

Patologia molecolare

Saul Pierotti

May 8, 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

- Cause intrinseche di malattia
- Patologia Genetica
 - Analisi genica strumentale nella diagnosi delle malattie umane.
 - Modelli sperimentali di malattie genetiche.
 - Malattie monogeniche autosomiche ed eterocromosomiche. Eterogeneità genetica, eterogeneità allelica, interazione tra i geni ed i loro prodotti, interazioni gene-ambiente, mutazioni dinamiche e somatiche, modificazioni epigenetiche.
 - Mutazioni del DNA e meccanismi di riparazione.
 - Mutazioni del DNA mitocondriale.
 - Suscettibilità genetica alle malattie nell'uomo. Concetto di penetranza.
 - Patologia del sangue da difetto genetico: Talassemie, Sferocitosi, Falcemia, Emofilia.
 - Distrofia muscolare.
 - Alterazioni cromosomiche. Alterazioni numeriche e strutturali dei cromosomi: Sindrome di Down, sindrome di Turner e sindrome di Klinefelter.
- Cause estrinseche di malattia
 - Agenti fisici. Radiazioni non ionizzanti e ionizzanti. Basse e alte temperature: congelamenti ed ustioni. Energia elettrica ed elettromagnetica.
 - Agenti chimici e ambientali. Inquinamento ambientale. Sostanze stupefacenti.
 - Cause alimentari. Vitamine A,D,E,K, gruppo B e C.
 - Radicali liberi. Stress ossidativo.
 - Embriopatia e fetopatie di natura fisica, infettiva, endocrina e tossica
- Patologia Cellulare
 - La cellula: cenni sulla struttura e principali funzioni. Ciclo cellulare, fasi e proteine regolatrici del ciclo. Recettori di membrana, pathways principali del segnale mitogenico.
 - Lesioni elementari della cellula. Patologia del nucleo, del mitocondrio, del reticolo endoplasmatico, del lisosoma, del citoscheletro, dei perossisomi, dell'apparato di Golgi e della membrana cellulare.
 -
 - Processi regressivi
 - Atrofie fisiologiche e patologiche.
 - Processi regressivi intracellulari. Degenerazione vacuolare, idropica e rigonfiamento torbido. Degenerazione ialina e mucosa. Steatosi.
 - Processi regressivi extracellulari. Amiloidosi. Degenerazione ialina, fibrinoide e mucosa. Patologia

- dei componenti della matrice extracellulare, fibrosi, cirrosi, sclerosi.
- Morte cellulare. Necrosi. Vari tipi di necrosi. Gangrene. Gli esiti del processo necrotico. Autolisi post-mortale. Apoptosi. Eventi molecolari della morte apoptotica.
- Invecchiamento. Teorie della senescenza. La senescenza in cellule intermitotiche e post-mitotiche. Analisi della senescenza a livello molecolare. Invecchiamento dell'organismo, cellulare e subcellulare. Patologia dell'invecchiamento.
- Concetto di Immunopatologia e malattia Autoimmune
- Processi progressivi
 - Ipertrofia ed iperplasia fisiologiche e patologiche. Il processo rigenerativo delle cellule labili, stabili e perenni. La rigenerazione epatica. La ricostituzione.
- Oncologia
 - Classificazione dei tumori. Caratteristiche della cellula normale e trasformata. Metaplasia. Displasia. Anaplasia. Tumori benigni e maligni. Classificazione istogenica ed elementi di morfologia dei tumori umani benigni e maligni. Carcinoma in situ.
 - Elementi di epidemiologia dei tumori. Cancerogenesi: chimica, fisica (radiazioni ultraviolette, radiazioni ionizzanti), virale, da cause ambientali.
 - Co-cancerogenesi, meccanismi della trasformazione.
 - Basi molecolari della trasformazione cellulare. Meccanismi patogenetici. Concetto di oncogene ed oncosoppressore. Controllo della replicazione del DNA. Le mutazioni. Neoplasie a carattere familiare ereditario. Cariotipo ed alterazioni cromosomiche nei tumori.
 - Ruolo del controllo dell'apoptosi nei tumori.
 - Patologia molecolare della riparazione del DNA. Patologia del mismatch repair. Sindromi di Lynch e carcinoma colon-rettale ereditario. Patologia dello excision repair. Xeroderma pigmentosum e atassia teleangectasica.
 - Patologia della trascrizione e traduzione.
 - Angiogenesi tumorale.
 - Concetto di invasività tumorale. Metastatizzazione e stadiazione. Meccanismi molecolari alla base del fenomeno delle metastasi. Tumori primitivi e metastatici. Vie di metastatizzazione.
- Infiammazione
 - Caratteri generali. Definizione di infiammazione. Meccanismi di riconoscimento di un patogeno. Caratteri distintivi tra flogosi acute e croniche.
 - Flogosi acuta essudativa (Angioflogosi). Le fasi. I mediatori plasmatici e tissutali dell'infiammazione. L'essudazione: i diversi tipi di essudato. Le proteine della fase acuta. Le cellule della infiammazione acuta. La diapedesi, la chemiotassi e la fagocitosi. I diversi tipi di infiammazione acuta: sierosa, siero-fibrinosa, fibrinosa, catarrale, purulenta, emorragica, necrotico-emorragica e allergica.
 - Flogosi cronica (Istoflogosi). Le cellule della infiammazione cronica.
 - Le infiammazioni croniche granulomatose e interstiziali. Struttura dei granulomi: tubercoloma, sifiloma, nodulo reumatico, leproma, granuloma di origine virale, granuloma da corpo estraneo.
 - Esiti dei processi infiammatori.
 - I processi riparativi ed il tessuto di granulazione.

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
- Gli integratori alimentari sono inutili e non vi è una carenza sottostante carenza
 - Non si deve abusare di antiossidanti poichè 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
- 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
- La polimerasi compie errori con una frequenza di 10^{-5} , ma con il mismatch repair arriva ad un tasso di soli 10^{-9}
- 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 metamerizzazione, 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

Da approfondire

- Syntetic letality
- Cerca il lavoro americano su integratori
 - Sono state trovate piccole quantità di sildenafil per l'uomo e antidepressivi per le donne negli integratori alimentari

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 causa 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

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 clonare 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

Alcuni esempi di malattie a base genetica

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 poichè 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

Emoglobinopatie

- Sono patologie dovute ad alterazioni dei geni codificanti per le catene globiniche
- Sono frequenti anche alterazioni di tipo quantitativo

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

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

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

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

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 calloso è più resistente agli insulti termici di una porzione epiteliale più sottile, come una mucosa
- Il calore umido è più dannoso perchè 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 fittone
 - 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, poichè 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 sopraffare 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 glutazione, 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 intellettivo e motorio

Alluminio

- E' presente nei deodoranti a lunga permanenza
- Questi deodoranti legano fortemente l'epidermide e durano circa 15 gg, 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 perchè 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'alcool 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 di morfina
- 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 lipidi adiposi
 - 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 perchè 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, poichè 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

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
- 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 p201 sez. 10.3

Infiammazione