

Patologia molecolare

Saul Pierotti

March 23, 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

Note sparse

- La vita media aumenta di circa 3 mesi ogni anno, anche se ora sta rallentando
- Gli integratori alimentari sono inutili e non vi è una carenza sottostante carenza
- L'epigenetica influenza pesantemente il fenotipo umano
- Homo sapiens è partito dal Camerun (Y ancestrale), mentre neanderthal da più su
- La terapia può e dovrebbe essere differenziata 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 SNPs su una proteina apre una tasca sulla stessa che permette ad HPV di inibirla, scatenando la tumorigenesi

Da approfondire

- Syntetic letality
- Cerca il lavoro americano su integratori

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
- 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 I

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 cocchi 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

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 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
 - 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

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

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

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
 - Categorie professionali particolarmente esposte al sole sono soggette a melanomi ed epitelomi nelle zone esposte
 - 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

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
- 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

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^{2-} , 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

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

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

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
- 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