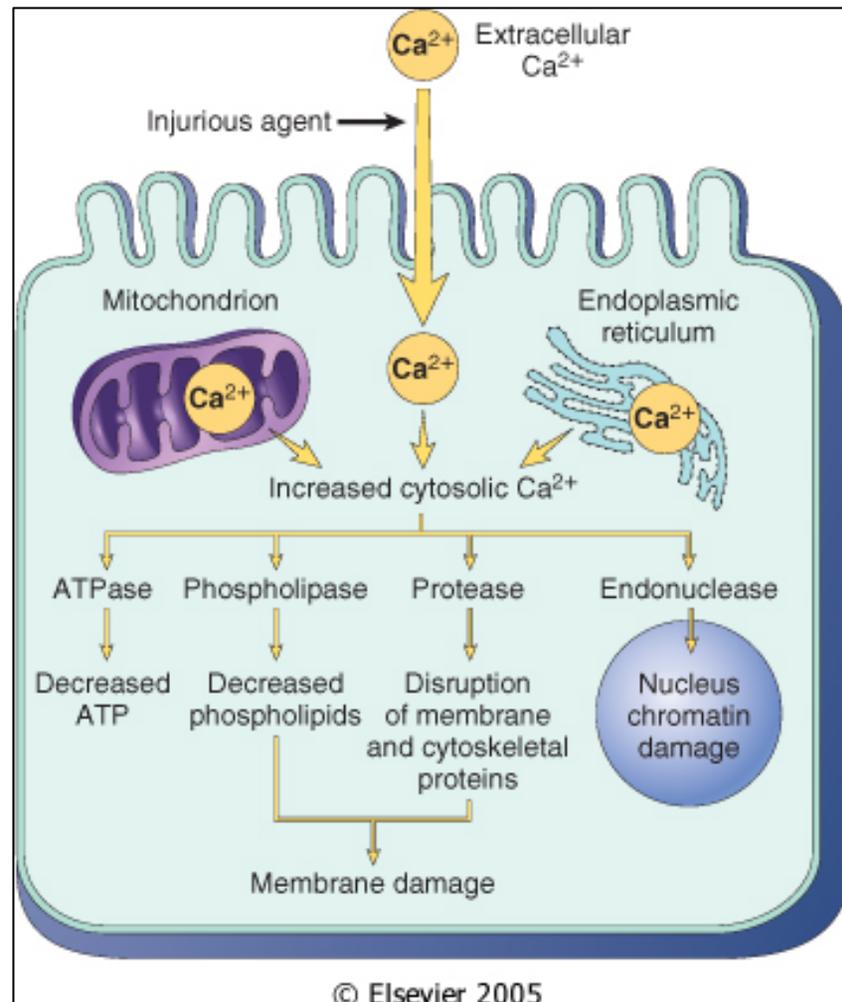
Fig. III-1-7. Utilizzazione del glucosio in aerobiosi.



PATOGENESI DAL DANNO ISCHEMICO



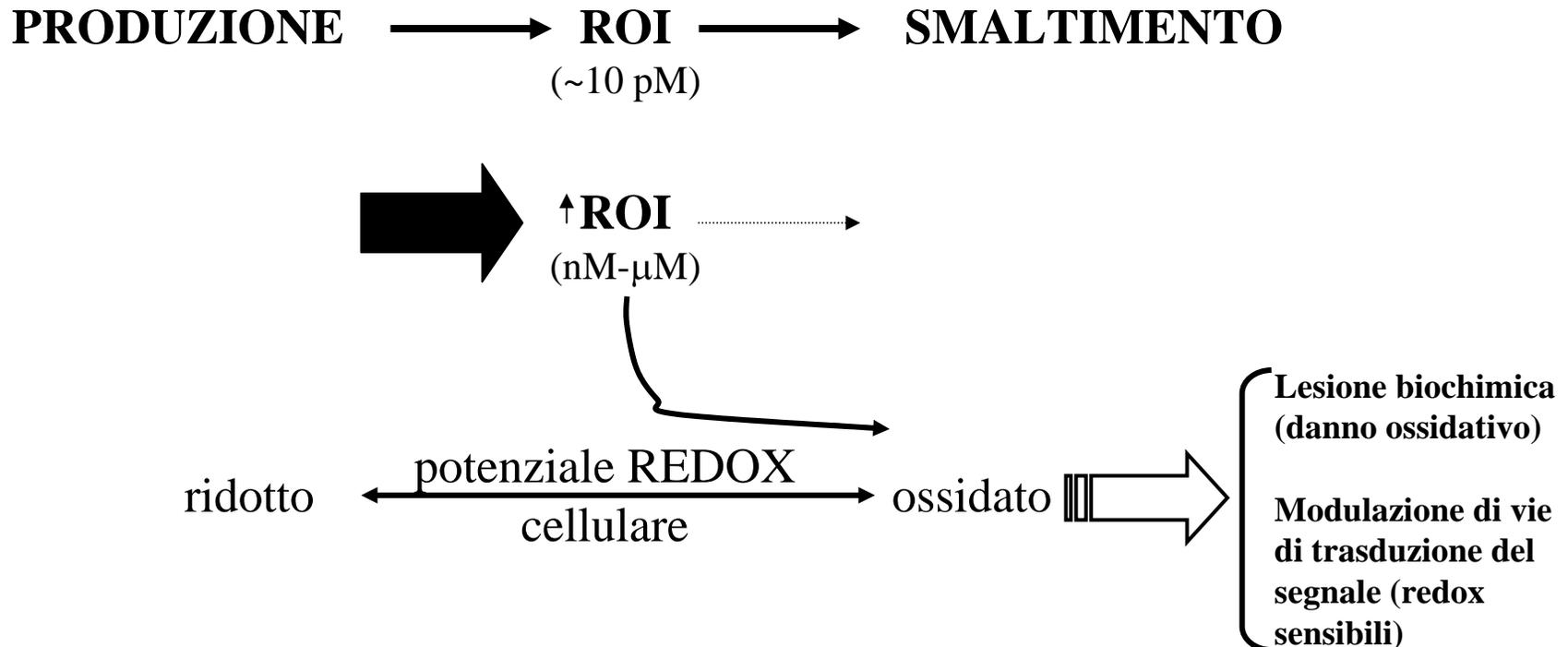


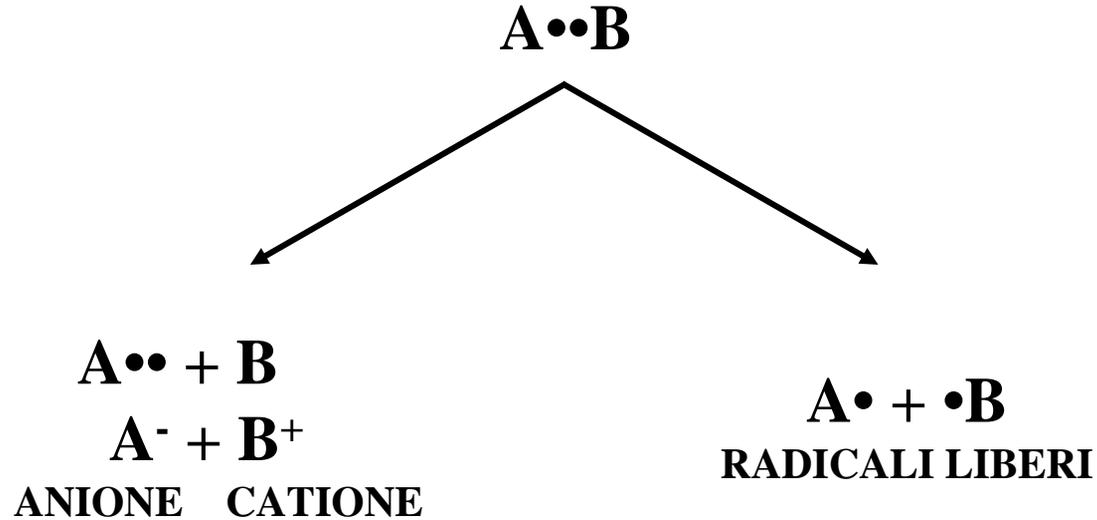


STRESS OSSIDATIVO

CON IL TERMINE “STRESS OSSIDATIVO” SI INDICANO TUTTE LE CONDIZIONI IN CUI SI HA UNA ALTERAZIONE DELL’OMEOSTASI DEL POTENZIALE REDOX CELLULARE

Si riferisce a tutte le condizioni in cui l’equilibrio tra la produzione di intermedi altamente reattivi dell’O₂ (ROI o ROS) e la capacità delle cellule di smaltirli è alterato.

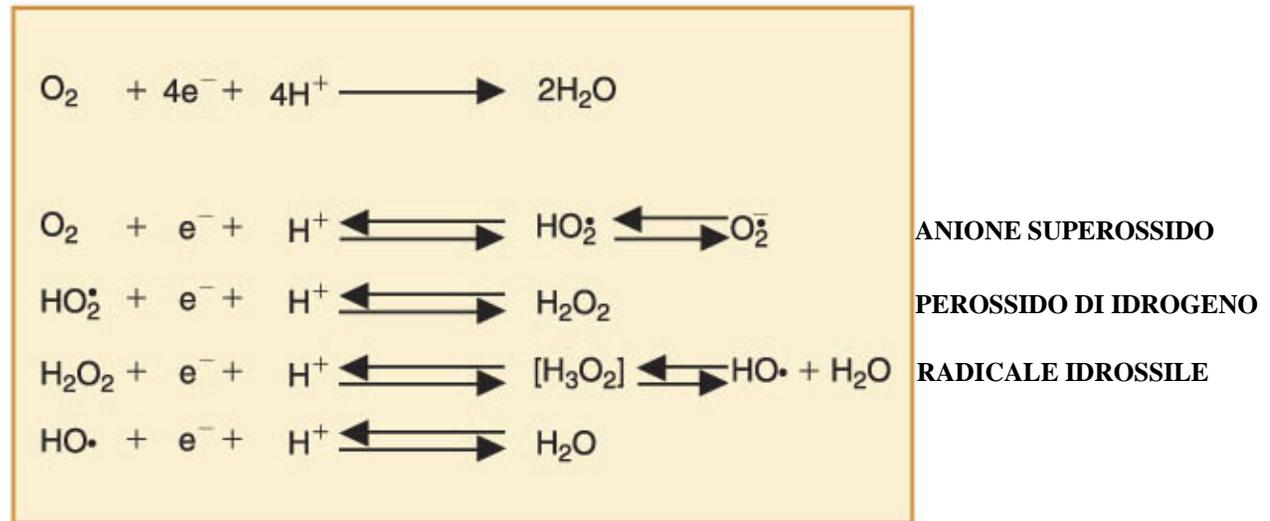




I RADICALI LIBERI SONO ATOMI O MOLECOLE CHE POSSIEDONO UN ELETTRONE SPAIATO NELL'ORBITALE ESTERNO.

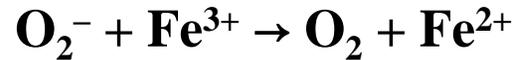
COME TALI, SONO INSTABILI E QUINDI MOLTO REATTIVI

UN IMPORTANTE MECCANISMO DI DANNO CELLULARE E' QUELLO DERIVATO DAI RADICALI LIBERI E, IN PARTICOLARE QUELLO DOVUTO ALLE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO

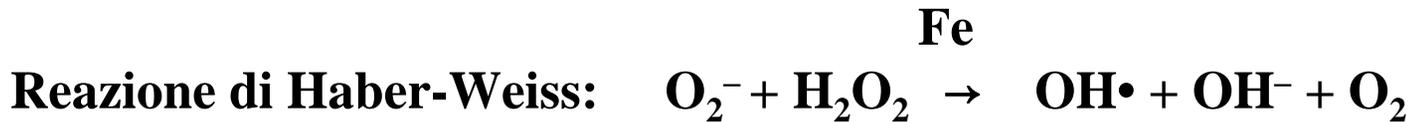


■ Figura 7.5 - Riduzione univalente dell'ossigeno.

ANIONE SUPEROSSIDO: di per sé non è un ossidante molto potente. Tuttavia può facilmente donare un elettrone ad un vicino atomo di Fe^{3+} , riducendolo a ferro divalente



PEROSSIDO DI IDROGENO: in presenza di Fe divalente produce il radicale idrossile



RADICALE IDROSSILE: è il più reattivo di tutti i radicali di origine biologica ed il più potente agente ossidante biologico conosciuto. Può reagire con quasi tutte le molecole organiche.

FORMAZIONE DI RADICALI LIBERI DELL' O₂ NEGLI ORGANISMI VIVENTI

1. **RADIOLISI e FOTOLISI:** l'energia fornita dall'ambiente può scindere il legame covalente tra due atomi in modo tale che un elettrone rimane legato ad una delle due parti (scissione omolitica).
Radiazioni ionizzanti: composti organici che assorbono fotoni trasferiscono la loro energia di eccitazione alle molecole vicine (fotosensibilizzatori) e in presenza di O₂ si formano radicali liberi

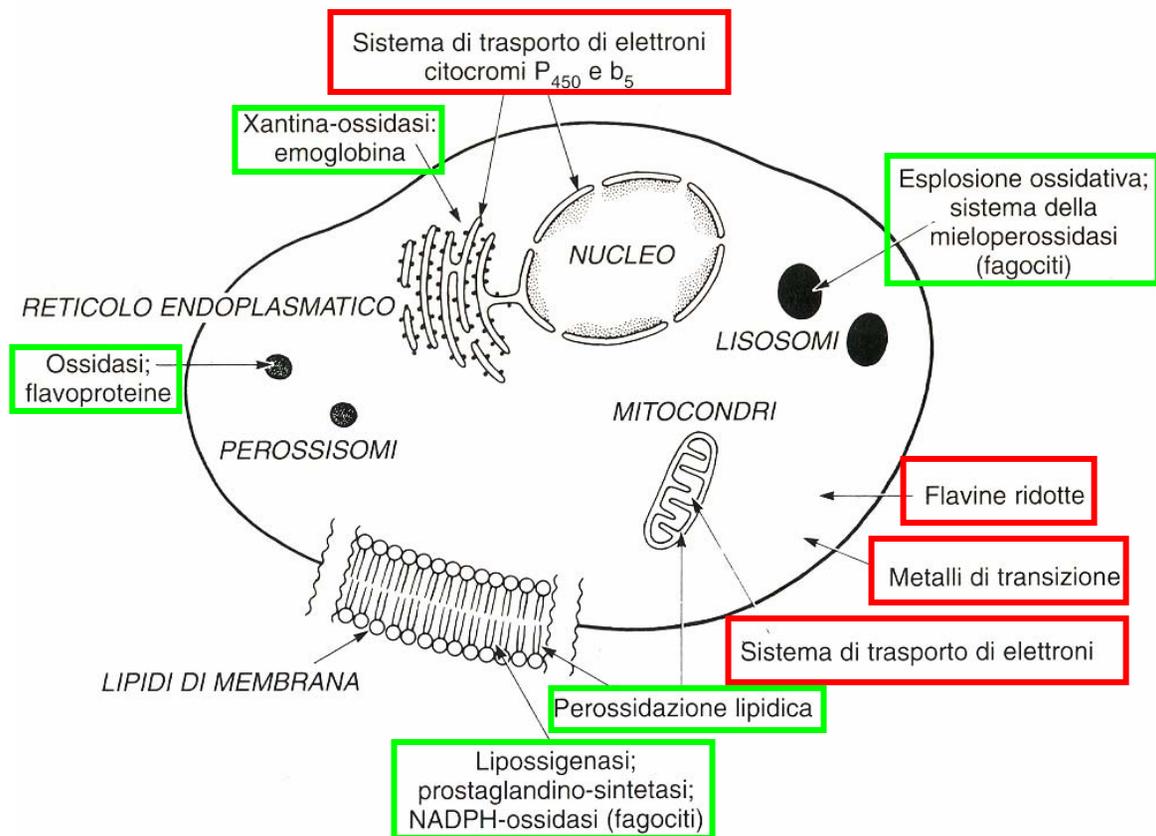
- $\text{H}^+ + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$ radiolisi dell'H₂O
- $\text{R}^\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$ fotoionizzazione
- $\text{R}^\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$ fotoeccitazione

2. REAZIONI BIOCHIMICHE

non enzimatiche
enzimatiche

REAZIONI BIOCHIMICHE NON ENZIMATICHE

REAZIONI BIOCHIMICHE ENZIMATICHE



FONTI INTRACELLULARI DI RADICALI LIBERI DELL' O₂

• Reazioni biochimiche non enzimatiche

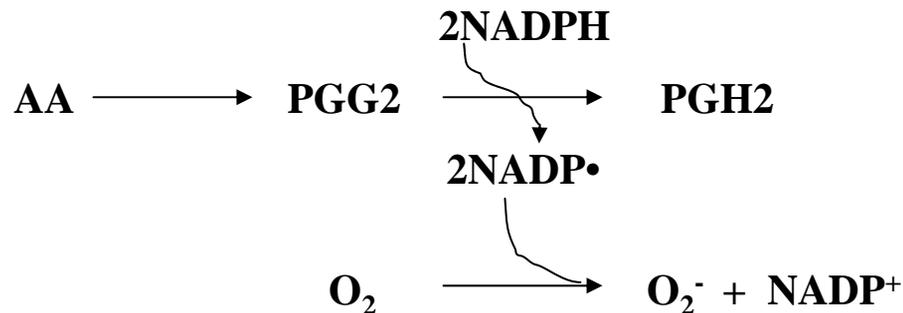
AUTOSSIDAZIONE DI PICCOLE MOLECOLE: tioli, idrochinoni, catecolamine, flavine, emoproteine, farmaci etc.



SISTEMA DI TRASPORTO DI ELETTRONI MITOCONDRIALE: in condizioni normali circa l'1% degli elettroni che passano la catena di trasporto devia e reagisce con l'ossigeno molecolare. Il tasso di tale "fuga" di elettroni è proporzionale alla pressione parziale di ossigeno.

SISTEMA DI TRASPORTO DI ELETTRONI DEL RE (cit P450)

CASCATA DELL'ACIDO ARACHIDONICO: durante la formazione di endoperossidi si può formare per ossidazione del NADPH un radicale libero intermedio che si auto-ossida formando O₂⁻



FONTI INTRACELLULARI DI RADICALI LIBERI DELL' O₂

• Reazioni biochimiche enzimatiche

MOLTI ENZIMI OSSIDATIVI INTRACELLULARI possono produrre radicali liberi:

- Enzimi solubili:

xantina-ossidasi
aldeide ossidasi
flavoproteine deidrogenasi
triptofano deidrogenasi

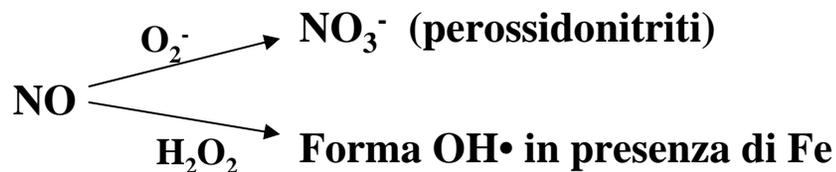
- Enzimi dei perossisomi (producono direttamente H₂O₂):

D-aminoacido ossidasi
urato ossidasi
fatty acyl CoA ossidasi

- Enzimi sulla plasmamembrana:

NADPH ossidasi dei fagociti (phox)
NAD(P)H ossidasi degli adipociti (NOX)

NO SINTASI



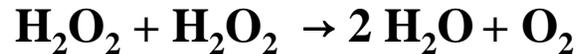
PRODUZIONE → **ROI** → **SMALTIMENTO**
(~10 pM)

MECCANISMI DETOSSIFICANTI

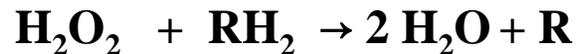
A) ENZIMI

1. CICLO DEL GLUTATIONE

2. CATALASI (citoplasma)



3. PEROSSIDASI (ossidazione di substrati)



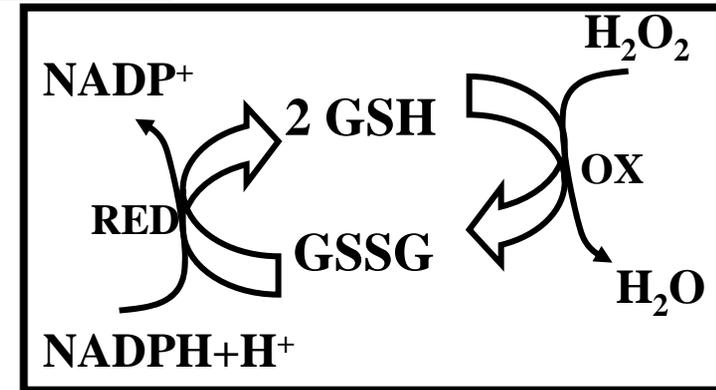
SUPEROSSIDODISMUTASI (SOD)

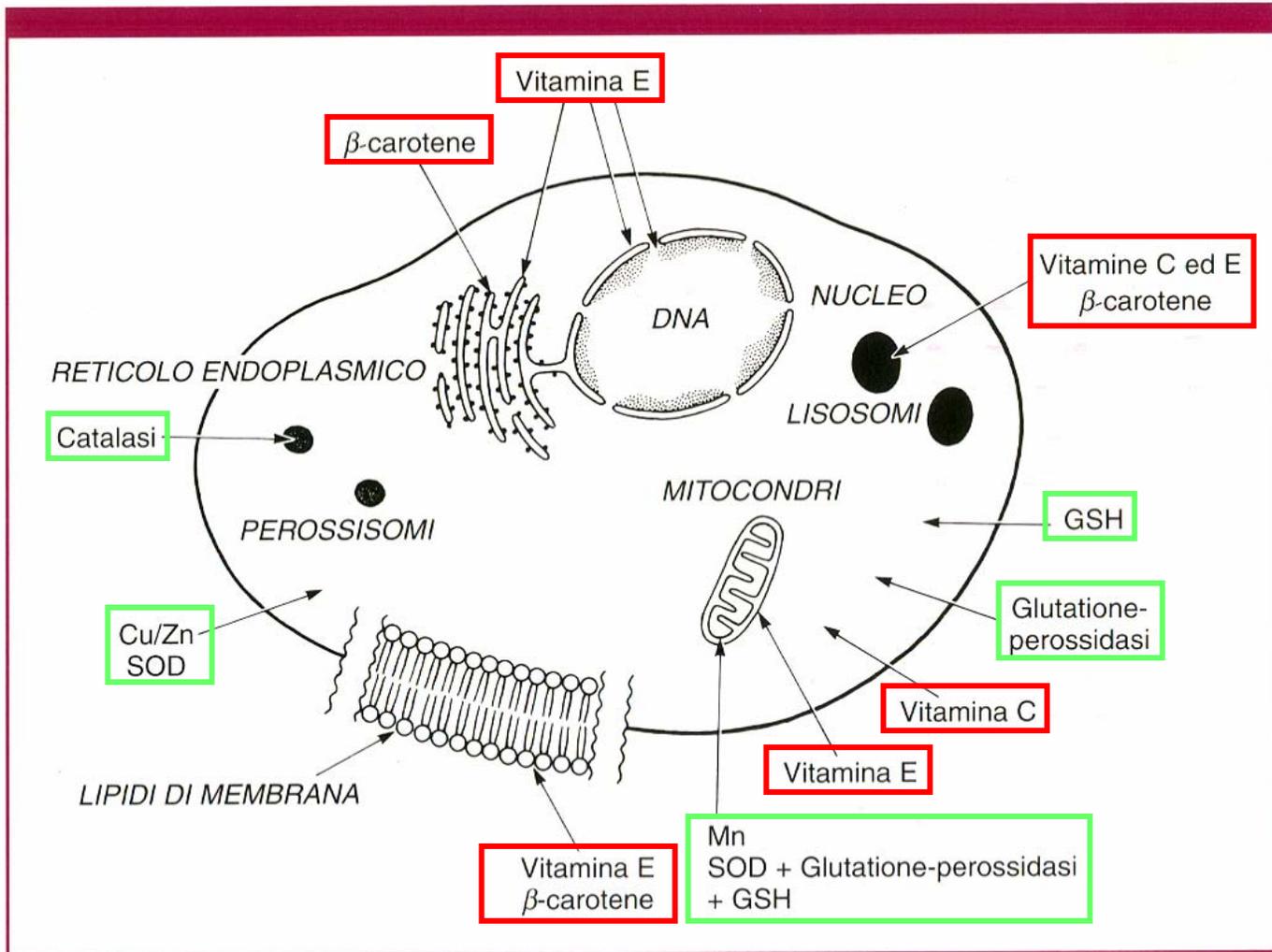


B) SCAVENGERS (accettori di e-)

1. gruppi -SH (cisteina, glutatione)
2. antiossidanti (vit.E, vit C, retinoidi, ac. Ascorbico, ac. Urico etc.)
3. chelanti del Fe (ferritina, transferrina, lattoferrina)

Nel plasma sono presenti potenti scavengers, primo tra tutti la CERULOPLASMINA

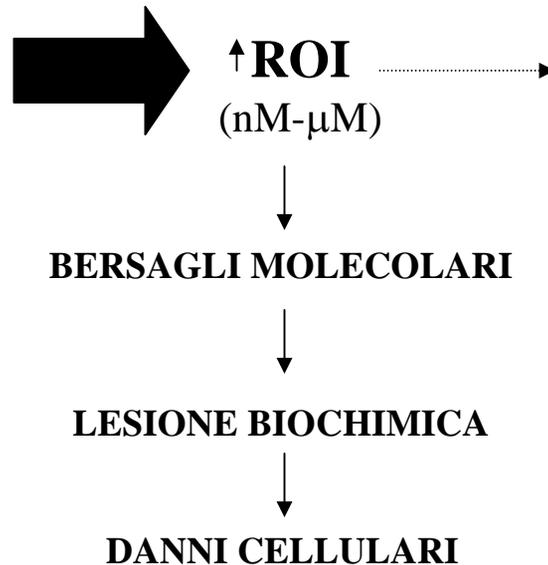




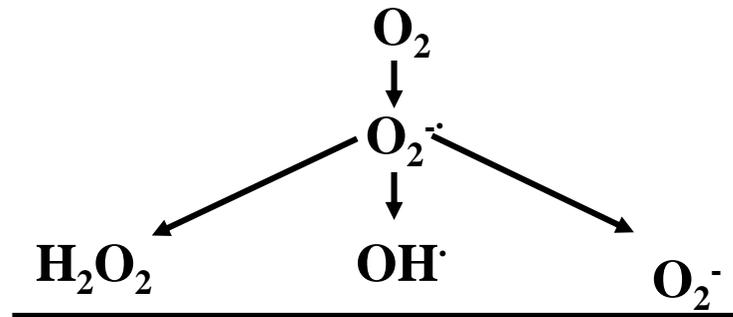
PRODUZIONE → **ROI** → **SMALTIMENTO**
(~10 pM)

PATOGENESI DEL DANNO DA RADICALI

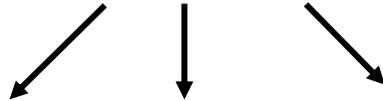
- 1) **Aumentata produzione di radicali (che supera le capacità detossificanti della cellula)**
- 2) **Deficit dei sistemi detossificanti**



BERSAGLI MOLECOLARI



ACIDI NUCLEICI



Apertura degli anelli imidazolici delle purine	Formazione di idroperossidi delle pirimidine	Rottura delle catene nucleotidiche
--	--	------------------------------------



Cambiamento della complementarietà delle basi

↓

MUTAZIONI



Alterazioni strutturali



PROTEINE



Ossidazione dei gruppi sulfidrilici e riassetto strutturale intra- ed intermolecolare



Denaturazione



ALTERAZIONI STRUTTURALI E METABOLICHE

LIPIDI



Perossidazione degli acidi grassi insaturi

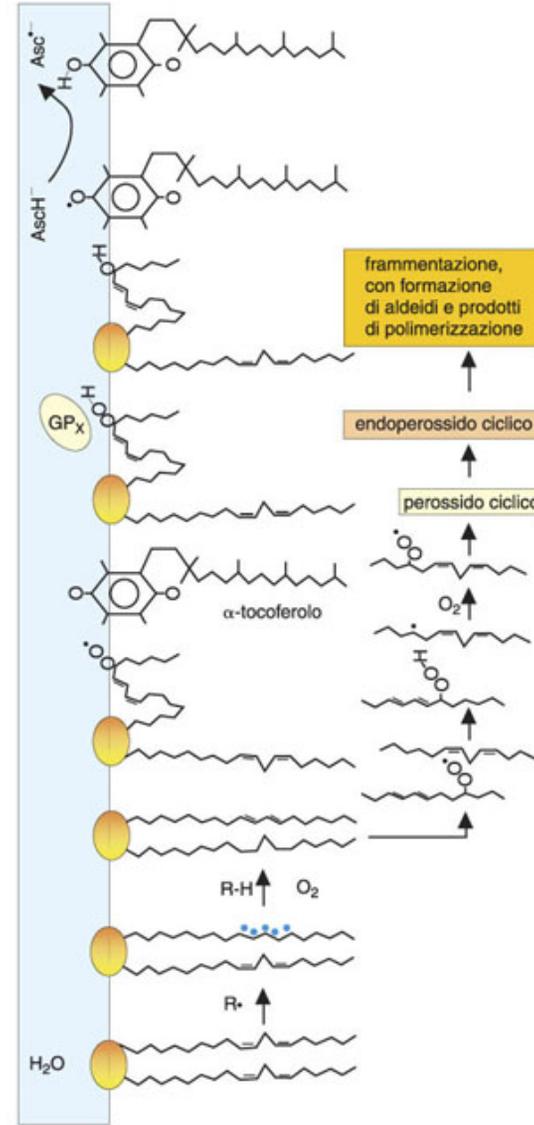


ALTERAZIONI DELLE MEMBRANE

LESIONI PIU' SIGNIFICATIVE DEL DANNO OSSIDATIVO

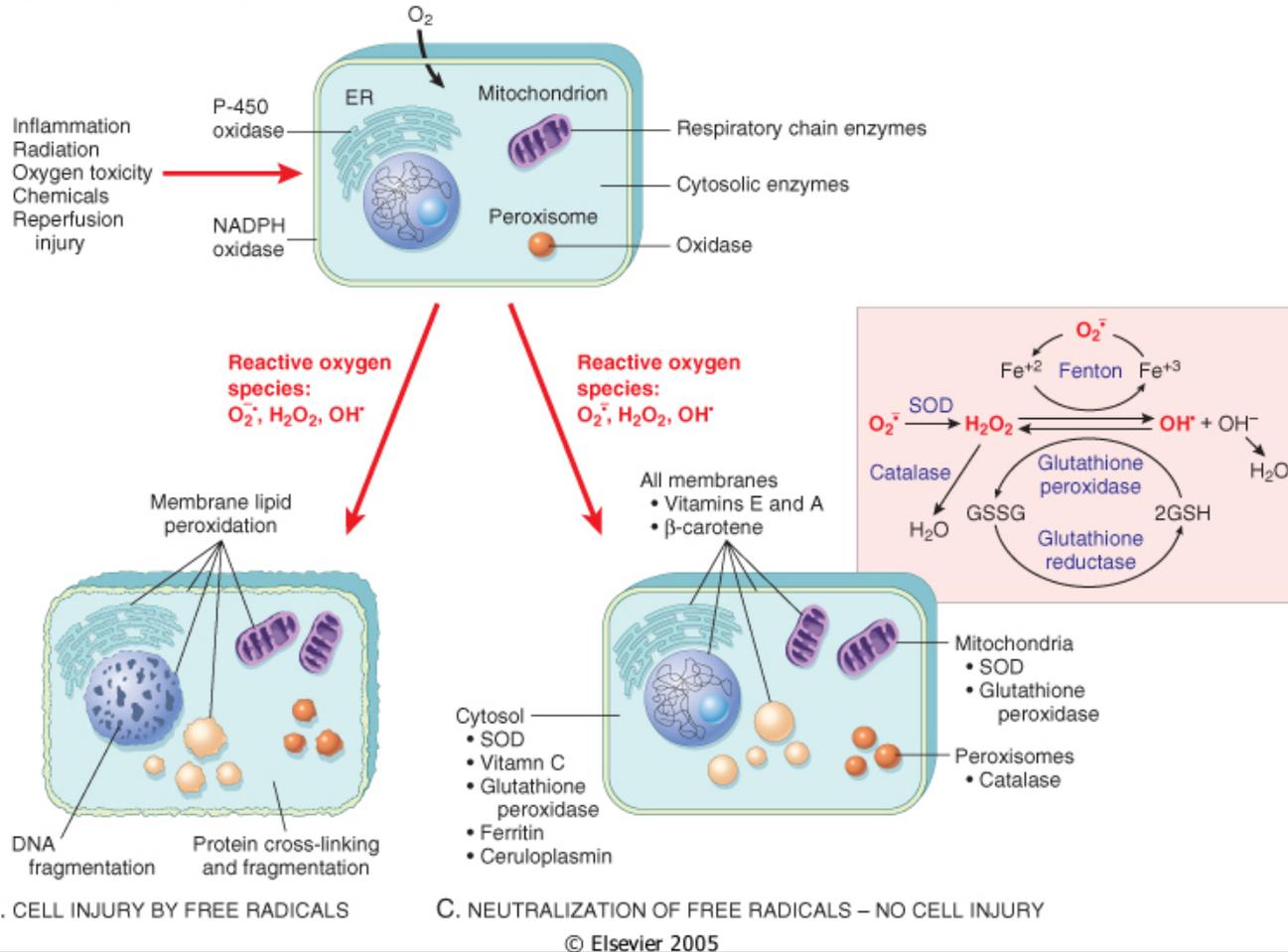
LIOPERROSSIDAZIONE ⇒ danni alle membrane cellulari

AUMENTO DI $[Na^+]_i$ E $[Ca^{2+}]_i$ ⇒ squilibrio ionico



■ Figura 7.8 - Perossidazione lipidica e difese antiossidanti in un monostato di membrana cellulare. GPX: glutatione perossidasi. Asc: acido ascorbico. R• = •OH; •OH₂; •OR; ferrile.

A. FREE RADICAL GENERATION



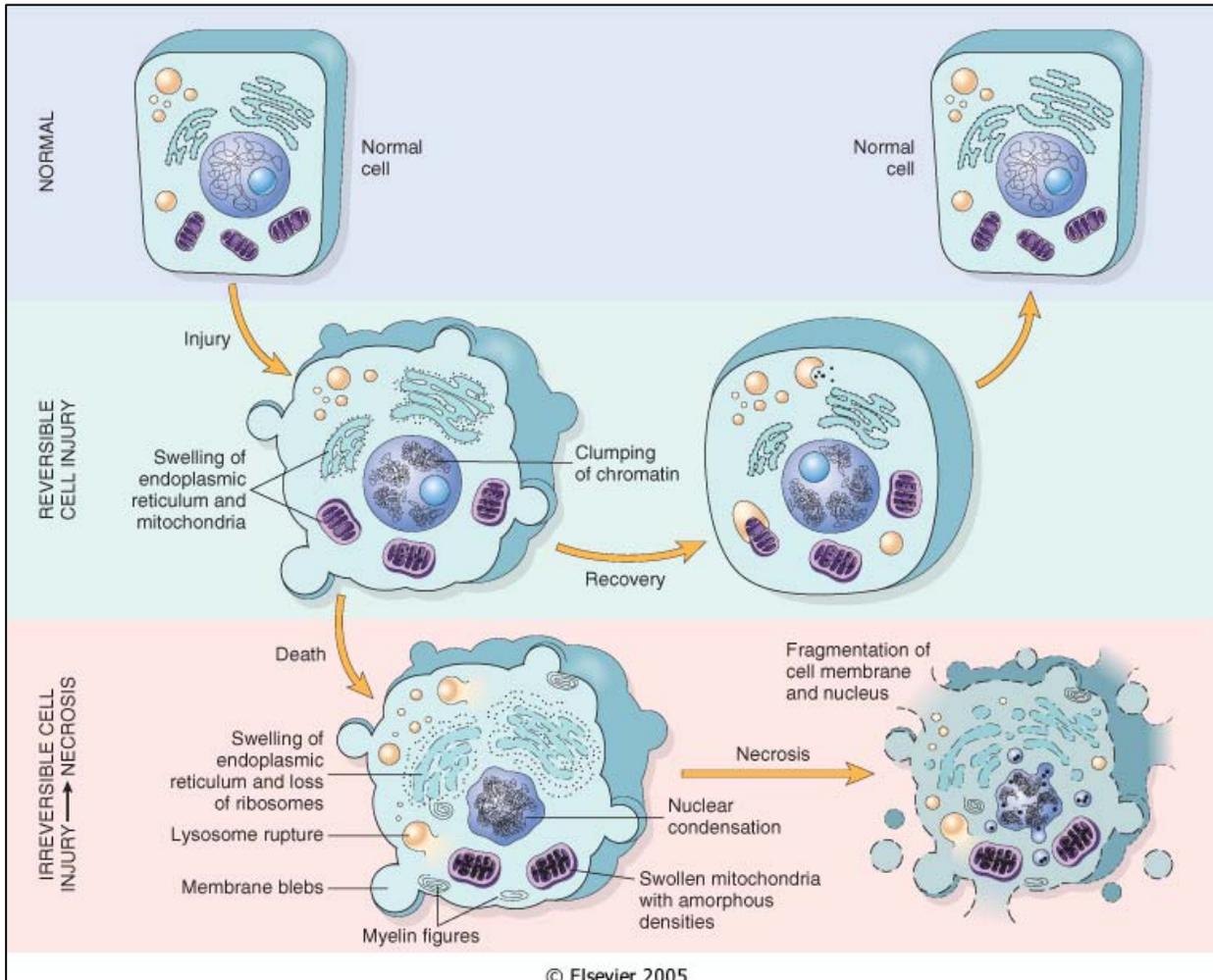
B. CELL INJURY BY FREE RADICALS

C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS – NO CELL INJURY

© Elsevier 2005

PATOLOGIE IN CUI SONO COINVOLTI I RADICALI LIBERI

- danni da ipoperfusione e da ipossia (shock, iperemia venosa, stenosi arteriosa)
- danni da riperfusione post-ischemica (infarto del miocardio, della mucosa intestinale, shock, trapianti)
- Danni da xenobiotici (attivazione di farmaci o sostanze chimiche, alcool etilico, CCl₄, cis-platino)
- **Infiammazioni** (acute, croniche, patologie immuni)
- **Danni da iperossigenazione**
- Danni da sovraccarico di Fe (emocromatosi) o Cu (malattia di Wilson)
- Fotosensibilità
- Mutazioni, tumori
- **Invecchiamento**
- **Iperlavoro muscolare**
- Aumento della respirazione mitocondriale (ipertiroidismo, febbre)
- Radiazioni ionizzanti
- **Traumi cerebrali** (emorragie, ipoperfusione generale...)
- Alcolismo
- In tutti i processi degenerativi in cui si ha la trasformazione della xantino-deidrogenasi in xantino-ossidasi
- **In molte malattie del SNC** (Alzheimer, Parkinson, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, encefalopatie)





Medicina di laboratorio

Le proteine liberate nel sangue dopo necrosi sono utilizzate per la diagnosi

Quando le cellule muoiono alcune delle loro proteine ed enzimi sono liberati e possono essere svelati nel sangue. La loro determinazione può essere utilizzata nella pratica clinica per stabilire se un tipo di tessuto o di cellula sia stato danneggiato dalla malattia. Per essere utile a scopo diagnostico, la proteina deve essere caratteristica di un tipo di cellule e deve essere presente nel sangue dei soggetti normali in bassa concentrazione, così che dopo un danno è possibile riscontrare un aumento. Molte prove chimico-cliniche si fondano su questi principi.

Figura 3.11 Enzimi utili nella diagnosi di danno tissutale mediante esame del sangue.

Cellule danneggiate	Enzimi aumentati nel sangue
Muscolo cardiaco	Creatina chinasi (isoforma MB) Aspartato transaminasi (AST) Lattato deidrogenasi (LDH-I)
Epatociti	Alanina transaminasi (ALT)
Muscolo striato	Creatina chinasi (isoforma MM)
Pancreas esocrino	Amilasi

CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA DELLA NECROSI

1. **NECROSI COAGULATIVA:** tra le più comuni. Il tessuto si presenta pallido, grigiastro. Si osserva nella necrosi del miocardio, del rene, del fegato e consiste in una estesa denaturazione delle proteine, compresi gli enzimi litici. Il blocco della lisi determina la formazione di masse di materiale coagulato.
2. **NECROSI CASEOSA:** caratteristica della necrosi tubercolare. Aspetto di formaggio.
3. **NECROSI COLLIQUATIVA:** la lisi enzimatica continua fino alla completa distruzione del tessuto, causando la formazione di cavità. Tipica del cervello, dell'intestino, del pancreas.
4. **GANGRENA:** è necrosi con sovrapposta un'infezione.
 - a) **umida:** nel tessuto necrotico si impianta un'infezione di microorganismi putrefattivi (necrosi infiammatoria dell'appendice, nel polmone, nell'intestino)
 - b) **gassosa:** la superinfezione è causata da clostridi, che producono idrogeno e anidride carbonica
5. **NECROSI EMORRAGICA**
6. **STEATONECROSI:** colpisce il tessuto adiposo. Si ha liberazione di acidi grassi, ad opera di enzimi idrolitici, cui si legano ioni Ca formando saponi. Può essere conseguente ad un trauma

INFARTO

Un infarto è un'entità morfologica: è un' area estesa e localizzata di necrosi (di solito di tipo coagulativo), formatasi in seguito ad ischemia

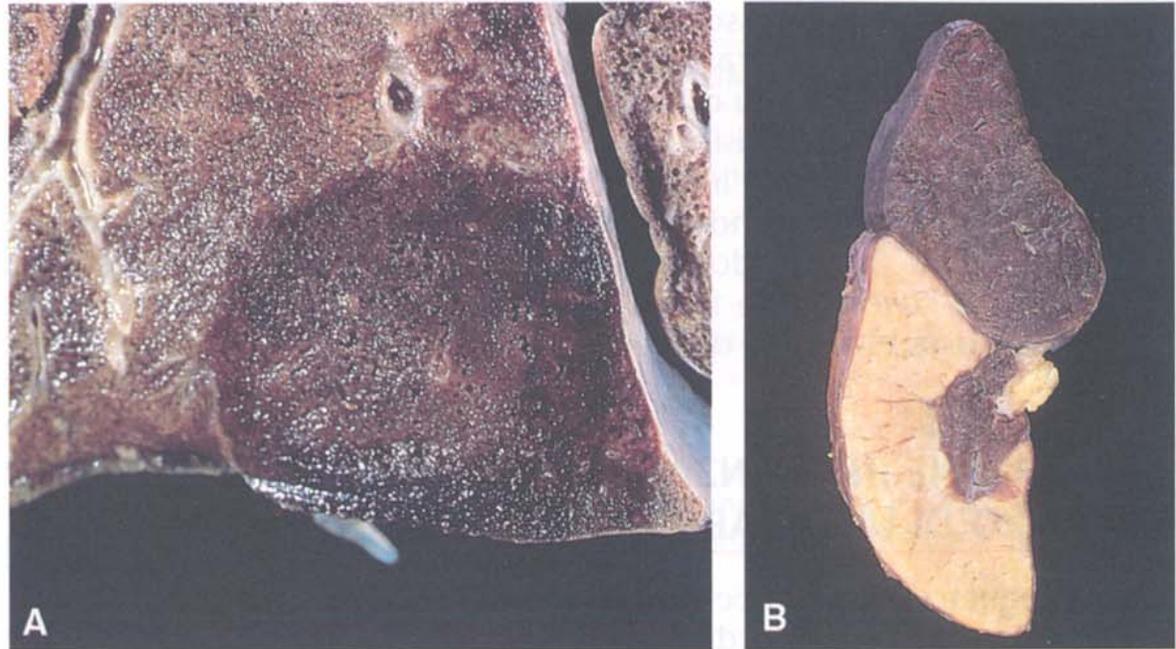


Figura 5-18. Esempi di infarto.
A, Infarto polmonare emorragico, di forma irregolarmente cuneiforme.
B, infarto bianco della milza nettamente delimitato.

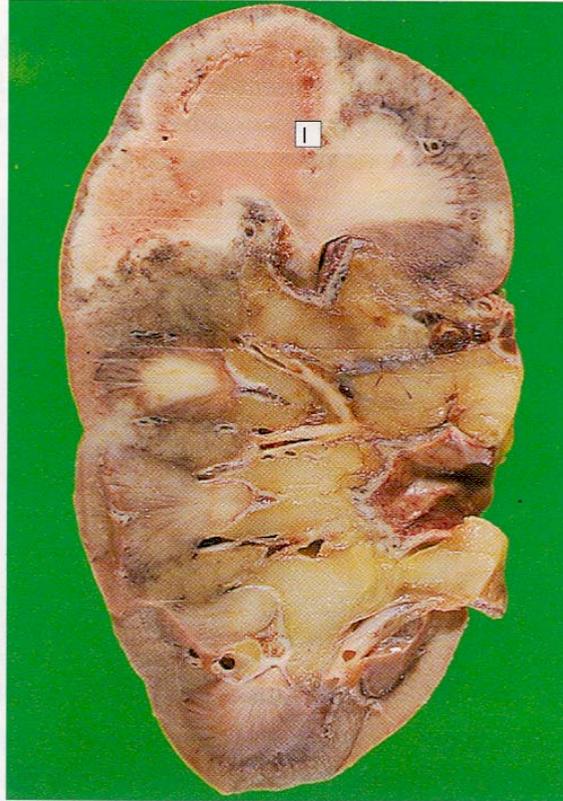


Figura 10.8 Infarto renale. Un recente infarto del rene mostra una area pallida di infarto (I), con un alone iperemico adiacente che segna il confine di separazione dal rene normale.

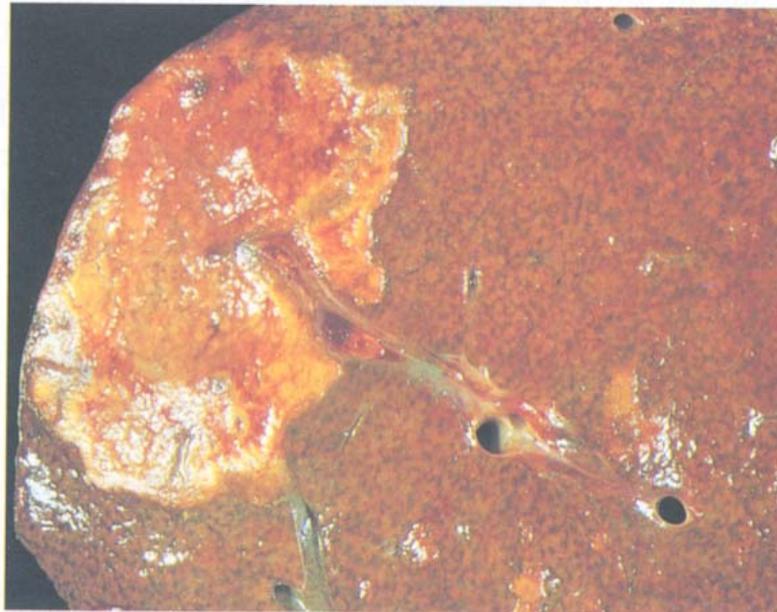


Figura 19-33. Infarto epatico. Un trombo occlude un ramo periferico dell'arteria epatica, determinando anche una compressione dell'adiacente ramo della vena porta; il tessuto epatico distale è pallido ed ha margini emorragici.



Figura 1-14. Polmone tubercolotico con un'ampia area di necrosi caseosa. L'area caseosa appare come formaggio di colore giallastro.

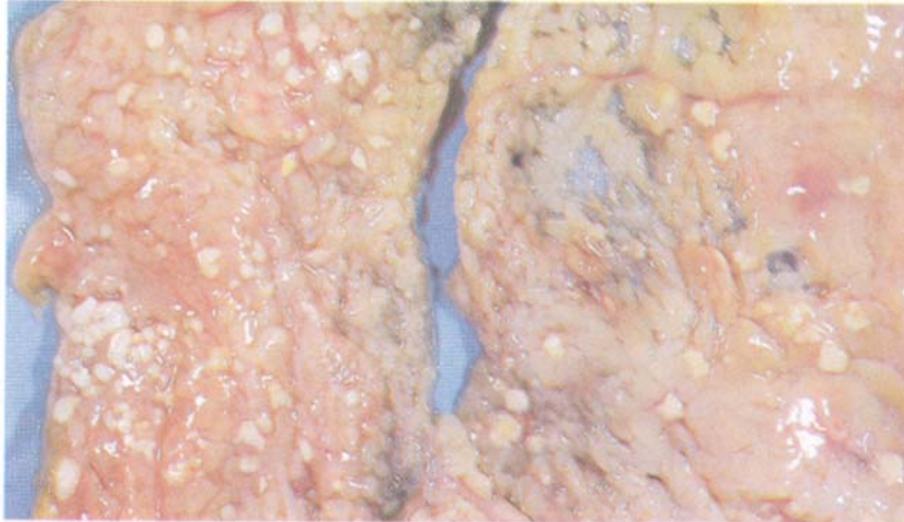


Figura 1-15. Aree di steatonecrosi con saponificazione nel mesentere. I depositi bianchi con aspetto gessoso rappresentano formazioni di saponi di calcio nelle sedi di distruzione dei lipidi.



OSTEONECROSI

L'infarto dell'osso e del midollo è un'evenienza relativamente frequente.

Tutti i casi di necrosi ossea derivano da fatti ischemici; tuttavia i meccanismi alla base sono diversi e includono:

1. Interruzioni vascolari meccaniche (fratture)
2. Corticosteriodi
3. Trombosi ed embolia (bolle di azoto nell'iperbarismo)
4. Danni vascolari (vasculiti, terapia radiante)
5. Aumentata compressione intraossea con compressione vascolare e ipertensione venosa.

Gli stati morbosi associati con gli infarti ossei sono diversi e in molti casi la causa della necrosi non è determinata

Tabella 28-5. AFFEZIONI ASSOCIATE A OSTEONECROSI

Idiopatiche
Traumi
Somministrazione di corticosteroidi
Infezioni
Disbarismo
Terapia radiante
Malattia del tessuto connettivo
Gravidanza
Malattia di Gaucher
Anemia a cellule falciformi e altri tipi di anemia
Disordini della coagulazione
Abuso di alcool
Pancreatite cronica
Neoplasie
Malattie epifisarie



Testa femorale mostrante un'area subcondrale pallida e cuneiforme di osteonecrosi. La fessura tra la cartilagine articolare soprastante e l'osso è determinata da fratture da compressione delle trabecole a cui non segue riparazione.

APOPTOSI

APOPTOSI = caduta di petali da un fiore o da
una pianta
= morte cellulare programmata

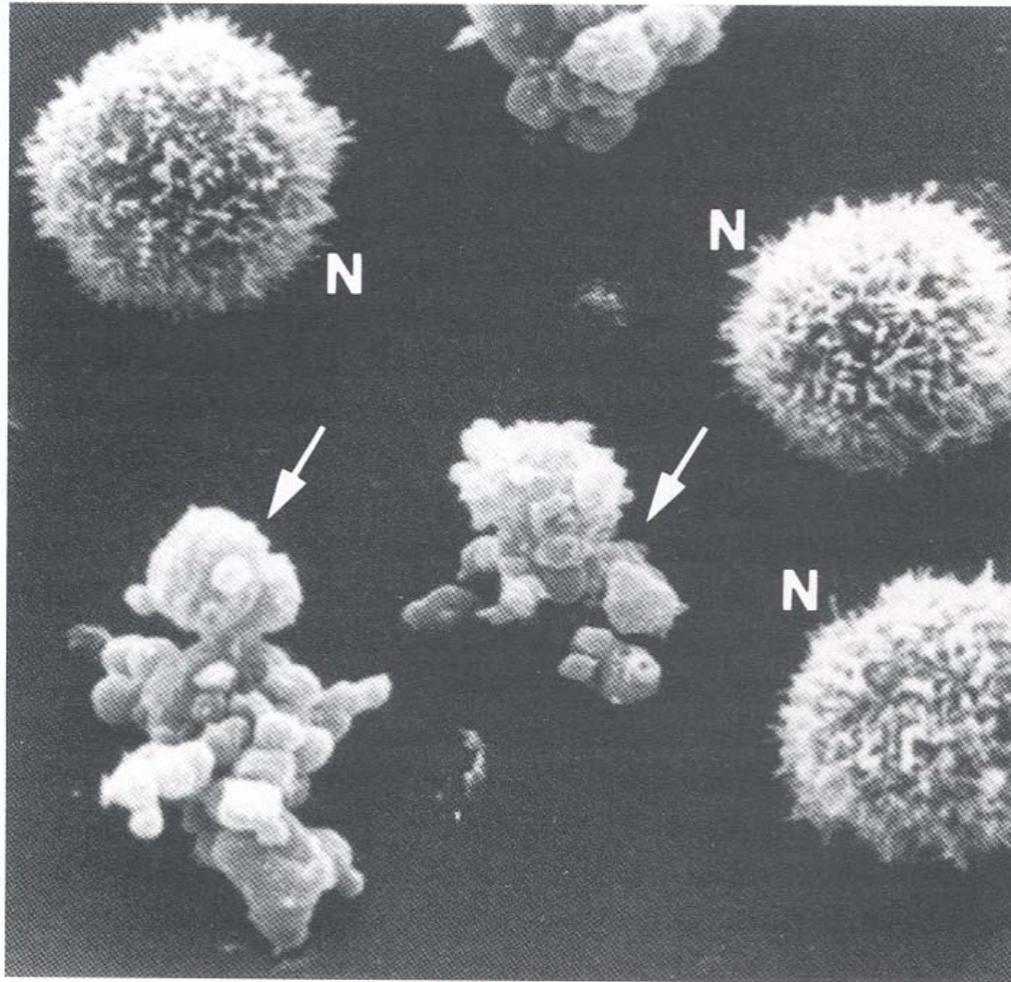


Fig. 3.2 Scanning electron micrograph of cells undergoing apoptosis. In this example the normal cells (marked N) are spherical, with many microvilli. The apoptotic cells (arrowed) are greatly reduced in volume and are undergoing fragmentation to many smooth-surfaced apoptotic bodies. (Reproduced by permission of Academic Press from the *International Review of Cytology*.)

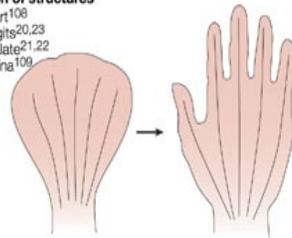
RUOLO FISIOLÓGICO:

- durante la morfogenesi: involuzione di strutture come il dotto di Muller durante lo sviluppo embrionale, nell'atrofia del timo;
- durante la sinaptogenesi
- mancanza di ormoni o fattori di crescita: involuzione della prostata, del cortico-surrene, dell'endometrio per deficienze dei rispettivi ormoni trofici, regressione della ghiandola mammaria al termine dell'allattamento, atresia dei follicoli ovarici;
- mantenimento dell'omeostasi nel turnover tissutale (cellule a rinnovamento)

- al termine della risposta immune
- eliminazione di cellule infettate da virus o che portano mutazioni genetiche potenzialmente pericolose

a Formation of structures

Chick heart¹⁰⁸
Mouse digits^{20,23}
Mouse palate^{21,22}
Mouse retina¹⁰⁹



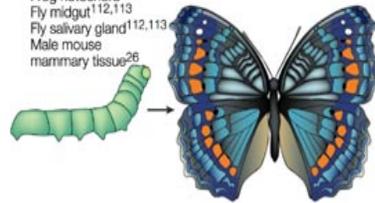
c Control of cell numbers

Chick motor neurons³⁰
Worm neurons¹¹⁴
Fly eye pigment cells¹¹⁵
Fly glia²⁸
Fly neurons⁶¹
Rat glia²⁷
Mouse muscles¹¹⁶



b Deletion of structures

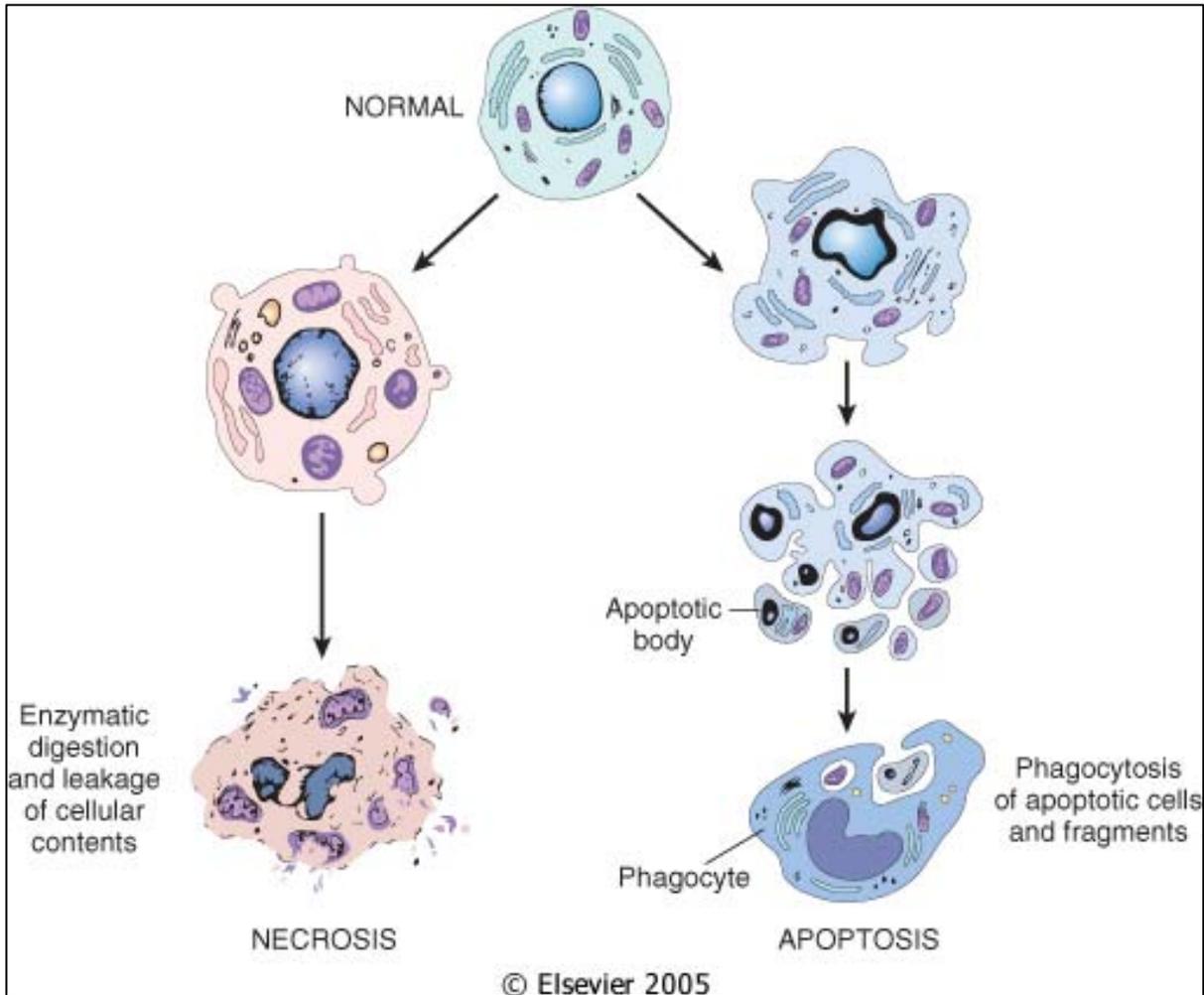
Frog tail¹¹⁰
Frog intestine²⁴
Frog notochord¹¹¹
Fly midgut^{112,113}
Fly salivary gland^{112,113}
Male mouse mammary tissue²⁶

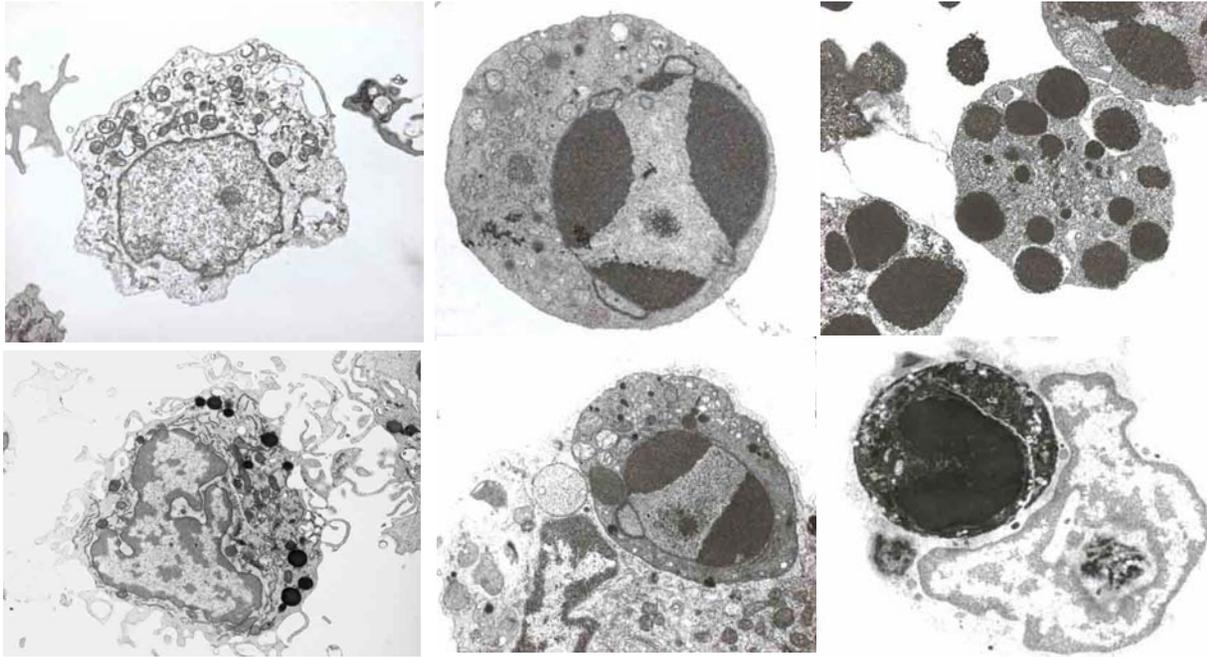


d Elimination of abnormal cells

Fly cells harbouring DNA damage¹¹⁷
Mouse cells harbouring DNA damage¹¹⁸







L'apoptosi avviene senza rilascio di macromolecole intracellulari e quindi senza danno alle cellule vicine

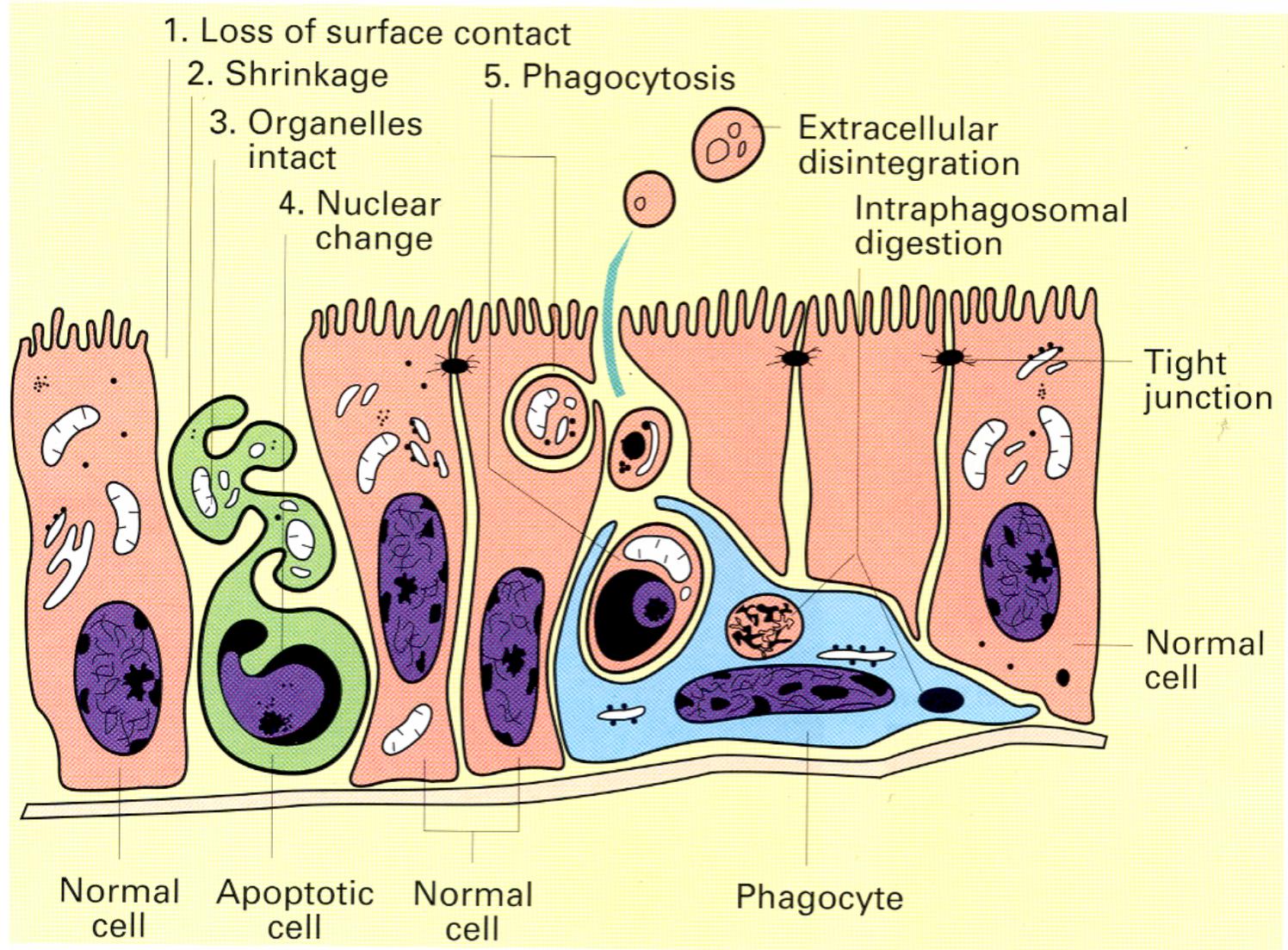
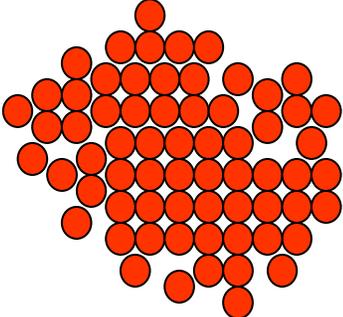
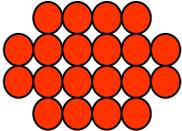


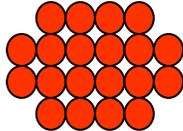
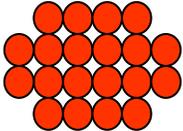
Fig. 3.1 Key morphological changes in apoptosis.

PROLIFERAZIONE

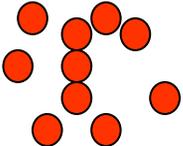
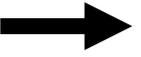
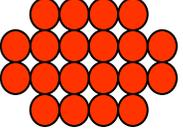
MORTE



Patologie conseguenti all'accumulo cellulare



Omeostasi



Patologie conseguenti alla perdita cellulare

ALTERAZIONI DELL'APOPTOSI

- 1. Patologie degenerative**
- 2. Patologie Autoimmuni**
- 3. Cancro**

PATOLOGIE ASSOCIATE AD INIBIZIONE DELL'APOPTOSI

- Alterazioni dell'organogenesi**
- Cancro**
- Patologie Autoimmuni**
- Infezioni virali**

PATOLOGIE ASSOCIATE AD AUMENTO DELL'APOPTOSI

- Alterazioni dell'organogenesi**
- AIDS**
- Patologie Neurodegenerative**