

Appunti Patologia Molecolare

Saul Pierotti

April 8, 2019

Lex.1

Lex.2

Lex.3

Lex.4

Lex.5

Lex.6

Lex.7

Lex.8

Lex.9

- 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

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
 - Glutathione e plifenoli sono detti scavengers
- Danneggiano anche la matrice extracellulare, ad esempio il collagene
 - Negli anziani è molto più facile creare danni alla pelle, poichè 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
- Dopo una certa età la qualità della vita peggiora in maniera drammatica

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 dovuto all'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
- I chemioterapici danneggiano soprattutto le cellule in divisione, ma non solo

Chemioterapia

- + Anche il CNS è soggetto a questi danni, e si sviluppa il cosiddetto *chemiobrain*
- + Si hanno problemi al sistema immunitario, perdita di capelli

Attività fisica

- 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

Degenerazione

- Non implica necessariamente morte tissutale
- E' una deviazione metabolica tissutale accompagnata da accumulo di sostanze non normalmente presenti in tali quantità
- Distinguiamo degenerazioni epitaliali e connettivali
- Ai fini dell'esame consideriamo solo la degenerazione grassa e amiloide
- Le cellule possono subire danni lievi, subletali o letali
- Modificazioni biochimiche nelle cellule danneggiate
 - Ingresso di Na^+ e fuoriuscita di K^+
 - * Il Na^+ è più grande del K^+ e porta con sé più acqua
 - Aumenta la glicolisi anaerobia con accumulo di piruvato e lattato
 - * L'efficienza del sistema anaerobio è 1/16 di quello aerobico
 - * Diminuisce il pH intracellulare
 - Aumento del Ca^{++} e attivazione delle proteasi Ca^{++} dipendenti
 - * Questo è il punto di non ritorno
 - Si innescano meccanismi di autofagia

Steatosi

- Fenomeno patologico di accumulo di lipidi in cellule che normalmente non accumulano grandi quantità di lipidi
- Può essere dovuta ad alcool o iperalimentazione
- Avviene tipicamente nel fegato
- Frequentemente si accumulano trigliceridi

- 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
- Può essere causata da aumentato apporto lipidico
 - Con la dieta o per mobilizzazione dei depositi
- Per aumento della sintesi endogena
 - Dovuto ad etanolo o carenza di acidi grassi poliinsaturi
- Per diminuito smaltimento
 - Dovuto a blocco della sintesi delle lipoproteine
- Il colesterolo è per lo più endogeno
 - Il 30% è alimentare, il resto 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 risposta ad acidi grassi è mediata dai recettori PPAR e dalle sirtuine
- I prodotti tossici sono rilevati da AHR
- Osservo iperinsulinemia
- La steatosi evolve in steato epatite e poi in cirrosi
- La cirrosi è irreversibile e può essere causata anche da iperalimentazione ed epatite C
- L'acetaldeide danneggia il citoscheletro e aumenta la quota di NADH, portando a sintesi lipidica
 - Aumenta la quota di AcCoA
 - Riduce la sintesi proteica
 - Aumentano i ROS
- E' possibile togliere l'80% del fegato di un topo
 - Ho tanta riserva funzionale

Autofagia

- L'autofagia permette di rimuovere i componenti cellulari danneggiati
- Si attiva particolarmente in periodi di digiuno
- Sembra un meccanismo simile all'endospori 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

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

Lex.10

- 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 (?)

- Le cellule staminali fanno divisione asimmetrica
- La morte cellulare può avvenire per necrosi o apoptosi

Necrosi

- E' un processo di tipo infiammatorio
- Varie alterazioni cellulari
- Il nucleo diventa picnotico, cariolisi e cariolessi
- La cromatina si condensa
- Si blocca la sintesi di ATP
- Si rilascia calcio, e questo attiva vari enzimi responsabili di meccanismi di necrosi
- Si rompono i lisosomi
- E' reversibile fino al punto di non ritorno
- Ischemia
 - Blocco della fosforilazione ossidativa, che blocca quindi la produzione di ATP
 - Senza ATP si blocca la NaK ATPase
 - Crolla il gradiente Na, che spinge il gradiente Ca
 - Aumenta il Ca intracellulare
 - Si fa glicolisi anaerobica ma questo abbassa il pH
 - Si blocca la sintesi proteica
 - DNA damage
- L'infarto è più grave nel giovane
 - 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
- Necrosi gangrenosa
 - Clostridi
- Ascesso
- Ulcerazione 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+ Necrosi gangrenosa
 - Clostridi
- Ascesso
- Ulcerazione
- Ferite che non si rimarginano
 - Infette, con i batteri che sottraggono nutrimento
- Il fegato che ricresce fa ricostituzione, non rigenerazione perchè la struttura macroscopica è diversa
- La coda della lucertola che ricresce è vera rigenerazione

Apoptosi

- Disgregazione in corpi apoptotici che sono poi catturati da leucociti
- Non è infiammatoria
- Sembra che il leucocita comunque riceva segnali quando fagocita i corpi apoptici
- Definirla programmata è un po' impreciso, può essere tale ma anche no, ad esempio a seguito di un danno
- Avviene per definire la struttura di organi
- Avviene nei linfociti anti self nel timo
- Per deprivazione di fattori di crescita
 - Avviene anche in patologie neurodegenerative
- Valutare apoptosi

- Tecnica Tunnel
- Ladder in elettroforesi
- Caspasi 3 clivata
 - * E' la caspasi esecutrice che taglia il DNA
- Sia via intrinseca che estrinseca convergono su casp3
- Estrinseca con recettore DD
 - Recettori per TNF e FASL
- Radiazioni, tossine, ROS causano danno al DNA
 - si attiva p53
 - p53 può attivare direttamente casp3
 - può indurre rilascio di citocromo c dai mitocondri
- Le cellule che non fanno apoptosi (cristallino) fanno senescenza, ossia entrano in G0
- TNF induce anche infiammazione, dipende dal signaling
- CitC lega Apaf che attiva la caspasi 9
- La caspasi 3 viene regolata (!)
 - Le proteine PARP inibiscono apoptosi e stimolano repair
 - Si prova ad inibire PARP a scopo farmacologico per i tumori, per indurre apoptosi
 - * E' sintetic letality
 - * Rivoluziona tumore a mammella e ovaio, per indurre apoptosi
- Proteine antiapoptotiche mitocondriali Bcl2, BclXL
- Bax, Bak e Puma sono trascritte da p53
- Non posso spingere troppo l'apoptosi perchè senno danneggio le cellule sane
- Etoposide
- Cancro secondario alla chemioterapia
- Iperplasia, ipertrofia, ipotrofia
- Non si possono fare più di 2 cesarei perchè la cicatrice si potrebbe strappare, non fa iperplasia come il resto dell'utero
- Si è scoperto che alcuni neuroni hanno capacità replicativa
- Cellule che non si replicano
 - Adipociti, cristallino, sertoli, neuroni
- il limite dell'ipertrofia è dato dall'angiogenesi

Lex.11

- Indicazioni per esame
 - Chiede sindrome di Down, Turner, Klinefelter
 - Come muore una persona di cancro
 - * Le metastasi compromettono funzioni fisiologiche
- Uso di molecole che attivano il sistema immunitario per combattere un tumore
- Differenze tra neoplasie benigne e maligne
 - Principalmente invasività e metastasi
- Un tumore benigno è il lipoma
- L'invasività è la capacità di infiltrare il tessuto sano
 - Il tumore danneggia fisicamente il tessuto
- Velocità di crescita
 - Non necessariamente un tumore benigno cresce più lentamente di uno maligno, e spesso non è così
- Inizio del 900 il cancro più frequente era allo stomaco
 - Poi con il frigorifero è sceso molto
 - A norcia ancora hanno alta incidenza per l'uso di nitriti
 - Forse H. pilori causa infiammazione cronica, causando cancro
 - * La sua eradicazione potrebbe essere concausa della diminuzione di questo cancro
- Dagli anni 50 ha iniziato a salire il cancro alle vie respiratorie per il fumo
 - Dagli anni 90 ha iniziato a scendere per minor uso del fumo

- Sangue occulto nelle feci
 - Se positivo quasi sempre vero!
- Pancreas 6 mesi-1 anno di sopravvivenza
- Utero in discesa per uso di preservativi (dovuto HPV)
 - Anche per PAP test
 - In futuro per vaccinazione
- I tumori più frequenti sono breast e prostata, ma raramente fatali
- Mappa dei nei gratuita melanoma day
- Neoplasia
 - Un parenchima, che da il nome al tumore
 - Uno stroma
- Un tumore benigno prende il suffisso -oma
 - L'eccezione è melanoma, che è maligno
- I tumori epiteliali sono più frequenti di quelli mesenchimali
 - Contatto con l'esterno
- I tumori mesenchimali maligni hanno il suffisso -sarcoma
- I tumori maligni epiteliali hanno il suffisso -carcinoma
- 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 (!)
 - Aumento della proliferazione
 - Diminuzione della stabilità genomica
- Spesso un tumore ha più cloni distinti mutati da un clone originale unico
 - E' eterogeneo
- Se ho già un allele mutato dallo zigote, basta un danno solo a causare mancanza del gene
 - Tumori precoci familiari