

Patologia molecolare

Saul Pierotti

May 12, 2019

Informazioni sul corso

- Verrà fatto un esame ogni mese eccetto ad agosto
- Le varie patologie genetiche non sono richieste all'esame
- Il libro consigliato è Pontieri Vol.1
- Le patologie genetiche non sono richieste all'esame

Programma

- Malattie genetiche
 - Talassemie, sferocitosi, falcemia, emofilia
- Malattie cromosomiche
 - Down, Klinefelter e Turner
- Meccanismi di riparazione del DNA (da fare bene)
 - NHEJ, HR, BER, NER
 - Lynch, Ataxia telangiectasia, Xeroderma pigmentosum
- Patologia cellulare
 - Steatosi (alcolica e non) e amiloidosi
 - * Adaptine ed allarmine
 - Necrosi e apoptosi, vari tipi di necrosi
 - Atrofia ed ipertrofia, iperplasia
- Tumori
 - Cancerogenesi
 - Benigni e maligni
 - Invasività e metastatizzazione
 - Oncogeni ed oncosoppressori
 - Mutazioni gain of function e loss of function
 - Angiogenesi
- Infiammazione
 - Cause, riconoscimento del patogeno
 - Infiammazione acuta e cronica
 - Polmonite come esempio di infiammazione acuta e granuloma tubercolare o da corpo estraneo come esempio di infiammazione cronica
- Il programma ufficiale è nel file apposito

Note sparse

- La vita media aumenta di circa 3 mesi ogni anno, anche se ora sta rallentando
 - Si ipotizza il limite fisiologico sia attorno ai 120 anni
- Nonostante l'aumento della vita media la qualità della vita dell'anziano è ancora scarsa
 - Dopo una certa età la qualità della vita peggiora in maniera drammatica

- Gli integratori alimentari sono inutili e non vi è una carenza sottostante carenza
 - Non si deve abusare di antiossidanti poiché anche questi alterano l'omeostasi
- L'epigenetica influenza pesantemente il fenotipo umano
- Homo sapiens è partito dal Camerun (Y ancestrale), mentre neanderthal da più su
- L'espressione di alcuni geni tra uomo e donna è diversa, e pertanto la medicina dovrebbe essere personalizzata per gender
- La febbre non è patologia, e la tachipirina si prende solo sopra 38.5
- Nel 1990 si inizia a sequenziare il DNA
- Il tempo di degradazione di una proteina ne influenza l'effetto
- La patologia può riguardare DNA, RNA, proteine, lipidi, zuccheri, epigenetica
- La patologia è andata da uno studio d'organo ad uno cellulare, al metabolico, al subcellulare, al molecolare
- HPV può causare tumore genitale e orale, ma non per tutti i soggetti
 - Uno SNP su una proteina apre una tasca sulla stessa che permette ad HPV di inibirla, scatenando la tumorigenesi
- Gli eccessi ormonali possono portare ad azioni collaterali su recettori impropri per cui normalmente vi è bassa affinità
- I Geni HOX sono un cluster coinvolto nel controllo della metamorfizzazione, si attivano in modo sequenziale sul cromosoma e sono estremamente conservati
- I mitocondri non hanno capacità riparativa e pertanto se vengono danneggiati sono degradati
- Una cellula tumorale ha una capacità proliferativa afinalistica, nel senso che porta alla morte dell'organismo e quindi di se stesso
- I batteri sono gli organismi di maggior successo (?)
- Dal punto di vista evolutivo il cromosoma X è essenziale, mentre Y porta geni non essenziali
- GRP78 (BiP) è un chaperon che lega le proteine misfolded a livello dell'ER, attivando fra l'altro la misfolded protein response
- Le principali cause di decesso nel mondo sono cancro e malattie cardiovascolari
- Cellule che non si replicano sono adipociti, cristallino, cellule del Sertoli, e neuroni
 - si è tuttavia scoperto che alcuni neuroni hanno capacità replicativa
- Synthetic lethality è il processo per cui l'inibizione di una funzione cellulare è letale solo in compresenza di un'altra alterazione
 - E' sfruttata per colpire selettivamente cellule tumorali che presentano una di queste alterazioni
- La legge di Starling dice che il miocardio regola la forza in sistole in relazione alla distensione raggiunta in diastole
- La somma di danni cellulari nel tempo porta a morte delle cellule stesse
- La morte cellulare se possibile porta a meccanismi di proliferazione compensativi che ripristinano la situazione originaria
- In alcuni tessuti, come il cervello, non possono essere messi in atto meccanismi rigenerativi
- La morte può essere cellulare o dell'organismo
- Italia e Francia hanno la sanità migliore in assoluto (?)
- La vita massima è attorno ai 130 anni (?)
- Il metabolismo basale è dovuto principalmente a termoregolazione e CNS, e non possiamo in pratica agire su questi parametri
- Possiamo agire sull'attività fisica per aumentare il consumo calorico
 - Si producono fattori neurotrofici che contribuiscono a mantenere il buono stato del CNS
 - La differenza di performance mentali è evidente nell'anziano
- Gli integratori alimentari è stato visto che contengono sildenafil e antidepressivi non dichiarati

Cataratta

- Il cristallino è composto da cellule staminali e cellule differenziate, che sintetizzano le fibre responsabili della struttura trasparente
- Se le cellule staminali subiscono danni non possono morire poiché lascerebbero un buco nell'occhio, danneggiando la retina

- Queste vanno in senescenza e non si replicano più
- Le fibre non più rimpiazzate si ossidano e si opacizzano, dando origine alla cataratta
- La terapia consiste nel sostituire il cristallino con un protesi plastica
- Il danno alle cellule staminali dovuto alla luce sul cristallino è dato dall'accumulo nel tempo
- E' importante usare occhiali da sole per proteggere il cristallino da questi danni
- I fumatori possono sviluppare cataratta precoce, così come chi si sottopone a chemioterapia
 - I chemioterapici bloccano la proliferazione, e quindi agiscono anche sulle cellule staminali del cristallino

Introduzione

- La patologia generale studia gli agenti responsabili delle manifestazioni patologiche e la patogenesi
- la patogenesi è l'insieme dei meccanismi che concorrono alla modifica dello stato di salute

Omeostasi

- L'omeostasi è l'insieme dei meccanismi atti a mantenere costante la composizione e funzionalità dell'organismo
- Tutte le funzioni vitali sono soggette a regolazione omeostatica

Manifestazioni patologiche

- Il fenomeno morboso è la deviazione di un parametro particolare dallo stato fisiologico
 - Es. pallore prodotto dalla vasocostrizione per ipotermia ambientale
- Il processo morboso è dovuto all'associazione di più fenomeni morbosi
 - Es. infiammazione
- Lo stato morboso è una manifestazione patologica stazionaria che può essere asintomatica ma rendere suscettibile l'organismo ad altre manifestazioni patologiche
 - Es. mancanza di un rene
- La malattia è l'alterazione anatomica o funzionale di uno o più organi che turba l'omeostasi originaria
- La malattia evolve verso una di queste condizioni
 - Guarigione, che consiste nella rimozione della cause e nella *restitutio ad integrum*
 - Cronicizzazione, che consiste nell'instaurarsi di un equilibrio diverso da quello originario tra reattività dell'individuo e *noxa patogena*
 - Morte, quando la reazione dell'organismo è insufficiente
- I sintomi possono essere soggettivi, ossia riportati dal paziente, e obiettivi, individuabili con visita medica o indagini di laboratorio
- I sintomi permettono al medico di effettuare una diagnosi e di formulare in base a questa una prognosi

Eziologia e patogenesi

- Le cause di malattia possono essere endogene o esogene, determinanti o coadiuvanti
- La patogenesi indica i meccanismi messi in atto dall'agente eziologico che sono direttamente responsabili delle manifestazioni patologiche

Meccanismi di riparazione del DNA

- La riparazione del DNA può variare in base al soggetto ed alterare la gravità della risposta ad agenti mutageni
 - La riparazione sfrutta BER, NER, HR, NHEJ e riparazione diretta del danno
- La polimerasi compie errori con una frequenza di 10^{-5} , ma con il mismatch repair arriva ad un tasso di soli 10^{-9}

- L'inversione diretta del danno viene effettuata dalla fotoliasi batterica, e dalla MGMT reverte la metilazione della guanina
- La BER usa glicosilasi per rimuovere una base e creare un sito apurinico, che viene rimosso dalla AP endonucleasi e riparato dalla polimerasi
- La NER rimuove pezzi di 12-24 nucleotidi che riconosce in base alla distorsione dell'elica che causano
 - E' mediata dalle proteine Uvr (batteri) o XP (uomo)
- I sistemi di mismatch repair correggono gli errori sfuggiti ai meccanismi di proofreading
 - Nei batteri sono attuati da MutS, MutH e MutL
 - Negli eucarioti si hanno MSH ed MLH
- In NHEJ la riparazione del DSB è imprecisa e viene attuata dalla DNA ligasi IV, XRCC4, KU70, KU80, Artemis
- HR è iniziata solo in fase S
 - Coinvolge MRN, ATM, le proteine RPA, Rad51, Dmcr

Malattie ereditarie

- Nella maggior parte dei casi le alterazioni genetiche alla base di queste sono prezigotiche
 - È frequente che l'alterazione sia *ex novo* sulla linea germinale di un genitore anziché preesistente
 - La distrofia muscolare di Duchenne nel 60% dei casi avviene per mutazione ex novo del cromosoma X nei gameti
- Il 70% delle patologie congenite hanno causa ignota, il 20% hanno causa ereditaria
- Per familiarità si intende la presenza di un'alterazione genetica in una linea di discendenza
- Si definiscono congenite le alterazioni genetiche presenti al momento della nascita, che siano o meno immediatamente visibili a livello fenotipico
- Un'alterazione congenita non necessariamente è di base genetica, ad esempio HIV può essere trasmesso per via verticale e quindi è congenito
- Le alterazioni del cariotipo possono interessare tutti i cromosomi, ma solo alcune sono osservabili nella popolazione
 - Molte alterazioni del cariotipo sono letali e possono essere spesso osservate in prodotti abortivi
 - Sono frequenti alterazioni del cariotipo a livello somatico, che possono dar luogo a tumorigenesi
 - Spesso le aneuploidie prezigotiche derivano da mancata disgiunzione in meiosi 1
 - Le alterazioni del cariotipo più frequenti coinvolgono gli eterocromosomi o il cromosoma 21
- Le alterazioni che non coinvolgono il gene ma solo la proteina espressa possono derivare da alterazioni di altri geni che ne regolano il processamento
 - Possiamo avere isoforme dovute da inizi alternativi della trascrizione o traduzione
 - Si possono osservare modifiche post-traduzionali differenziali
 - Vi possono essere alterazioni nel pathway di splicing (alterazioni delle SNRNPs)
 - Possono essere alterati dei miRNA
 - Per osservare la presenza di isoforme di splicing di una proteina posso clonarne il cDNA
- Le malattie che insorgono nel primo trimestre sono dette embriopatie
 - Sono le più gravi siccome in questa fase si ha la formazione degli organi
- Le malattie che invece si manifestano nel secondo e terzo trimestre sono dette fetopatie
 - In questa fase gli organi si accrescono ma sono già completamente formati, e pertanto le fetopatie sono relativamente meno gravi

Emoglobinopatie

- Sono patologie dovute ad alterazioni dei geni codificanti per le catene globiniche
- Sono frequenti anche alterazioni di tipo quantitativo
- Le talassemie causano anemia da lieve a severa
 - Possono essere di tipo α oppure β
 - La gravità dipende dal numero di geni affetti (4 geni α sul Chr16 e 2 geni β su Chr11)
 - Ha azione protettiva verso la malaria
 - Si osserva un'abbondanza di catene di un tipo, che formano omotetrameri aberranti (HbH, HbBarts)

- La sferocitosi è un'alterazione degli eritrociti che si osserva in varie malattie, ma è tipico della malattia di Minkowski-Chauffard
 - E' causata da mutazioni a proteine del citoscheletro come spectrina, ankirina, banda 3 e banda 4.2
 - Gli eritrociti hanno un'area inferiore ma sono comunque funzionali, anche se più fragili
 - La forma sferica ne impedisce il passaggio nel microcircolo splenico, dove subiscono emolisi extravasale
- L'anemia falciforme è dovuta ad una mutazione della catena β , che causa polimerizzazione dell'emoglobina quando la pressione parziale di O_2 scende
 - Gli eritrociti falciformi non sono flessibili e formano occlusioni nei capillari
 - Si ha emolisi dovuta al mancato passaggio nei sinusoidi splenici
- L'emofilia è dovuta mutazione del fattore VIII o IX della coagulazione

Ataxia telangiectasia

- E' anche detta sindrome di Louis-Bar, è una sindrome neurodegenerativa
- Ataxia indica la mancanza di coordinazione mentre telangiectasia indica la dilatazione dei piccoli vasi
- Si hanno anomalie al cervelletto, al sistema immunitario e predisposizione a cancro
- E' causata da mutazioni del gene ATM, che presiede al controllo dell'integrità genomica prima della replicazione
- Le carenze immunitarie sono dovute all'impossibilità di fare V(D)J nei linfociti, per incapacità di riparare i DSB creati dal processo
- La causa delle anomalie del CNS non è chiara

Xeroderma pigmentosum

- E' dovuta a mutazioni dei geni coinvolti nel NER
- Causa incapacità di riparare i mismatch causati dai dimeri di pirimidine indotti da UV
- Dopo esposizione al sole si hanno severe scottature
- Si ha alta predisposizione al cancro, perdite di udito, convulsioni, cataratta
- Proteine coinvolte sono XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG

Trisomia 21

- La patologia è per lo più causata da una mancata disgiunzione del cromosoma 21 in meiosi 1
- E' sufficiente che il solo q21 sia traslocato (trisomico) per avere il fenotipo patologico, non è necessaria la traslocazione dell'intero cromosoma
- Vi è una forte correlazione tra età della madre e probabilità di avere un figlio affetto, mentre l'età del padre non è influente
 - I 35 anni sono la soglia critica dopo la quale si ha un forte aumento dell'incidenza
 - Questa correlazione è dovuta al fatto che i danni genetici ai gameti si accumulano nel tempo
 - Le uova sono particolarmente soggette a questi danni poichè sono presenti già dalla nascita nel corpo della donna
 - L'aumento di aberrazioni citologiche nelle uova con l'età è anche causa della diminuita fertilità della donna in età avanzata
- Una volta si osservava la presenza di pochi individui Down perchè questi erano subito messi in istituto quando nascevano, ma nascevano comunque (!)
- Una particolarità interessante è che gli individui affetti hanno una bassissima incidenza di cancro, ma hanno alta incidenza di leucemie
- Sono molto a rischio per difetti cardiaci

Sindrome di Turner

- E' una monosomia del cromosoma X con genotipo X0
- Gli individui affetti sono sempre di sesso femminile e di bassa statura
- La bassa statura dipende dalla carenza quantitativa del gene SHOX, un homeobox

- Il fatto che la statura dipenda molto dalla X fa pensare che nel maschio questa sia un tratto di origine prevalentemente materna
- Altri tratti sono presenti nei pazienti su base probabilistica, poichè caratterizzati da una componente epigenetica
- La sterilità è molto comune ma non assoluta (!)

Sindrome di Klinefelter

- La patologia è caratterizzata dal genotipo XXY, e gli individui affetti sono di sesso maschile
- I soggetti sono molto alti, a causa della presenza di 2 X materne
- Si osserva ridotta fertilità e microorchidismo

Altre malattie genetiche e cromosomiche

Diabete

- Nel diabete alcune proteine vengono spontaneamente glicosilate per l'abbondanza di glucosio circolante
- Il processo di glicosilazione non è enzimatico
- Queste glicazioni potrebbero impedire la degradazione di certe proteine, causandone accumulo

Acondroplasia

- L'acondroplasia è causata da un difetto in un recettore per un fattore di crescita che impedisce la normale crescita ossea
- Si osserva altezza media di 130 cm, mentre la testa è di dimensioni normali poiché la sua crescita non coinvolge tale fattore
- Nell'80% dei casi si osservano mutazioni de novo al gene coinvolto

Alzheimer

- L'età di insorgenza dipende dall'esposizione a fattori ambientali stressanti
 - Si ha anche un fattore di rischio a base genetica ma non sono noti i geni coinvolti
 - Si osserva atrofia dei giri cerebrali dovuta a fenomeni di necrosi e apoptosi
 - Si ha mancanza di interconnessioni tra le varie aree cerebrali, soprattutto tra telencefalo e aree profonde
- Un'ipotesi vede coinvolta la proteina APP, detta precursore amiloide
 - Le proteine presenilina 1 e 2 normalmente clivano APP, e loro mutazioni sono state correlate ad Alzheimer precoce
 - L'accumulo di APP satura la capacità delle chaperons, e l'eccesso non viene ripiegato correttamente
 - L'accumulo avviene nel RER e questo porta a stress cellulare con accumulo di ROS
 - Viene così indotta apoptosi neuronale
- Secondo un'altra ipotesi la proteina Tau viene iperfosforilata e si accumula, impedendo la formazione dei microtubuli e inducendo così morte neuronale

Parkinson

- La malattia è caratterizzata dalla perdita di neuroni dopaminergici a livello della substantia nigra
- Nei pazienti si osserva accumulo di aggregati insolubili di α -sinucleina
 - Questa proteina è stata scoperta a Cambridge da una ricercatrice di Arezzo
 - Gli aggregati sono detti corpi di Lewi
- Esiste anche Parkinson in forma giovanile
- Nelle scimmie si sono osservati risultati incoraggianti trapiantando selettivamente cellule staminali nella substantia nigra
- Oramai ci sono pochi investimenti in questa malattia poichè si è dimostrata molto difficile da trattare

Sclerosi laterale amiotrofica

- Alcune forme sono correlate ad una mutazione gain of function della superossido-dismutasi (SOD)
- Si può avere degenerazione sia del primo che del secondo motoneurone
- La sua insorgenza è stata correlata a predisposizione genetica accoppiata ad eccitotossicità da glutamato, accumulo di ROS, carenza di fattori di crescita, fattori tossici ambientali ed infezioni virali

Osteogenesis imperfecta

- Il paziente ha ossa estremamente fragili a causa di difetti nella produzione di collagene di tipo I
- I sintomi includono sordità, deformità ossee, bassa statura
- Una caratteristica peculiare è la colorazione blu delle sclere

Distrofia muscolare di Duchenne

- E' causata da una mutazione del gene della distrofina
- La distrofina è codificata da un gene enorme sul cromosoma X
 - Questa proteina impedisce che le cellule muscolari si lesionino nello strofinarsi durante le contrazioni
 - Ancora il citoscheletro alla matrice extracellulare
- La mancanza di distrofina causa instabilità del sarcolemma, che si danneggia permettendo l'ingresso di Ca^{++}
- Si manifesta attorno ai 3 anni con problemi di deambulazione
- Progredisce con impossibilità di deambulazione a 12 anni e morte a 20 a causa di problemi dei muscoli respiratori

Fibrosi cistica

- E' causata da una mutazione del canale per Cl^- CFTR
- La mancata secrezione di cloro impedisce la diluizione delle secrezioni, che divengono estremamente dense
- Si osservano problemi respiratori e occlusione dei dotti pancreatici

Fenilchetonuria

- E' dovuta ad un'alterazione nel metabolismo della fenilalanina
- Gli alti livelli di fenilalanina che si producono hanno effetti tossici, particolarmente a livello del CNS
- I pazienti hanno tipicamente capelli biondi, cute chiara e ritardo mentale
- Se si tratta alla nascita tramite una dieta priva di fenilalanina si ha assenza di ritardo mentale
 - Questo approccio è detto dietoterapia
- Oggi di routine si fa screening alla nascita per la presenza della malattia, in modo da poter intervenire precocemente con una dieta adeguata

X fragile

- E' una patologia X-linked con frequenza di 1/1550 nel maschio
- Diagnosi difficile
- I sintomi includono ritardo mentale, orecchie a sventola, macrorchidismo
- Il nome della patologia è dovuto ad un'anomalia citogenetica inducibile in assenza di foliato, un tempo usata come strumento diagnostico
- Avviene in figli di madri che portano una pre-mutazione dovuta da aumento di repeat CGG
 - Nel figlio si osserva ulteriore aumento del numero di ripetizioni
 - Il maschio riceve la X sempre della madre (!)

Corea di Huntington

- L'esordio è tipicamente tra i 30 e 50 anni con movimenti incontrollabili e demenza

- La patogenesi è dovuta ad accumulo di huntingtontina, una proteina particolarmente tossica a livello del nucleo striato nel CNS
- La mutazione responsabile è un'espansione del repeat CAG nel gene del huntingtontina, che codifica per un tratto poly-Q
 - La lunghezza del repeat è direttamente correlata alla penetranza della patologia
- I sintomi precoci sono per lo più dovuti al danneggiamento dello striato

Triple X syndrome

- Il fenotipo è per lo più normale e la maggior parte degli individui affetti non viene mai diagnosticato
- La formazione di 2 corpi di Barr assicura comunque un livello di espressione genica pressochè normale

Patologia ambientale

Danno ossidativo da ROS

- I ROS causano danni cellulari anche in modo dilazionato nel tempo
- Possono essere prodotti anche da stati infiammatori
- Sono rilasciati dal metabolismo mitocondriale
- Causano danni a vari livelli, tra cui alle membrane
- Le cellule mettono in atto sistemi di difesa tra cui l'uso di molecole riducenti
 - Glutazione e polifenoli sono detti scavengers
- Danneggiano anche la matrice extracellulare, ad esempio il collagene
 - Negli anziani è molto più facile creare danni alla pelle, poiché è molto meno elastica
 - Il modo più facile di osservarlo è a livello della tibia, dove è facile valutare lo spessore cutaneo
 - I neonati rimbalzano
- In generale causano invecchiamento

Trasferimento di energia meccanica

- Un trauma è il danno causato da un oggetto dotato di energia cinetica che collide con l'organismo
- Un trauma sufficientemente intenso causa oltre a danno locale anche effetti generali descritti col nome di *shock traumatico*
 - Si può avere perdita di coscienza e caduta della pressione sanguigna
- Un'abrasione è tale se interessa solo l'epidermide, pertanto non comporta emorragia
- Una ferita, al contrario, causa sempre emorragia, che viene tamponata dai sistemi coagulativi
 - Si osserva anche contrazione della ferita, ossia retrazione dei suoi margini
 - Il sangue coagula rapidamente nel fondo della ferita, mentre i detriti cellulari agiscono da stimolo infiammatorio
 - Si innesca quindi un processo flogistico acuto in corrispondenza dei tessuti vitali circostanti
 - Il coagulo viene poi rimpiazzato da tessuto di granulazione che deriva dalla proliferazione dei fibroblasti ed è punteggiato di nuovi capillari
 - Se la ferita interessa l'epidermide si osserva proliferazione delle cellule di questa, che coprono il tessuto di granulazione nel processo di cicatrizzazione
- Si dice guarigione per prima intenzione quella di una ferita a bordi ravvicinati, e di seconda intenzione quella di una ferita a margini distanziati
 - L'applicazione di una sutura favorisce la guarigione per prima intenzione
- Le ferite sono sottoposte a rischio di infezione da parte di cocci piogeni, clostridi e molti gram-negativi
- Una ferita può essere soggetta a deiscenza, ossia aprirsi di nuovo in conseguenza ad un insulto meccanico
 - E' frequente nelle ferite addominali a seguito di sforzi particolarmente intensi
- Se i fibroblasti proliferano in modo eccessivo si ha la formazione di un'escrescenza detta **cheloide**
- La guarigione delle fratture è analoga a quella delle ferite, con formazione di un ematoma seguito da un callo, che gradualmente si converte in tessuto osteoide

- Una complicanza delle fratture è la formazione di una pseudoarticolazione, data dalla differenziazione dei fibroblasti in cellule sinoviali
- I traumi del CNS sono irreversibili, e le cellule danneggiate sono rimpiazzate da oligodendrociti
- A livello del PNS un trauma è invece riparabile se i neuroni coinvolti non sono compromessi
 - Il moncone prossimale si degrada fino al pirenoforo, e a questo segue una rigenerazione con una velocità di circa 1mm al giorno
 - Il moncone distale si degrada, mentre le cellule di Schwann riformano una guaina integra che dirige la crescita delle nuove neurofibrille
- Una lesione cutanea lascia una cicatrice se danneggia la membrana basale
- Una cicatrice manca di annessi cutanei, può avere un colore differente dal resto dell'epidermide (**discheratosi**), non suda, non presenta peli

Trasferimento di energia termica

- L'energia termica può causare danni locali oppure effetti sistemici

Azione locale del calore

- Si ha un'ustione quando i tessuti superano i 40-45°C
 - La soglia del dolore è intorno ai 45°C
- I danni causati da sostanze chimiche non sono detti ustioni ma causticazione
- La gravità dipende da estensione, profondità ed altri fattori
 - Quantità di calore trasferito
 - Temperatura raggiunta dai tessuti
 - Durata del contatto con la sorgente di calore
 - Tipologia di calore (umido o secco)
 - Tipologia di tessuto interessato
- Uno strato corneo è più resistente agli insulti termici di una porzione epiteliale più sottile, come una mucosa
- Il calore umido è più dannoso perché impedisce i processi di evaporazione termodispersivi
- La gravità delle ustioni è classificata in gradi
 - Primo grado: vasodilatazione con formazione di eritema dovuto al rilascio di istamina
 - Secondo grado: infiammazione con accumulo di fluido, che forma un flittene
 - Terzo grado: necrosi tissutale con formazione di escara e possibile carbonizzazione
- Ustioni particolarmente estese in superficie o profondità possono anche dar luogo ad effetti sistemici
- Secondo la regola di Wallace vi sono 11 zone corporee che coprono ciascuna il 9% di superficie
 - Questo viene utilizzato per stimare l'estensione di un'ustione

Alterazioni della temperatura corporea

- Sopra ai 41 gradi si può avere danno celebrale
- Sotto ai 33-35°C le reazioni biochimiche sono molto rallentate

Patologie da elevata temperatura ambientale

- Il colpo di sole è causato dall'esposizione ai raggi solari del capo scoperto
 - Si manifesta con cefalea ed alterazioni psichiche
 - Può avere esito mortale
 - La sua patogenesi è ignota, ma i deceduti presentano meningi iperemiche e ventricoli turgidi di liquor
- Il colpo di calore tropicale si osserva in ambienti umidi con temperatura superiore a 40°C
 - E' accentuato da sforzi muscolari, che causano termogenesi endogena
 - Può condurre a morte per innalzamento della temperatura corporea fino a 44°C
 - Si osservano convulsioni, perdita di coscienza, coma
 - La patogenesi consiste nell'alterazione della volemia causata da profusa sudorazione improduttiva

- La perdita di liquidi causa *ispissatio sanguinis*
- E' possibile limitarne gli effetti con adeguato acclimatemento, che consiste in un aumento della quantità di liquidi e sali endogeni
- Il colpo di calore comune è di lieve gravità e si verifica in locali chiusi e poco ventilati, con elevata umidità

Azione delle basse temperature

- Il congelamento interessa solitamente le estremità, poiché meno riparate
 - Nella zona colpita si ha inizialmente vasocostrizione, cui segue arrossamento per vasoparalisi
 - Si osserva una colorazione cianotica dovuta a difetto di ossigenazione dei tessuti, che poi progredisce in flittene e necrosi a seconda della gravità
- L'assideramento è la patologia causata dall'azione sistemica delle basse temperature
 - In questo quadro i meccanismi di termogenesi e termodispersione sono insufficienti al mantenimento dell'omeostasi
 - Si ha un'ipotermia che porta ad arresto di tutte le funzioni metaboliche e del sistema cardiocircolatorio
 - La morte interviene quando la temperatura corporea scende sotto ai 25°C
 - I sintomi sono inizialmente di intenso freddo, cui segue sonnolenza ed apatia
 - Il riscaldamento dell'assiderato deve essere lento per prevenire la vasodilatazione generalizzata
- Nel congelare colture cellulari è importante compiere il processo con una tempistica appropriata
 - Un congelamento troppo rapido causa danno meccanico dovuto alla formazione di grandi cristalli
 - Un congelamento troppo lento causa la formazione di un fluido iperosmotico che lisa le cellule richiamando acqua

Patologie da radiazioni

- Le radiazioni possono essere di natura elettromagnetica o corpuscolate
- Si definiscono eccitanti le radiazioni con energia inferiore a 10eV, e ionizzanti quelle con energia superiore
 - 10eV è la quantità tipica di energia necessaria ad allontanare un elettrone dall'orbitale esterno di un atomo
- La maggior parte delle radiazioni a cui siamo esposti è di origine naturale
 - La fonte principale è il Radon (55%)

Radiazioni eccitanti

- Le radiazioni infrarosse manifestano principalmente un effetto termico
- La radiazione visibile è poco penetrante, ma può diventare patogena in presenza di fluorofori che la assorbono e la trasferiscono alle cellule
 - Questo fenomeno è detto effetto fotodinamico
 - Composti responsabili sono sia endogeni (porfirine) che esogeni (chinino, essenza di bergamotto)
- Le radiazioni ultraviolette sono più penetranti e preferenzialmente assorbite da proteine ed acidi nucleici
 - Inducono la formazione di dimeri di pirimidina, che se in quantità esagerata possono sovrapporre i meccanismi riparativi
 - Le radiazioni UVB sono le più dannose e causano aging precoce
 - Le radiazioni UV con $\lambda > 320\text{nm}$ non sono praticamente assorbite dai tessuti
 - Categorie professionali particolarmente esposte al sole sono soggette a melanomi ed epitelomi nelle zone esposte
 - * Esistono anche melanomi non correlati all'esposizione al sole (es. colon, bocca)
 - I portatori di difetti nei sistemi riparativi (*Xeroderma Pigmentosum*, *sindrome di Bloom*) sono particolarmente soggetti a danni di questo tipo
 - L'esposizione di breve durata causa una leggera infiammazione della congiuntiva e di altre mucose
 - L'esposizione protratta causa ipercheratosi e deposizione di melanina
 - La melanina viene concentrata al di sopra del nucleo, e protegge lo strato basale dell'epidermide dove sono presenti le cellule in divisione

- Al termine dell'esposizione il ritorno al livello basale di melanina è dovuto all'esfoliazione dei cheratinociti
- Il vetro blocca gli UV, e pertanto non è possibile prendere il sole da dietro ad una finestra
- Gli organismi unicellulari sono particolarmente sensibili alla radiazione UV

Radiazioni ionizzanti

- Un atomo sottoposto a radiazione ionizzante può espellere un elettrone divenendo uno ione carico positivamente
- Se l'energia fornita è sufficiente l'elettrone espulso può a sua volta eccitare altri elettroni dello stesso atomo o di altri atomi, causando ionizzazioni secondarie
- Per ragioni quantitative la maggior parte delle radiazioni ionizzanti negli organismi è assorbita dall'acqua
 - Questo porta alla formazione di radicali per lo più ossidanti come OH^\bullet , in un processo detto di radiolisi
- L'azione delle radiazioni ionizzanti è dovuta sia all'effetto diretto sui costituenti cellulari che ai processi di ossidoriduzione dovuti alla ionizzazione dell'acqua
- L'entità dell'azione diretta a parità di dose di radiazione dipende dalle dimensioni della molecola interessata, per ragioni probabilistiche
- L'azione indiretta funzionalmente più rilevante è quella a carico di acidi nucleici, proteine e lipidi
 - L'ossidazione delle membrane turba la permeabilità delle stesse
- I danni indiretti possono essere limitati da sostanze riducenti come glutathione, vitamina E e cisteina
- La sensibilità alle radiazioni ionizzanti è particolarmente spiccata in cellule che si dividono attivamente
- L'assorbimento di dosi massicce (600 rad) causa morte immediata per rapido crollo pressorio ed insufficienza cardiaca, dovute a massiccio rilascio di molecole vasoattive
- Con dosi inferiori gli effetti acuti sono a carico delle mucose, con stomatiti e diarrea
- Dopo circa 2 settimane dall'esposizione si rendono manifesti i danni a carico delle cellule ematopoietiche, con leucopenia, anemia e piastrinopenia
 - Questo solitamente porta a morte per infezioni opportunistiche
- L'esposizione cronica predispone allo sviluppo di neoplasie, soprattutto epiteliali e leucemie
- Un altro organo molto sensibile sono le gonadi, dove si riduce la gametogenesi
- Le fasi del ciclo cellulare in cui si ha la massima sensibilità alle radiazioni sono la mitosi e la fase S
 - In fase S è presente ssDNA ed in mitosi la condensazione della cromatina rende più facile danneggiare il DNA
 - In mitosi una singola radiazione può creare moltissimi DSBs colpendo un cromosoma condensato (!)
 - Questa differente sensibilità delle cellule è sfruttata in radioterapia per colpire selettivamente cellule tumorali in attiva divisione

Agenti protettivi nei confronti delle radiazioni

- Le cellule impiegano agenti riducenti come la cisteina ed il GSH per contrastare i danni ossidativi dovuti alla radiolisi dell'acqua
- Sono utilizzati anche antiossidanti, che di solito sono di origine vegetale
 - Le piante hanno molti antiossidanti perchè sono sempre esposte al sole e quindi suscettibili a danni da radiazioni
 - La vitamina E, presente nell'olio EVO, è un antiossidante che partecipa alla rigenerazione del GSH ossidato

Corrente elettrica

- Il corpo umano si comporta da buon conduttore elettrico
- L'indice di pericolosità non dipende solo dalla tensione ma anche dalla resistenza incontrata nell'organismo
- Offrono molta resistenza al passaggio di corrente l'epidermide e le membrane cellulari, mentre sono buoni conduttori i muscoli ed i vasi sanguigni, per l'elevato contenuto di acqua

- La pericolosità di una folgorazione è strettamente correlata all'intensità di corrente che attraversa l'organismo
- Si può avere folgorazione quando il corpo chiude un circuito elettrico, quando funge da via di scarico a terra o quando trovandosi in prossimità di un conduttore viene investito da una scintilla
- L'effetto lesivo è di tipo termico, elettrochimico e biologico
- L'effetto Joule dipende da intensità, tempo di contatto e resistenza del mezzo
 - La pelle è solitamente l'organo più suscettibile a danno termico, per la sua elevata resistenza
- A livello elettrochimico si ha accumulo di cationi in prossimità del catodo ed anioni all'anodo
 - Al catodo si accumulano K^+ e Na^+ , che formano idrossidi causando necrosi umida
 - All'anodo si accumulano Cl^- e SO_4^{--} , che formano i rispettivi acidi causando necrosi secca
- Gli effetti biologici consistono in tetania e fibrillazione ventricolare
- La corrente alternata è sempre più pericolosa di quella continua, ma la corrente ad alta frequenza è meno pericolosa di quella a bassa frequenza
- La morte è solitamente dovuta a fibrillazione ventricolare o a spasmo laringeo

Baropatie

- Piccole variazioni graduali di pressione sono ben tollerate dall'organismo
- A pressioni elevate aumenta la solubilità dei gas respirati nel sangue, soprattutto azoto. Se si risale a pressioni inferiori in modo troppo rapido si ha un crollo di solubilità che causa la formazione di emboli gassosi
 - A livello arterioso questi si accumulano nei capillari, occludendoli e causando ischemia tissutale
 - A livello venoso le bolle gassose si raccolgono a livello del ventricolo destro, rendendo poco efficace l'azione cardiaca
 - La terapia consiste nell'utilizzo di una camera iperbarica
- A pressioni ridotte diminuisce la pressione parziale di ossigeno, causando ipossia
 - Come meccanismo omeostatico si osserva iperpnea, tachicardia
 - A lungo termine si ha stimolazione dell'eritropoiesi
- La presenza di forza gravitazionale è essenziale al mantenimento della massa ossea e muscolare

Danno diffuso da agenti chimici

- Per danno diffuso si intende quello non selettivo, dipendente ad esempio dal pH del composto o dalle sue proprietà denaturanti nei confronti delle proteine
- Oscillazioni limitate di pH vengono fronteggiate efficacemente dai sistemi tampone cellulari
- La diluizione di acidi forti nei fluidi biologici causa aumento di temperatura che può anche portare ad ustioni di III grado
 - Si osserva disidratazione dei tessuti, con formazione di escare secche
- Le basi forti hanno un simile effetto termico ma producono escare molli in virtù del loro potere idrolitico
- I solventi causano lisi cellulare per disorganizzazione delle membrane, ma il loro effetto sulla cute è limitato dalla presenza della cheratina, insolubile in questi
 - Si possono avere effetti patologici in conseguenza dell'ingestione di grandi quantità di solventi
- Le soluzioni non isotoniche causano danni da rigonfiamento delle membrane o per perdita di acqua

Danno da veleni e tossici

- Il danno è di tipo selettivo e dipende strettamente dalla dose
- I primi meccanismi di difesa dall'ingestione di un prodotto tossico sono il vomito e la diarrea

Micotossine

- Le aflatossine sono prodotte da *Aspergillus flavus* e si ritrovano nei cereali e prodotti caseari
 - Raggiunge il latte tramite l'alimentazione dell'animale

Piombo

- Molti cosmetici sono ricchi di piombo
- Le ceramiche sono ricche di piombo
- Una volta la benzina era ricca di piombo
- L'intossicazione cronica causa deficit intellettuale e motorio

Alluminio

- E' presente nei deodoranti a lunga permanenza
- Questi deodoranti legano fortemente l'epidermide e durano circa 15 giorni, ossia il tempo di rigenerazione della stessa

Mercurio

- Inibisce il rilascio di neurotrasmettitori e la polimerizzazione dei microtubuli
- E' particolarmente presente nel tonno e altri pesci predatori

Cromo esavalente

- Causa reazioni di ipersensibilità cutanea

Interferenti endocrini

- Sono spesso derivati dalle plastiche come il bisphenol A e l'acido ftalico
- Possono causare sterilità e teratogenesi
 - La fertilità maschile è calata del 70% negli ultimi decenni, probabilmente in parte a causa dell'utilizzo di plastiche
- I parabeni erano usati in molti saponi e fungono da interferenti endocrini
- Gli estrogeni sono usati di proposito negli allevamenti perché danno ritenzione idrica e quindi aumento di peso delle carcasse
- Queste molecole interferiscono con l'apparato riproduttivo e con la tiroide

Altre sostanze chimiche

- Il cloruro di vinile è presente nel PVC, che una volta era usato come pellicola alimentare
- L'acrilammide è una molecola neurotossica

Farmaci

- Un farmaco può essere utilizzato se il rapporto rischio beneficio è favorevole
- Non esiste un farmaco privo di effetti collaterali (Es. il paracetamolo è epatotossico mentre l'ibuprofene ha un effetto antiaggregante)
- Non esiste un farmaco che sia raccomandato nel sano
- Gli eccessi di fitoterapici sono tossici, così come quelli di qualsiasi farmaco

Etanolo

- In Italia vi sono 30000 morti all'anno per cause dirette ed indirette
- Le bevande fermentate possono arrivare al 15% in etanolo, i distillati anche al 40%
- L'assorbimento dipende da quantità, velocità, concentrazione e contenuto gastrico
- L'etanolo può anche essere assorbito per inalazione
- L'alcol deidrogenasi è espressa maggiormente nell'uomo che nella donna, e pertanto i livelli di tolleranza sono diversi
- L'acetaldeide prodotta dal metabolismo dell'etanolo colpisce il citoscheletro dei cardiomiociti, portando a fibrosi cardiaca

Tabagismo

- A seguito di tabagismo si hanno importanti alterazioni dell'espressione genica e un importante effetto mutagenico
- Il cancro causato dal fumo spesso presenta una tipica mutazione di K-ras
- L'azione mutagena è principalmente causata dal benzopirene
- Nei fumatori si ha alta incidenza anche di cancro al pancreas
 - La sopravvivenza media è di 1 anno dalla diagnosi (!)
- Il peso alla nascita da madre fumatrice è inferiore alla norma per l'effetto vasocostrittore della nicotina che diminuisce la nutrizione del feto

Stimolanti e narcotici

- Causano azione stimolante del CNS, aggressività, insonnia, senso di benessere, perdita del senso critico
- L'epigenetica dei geni coinvolti nella sintesi dei neurotrasmettitori e dei loro recettori influenza lo sviluppo di dipendenza da stimolanti
- Le amfetamine sono inibitori della ricaptazione di dopamina e noradrenalina
 - Hanno un effetto inibente sui trasportatori di questi neurotrasmettitori e sulle monoammino ossidasi (MAO), enzimi deputati alla loro degradazione
 - Dato il suo effetto anoressizzante viene usata in piccole concentrazioni nelle diete dimagranti
- La cocaina inibisce il reuptake di dopamina, serotonina e norepinefrina
 - A dosi elevate produce pericolosi aumenti pressori ed ipertermia
 - La cocaina al momento è pericolosamente diffusa
 - Causa un elevato rischio di dipendenza anche dopo pochi utilizzi
 - E' alla base dell'aumentata frequenza di infarto sotto ai 40 anni
 - Causa vasocostrizione, portando a necrosi tissutale
 - * E' frequente la distruzione dei tessuti nasali negli utilizzatori
 - * Viene impiegata a scopo terapeutico nella chirurgia nasale come vasocostrittore
 - L'acqua del Tevere nell'ansa degli Ornari presenta livelli di metaboliti della cocaina molto elevati
 - Spesso chi ne fa uso presenta granulomi da talco, derivati dalle sostanze usate nel taglio della cocaina, derivati dalle sostanze usate nel taglio della cocaina
- L'eroina è un oppioide che aumenta la tolleranza al dolore e dà fortissima assuefazione
 - Inibisce il signaling dei pathway nocicettori iperpolarizzando i relativi neuroni
 - Inibisce il signaling dei neuroni inibitori GABAergici, aumentando di conseguenza la produzione di dopamina
 - E' utilizzata a scopo medico come forte antidolorifico sotto il nome di diamorfina
- I cannabinoidi agiscono sui recettori omonimi a livello del CNS alterando il rilascio di neurotrasmettitori
 - Possono essere efficaci nel trattamento del dolore cronico e nella prevenzione della nausea da chemioterapia
 - Possono contribuire a curare spasmi muscolari dovuti da problemi neurologici
 - Sembrano incrementare il rischio di incidenti stradali
 - Possono essere pericolosi in concomitanza ad alterazioni cardiocircolatorie
 - Sembra che a lungo termine possano diminuire il QI

Patologie da errata alimentazione

- L'inadeguatezza alimentare deve essere valutata sia sul piano qualitativo che quantitativo
- Se l'apporto calorico supera il fabbisogno alimentare si ha l'accumulo di panicolo adiposo
 - Si osserva sia iperplasia che ipertrofia degli adipociti
- L'obesità sovraccarica il sistema cardiocircolatorio e predispone al diabete di tipo II e all'arteriosclerosi
- Un fenomeno di iperalimentazione può anche essere causato da un problema psicologico, detto bulimia nervosa
- In caso di ipoalimentazione si ha dimagrimento, con riduzione del panicolo adiposo e ipoplasia ed ipotrofia dei parenchimi di vari organi

- L'organismo oltre al tessuto adiposo utilizza glicogeno e proteine endogene come fonte di energia in tali condizioni
- Se l'ipoalimentazione evolve in denutrizione si riduce la capacità di difesa dell'organismo verso gli agenti infettivi e si osservano edemi causati da ipoproteinemia
 - A causa dell'ipoproteinemia si ha un abbassamento della pressione colloidale-osmotica del plasma, che si accumula a livello dell'interstizio
 - Un grado estremo di denutrizione è definito **marasma** ++ L'iponutrizione può dipendere da mancato accesso a cibo adeguato oppure essere di origine psicologica, in tal caso detta anoressia nervosa
- Un tempo vi erano carenze alimentari dovute a mancato accesso ad alcuni alimenti mentre oggi si hanno nuove carenze dovute a mode alimentari poco salutari
 - Sono frequenti atassie cerebrali nei bambini di famiglie con diete particolari
- Una misura grossolana dello stato nutrizionale dell'organismo è il BMI, che però non distingue la massa grassa da quella muscolare
- Una dieta si considera squilibrata se carente di un macrocostituente (lipidi, proteine, carboidrati) oppure di un microelemento essenziale
- La malnutrizione proteica è frequente in paesi sottosviluppati
 - I sintomi comprendono carenze di crescita ed edemi diffusi
- Alcuni aminoacidi non possono essere sintetizzati dall'organismo umano e pertanto sono definiti essenziali
 - Sono essenziali C, F, I, H, L, K, M, Y, T, W, V
- La mancanza di acqua non è compatibile con la vita
 - Il fabbisogno idrico giornaliero è di circa 2L, mentre l'acqua metabolica è quantitativamente irrilevante
 - La morte interviene quando si è perso circa il 10% del contenuto d'acqua corporea
- L'eccessiva ingestione di acqua causa intossicazione, e si può osservare in caso di diabete insipido o in soggetti affetti da un disturbo psichico, la potomania
 - Causa ipervolemia con conseguente insufficienza cardiocircolatoria
- Gli squilibri di elettroliti sono frequenti e danno una sintomatologia complessa, dipendente dal tipo di elettrolita interessato
- Le vitamine sono sostanze essenziali non per il loro apporto calorico ma perché fungono da costituenti indispensabili di alcuni componenti strutturali o hanno un ruolo catalitico
 - Sono stoccate in tutte le cellule ma prevalentemente negli epatociti
 - Le manifestazioni patologiche sono spesso ritardate dalle abbondanti scorte presenti, eccetto per alcune vitamine del gruppo B
- Le ipervitaminosi interessano solo le vitamine liposolubili, poiché quelle idrosolubili sono facilmente eliminate con le urine
- L'acido ortofosforico della Coca Cola precipita il Ca^{++} nelle cripte gastriche, impedendone l'assorbimento

Patologia cellulare

Accrescimento cellulare patologico non neoplastico

- Il peso e le dimensioni di organi sono mantenuti costanti da meccanismi omeostatici
- In risposta a situazioni peculiari diversi organi possono variare le proprie dimensioni
- L'accrescimento di un organo o tessuto è detto ipertrofia
 - Se è dovuto ad aumento delle dimensioni cellulari si parla di vera ipertrofia
 - * E' tipico di cellule terminalmente differenziate
 - Se è dovuto ad aumento del numero di cellule si parla di iperplasia
 - * E' tipico di cellule capaci di dividersi
 - La pseudoipertrofia è dovuta all'accumulo di liquidi o altre sostanze
- La diminuzione delle dimensioni di un organo è parallelamente definita ipotrofia ed ipoplasia
 - Atrofia e aplasia sono termini in disuso
- L'agenesia è il mancato sviluppo di un organo in ontogenesi
- Tutti questi fenomeni sono distrettuali (non coinvolgono l'intero organismo) e reversibili (ritornano alla

- normalità dopo la scomparsa dello stimolo che li ha innescati)
- Le principali cause dell'ingrandimento ipertrofico o iperplastico sono
 - Aumento della richiesta funzionale
 - * Ipertrofia della muscolatura scheletrica e cardiaca
 - * Ipertrofia della muscolatura liscia a monte di una stenosi (restringimento di un canale che ostacola il passaggio del contenuto)
 - * Ipertrofia renale a seguito di nefrectomia monolaterale
 - Aumento della stimolazione ormonale (fisiologico o meno)
 - * Ipertrofia dell'utero in gravidanza e della mammella nella donna in pubertà
 - * Ipertrofia delle ghiandole endocrine a seguito di iperstimolazione da parte dell'adenoipofisi
 - Iperalimentazione, che induce iperplasia degli adipociti
 - La diminuzione ipotrofica o ipoplastica sono dovute a diminuita richiesta funzionale e diminuita stimolazione ormonale
 - il limite superiore dell'ipertrofia è dato dall'angiogenesi
 - L'ipertrofia può non garantire una risposta efficace all'aumento di richiesta funzionale
 - Il cuore ipertrofico è intrinsecamente più debole perché l'ipertrofia non è accompagnata ad angiogenesi e quindi l'irrorazione ematica viene compromessa
 - L'ipertrofia rigenerativa avviene nel processo di guarigione delle ferite e nelle situazioni di perdita di massa cellulare
 - Il fegato si rigenera in circa 20 giorni, tornando precisamente alla massa iniziale
 - Nel rimarginare una ferita la replicazione cellulare si arresta quando i 2 lembi si incontrano
 - L'innescò dell'ipertrofia è mediato dal rilascio di fattori di crescita codificati da protooncogeni
 - Alcuni di questi sono mitogeni come HGF (epatociti), EGF (epidermide), FGF (fibroblasti), TGF-alfa
 - Altri sono rilasciati dopo l'ipertrofia e la bloccano, come il TGF-beta
 - Gli ormoni modulano direttamente l'espressione genica innescando l'ipertrofia
 - Non si possono fare più di 2 tagli cesarei poiché la cicatrice si potrebbe strappare, in quanto il tessuto cicatriziale non fa iperplasia come il resto dell'utero in gravidanza
 - Questo porta a morte della donna

Differenziamento cellulare

- E' dovuto all'espressione di alcuni geni ed alla repressione di altri
- La metaplasia è il cambio di differenziamento dovuto alla de-repressione di geni di lineage in tipi cellulari differenziati
 - Un esempio è la cheratinizzazione della mucosa linguale
 - La metaplasia ossea consiste nella formazione di tessuto osseo a partire da connettivo fibroso in risposta ad uno stimolo flogistico prolungato
- L'anaplasia è un processo metaplastico in cui la cellula torna ad uno stato meno differenziato
 - E' reversibile ma spesso associata a trasformazione neoplastica, che è irreversibile

Processi degenerativi cellulari

- Le degenerazioni sono reversibili ma se persistono possono culminare nella necrosi
- Non implicano necessariamente morte tissutale
- Sono una deviazione metabolica tissutale accompagnata da accumulo di sostanze non normalmente presenti in tali quantità nel tessuto
- Distinguiamo degenerazioni epitaliali e connettivali
- Ai fini dell'esame consideriamo solo la degenerazione grassa (steatosi) e amiloide
- Le cellule possono subire danni lievi, subletali o letali
- Alcune modificazioni biochimiche sono tipiche delle cellule danneggiate
 - Ingresso di Na^+ e fuoriuscita di K^+
 - * Il Na^+ è più grande del K^+ e porta con se più acqua, e quindi questo causa rigonfiamento
 - Aumenta la glicolisi anaerobia con accumulo di piruvato e lattato in caso di ipossia

- * L'efficienza del sistema anaerobio è 1/16 di quello aerobico
- * Diminuisce il pH intracellulare
- Si innescano meccanismi di autofagia
- Aumenta il Ca^{++} e si attivano le proteasi Ca^{++} dipendenti
 - * Questo è il punto di non ritorno, da qui in poi si va in necrosi

Steatosi

- E' causata dall'accumulo di lipidi (di solito trigliceridi) nel citoplasma di cellule che normalmente non li presentano
- Si verifica quando si ha una discrepanza tra assunzione cellulare di lipidi e possibilità di smaltimento degli stessi
- Può essere dovuta da alcool o iperalimentazione, o altre cause
- I lipidi possono essere di origine endogena o esogena
- Organi frequentemente colpiti sono il rene, il miocardio e soprattutto il fegato
- Lo studio della steatosi viene fatto col microtomo congelatore per evitare di utilizzare solventi che scioglierebbero i lipidi, e colorando col Sudan
- Il fegato è l'organo più frequentemente colpito ed è anche l'organo dove arrivano i cataboliti di trigliceridi rilasciati dagli adipociti e i lipidi assorbiti nell'intestino
 - Sintetizza acidi grassi dai carboidrati lui stesso e li esterifica in trigliceridi, che poi invia ad alti distretti come LDL
- Le lipoproteine contengono proteine, fosfolipidi, colesterolo, esteri del colesterolo e trigliceridi
 - La sintesi delle lipoproteine necessita dell'apporto alimentare di metionina come donatore di metile, che è usato per la sintesi di colina
 - La colina è essenziale per la sintesi dei fosfolipidi, che nelle lipoproteine si interpongono tra proteine e trigliceridi
 - Metionina e colina sono per questo definiti fattori lipotropi, e la loro carenza riduce lo smaltimento di trigliceridi da parte degli epatociti
- Composti tossici come etanolo, tetracloruro di carbonio e vari veleni interferiscono con la sintesi proteica impedendo la produzione di lipoproteine e quindi causando steatosi
- La steatosi intestinale è dovuta ad una mutazione che impedisce la formazione dei chilomicroni
- Cause della steatosi alcolica
 - Sono tutte riconducibili all'aumento di NADH, AcCoA e acetaldeide
 - L'acetaldeide danneggia il citoscheletro, riduce la sintesi proteica ed aumenta la produzione di ROS
 - Aumento della biosintesi degli acidi grassi
 - Inibisce la loro ossidazione
 - Inibisce la sintesi proteica
 - Causa perossidazione dei lipidi di membrana
 - Interferisce con le proteine del citoscheletro
 - Riduce l'appetito e quindi l'assunzione di proteine
 - Aumenta il fabbisogno di colina in quanto favorisce le metilazioni
- Principali cause di steatosi non alcolica
 - Da aumentata assunzione di lipidi o mobilitazione dei depositi, dovuta ad iperalimentazione o diabete mellito di tipo I
 - Da aumentata biosintesi di acidi grassi, dovuta da etanolo o da carenza di acidi grassi poliinsaturi
 - * Il fegato non può sintetizzare acidi grassi insaturi ma aumenta la sintesi di acidi grassi in risposta alla loro carenza
 - Deficiente assunzione di proteine, che altera la sintesi di apolipoproteine
 - Carenza di metionina o colina
 - Da deficienze proteosintetiche dovute ad assunzione di amanitina, o aflatoxine
 - * L'amanitina è un inibitore della RNA polimerasi
 - Da perossidazione lipidica dovuta da tetracloruro di carbonio
 - * Il meccanismo è molto complesso

- Da blocco della secrezione dovuto da colchicina, falloidina, vinblastina
 - * Bloccano la formazione dei microtubuli
- La steatosi epatica macrovescicolare consiste in un grande vacuolo che disloca il nucleo in periferia
 - Può avvenire dopo un episodio auto di eccesso di lipidi, ma di solito può regredire
- La steatosi epatica microvescicolare è caratterizzata da tanti piccoli vacuoli
 - Avviene per accumulo cronico, con regressione parziale delle macrovescicole che man mano si formano nei vari episodi ma non scompaiono completamente
- Il colesterolo è per lo più di origine endogena
 - Il 30% è alimentare, il resto viene prodotto dal fegato
 - Non vi è un livello particolare che è pericoloso, piuttosto bisognerebbe controllare i livelli di trigliceridi e fare un eco-doppler carotideo
- La steatosi evolve in steatoepatite e poi in cirrosi
 - La cirrosi è irreversibile e può essere causata anche da iperalimentazione ed epatite C
- E' possibile togliere l'80% del fegato di un topo
 - Ho tanta riserva funzionale, e quindi per osservare un danno funzionale necessito di averne compromesso gran parte
- La risposta ad acidi grassi è mediata dai recettori PPAR e dalle sirtuine
 - I PPARs sono recettori nucleari che rispondono a FFAs
 - Le sirtuine sono deacetilasi che operano su istoni ed altre proteine
 - * Sono sensibili ai livelli di NADH e AcCoA
- I prodotti tossici come idrocarburi aromatici sono rilevati da AHR, che upregola l'espressione dei CYPs
- Osservo iperinsulinemia (non so perché sta qua, lo lascio in caso mi ricordi)

Amiloidosi o beta-fibrillosi

- E' categorizzata come una degenerazione del connettivo, ossia come modifica della composizione della ECM
- La sostanza amiloide è il materiale di accumulo extracellulare di questa degenerazione
 - E' detta amiloide perché si colora di rosso con lo iodio, come l'amido
 - E' di natura proteica
 - Ha proprietà di colorazione peculiari
 - * Si colora di rosso anziché di blu-viola con il blu di toluidina
 - * E' l'unico costituente biologico che si colora con rosso Congo
 - * Sotto luce polarizzata è birfrangente, cosa tipica delle strutture fibrillari
 - E' costituita da 3 componenti
 - * Fibrille proteiche in forma beta, la maggior componente
 - * Globuline ematiche, dette componente P, che sono legate alle fibrille
 - * Proteoglicani
 - E' molto poco solubile e crea gravi danni da compressione nei tessuti in cui si deposita
- Le fibrille possono avere varia origine
 - Derivano da proteine ematiche fisiologicamente presenti nel plasma ma che in alcuni casi aumentano marcatamente in condizioni patologiche che possono culminare in amiloidosi
 - Queste proteine sono idrolizzate in frammenti che polimerizzano depositandosi extracellularmente
- La classificazione è molto complessa e la provenienza delle fibrille può essere varia
 - Può essere in forma sistemica con localizzazione preferenziale in fegato, rene, milza, miocardio, esofago, lingua
 - Può essere in forma localizzata nel CNS
 - Le fibrille AA derivano da SAP, una proteina di fase acuta epatica
 - Le fibrille AL derivano dalle catene leggere lambda delle immunoglobuline
 - Le fibrille ATTR derivano dalla transtiretina, o prealbumina
 - Le fibrille AH compaiono in pazienti sottoposti ad emodialisi e derivano dalla beta-2 microglobulina
 - * E' una proteina che normalmente viene filtrata e riassorbita nel rene ma non è filtrata negli apparati di dialisi
 - Le fibrille Prp sono di origine prionica e sono resistenti alle proteasi

- Le fibrille AC si pensa derivino dalla calcitonina
- Le fibrille AB derivano da APP, una proteina plasmatica
- Non è ben chiaro perché le fibrille si depositino in sedi specifiche
- La sola sintesi in eccesso dei precursori non sembra sufficiente a causare l'amiloidosi
- La malattia di Creutzfeld-Jacob è dovuta ad un'amiloidosi causata da Prp mal ripiegata, che catalizza la conversione di forma di altra Prp
 - Topi Prp ko sono immuni alla malattia

Altri processi degenerativi (da non fare nel dettaglio)

- Ipossia e molti composti tossici e agenti infettivi causano prima rigonfiamento torbido, che poi procede verso degenerazione vacuolare e poi degenerazione a gocce ialine
 - Cellule soggette a rigonfiamento torbido hanno citoplasma granulare e rigonfio
 - * I mitocondri si rigonfiano e fanno sembrare la cellula torbida
 - * L'alterazione mitocondriale causa deficit energetico e quindi crollo dei gradienti ionici
 - Nella degenerazione vacuolare si formano vacuoli contenenti acqua e proteine
 - Nella ialinosi (tipica dei tubuli renali) si ha riassorbimento di proteine che raggiungono il citosol per pinocitosi
- Le tesaurismosi (malattie da accumulo) sono una condizione ereditaria dovuta a difetti di enzimi lisosomiali
 - La sfingolipidosi causa accumulo di sfingolipidi specialmente in CNS e macrofagi
 - La gangliosidosi causano accumulo di gangliosidi particolarmente nel CNS
 - La mucopolisaccaridosi causa accumulo di mucopolisaccaridi, particolarmente in ossa, cartilagine ed umor vitreo
 - La glicogenosi causa accumulo di glicogeno e ipoglicemia
- Le alterazioni del connettivo coinvolgono accumulo nella sostanza fondamentale, extracellularmente
 - La degenerazione fibrinoide è associata a flogosi e malattie autoimmuni
 - La degenerazione mucosa è causata da accumulo di GAG (acido ialuronico), è responsabile dell'esoftalmo ipertiroidico
 - La degenerazione ialina è dovuta alla deposizione di materiale amorfo
 - * Avviene spesso nelle vecchie cicatrici e nello stroma di tumori

Necrosi

- La necrosi è la morte accidentale di gruppi più o meno numerosi di cellule appartenenti allo stesso tessuto o organo in conseguenza di insulti lesivi
- E' costantemente seguita da infiammazione acuta poiché i detriti cellulari sono fortemente flogogeni e richiamano fagociti
- Le cause principali sono ipossia, carenze nutritive, denaturazione delle proteine, distruzione meccanica, termica o chimica
- Sembra culminare in effetti dovuti a denaturazione proteica (necrosi coagulativa) oppure ad autolisi dovuta al rilascio di enzimi lisosomiali (necrosi colliquativa)
- Molti agenti chimici causano necrosi turbando l'omeostasi del Ca^{++} , aumentandone la concentrazione intracellulare
- Le cellule necrotiche sono prima rigonfie e poi lisate
- Dopo la morte cellulare si osserva picnosi (riduzione del volume del nucleo), carioressi (frammentazione nucleare) e cariolisi (dissoluzione del nucleo)
- Si osserva condensazione della cromatina, blocco della sintesi di ATP
- E' reversibile fino al punto di non ritorno, costituito dal rilascio del contenuto lisosomiale
- L'ischemia causa blocco della fosforilazione ossidativa, che blocca quindi la produzione di ATP
 - Senza ATP si blocca la Na/K ATPase e crolla il gradiente Na , che spinge a sua volta il gradiente Ca^{++}
 - Aumenta il Ca^{++} intracellulare
 - Per assenza di ossigeno si fa glicolisi anaerobica ma questo abbassa il pH intracellulare per

- produzione di piruvato e lattato
 - Si blocca la sintesi proteica per carenza di ATP
 - Ho DNA damage dovuto a blocco di tutti i meccanismi di sintesi per carenza energetica
- L'infarto è più grave nel giovane poiché le cellule non sono adattate ad uno stato cronico di ipossia
 - Nell'anziano il lume delle arterie è già ridotto e questo mette in campo meccanismi di adattamento cellulari all'ipossia tramite il fattore di crescita IGF
 - IGF induce l'espressione di fattori angiogenici come VEGF
 - Si formano vie di irrorazione ridondanti che rendono meno grave l'infarto
- La necrosi gangrenosa dovuta dai clostridi è del tipo umido ed ha una prognosi peggiore di quella secca
- Un ascesso è una raccolta di essudato purulento all'interno di tessuti
 - E' solitamente causato da stafilococchi
- Un ulcera è una ferita a difficoltà di cicatrizzazione, è spesso infetta con batteri che sottraggono nutrimento impedendo la ricostituzione del tessuto
- Il fegato che ricresce fa ricostituzione, non rigenerazione perché la struttura macroscopica che si rigenera è diversa da quella originale
- La coda della lucertola che ricresce è invece una vera rigenerazione

Autofagia

- L'autofagia permette di rimuovere i componenti cellulari danneggiati
- Si attiva particolarmente in periodi di digiuno
- Sembra un meccanismo simile all'endospora batterica, la cellula si isola dall'esterno e usa le proprie risorse
- In alcuni approcci chemioterapici si usano inibitori dell'autofagia per forzare la cellula tumorale a interfacciarsi con l'esterno
- Si distingue macroautofagia, microautofagia e autofagia mediata da chaperons
- Normalmente mTOR e AMPK fosforilano ULK1 ed ULK2, inibendo l'autofagia
- L'inibizione di mTOR ed AMPK attiva le ULKs, che formano un complesso con altre proteine Atg che innescano la formazione dell'autofagosoma

Degenerazione amiloidea

- L'accumulo è extracellulare e impedisce gli scambi di sostanze con la cellula
- E' correlata ad Alzheimer
- E' caratterizzato da materiale fibrillare in conformazione beta, che data la conformazione non può essere degradato
- Le proteine misfolded sono legate da BiP che attiva le allarmine e geni di adattamento
- Può essere sistemica, spesso dovuta all'accumulo di immunoglobuline
 - In caso di infiammazioni croniche e mieloma
- Può essere localizzata ad esempio nel cervello (Alzheimer)
 - Può essere dovuto a varie proteine

Apoptosi

- Nell'apoptosi si ha disgregazione in corpi apoptotici che sono poi catturati da leucociti
- Il nucleo si frammenta e la cromatina si condensa
- L'apoptosi è altamente regolata ed una volta innescata è irreversibile
- Non è una morte cellulare infiammatoria, anche se sembra che il leucocita comunque riceva segnali quando fagocita i corpi apoptotici
- Definirla programmata è un po' impreciso, può essere tale ma anche no, ad esempio può essere indotta a seguito di un danno
- Avviene per definire la struttura di organi in ontogenesi, e nei linfociti anti-self nel timo
- Può avvenire per privazione di fattori di crescita ed anche in patologie neurodegenerative
- L'apoptosi può essere valutata con la tecnica TUNEL

- Usa la TdT per marcare le estremità di DNA con nucleotidi marcati
 - In apoptosi il DNA viene frammentato quindi avrà molte estremità, che danno un segnale più forte
 - In elettroforesi un genoma apoptico crea un ladder
 - * Il DNA è degradato dalla Caspase activated DNase (CAD) soltanto tra i nucleosomi
- La via intrinseca origina da sensing di stress cellulare, mentre quella estrinseca da signaling da parte di altre cellule
 - Entrambe convergono sulla caspasi 3
 - Si ha l'attivazione di caspasi iniziatrici, che attivano a loro volta caspasi esecutrici (3, 6, 7)
- La via estrinseca è innescata da un recettore contenente death domains
 - Recettori con death domains son TNFR e FAS
 - Il signaling porta alla formazione del complesso DISC
 - FAS recluta FADD che attiva la caspasi 8, la quale attiva BID che va nel mitocondrio
 - * Si attiva anche la caspasi 10, che cliva la 3
 - TNFR recluta TRADD che attiva le caspasi 1 e 4, che attivano la 3
- La via intrinseca è innescata dal rilascio di citocromo C dal mitocondrio per perforazione della membrana mitocondriale esterna
 - Bax, Bak e Puma promuovono la perforazione mentre Bcl-2 e Bcl-xl la inibiscono
 - Il citocromo C nel citosol lega APAF1 ed ATP, formando l'apoptosoma
 - Questo complesso attiva la pro-caspasi 9
 - La caspasi 9 cliva la procaspasi 3, attivandola
 - Dal mitocondrio viene rilasciata anche SMAC, che inibisce IAP nel citosol
 - * IAP normalmente sopprime le caspasi
- L'aumento dei livelli di Ca^{++} intracellulare innesca apoptosi intrinseca
- Radiazioni, tossine, e ROS causano danno al DNA, che attiva p53
 - p53 può attivare direttamente la caspasi 3 e può indurre il rilascio di citocromo C dai mitocondri
 - Trascrive Bax, Bak e Puma
- Le cellule che non fanno apoptosi (cristallino) fanno senescenza, ossia entrano in G0
- TNF induce anche infiammazione, oltre che apoptosi dipende dal signaling network a valle
- Le proteine PARP inibiscono l'apoptosi e stimolano meccanismi di repair
 - Si prova ad inibire PARP a scopo farmacologico per i tumori, per indurre apoptosi
 - * E' un esempio di sintetic lethality che ha rivoluzionato la prognosi del tumore alla mammella e all'ovaio
- L'etoposide lega il DNA e la Topoisomerasi II, impedendo a questa di rilegare gli strands
 - Introduce quindi DSBs, con più efficienza in cellule che si dividono attivamente come quelle neoplasiche
 - Il danno al DNA può indurre apoptosi della cellula
- A scopo terapeutico non posso spingere troppo verso l'apoptosi altrimenti danneggio troppo le cellule sane
- In alcuni casi posso avere cancro secondario alla chemioterapia, indotto da questa

Cancro

- I tumori o neoplasie sono l'insieme di una popolazione di cellule somatiche che ha solitamente origine clonale ed ha subito una serie di danni genomici peculiari
- Le mutazioni cancerogene tipicamente causano
 - Autonomia moltiplicativa
 - Perdita di capacità differenziativa
 - Perdita della capacità di fare PCD
- Studiare genoma e proteoma del tumore può non essere sufficiente
 - Un approccio è studiare il metaboloma
- Si pensa vi debbano essere più mutazioni contemporanee per indurre cancro
 - Possono pure essere modifiche epigenetiche (!)
 - Coinvolgono aumento della proliferazione e diminuzione della stabilità genomica

- Spesso un tumore ha più cloni distinti mutati da un clone originale unico, è eterogeneo
- Se ho già un allele mutato dallo zigote, basta un danno solo a causare mancanza del gene
 - Questo è alla base dei tumori precoci familiari
- Tutti i citotipi possono eventualmente andare incontro ad una trasformazione neoplastica
- Non tutte le anomalie di accrescimento e proliferazione sono neoplasie (es. ipertrofia ed iperplasia)
 - Non sono trasformazioni neoplastiche perché sono reversibili al cessare dello stimolo che ne ha causato l'insorgere
- Il termine tumore deriva dall'aspetto macroscopico che solitamente è rilevato sul sito anatomico di origine
- Il termine cancro deriva da granchio ed è dovuto al fatto che le cellule tumorali formano propaggini che infiltrano e distruggono il tessuto sano, come chele di un granchio
 - Inizialmente indicava solo i tumori epiteliali maligni ma ora è usato impropriamente per tutte le neoplasie maligne
- I tumori hanno cause multiple, esogene ed endogene
- I tumori vengono classificati in benigni e maligni in base alle loro modalità di accrescimento e al loro comportamento nei riguardi dei tessuti limitrofi
 - Le differenze tra neoplasie benigne e maligne sono principalmente invasività e formazione di metastasi
 - Non necessariamente un tumore benigno cresce più lentamente di uno maligno, e spesso non è così
 - I tumori benigni mantengono caratteristiche morfofunzionali simili a quelle originali e si sviluppano in modo espansivo
 - * Lo sviluppo espansivo comprime le cellule circostanti senza disintegrarle
 - * Può comunque causare danni da compressione
 - * Non rispettano i meccanismi di omeostasi proliferativa e di secrezione di prodotti (adenomi)
 - * Una volta asportati, non recidivano
 - I tumori maligni presentano cellule morfologicamente distinte da quelle normali, polimorfiche
 - * Il nucleo è spesso ipercromico ed in fase mitotica
 - * Infiltra e distrugge i tessuti limitrofi
 - * Le cellule tumorali danno metastasi, ossia si distaccano e viaggiano sospese nel sangue e nella linfa formando emboli neoplastici
 - L'embolo neoplastico può arrestarsi e dare origine a tumori secondari
 - La metastatizzazione trasforma il tumore da patologia locale a sistemica
 - * Data la difficoltà nell'asportare chirurgicamente tutte le cellule neoplastiche, danno spesso recidiva
 - * Producono cachessia nell'organismo perché producono od inducono la produzione di citochine come il TNF
- Il Pap-Test (Papanicolau) è consiste nell'analisi microscopica di cellule di sfaldamento presenti nel secreto vaginale
 - Permette anche l'individuazione di lesioni precancerose e processi infiammatori di vario tipo
 - Metodi simili sono applicabili in altri tumori interessanti superfici di organi che comunicano con l'esterno
- Napoleone Ferrara ha scoperto il VEGF e fatto anticorpi contro di esso che limitano l'angiogenesi tumorale
- Spesso oggi si fa overdiagnosi, che limita l'attenzione dedicata ai casi veramente importanti

Classificazione

- Una neoplasia presenta un parenchima, che dà il nome al tumore, ed uno stroma che lo sostiene
- I tumori sono classificati in base al tessuto di origine, che spesso può essere dedotto da analisi istologica o biochimica
 - Tumori di origine incerta sono definiti anaplastici
- I tumori benigni epiteliali si presentano come una protuberanza che emerge dal tessuto di origine
 - Il polipo ha un peduncolo che lo connette al tessuto di origine
 - * Hanno uno stroma connettivale con vasi e un rivestimento epiteliale

- Spesso non presentano atipie
- Il papilloma è simile ma ha un peduncolo connettivale ramificato
 - * In alcuni casi (vescica) può essere considerato maligno
- La verruca è una neoplasia ipercheratosica, a volte di origine virale
- I tumori maligni epiteliali sono detti epitelomi o carcinomi
 - Hanno margini mal definiti
 - Sono spesso coriacei e posso dar luogo ad ulcere e sanguinamenti
 - L'epitelioma basocellulare origina dallo strato basale e quello spinocellulare o squamoso da cellule cheratinizzate
 - * Quello spinocellulare è più soggetto a metastasi
- I tumori benigni dell'epitelio ghiandolare sono detti adenomi
 - Spesso riproducono l'architettura della ghiandola di origine
 - Posso dare tumori misti come i fibroadenomi mammari e i tumori della parotide
- I tumori maligni dell'epitelio ghiandolare sono detti adenocarcinomi
 - Ricordano ancora la struttura della ghiandola di origine
 - Se sono molto indifferenziati sono detti carcinomi
 - * Sono formati da isole o cordoni cellulari che non hanno struttura ghiandolare
- I tumori benigni del connettivo sono detti mesenchimali
 - Sono chiamati col nome del tessuto di origine seguito da -oma
- I tumori connettivali maligni sono detti sarcomi
 - Sono distinti in blastici (differenziati) ed anaplastici
 - Hanno cellularità molto più elevata del tessuto di origine
- I tumori emolifopoietici sono detti leucemie (staminali midollari) o linfomi (linfociti maturi)
 - Le leucemie possono essere linfoidi o mieloidi
 - I linfomi possono essere Hodgkin (con cellule multinucleate dette di Reed-Sternberg) e non Hodgkin
 - I plasmacitomi derivano da una plasmacellula differenziata e producono quantità abnormi della sua immunoglobulina
 - * A volte producono un eccesso di catene leggere che sono filtrate dal glomerulo renale e in parte riassorbite dal tubulo, danneggiandolo
- I melanociti derivano dalla cresta neurale e possono dare tumori benigni o maligni
 - Quelli benigni sono detti nevi
 - * Se divengono displastici sono soggetti a trasformazione maligna
 - Il tumore maligno è detto melanoma
- I tumori del sistema nervoso sono distinti in tumori delle cellule neuroepiteliali, delle guaine e delle meningi
- Esistono anche tumori placentari e che originano dagli annessi embrionali
- I teratomi sono tumori molto indifferenziati che derivano da tessuto non presenti normalmente nel loro sito di origine
- Esistono anche teratomi benigni frequenti nelle gonadi
- I tumori sono classificati in gradi da I a IV in base a quanto sono differenziati

Invasività e metastatizzazione

- L'invasività neoplastica dipende dal fatto che le cellule tumorali hanno poca adesione omotipica
 - L'invasività è la capacità di infiltrare il tessuto sano, danneggiandolo fisicamente
 - Spesso è dovuto alla riduzione della produzione di caderine
 - Si ha perdita di inibizione da contatto
 - Rilasciano proteasi che degradano la ECM
 - Metabolizzano il glucosio per via glicolitica anche in presenza di ossigeno (lo fanno solo le cellule della retina in condizioni fisiologiche)
 - * Questo produce lattato che abbassa il pH locale, favorendo l'azione delle proteasi
 - Aumentano l'espressione di integrine che promuovono l'adesione eterotipica ed alla matrice
 - Rilascia fattori angiogenetici
 - * Lo sviluppo avascolare del tumore può arrivare fino ad 1 mm

- La metastatizzazione è la capacità di formare tumori secondari
 - Non è sempre correlata all'invasività
 - Il 60% di pazienti hanno metastasi al momento della diagnosi
 - Una cellula tumorale ha fenotipo metastatico se
 - * E' capace di distaccarsi dalla sede di origine
 - * Riesce ad invadere il connettivo ed i capillari
 - * Sopravvive nel sangue (o linfa)
 - * Riesce ad arrestarsi in determinate sedi del circolo sanguigno (o linfatico) tramite l'espressione di integrine
 - * Riesce ad uscire dal vaso
 - * Si moltiplica ed invade i tessuti in cui si arresta esprimendo molecole di adesione che interagiscono nella nuova sede
 - * Produce fattori angiogenetici nella nuova sede che gli garantiscono nutrimento
 - Il fenotipo metastatico è spesso organotropico, in base alle molecole di adesione espresse
 - Alcuni organi non presentano quasi mai metastasi (cuore, muscolo scheletrico, milza)
 - La via di diffusione ematica è usata principalmente dai sarcomi ed alcuni carcinomi
 - * Viene raggiunta direttamente o tramite la linfa, attraverso il dotto toracico
 - * Una volta nel sangue le cellule sono avvolte da un reticolo di fibrina e piastrine in quanto l'alterazione dell'endotelio dovuta alla loro azione produce effetti coagulativi
 - In circolazione le cellule metastatiche aderiscono e formano trombi, che le mascherano dal sistema immunitario
 - La via linfatica è preferita dai carcinomi
 - * Consente il raggiungimento dei linfonodi regionali, prima stazione di arresto
 - La via transcelomatica usa pleure, peritoneo e pericardio come via di trasmissione
 - * Il fluido del peritoneo è detto ascite
 - * Il pericardio può essere raggiunto da metastasi pleuriche
 - La via canalicolare sfrutta il dotto di vari organi (ghiandole, tubuli renali, uretere)
 - Possiamo avere metastasi per contiguità, che non viaggiano nel circolo ematico
 - * Un esempio è il trasferimento da pancreas a fegato
 - Le metastasi sono un fenomeno poco attivo poiché le cellule metastatiche non hanno solitamente capacità di locomozione
 - La degradazione della matrice innesca una reazione immunitaria, che produce fattori di crescita per provare a riparare la lesione ed indirettamente stimola l'angiogenesi tumorale
 - Le metastasi si depositano in zone a lento flusso ematico
 - Per poter metastatizzare le cellule neoplastiche compiono una Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)
 - * Le cellule fanno transizione inversa da mesenchima ad epitelio nel sito di arrivo
 - La metastasi fa angiogenesi, e può a sua volta metastatizzare
 - Le metastasi sono frequenti in ossa, cervello, fegato, polmoni

Cancerogenesi

- La cancerogenesi è un processo multifasico caratterizzato da iniziazione, promozione e progressione
- Tutti i meccanismi cancerogenetici causano danni genomici
- La popolazione neoplastica è molto variegata e non clonale
- I cancerogeni chimici agiscono al raggiungimento di una dose soglia, che può anche essere dilazionata nel tempo
- La cancerogenesi chimica sperimentale viene iniziata da parte di un cancerogeno genotossico e promossa in modo aspecifico con olio di croton, un agente infiammatorio
- Le sigarette hanno effetto infiammatorio e per questo promuovono la carcinogenesi
- Gli idrocarburi policiclici aromatici sono spesso derivati del benzene
 - Il DMBA (dimetil-benz-antracene) è usato sperimentalmente come cancerogeno
 - Altri sono il benzopirene, le nitrosamine ed i carbammati

Oncogeni ed oncosoppressori

- Sono stati scoperti come geni virali ma poi identificati anche nel genoma dell'ospite
- Gli oncogeni cellulari derivano da protooncogeni cellulari altamente conservati
 - Sono geni che presiedono a fenomeni di moltiplicazione e proliferazione
 - La trasformazione in oncogeni è causata da stimoli esogeni
 - Le mutazioni degli oncogeni sono dominanti
- Gli oncosoppressori sono normalmente coinvolti nel limitare la replicazione cellulare
 - La loro mutazione deve avvenire in entrambi gli alleli per causare carcinogenesi
 - * Ci sono eccezioni
 - La mutazione di p53 causa la sindrome di Li-Fraumeni, che predispone ad una vasta gamma di tumori
 - Sono oncosoppressori anche i geni che presiedono alla PCD
- Il ciclo cellulare è controllato da geni gate keepers e care takers
 - I geni gate keepers controllano la proliferazione
 - I geni care takers presiedono all'integrità genomica
- Il primo oncosoppressore ad essere scoperto è stato pRb (Retinoblastoma protein)
 - E' un gate keeper
 - Causa retinoblastoma perché l'occhio è particolarmente suscettibile a danni genomici
 - * E' sempre esposto a radiazione UV e le cellule della retina non possono fare apoptosi
 - Blocca la progressione da fase G1 a fase S
 - Lega ed inibisce E2F, che è un TF che trascrive i geni di fase S
 - Rb è fosforilato ed inibito dalle CDK di fase S
 - L'attivazione di Rb è regolata dal bilanciamento tra GFs e inibitori di crescita
- p53 agisce come omotetramero e gioca un ruolo essenziale in progressione del ciclo cellulare, apoptosi e integrità genomica
 - Ha un'emivita normale di circa 20 minuti
 - * Normalmente p53 è degradato dal proteasoma perché l'E3 ubiquitina ligasi MDM2 lo ubiquitina
 - * p53 vive poco perché altrimenti in overexpression da apoptosi, letale in embriogenesi nel topo
 - La sua assenza non è letale in ontogenesi, ma i topi p53 ko sviluppano cancro in 3 mesi dalla nascita
 - Ha un dominio attivatore TAD, un dominio PRR (proline rich repeat), un dominio DNA binding ed una regione di tetramerizzazione
 - La maggior parte delle mutazioni avvengono nel DNA binding domain
 - E' attivato dai sensori ATM e ATR, che screenano il DNA alla ricerca di danno
 - * Sono delle chinasi
 - * ATM fosforila p53, che si distacca da MDM2 e quindi non è degradato
 - * ATR è attivato in risposta a ssDNA esposto
 - * ATM è attivato da DSBs
 - Quando attivato blocca il ciclo cellulare
 - * Se il DNA è riparato si continua col ciclo, ma se non viene riparato innesca senescenza tramite p21, oppure apoptosi attivando Bax
 - MDM2 è un oncogene
 - p53 produce anche MDM2 in un loop negativo
 - L'acetilazione delle K di p53 modula la risposta al danno (repair, apoptosi, senescenza)
 - E' un oncosoppressore dominante, ne basta una sola copia mutata(!)
 - * Agisce da dominante negativo
 - p53 agisce sia come TF che a livello citosolico
 - Il fatto che i p53 ko siano vitali significa che le sue funzioni sono quasi tutte ridondanti, eccetto nella tumorigenesi
 - * Non è essenziale per l'apoptosi, che deve necessariamente avvenire in ontogenesi
 - p53 trascrive Puma, Noxa e Bax, che spingono verso l'apoptosi
 - Nel citosol p53 va nel mitocondrio dove regola apoptosi
 - Può regolare il metabolismo cellulare tramite TIGAR

- * TIGAR regola il metabolismo del glucosio e autofagia
 - Gli elefanti non hanno praticamente cancro ed hanno 40 copie di p53
 - Le nutline (molecole simili ad imidazolo) inibiscono l'interazione di p53 con MDM2 e quindi forzano l'attivazione di p53
 - PRIMA-1-met è un farmaco che riattiva le conformazioni mutanti di p53, è in trial di fase 2
- BRCA1 è una proteina che prende parte ad HR, nel DSB repair
 - Effetto Jolie, tutti vogliono fare mastectomia se sanno di avere BRCA1 mutato in famiglia, anche se spesso non è necessario
 - Sue mutazioni sono implicate in cancro a mammella, utero, colon e prostata
 - E' una proteina molto grande che fa sensing del DNA damage
 - Anche una sola copia mutata rende più probabile mutare la seconda, perché limita le capacità di DNA repair
- PARP è una proteina che in risposta a danno single strand sintetizza uno stretch di poli-A che funge da segnalatore
 - Questa poli-A sembra segnalare anche per apoptosi
 - Quando si innesca apoptosi PARP è inattivato dalla caspasi 3
 - PARP inhibitors bloccano il riparo di danni single strand e questo causa dopo replicazione la formazione di DSBs
 - Le cellule tumorali spesso sono mutanti per meccanismi di DSBR e quindi vanno in apoptosi a seguito di danno al DNA
 - E' un esempio di synthetic lethality
- CDK4 è una chinasi che regola il passaggio del checkpoint G1-S
- APC è una proteina che quando mutata causa la poliposi multipla familiare del colon
 - Nei mutanti si ha incidenza di cancro a 60 anni al 100%(!)
 - E' un regolatore negativo della beta catenina, formando il destruction complex per questa
 - * La beta catenina è un segnalatore intracellulare coinvolto nella regolazione dell'adesione cellulare che è attivata segnala tramite il pathway Wnt
 - Il colon è uno dei tessuti a più alto tasso di replicazione
- CD44 è una molecola complessa, con 10 esoni a splicing alternativo
 - E' implicato nella metastatizzazione
 - E' un recettore per acido ialuronico e collagene
 - E' coinvolto in angiogenesi, proliferazione, survival
- Mutazioni del sistema di mismatch repair (MSH, MLH) predispongono al cancro coloretale non poliposico ereditario (sindrome di Lynch)

Immortalizzazione

- Le cellule sono normalmente sierodipendenti, ossia necessitano di fattori di crescita presenti nel siero
- Molte cellule tumorali sintetizzano i fattori di crescita di cui necessitano e quindi non sono sierodipendenti
- Cellule normali si dividono 50-100 volte prima di andare in senescenza, mentre quelle tumorali possono dar luogo a linee cellulari
 - Questo è dovuto all'iperespressione della telomerasi
- In molti tumori si ha iperespressione della ciclina D che porta all'ingresso in G1 dalla G0
 - Questo porta all'ingresso immediato in G1 dopo la fase M ed il salto della G0

Azione del sistema immunitario

- I meccanismi di difesa contro i tumori sono sia innati (NK) che specifici
- I meccanismi specifici (BCs e TCs) riconoscono antigeni tumorali costituiti da geni cellulari mutati
- Un approccio terapeutico è l'uso di molecole che attivano il sistema immunitario per combattere un tumore

Epidemiologia

- Nel corso del XX secolo l'incidenza dei tumori ha subito un costante incremento
- I tumori sono la seconda causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiocircolatorie
- L'80% dei tumori ha causa esogena e solo il 5% ha base genetica
- Il carcinoma allo stomaco era molto frequente all'inizio del '900, mentre ora è più raro
 - Era dovuto alla cattiva conservazione degli alimenti
 - Il frigorifero è stato uno dei maggiori contributi alla sua diminuzione
 - I norcini hanno ancora un alto tasso di incidenza dovuto all'uso di nitriti
 - Forse *Helicobacter pylori* causa infiammazione cronica, causando cancro allo stomaco
 - * La sua eradicazione potrebbe essere concausa della diminuzione di questo cancro
- Il carcinoma polmonare è aumentato enormemente a causa del fumo
 - Ha iniziato ad aumentare negli anni 50 e poi ha iniziato a scendere nel 90 per la maggior sensibilizzazione all'argomento
- L'incidenza di tutti i tipi di tumori aumenta dopo i 30 anni
 - Specialmente l'incremento si osserva dopo l'età riproduttiva, dove non agisce la selezione
 - Questo nella donna coincide con la menopausa
- L'aumento della vita media aumenta sensibilmente l'incidenza delle neoplasie nella popolazione
- Si ritiene che i tumori infantili (sotto i 5 anni) abbiano origine intrauterina
- L'incidenza di tumori è equivalente per i 2 sessi, ma la distribuzione in rapporto con l'età è molto diversa
 - Sotto i 10 anni l'incidenza è maggiore nel maschio
 - Tra i 20 e 60 anni l'incidenza è elevata nelle donne, specie per tumori a mammella e utero
 - Sopra i 60 anni l'incidenza è molto maggiore nel maschio
- Il carcinoma del collo dell'utero è raro nella vergine e più frequente nelle pluripare
- Al contrario, le nullipare hanno maggiore incidenza di carcinomi dell'endometrio e dell'ovaio
- L'esposizione professionale è un importante fattore di rischio
 - Gli spazzacamino sviluppano frequentemente tumore a livello delle pieghe scrotali
- L'esposizione ambientale è aumentata molto con l'urbanizzazione
 - Uno dei principali fattori di rischio sono gli idrocarburi policiclici aromatici
- Il rischio oncogenico iatrogeno è quello dovuto a farmaci
- Il rischio oncogenico alimentare può essere qualitativo (dovuto al tipo di alimento), quantitativo (iperalimentazione) o accidentale (inquinamento dell'alimento con composti cancerogeni)
 - Contaminanti cancerogeni sono le aflatossine
- Il rischio voluttuario è dovuto all'esposizione volontaria a fattori di rischio come il fumo di sigaretta
- Il sangue occulto nelle feci se positivo è quasi sempre veritiero
- Per il tumore al pancreas si hanno solo 6 mesi di sopravvivenza poiché viene di solito individuato in stadio avanzato
- Il tumore all'utero è in discesa per uso di preservativi (minor trasmissione di HPV)
 - Questo è dovuto anche al Pap-test ed alla vaccinazione anti-HPV
- I tumori più frequenti sono alla mammella ed alla prostata, ma sono raramente fatali
- Nei melanoma day spesso viene offerta la mappatura gratuita dei nei
- I tumori epiteliali sono più frequenti di quelli mesenchimali poiché gli epitelii sono a contatto con l'esterno

Chemioterapia

- I chemioterapici danneggiano soprattutto le cellule in divisione, ma non solo
 - Anche il CNS è soggetto a questi danni, e si sviluppa il cosiddetto *chemiobrain*
 - Si hanno problemi al sistema immunitario, perdita di capelli

Inflammation

- L'inflammation o flogosi è l'insieme delle modificazioni che si verificano in un distretto colpito da un danno non letale
 - Il danno può essere causato da agenti fisici, chimici o biologici
 - Si svolge con le stesse modalità, indipendentemente dall'agente che lo ha causato
- E' una manifestazione prevalentemente locale
 - Si ha comunque anche un effetto sistemico tramite citochine che inducono la risposta di fase acuta da parte del fegato
- Si indica con l'organo colpito seguito dal suffisso -ite
- Febbre e leucocitosi (aumento del numero di leucociti ematici) sono due manifestazioni caratteristiche
- E' normalmente utile, ma se lo stimolo nocivo è particolarmente intenso la flogosi può divenire dannosa
 - E' difficile determinare quando la flogosi passa da meccanismo omeostatico a fenomeno patologico per se stessa
- I sintomi cardinali della flogosi sono
 - *Calor*, aumento della temperatura locale
 - *Tumor*, gonfiore
 - *Rubor*, rossore
 - *Dolor*, indolenzimento
 - *Functio laesa*, compromissione funzionale
- I vasi della zona infiammata aumentano il flusso ematico e lo rallentano fino alla stasi
 - Questo permette la fuoriuscita di fluido e leucociti che si accumulano nella matrice del connettivo
- L'inflammation acuta o angioflogosi ha prevalenza di effetti vascolari
 - Non è necessariamente un fenomeno di breve durata (!)
 - E' dominata da una risposta di tipo Th2
- L'inflammation cronica o istoflogosi ha una prevalenza di effetti del tessuto per migrazione nello stesso di monociti e linfociti
 - Può seguire l'inflammation acuta od essere tale sin dal principio
 - E' dominata da una risposta Th1
- IL1 ha un ruolo centrale, è rilasciata dai fagociti mononucleati e causa febbre, perdita di appetito e sonnolenza

Riconoscimento del flogogeno

- I patogeni presentano patterns molecolari detti PAMPs, mentre le cellule self danneggiate (es. necrosi) rilasciano DAMPs (anche detti allarmine)
- Sono DAMPs proteine intracellulari come le HSP (HMGB1), composti derivati dalla frammentazione della ECM (frammenti di acido ialuronico), ATP, acido urico, eparan solfato, DNA
- Sono PAMPs l'LPS, la flagellina, gli acidi teicoici, il peptidoglicano, dsRNA, CpG non metilate
- Questi sono riconosciuti da recettori come i TLR, che innescano la via di NF κ B

Angioflogosi

- Si svolge essenzialmente in corrispondenza del microcircolo, che va a subire delle modificazioni tipiche del processo flogistico acuto
 - Brevissima vasocostrizione (10-20 secondi) di natura simpatica, che non gioca un ruolo significativo
 - Vasodilatazione provocata dall'effetto di molecole rilassanti la muscolatura liscia delle arteriole terminali
 - Iperemia attiva provocata dal rilassamento delle arteriole e dal cedimento degli sfinteri precapillari
 - Iperemia passiva indotta dal rallentamento del sangue nel microcircolo
 - * Aumenta la superficie circolatoria per cedimento degli sfinteri precapillari
 - * Aumenta la viscosità ematica per fuoriuscita della componente plasmatica che concentra la particorpuscolata rimanente
 - * Marginazione dei leucociti mediata da molecole di adesione

- Diapedesi dei leucociti mediata da chemiotassi verso citochine, chemochine, prodotti microbici e del complemento
- Formazione dell'essudato costituito da cellule sospese in un fluido
 - * E' dovuto all'aumento della pressione idrostatica a causa dell'iperemia e alla riduzione della pressione colloidale-osmotica dovuta alla fuoriuscita di proteine
 - * Determina la formazione dell'edema ed il *tumor*
- Fagocitosi dei detriti cellulari e dei microrganismi
 - * A questo segue la risoluzione o cronicizzazione del processo infiammatorio e l'innescare dei meccanismi riparativi del tessuto
- I mediatori chimici della flogosi possono essere preformati o di nuova sintesi, oppure formati da precursori inattivi (mediatori di fase fluida)
- L'istamina è importante nella vasodilatazione iniziale
 - Viene rapidamente degradata e le cellule divengono rapidamente resistenti al suo effetto
 - E' prodotta da mastociti e basofili, che la conservano in granuli e la rilasciano per degranulazione esplosiva
 - E' captata da recettori H1 e H2
 - * I recettori H1 sono espressi dalle fibrocellule della parete vascolare e ne mediano la contrazione, che allarga le giunzioni intraendoteliali
 - Segnala tramite cGMP
 - * I recettori H2 mediano effetti antiinfiammatori ma partecipano anche alla vasodilatazione
 - Sono anche presenti a livello gastrico e nel respiratorio dove stimolano la secrezione di muco
 - Segnala tramite cAMP
- La serotonina è un'altra ammina biogena con effetto simile all'istamina, sintetizzata dal triptofano
- I derivati dell'acido arachidonico sono importanti nella genesi e mantenimento della flogosi
- L'acido arachidonico è presente nelle membrane, particolarmente di macrofagi, mastociti e piastrine e viene liberato dai fosfolipidi di membrana dalla fosfolipasi A2
 - Prende una di 2 vie biosintetiche, quella delle ciclossigenasi o quella delle lipossigenasi
 - Le ciclossigenasi (COX) producono prostaglandine e trombassano A2
 - * Le prostaglandine sono vasodlatatori, aumentano la permeabilità capillare e la sensibilità al dolore
 - * Il trombassano A2 causa vasocostrizione, broncocostrizione ed aggregazione piastrinica
 - * La COX esiste in forma costitutiva ed inducibile
 - * COX1 è presente nella mucosa gastrica ed altre cellule, mentre COX2 è espressa particolarmente in caso di infiammazione
 - * Le COX sono il target dei FANS (NSAID)
 - Le lipossigenasi producono leucotrieni, che causano broncocostrizione e sono agenti chemiotattici
- Gli enzimi lisosomiali sono importanti per l'azione dei fagociti
- Le citochine sono mediatori molto precisi del processo infiammatorio
 - Le citochine Th1 comprendono molte chemochine e sono coinvolte nella cronicizzazione della flogosi
 - Le citochine Th2 agiscono su granulociti e linfociti B e presiedono alla flogosi acuta e mediata da anticorpi
 - * Sono coinvolte nella risposta allergica
 - La presenza di citochine di un tipo inibisce il rilascio del tipo opposto
 - La loro produzione è regolata principalmente da NF κ B
- L'ossido nitrico (NO) è prodotto da endotelio, astrociti, macrofagi a partire dall'arginina usando la NOS
 - Esiste una NOS costitutiva (cNOS), una inducibile (iNOS) ed una celebrale (nNOS)
 - Finge anche da neurotrasmettitore (eccitotossicità da glutammato)
 - Molti mediatori della flogosi attivano la NOS inducibile
 - Causa rilassamento della muscolatura liscia delle venule e l'inibizione dell'aggregazione piastrinica
 - E' usato dai fagociti come meccanismo di killing
- Le chinine sono peptidi coinvolti nell'indurre vasodilatazione e contrazione della muscolatura liscia
 - Derivano da precursori plasmatici detti chinogeni
 - Vengono idrolizzati dagli enzimi callicreina e plasmina, che sono presenti anch'essi nel plasma

- come precursori (zimogeni)
 - La callicreina viene attivata dalla tripsina e dal fattore di Hageman, è essa stessa chemiotattica ed attiva il fattore di Hageman e la plasmina
 - La plasmina è attivata dalla callicreina, da enzimi batterici e da attivatori del plasminogeno dei fagociti
 - * Oltre ad attivare le chinine attiva il complemento per via classica ed il fattore di Hageman
 - * Idrolizza anche la fibrina
- Il complemento si attiva sia per via classica che alternativa nel corso della flogosi ed ha attività di killing e proinfiammatoria
- Le cellule immunitarie vengono attivate da citochine come IL8 per i neutrofili e IL4 per gli eosinofili
- I mastociti sono cellule rotondeggianti residenti nel connettivo contenenti granuli di eparina ed istamina
 - Rispondono ad allergeni ed anafilatossine (C3a e C5a)
 - A seguito di stimolazione degranulano istamina in modo esplosivo
- I basofili sono gli equivalenti ematici dei mastociti
- I neutrofili si muovono attivamente e sono richiamati per primi nel focolaio flogistico, specie in presenza di batteri piogeni
 - Sono fagociti e liberano metaboliti dell'acido arachidonico ed enzimi lisosomiali
- Gli eosinofili sono attivati da citochine Th2 come IL4 in risposta ad allergeni e parassiti
 - Uccidono i parassiti con ROS ed una perforina detta proteina basica maggiore
- I monociti/macrofagi (sono detti macrofagi se nel connettivo) sono attivati da $IFN\gamma$
 - Fagocitano microrganismi, fungono da APC, producono citochine (IL1, IL6, IL8, IL12, $TNF\alpha$)
 - Partecipano alla cronicizzazione
- I natural killer sono richiamati da citochine Th1 ed uccidono cellule infette da virus e microrganismi tramite perforine e granzimi
- Le piastrine a seguito del danneggiamento vascolare in sede di flogosi producono derivato dell'acido arachidonico, perforine e ROS
- I linfociti arrivano tardivamente e sono i principali produttori di citochine
- Le plasmacellule producono anticorpi
- Le cellule endoteliali presentano recettori per citochine e rispondono in particolare al $TNF\alpha$
 - A seguito di stimolazione provocano iperemia, aumento della permeabilità capillare, esprimono selettine, favoriscono la diapedesi dei leucociti e favoriscono la coagulazione ematica
- L'extravasazione dei neutrofili è polarizzata verso la parete del vaso interessata, per espressione differenziale di molecole di adesione e chemiochine da parte delle cellule endoteliali
- I fibroblasti sono essenziali per la risoluzione della flogosi in quanto ricostituiscono la matrice connettivale
- L'essudato si forma per aumento della permeabilità capillare e della pressione idrostatica, per crollo della pressione oncotica e per diminuzione del drenaggio linfatico
 - Il passaggio di fluido verso l'interstizio è definita edema infiammatorio
 - Ha un pH acido per presenza di lattato
 - La componente liquida deriva dal plasma e contiene proteine plasmatiche e sostanze liberate dalle cellule lese come acidi nucleici e fosfolipidi, e mucopolisaccaridi della matrice (acido ialuronico)
 - La parte corpuscolata comprende polimorfonucleati
 - Il contenuto proteico è inferiore a quello plasmatico (3-4% contro il 7.5-8%)
- Il trasudato è invece un edema che si forma in assenza di flogosi per variazioni pressorie (vedi cap 19)
 - Ha un contenuto proteico inferiore a quello dell'essudato
- Per distinguere essudato e trasudato se ne fa cadere una goccia in un cilindro contenente qualche goccia di soluzione di acido acetico
 - Nell'essudato i complessi proteine-mucopolisaccaridi precipitano e formano una nube simile al fumo di sigaretta
 - Nel trasudato questi complessi non sono presenti e la nube non si forma
- La flogosi acuta si distingue in varie forme, caratterizzate da un essudato peculiare
 - Si ricorda la flogosi sierosa, fibrosa (con extravaso del fibrinogeno), catarrale, purulenta, emorragica (rottura della parete capillare), necrotica ed allergica (con prevalenza di eosinofili)
- La flogosi acuta può produrre uno di questi 3 esiti

- La necrosi causata dagli enzimi lisosomiali dei leucociti, che danneggiano anche le cellule self
 - * Si può formare un essudato purulento detto ascesso, che necessita di essere svuotato per incisione
 - * Se il pus trova spontaneamente un'apertura verso l'esterno si produce una fistola
- La cronicizzazione, quando la flogosi non riesce ad eliminare l'agente flogogeno
- La guarigione, con riassorbimento dell'essudato e apoptosi dei leucociti rimanenti dopo la fagocitosi di agente flogogeno e detriti cellulari
- L'epatizzazione è una raccolta di essudato negli alveoli polmonari che impedisce la penetrazione dell'aria
 - Alla percussione il suono è ottuso
 - E' così chiamata perché il polmone assume un aspetto simile a quello del fegato, per aumento della cellularità
 - Inizialmente si ha epatizzazione rossa, con essudato emorragico
 - Segue l'epatizzazione grigia a causa della compressione dei vasi dell'interstizio, che diminuisce l'irrorazione ematica e rende visibili per trasparenza i depositi carboniosi
 - In via di risoluzione si ha epatizzazione gialla per la presenza di leucociti che compiono un processo di lipofanerosi (degenerazione grassa)
- La polmonite è una condizione infiammatoria acuta degli alveoli polmonari
 - Può essere di origine virale o batterica
 - E' spesso causata da batteri che sono normalmente presenti nel sano (* Streptococcus pneumoniae*)
 - Se questi batteri raggiungono gli alveoli, questi si localizzano nell'interstizio tra le cellule e negli alveoli stessi
 - Vengono richiamati neutrofili che fagocitano ed uccidono i batteri, e rilasciano citochine infiammatorie
 - L'essudato che si forma si accumula negli alveoli ed impedisce la respirazione (epatizzazione)

Fagocitosi

- I fagociti possono essere professionali (neutrofili, eosinofili, macrofagi) o facoltativi (fibroblasti, mastociti, cellule endoteliali e altre)
- Si forma un fagosoma per emissione di pseudopodi che poi diviene fagolisosoma per fusione con un lisosoma
- I residui digestivi vengono spesso esocitati
- Il killing è digestivo e mediato da NO e ROS
- Alcuni microrganismi riescono a sopravvivere e raggiungono il citoplasma dei fagociti
- I materiali da fagocitare possono essere opsonizzati da immunoglobuline e complemento

Istoflogosi

- La flogosi cronica si può instaurare per cronicizzazione dell'angioflogosi, per resistenza alla fagocitosi del patogeno o per produzione preferenziale di citochine Th1
- Nella cronicizzazione del processo acuto si ha una riduzione dei fenomeni vascolari e di essudato simile alla guarigione
- I polimorfonucleati vengono sostituiti da macrofagi, linfociti, plasmacellule e NK
 - Si dispongono attorno al vaso come un manicotto, inducendone la compressione
- Si instaura uno stato di sofferenza tissutale dovuto al ridotto apporto ematico ed alla presenza dell'infiltrato
- I fibroblasti spesso sono stimolati a proliferare formando un eccesso connettivale detto fibrosi o sclerosi
- La flogosi cronica può essere granulomatosa o non granulomatosa
- In tutti i casi si osserva aumento dei linfociti e monociti ematici (infiltrato linfomonocitario) dovuto al rilascio di IL3 e GM-CSF da parte dei CD4+
- Nel quadro non granulomatoso l'infiltrato è dominato da linfociti e plasmacellule, in modo indipendente dal tipo di agente flogistico
 - Per questo erano dette aspecifiche
- Nel caso granulomatoso microrganismi o materiale anche non organico sopravvive alla fagocitosi

- In una malattia ereditaria la granulomatosi è cronica per difetto dei leucociti, che sono incapaci di uccidere
- L'infiltrato è dominato da macrofagi e forma strutture concentriche di forma sferica, dette granuli
- Il centro di un granulo contiene una cellula gigante multinucleata formata dalla fusione di macrofagi, circondata da macrofagi detti epiteliodi, a loro volta circondati da CD4+ e fibroblasti
- La struttura del granuloma è peculiare per ciascun agente flogogeno
 - * Per questo, le infiammazioni granulomatoze sono anche dette specifiche
- I granulomi non sono vascolarizzati e quindi vanno incontro a necrosi
- Un corpo estraneo al di sotto dello strato proliferativo della cute viene circoscritto in un granuloma
 - Si formano quando il corpo estraneo penetra al di sotto dello strato proliferativo dell'epidermide
 - I granulomi da corpo estraneo hanno un ricambio delle cellule che li costituiscono molto lento
 - Sono provocati da materiale vegetale, animale o minerale, o sintetico, poco solubile ed indigeribile
 - La penetrazione nell'organismo è transcutanea o inalatoria
 - Esempi di corpi estranei sono schegge di legno, spine, aculei, schegge di proiettili, fibre tessili, talco, olio, paraffina, silicone, carbone (tatuaggi)
 - Non si risolvono spontaneamente
 - Sono formati da una cellula gigante con nuclei distribuiti irregolarmente circondata da cellule epiteliodi e linfociti, plasmacellule e fibroblasti
 - Granulomi inalatori sono dovuti a carbone, silice, asbesto, berillio
 - * La malattia che causano è detta pneumoconiosi
- I granulomi immunologici o da ipersensibilità sono ad elevato tasso di ricambio cellulare
 - Ne sono esempi il granuloma tubercolare, della sifilide e della lebbra
- Il granuloma tubercolare o tubercolo si forma principalmente nel polmone ma anche in altri organi in cui *Mycobacterium tuberculosis* ha indotto un'inflammatione cronica
 - Va facilmente incontro a necrosi, detta caseosa perché ricorda macroscopicamente il formaggio grattugiato
 - E' costituito da una cellula gigante di Langhans circondata da cellule epiteliodi circondate da linfociti e fibroblasti
 - La cellula di Langhans spesso contiene micobatteri
 - Quando vanno in necrosi tubercoli vicini si formano delle caverne, frequenti nei polmoni
 - Il materiale necrotico può essere espulso all'esterno con la tosse, fenomeno detto emottisi
 - La guarigione avviene per cicatrizzazione con deposizione di sali di calcio
- La tubercolosi è solitamente asintomatica ma nel 10% dei casi può essere letale
 - I sintomi classici sono tosse cronica, sputum contenente sangue, febbre e perdita di peso
 - Si tratta con antibiotici, ma vi sono molti casi di resistenza
 - Il micobatterio viene fagocitato dai macrofagi alveolari (cellule della polvere) e si replica nei loro endosomi, essendo resistente alla fagocitosi
 - Il macrofago muore e viene fagocitato da un altro macrofago, formando la cellula polinucleata centrale del granuloma tubercolare
 - Il granuloma si trova nel lume alveolare

Manifestazioni sistemiche

- Sono tutte mediate dalle citochine rilasciate nel processo flogistico
- La leucocitosi consiste nell'aumento numerico dei leucociti ematici
 - L'aumento dei monociti è tipico della flogosi cronica, mentre i neutrofili sono tipici di quella acuta
 - In casi gravi si possono osservare anche leucociti immaturi in circolo, ed in casi estremi carenza di neutrofili dovuta ad esaurimento del midollo osseo
 - In flogosi allergiche e parassitarie si ha aumento degli eosinofili
- La febbre consiste in un'alterazione funzionale reversibile del setpoint dei neuroni ipotalamici causata da citochine
 - Esperimenti sul coniglio hanno dimostrato che l'LPS è il costituente microbico più efficace nell'indurre febbre
 - * Tra il momento di inoculazione del l'LPS e il rialzo termico vi è un periodo di latenza

- * La febbre non avviene in animali leucopenici perché irradiati
- * L'inoculazione di sangue di un coniglio febbricitante nel sano induce febbre istantaneamente, senza periodo di latenza
- I composti pirogeni possono essere esogeni o endogeni
 - * Sono pirogeni esogeni le endotossine e altri costituenti batterici
 - * I pirogeni endogeni sono le citochine, principalmente IL1, TNF, IFN, IL6, IL2, IL8
- Le citochine passano la BBB tramite l'area cribrosa che circonda l'ipotalamo preottico
 - * Stimolano anche le stesse cellule endoteliali della BBB a secernere citochine nel CSF
- Gli antipiretici sono farmaci che bloccano la COX impedendo la sintesi della prostaglandina E2 (PGE₂)
 - * Questo è possibile perché i neuroni ipotalamici non sono sensibili direttamente alle citochine, ma alla PGE₂ prodotta dalle cellule circostanti in risposta alle citochine
- Le PGE₂ interagiscono con recettori di membrana dei neuroni ipotalamici, portando alla sintesi di cAMP, che ha effetto inibitorio sui neuroni stessi
- La febbre inizia con una fase prodromica di rialzo termico in cui si ha una sensazione di freddo, la fase del fastigio in cui si ha temperatura costante e la defervescenza, caratterizzata dalla sensazione di caldo
 - * La defervescenza può essere brusca (per lisi) o graduale (per crisi)
- Alcune alterazioni metaboliche sono tipiche della febbre
 - * Durante la febbre aumentano tutti i processi ossidativi, ed il metabolismo basale si alza del 4% con una febbre a 39°C
 - * Inizialmente si ha consumo dei carboidrati con iperglicemia, seguita in casi di lunga durata da uso degli acidi grassi con chetonemia ed acidosi
 - * Le proteine endogene vengono metabolizzate, causando perdita di peso per diminuzione della massa muscolare
 - * Eliminazione eccessiva di azoto e creatinina nelle urine
 - * Diminuisce la produzione di urina per la marcata sudorazione
- A livello del cardiocircolatorio si ha tachicardia continua (+8 bpm per grado di febbre)
- A livello respiratorio si ha polipnea dovuta sia a stimolo centrale che all'acidosi
- Si ha anoressia ed eventualmente nausea e vomito
- A livelli molto elevati si osservano alterazioni del CNS come il delirio
- Vengono rilasciate proteine di fase acuta da parte degli epatociti
 - Il loro rilascio è stimolato da IL1, TNF α ed IL6
 - Alcune sono di nuova sintesi, altre solo rilasciate
 - Le principali sono proteine del complemento, proteina C reattiva, proteina A amiloide, antichimotripsina, antitripsina, fibrinogeno e aptoglobine

Processo riparativo

- La flogosi lascia dietro di sé aree necrotiche che formano cavità ricche di detriti ed eventualmente sangue coagulato
- Le cellule, in relazione alle loro capacità proliferative sono distinte in
 - Cellule labili, che sono fisiologicamente sostituite in modo periodico come quelle dell'epidermide ed ematiche
 - Cellule stabili, che normalmente non si dividono ma possono farlo in caso di danneggiamento del tessuto, come gli epatociti ed i parenchimi di varie ghiandole
 - Cellule perenni, che non si possono mai dividere e quindi una perdita a loro carico è permanente, come neuroni e cellule muscolari
 - * In realtà a volte sembra le cellule perenni possano dividersi